



Universidad Zaragoza

Departamento de Microbiología, Medicina Preventiva y Salud Pública

ESCLEROSIS MÚLTIPLE

Reporte de Un Caso Clínico y Revisión
Bibliográfica



2014/2015

José António Silva Santos

TUTOR: PROF. DOCTOR LUIS LARRAD MUR

Zaragoza, Junio de 2015

Agradecimientos:

Agradezco a la “Universidade de São Paulo”, en la persona del Prof. Dr. José António Livramento, por la disponibilidad que demostró y por la amable entrega del caso clínico aquí expuesto;

A la “Universität zu Köln”, en la persona del Prof. Dr. Roland Goldbrunner, por me haber orientado en la busca de los artículos para este trabajo en la “Deutsche Zentral Bibliothek für Medizin”;

Al Prof. Dr. Luís Larrad Mur, por la orientación y ayuda en la concretización de este trabajo;

A mi familia, por el apoyo incondicional que me ha proporcionado;

A Luis por la paciencia y amistad en todos los momentos.

Índice

Resumen/Abstract.....	pág. 3
Introducción.....	pág. 4
Metodología.....	pág. 5
Manifestaciones y Signos Clínicos.....	pág. 6
Tipos de la Enfermedad.....	pág. 7
Fisiopatología.....	pág. 8
- Introducción.....	pág. 8
- El Privilegio Inmunológico del SNC.....	pág. 10
- La Cascada Inflamatoria de la Esclerosis Múltiple.....	pág. 13
- Respuesta Inmune Innata.....	pág. 16
- Respuesta Inmunológica Adaptativa.....	pág. 17
- Mediadores Inflamatorios.....	pág. 20
- Final de la respuesta Inmunológica.....	pág. 20
- La Naturaleza de la Respuesta Inflamatoria.....	pág. 21
- Mecanismos inmunológicos del daño del tejido en las lesiones de EM.....	pág. 22
- ¿Qué lleva a la inflamación en la Esclerosis Múltiple?.....	pág. 25
Factores de Riesgo.....	pág. 26
- Infección.....	pág. 27
Cuadro Clínico.....	pág. 33
Diagnóstico.....	pág. 35
Evaluación Clínica.....	pág. 38
Tratamiento.....	pág. 39
- Tratamiento Inmunsupresor en la EM.....	pág. 43
- Terapias Inmunomoduladoras.....	pág. 45
- Terapias Alternativas.....	pág. 47
Pronóstico de la Enfermedad.....	pág. 48
Caso Clínico.....	pág. 49
- Conclusiones.....	pág. 51
Referencias Bibliográficas.....	pág. 53

Esclerosis Múltiple

Reporte de Un Caso Clínico y Revisión Bibliográfica

Resumen:

La Esclerosis Múltiple (EM), es una enfermedad desmielinizante crónica y progresiva que afecta al Sistema Nervioso Central (SNC) produciendo gran variedad de signos y síntomas neurológicos. Es una enfermedad que afecta principalmente a adultos jóvenes y produce una importante limitación de la actividad laboral y en el ámbito social de los pacientes afectos. En todo el Mundo se estima que existan más de 2,5 millones de personas afectadas. Asimismo representa un gran impacto en la calidad de vida, por lo que el conocimiento de su etiopatogenia y los posibles abordajes terapéuticos es de gran trascendencia. Las características clínicas son bien conocidas, pero su etiología constituye todavía el aspecto principal de exhaustivos estudios. No existe examen de laboratorio aislado que compruebe la enfermedad. El desarrollo, especialmente de los exámenes de imagen, elevó el papel de los exámenes subsidiarios. Los factores inmunológicos y genéticos, la influencia ambiental, y en definitiva de los factores que pueden contribuir directa o indirectamente en la evolución de la enfermedad, han sido objeto de pesquisas y estudios multicentricos en diversos países, existiendo todavía muchas preguntas sin respuesta, especialmente en relación a los mecanismos autoinmunitarios de la enfermedad. El diagnóstico de la enfermedad es esencialmente clínico, y se apoya en la demostración de diseminación temporal y espacial, para la cual es esencial la resonancia magnética. En la actualidad existen múltiples estrategias terapéuticas, como el tratamiento con fármacos modificadores de la enfermedad, con objetivo no curativo que logran disminuir de manera importante la cantidad de brotes. Esta revisión tiene como objetivo recoger y sintetizar la evidencia disponible sobre esta enfermedad con fines didácticos, dirigida tanto a profesionales como a estudiantes que no estén familiarizados con esta patología.

Abstract:

The multiple sclerosis is a chronic and progressive disease, demyelinating, that affects the Central Nervous System taking the multiple signs and neurologic symptoms in a complex and many times disabling way, attacking mainly young adults. For being capable of compromising the professional and social performance of the ones that have it, it represents a great impact in the daily quality of life, making important the knowledge of the disease, its implications and therapeutic approach. The diagnosis is based on clinical symptoms and is supported by the evidence of MRI lesions disseminated in time and space, multiple treatments are currently incapable of curing the disease but they are able to suppress outbreaks in great measure. This review was made with the mere objective to demonstrate the general spectrum of this wide illness with the idea that it is helpful to physicians and students who are not familiar with the disease.

Key words: “Multiple Sclerosis”, “treatment Multiple sclerosis”, “Evaluation Multiple sclerosis”, “Multiple Sclerosis Physiopathology”

Introducción

La esclerosis múltiple es una enfermedad inflamatoria crónica, desmielinizante y autoinmune, caracterizada por la producción de autoanticorpos contra los componentes de la mielina. La Esclerosis Múltiple se diferencia de las demás enfermedades neurodegenerativas por generalmente afectar a individuos adultos jóvenes (20 a 30 años), siendo dos veces más frecuente en mujeres. Constituye la principal causa de discapacidad neurológica no traumática entre los adultos jóvenes (Pedrosa, R. et al., 2010). Se estima que aproximadamente entre 300 a 350 mil personas son portadoras de Esclerosis Múltiple en los Estados Unidos y más de 2,5 millones de personas son afectadas en todo el Mundo (Ruiz García D, Solar Salaberry LA, 2006). Aproximadamente, 10 años después del inicio de los síntomas, 50% de los enfermos podrán estar inaptos para realizar sus actividades profesionales e incluso las domésticas (Pedrosa R. et al., 2010).

La Esclerosis Múltiple se caracteriza por el aparecimiento de lesiones dispersas en la sustancia blanca del Sistema Nervioso Central, visualizadas en el examen de imagen de Resonancia Magnética. Además de destruir la mielina, ocurren también daños a nivel de los axones y presencia de cicatrices gliales, juntamente con la presencia de un infiltrado inflamatorio compuesto principalmente de linfocitos y macrófagos (Herndon R., 2003).

Las manifestaciones clínicas de la enfermedad son atribuidas al aparecimiento de esas lesiones durante los brotes, principalmente en la fase inicial de la enfermedad. Los síntomas más comunes son: comprometimiento de la visión debido a la inflamación del nervio óptico (neuritis óptica), incapacidades relacionadas con el movimiento, disturbios cognitivos y de memoria, déficits sensitivos, todo manifestaciones heterogéneas, hecho ese que dificulta un diagnóstico definitivo.

La Esclerosis Múltiple puede estar presente en distintas formas clínicas como la recurrente/remitente, primaria progresiva, secundaria progresiva y la forma benigna. La esclerosis múltiple recurrente/remitente tiene como característica la ocurrencia de surtos con recuperación total o parcial de los síntomas. Aproximadamente 70% de los pacientes presentan la forma recurrente/remitente (Tremlett H, Zhao Y, Rieckmann P, et al., 2010).

En la forma primaria progresiva, se observa una progresión desde el inicio de la enfermedad. La mayoría de los pacientes con esta forma clínica son refractarios al tratamiento convencional y por eso son más limitados en relación con la calidad de vida. La esclerosis múltiple primaria progresiva es la forma que más se distingue de las demás, es la responsable por 10 a 15% de los casos de Esclerosis Múltiple. Su diagnóstico es más complicado, pues no presenta criterios clásicos de diseminación de las lesiones (Pedrosa, R. et al., 2010).

La forma secundaria progresiva se caracteriza por la progresión pos un periodo de brotes. Esta forma es considerada más grave porque se constata un deterioro continuo de las funciones neurológicas, independientes de los brotes. Esta forma constituyó alrededor del 15% al 20% de todas las formas de Esclerosis Múltiple en un dado momento (Courtney AM et al., 2009).

La forma benigna no presenta brotes, es lentamente progresiva y menos frecuente. El individuo puede vivir hasta 15 años sin manifestar síntomas, incluso después del diagnóstico. El abordaje del enfermo con este diagnóstico debe de ser cauteloso pues existen casos documentados de recidivas graves después de 25 años de la enfermedad “benigna” (O’Connor, P., 2002).

El tratamiento para la Esclerosis Múltiple es realizado con uso de agentes inmunosupresores (corticoides) e inmunomoduladores (uso de interferons-β) que actúan disminuyendo las citoquinas proinflamatorias y aumentando las antiinflamatorias. Así es esencial el uso adecuado de la terapia medicamentosa para el control de los surtos y progresión de la enfermedad (Frohman EM., 2007).

Metodología

Se trata de una revisión de la literatura con el estudio de un caso clínico sobre la esclerosis múltiple. Esta revisión comprende artículos científicos, libros y revistas buscados en la biblioteca de la “Universidade de São Paulo”, “Deutsche Zentral Bibliothek für Medizin” (Colonia) y en las bibliotecas virtuales como Scielo, Medline, Pubmed y Cochrane. La búsqueda de los artículos en bibliotecas virtuales fue limitada entre los años 2004 a 2015, en el idioma portugués, alemán, inglés y español. De los resultados buscados, fueron encontrados 4765 artículos entre los años seleccionados, de los cuales se seleccionaron 25. Estos 25 artículos fueron elegidos por su impacto, su profundidad en el tema y su acogida por la comunidad científica.

Palabras clave: “Esclerosis Múltiple”, “Tratamiento Esclerosis Múltiple”, “Evaluación Esclerosis Múltiple”, “Fisiopatología Esclerosis Múltiple”.

Desarrollo:

Manifestaciones y signos clínicos:

La vaina de mielina tiene un importante papel en la conducción nerviosa, además de proteger al axón. El comprometimiento de la misma (desmielinización) hace con que la transmisión neuronal sea más lenta, o incluso puede llevar a un bloqueo total del impulso nervioso, resultando en la aparición de algunos signos y síntomas. Después de la desmielinización ocurre la remielinización, que está relacionada con la preservación de los oligodendrocitos que son los responsables por la formación y manutención de las vainas de mielina en los axones del Sistema Nervioso Central. La remielinización no necesariamente mejora la función, una vez que la nueva mielina puede ser fisiológicamente anormal. Las lesiones tienden a recuperarse por procesos cicatriciales, produciendo regiones endurecidas o placas, de las cuales la enfermedad recibe el nombre (Fox E., 2004).

La naturaleza estructural de las lesiones en la Esclerosis Múltiple resulta en gran variedad de daños neurológicos, siendo la patología compleja y sus efectos variables e imprevisibles, ambos relacionados con los brotes y con el desarrollo de las incapacidades. En general los síntomas son inicialmente intermitentes, pero con el acumulo y progresión de la incapacidad los desempeños funcionales son cada vez más comprometidos, surgiendo la necesidad de mayores cuidados con el pasar del tiempo (Fox E., 2004).

Como la desmielinización puede ocurrir en cualquier región del Sistema Nervioso Central, las manifestaciones clínicas de la Esclerosis Múltiple son variadas y determinadas por la localización de las lesiones, incluido paresia, disturbios sensitivos como la parestesia; espasticidad, fatiga, dolor musculo-esquelética; disturbios de la marcha, ataxia, tremor, disturbios vesicales e intestinales, además de instabilidad emocional (Gómez LF, 2011).

Debido a la gran variedad de signos y síntomas en la Esclerosis Múltiple, varias escalas pueden ser utilizadas para la evaluación de los individuos acometidos, donde se destacan el Índice de Barthel, la Medida de la Independencia Funcional, la Escala de Katz, además de escalas específicas como la Escala del Estado de la Incapacidad, la Escala de Determinación Funcional para la Calidad de Vida, la Escala de Severidad de la Fatiga y la Expanded Disability Status Scale, que corresponde al instrumento más utilizado en ensayos clínicos y en la práctica como medida de la incapacidad neurológica. (Izquierdo G, Ruiz Peña JL., 2003).

Por ser una enfermedad degenerativa, con cuadro relativamente progresivo, la evolución de la Esclerosis Múltiple puede resultar en déficits neurológicos graves, con significativas limitaciones. (Schapiro TA., 2005).

De acuerdo con Miller (2005), el malo pronóstico relacionado con la Esclerosis Múltiple es debido al curso evolutivo de la enfermedad, y la muerte del paciente ocurre por complicaciones secundarias recurrentes de la inmovilidad, de la bronconeumonía pos-aspiración o de la insuficiencia respiratoria. Otras causas incluyen insuficiencia cardiaca, ulceras de decúbito, infecciones y suicidios.

Tipos de la Enfermedad

Existen distintos términos en la literatura usados para clasificar a la Esclerosis Múltiple. De forma general la enfermedad se subdivide en los diferentes tipos clínicos (Simon JH, Kleinschmidt-Demasters BK, 2008):

- a) **Remitente-recurrente:** inicio de la enfermedad caracterizado por recuperación completa o secuelas y déficits residuales que se acumulan por la repetición de las crisis;
- b) **Progresiva primaria:** progresión de la enfermedad desde el inicio, los síntomas se desarrollan gradualmente y no existen brotes, las mejoras ocurren en menos tiempo;
- c) **Progresiva secundaria:** caracterizada inicialmente por exacerbaciones-remisiones, seguida por la progresión de comprometimiento y remisiones mínimas;
- d) **Progresiva exacerbante:** enfermedad progresiva desde el inicio, pero sin exacerbaciones agudas claras, que pueden o no tener alguna recuperación o remisión, esta menos frecuente.

En distintos estudios (Ruiz García D, Solar Salaberry LA., 2006) se demuestra que la presentación clínica más común fue la remitente-recurrente, seguido por la forma Progresiva Secundaria y en tercer lugar la Progresiva Primaria.

El 80 - 90% de los pacientes presentan un curso caracterizado por la aparición de episodios / brotes de disfunción neurológica más o menos reversibles que a medida que se repiten van dejando secuelas (recurrente – remitente), de los cuales aproximadamente un 40 % desarrolla una forma progresiva a los 6 – 10 años de evolución, cifra que aumenta al 58% entre los 11 – 15 años de evolución. Tras 10 años de evolución, un 50 % de los pacientes pasa a un curso de incremento progresivo de discapacidad no relacionado con los brotes (progresivo secundario) (Pedrosa, R. et al., 2010).

Un 10 – 15% de los afectados presenta un curso progresivo desde principio (progresivo primaria) y menos de un 5 % puede presentar exacerbaciones ocasionales, tras un curso inicial progresivo (progresivo recurrente) (Gómez LF, 2011).

Existe una serie de factores que se consideran desencadenantes del comienzo de la enfermedad o de la recurrencia de los brotes, como: embarazo, punción lumbar, vacunación, estrés emocional, traumatismos, intervenciones quirúrgicas, Anticonceptivos Orales, cansancio o calor. (Pedrosa, R. et al., 2010).

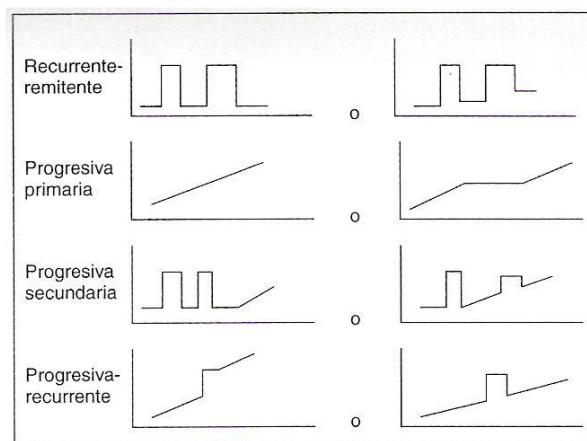


Imagen 1. Esquemas de la progresión de la Esclerosis Múltiple.

Fuente: Harrison: Principios de Medicina Interna, Vol. 2; Editorial Interamericana, 13^a edición, 1994, 2634 - 2643

Ocasionalmente se observan variantes menos comunes de Esclerosis Múltiple que difieren de la forma clásica (o tipo Charcot) en su presentación clínica, curso y hallazgos histopatológicos (Herndon R., 2003). Las mismas son:

- Esclerosis Aguda (tipo Marburg): Se presenta como una variedad infrecuente de Esclerosis Múltiple, más comúnmente en pacientes jóvenes. A menudo es precedida por fiebre y típicamente tiene una progresión inexorablemente rápida a la muerte en meses. Esta forma fulminante de Esclerosis Múltiple también se ha observado como proceso terminal en la Esclerosis Múltiple clásica. Anatomopatológicamente se caracteriza por una extensa destrucción de la mielina, pérdida axonal severa y edema precoz. (Oehninger-Gatti CL, Schroeder C., 2006)
- Esclerosis Múltiple Difusa (tipo Schilder) o esclerosis difusa: Consiste en una desmielinización extensa, confluente y asimétrica de ambos hemisferios cerebrales con afectación del tronco cerebral y cerebelo. Se observa en niños, presentando epilepsia, piramidalismo, ataxia y sintomatología psiquiátrica. Típicamente hay una progresión rápida de la enfermedad, pudiendo ser fulminante. Se suele observar degeneración walleriana y cavitación (Herndon R., 2003).
- Esclerosis Múltiple Concéntrica (tipo Baló): Es una variedad muy rara en la que se observan grandes regiones que alternan zonas mielinizadas y desmielinizadas en la sustancia blanca. Se encuentra en pacientes jóvenes más comúnmente en Islas Filipinas (Fox E., 2004).
- Neuromielitis Óptica (tipo Dévic): Es un síndrome de desmielinización del nervio óptico y de la médula espinal de comienzo agudo que aparecen aproximadamente al mismo tiempo y dominan el cuadro clínico. A menudo los síntomas no se presentan aislados, sino como parte de una enfermedad más generalizada (Herndon R., 2003).

Fisiopatología:

Introducción

Para poder comprender los mecanismos responsables de la clínica hay que considerar la histología básica del sistema nervioso central. Los nervios están constituidos por haces de fibras nerviosas, que no son más que el axón o prolongación de las neuronas. Las fibras pueden estar recubiertas por una vaina de mielina. Esta vaina está formada por una membrana plasmática modificada de tipo helicoidal que recubre al axón. En el sistema nervioso central la constituyen los oligodendrocitos y en el periférico las células de Schwann. Las vainas de mielina no son continuas sino que se encuentran intercaladas por espacios con gran cantidad de canales de sodio denominados nódulos de Ranvier. La mielina, dada su función de aislante eléctrico, acelera la conducción axonal. La conducción se realiza en las fibras mielinizadas de forma saltatoria a través de los nódulos de Ranvier, siendo más rápida que en las fibras no mielinizadas. La mielina es importante para la conducción y para la protección del axón, por lo que su destrucción provoca enflejamiento o bloqueo de la conducción nerviosa por desaparición de la conducción saltatoria y exposición de K⁺ de la membrana axónica, lo que causa prolongación del periodo refractario y explica la fatiga de los pacientes producida durante el ejercicio. Los síntomas paroxísticos son producidos por la desmielinización lateral del impulso nervioso por axones desmielinizados vecinos. La recuperación rápida puede ser producida por resolución del edema e inflamación, y una tardía puede ser debida a la utilización de vías axonales alternativas, remielinización o aumento de canales de Na⁺ internodales. El daño axonal es producido por desmielinización y proliferación anormal de los canales de Na en la membrana, con entrada de Na⁺ que se intercambia con Ca⁺ y esto causa degeneración neural. El daño axonal acumulativo se correlaciona con incapacidad irreversible (Hawker K, Frohman E., 2004).

El modelo animal experimental conocido, Encefalomielitis Autoinmune Experimental, tiene una diferencia básica: el antígeno es conocido. Pero aun así muchos aspectos de la enfermedad pueden ser reproducidos y estudiados.

El proceso inicial comprende la respuesta del endotelio de la barrera hematoencefálica, que adquiere la capacidad de expresar antígenos de clase II del Complejo Mayor de Histocompatibilidad Humana (CMH), permitiendo con eso la migración de células T CD4+ y CD8+ para el espacio perivascular (Fox E., 2004), estos linfocitos T son pertenecientes a una población anormal con desregulación inmunológica que les permite reaccionar a los autoantígenos, es decir que sean autorreactivos. Para que los linfocitos autorreactivos puedan acceder al sistema nervioso central requieren la expresión de integrinas, las cuales les permiten unirse a moléculas de adhesión en la superficie endotelial, para luego degradar la matriz extracelular, el colágeno y la fibronectina con ayuda de enzimas llamadas metaloproteasas, las mismas que realizarán la proteólisis de los componentes de la mielina. Las moléculas de adhesión involucradas son ICAM-1 VCAM-1 y sus respectivos receptores (Pedrosa, R. et al., 2010). El proceso inflamatorio celular envuelve células T CD4+ y CD8+ y macrófagos, dispuestos en forma de manguito perivascular. Una vez en el interior del sistema nervioso central, las células T pueden generar dos tipos de respuestas: TH1 y TH2, que producen diversas citoquinas y tienen diferentes mecanismos efectores. La respuesta tipo TH1 produce citoquinas proinflamatorias como IL2, TNF e IFN, activa las células presentadoras de antígenos (CPA), promueven la diferenciación hacia una respuesta TH1 e inhiben la respuesta tipo TH2. En contraste con la respuesta TH2, que produce citoquinas antiinflamatorias como la IL4, IL5, IL6, IL10 y IL13 y regula así la inmunidad humoral, a la vez que reduce la inflamación local, promueve la diferenciación hacia TH2 e inhibe la diferenciación hacia TH1. Por lo tanto, en la Esclerosis Múltiple el tipo de respuesta observado es TH1. Tanto la Encefalomielitis Autoinmune Experimental como la Esclerosis Múltiple presentan patrón celular semejante. La red de citoquinas en la Esclerosis Múltiple fue estudiada, sugiriendo que las citoquinas asociadas a los linfocitos con fenotipo TH1 (factor de necrose tumoral alfa, interleucina-2, interferón -j) promueven la enfermedad. Las citoquinas asociadas al fenotipo TH" (Tgf-b, interleucina-10 e interleucina-4) pueden estar involucradas en la modulación del proceso inflamatorio (Fox E., 2004). La liberación de citoquinas proinflamatorias activa los macrófagos, que son células que dan inicio a las lesiones en la Esclerosis Múltiple, fagocitan la mielina, promueven la desmielinización activa por secreción de citoquinas, radicales libres de oxígeno y enzimas proteolíticas. Las lesiones anatopatológicas características son las denominadas placas (presentes en el 75%-80% de los casos). Son zonas desmielinizadas bien circunscritas, localizadas principalmente en la sustancia blanca periventricular de los centros semiovales, del cerebelo, troncoencéfalo, vía óptica y médula espinal (Herndon R., 2003).

La fisiopatología es consecuencia del proceso de desmielinización que altera la conducción saltatoria típica de las vías mielinizadas normales. La desmielinización parcial ocasiona un enlentecimiento de la conducción axonal y es responsable del retraso de los potenciales evocados (muy importantes en el diagnóstico). Además las temperaturas elevadas pueden bloquear la conducción de forma transitoria y ocasionar el "fenómeno de Uhthoff" (oscurecimiento visual transitorio) que tiene lugar tras el ejercicio o un baño caliente. Los axones desmielinizados pueden descargar espontáneamente originando fosfeno (sensaciones luminosas no inducidas por estímulos lumínicos) y su presión mecánica ocasiona el signo de L'hermitte (sensación eléctrica que desciende por la espalda o extremidades al flexionar el cuello). La transmisión efáctica (reverberante) entre axones afectados contiguos es responsable de los fenómenos paroxísticos, como la neuralgia del trigémino, ataxia, disartria y posturas tetánicas de las extremidades (Herndon R., 2003).

El desarrollo de la Esclerosis Múltiple ha sido asociado a múltiples factores, desde estímulos ambientales hasta desajustes inmunes, a pesar de su variada gama etiológica la patología clásica

consiste en 3 aspectos: inflamación perivenosa, desmielinización, degeneración axonal y gliosis. La mielina posee múltiples proteínas (proteína básica de la mielina, proteolípido de la mielina, glicoproteína oligodendrocítica de la mielina o glicoproteína asociada a la mielina) que son liberadas cuando la mielina es destruida, por ejemplo en el curso de una infección. Posteriormente, estas proteínas libres son reconocidas por el complejo mayor de histocompatibilidad tipo II (CMH II) que activa el complejo receptor de células T. Esto tendrá sus consecuencias electrofisiológicas tales como los bloqueos de la conducción, la hiperexcitabilidad axonal, y la generación de potenciales ectópicos (Pedrosa, R. et al., 2010).

El Privilegio inmunológico del SNC

El privilegio inmunológico es la capacidad que ciertos órganos tienen para limitar las reacciones inmunológicas en sus tejidos. A primera vista esto puede parecer restrictivo para la supervivencia del huésped a largo plazo, pues crea “puntos ciegos” que lo exponen a la infección. Pero las evidencias sugieren que el privilegio inmunológico no es sólo constituido por la simple supresión de la respuesta inmune. Es antes la consecuencia de una regulación selectiva a las respuestas inmunes que pueden causar gran daños colaterales a los tejidos adyacentes, mientras que otros componentes más beneficiosos están preservados (Mellor y Munn, 2008). Cuatro órganos parecen beneficiar de ese estatuto particular: El cerebro, los ojos, los testículos y el útero grávido. La necesidad de privilegio inmunológico del SNC puede ser explicada por su limitada capacidad de regeneración y su extraordinario papel en la supervivencia. Sus privilegios son evidentes por la ausencia virtual de linfocitos periféricos, granulocitos, células dendríticas en un estado saludable y la presencia de células inmunes residentes especializadas, la microglía mesodermal. El privilegio inmunológico del Sistema Nervioso Central representa el producto de varios factores anatómicos, fisiológicos e inmunorreguladores. Los 3 más importantes son: 1) la separación física y molecular entre el Sistema Nervioso Central y el compartimiento periférico por la barrera hematoencefálica; 2) alteraciones en el “eje inmunológico aferente”, o sea, los caminos involucrados en el reconocimiento y transporte de antígenos; 3) supresión del “eje inmunológico eferente”, i.e., supresión de los efectos de las funciones de las células T, por la presencia de factores inmunorreguladores solubles y de membrana. Evidencias sugieren que en la Esclerosis Múltiple estos tres aspectos presentan defectos y problemas lo que contribuye para la patogénesis de la enfermedad.

La barrera hematoencefálica

La barrera hematoencefálica es una estructura especializada formada por los vasos del sistema nervioso central que impide la entrada al parénquima no sólo de las células inmunológicas, pero también de otros factores con capacidad de crear problemas como patógenos o xenobiotica (Daneman y Rescino, 2009). Molecularmente consiste en junciones interconectadas especializadas de células endoteliales, pericitos asociados, lámina basal y una lámina externa de podocitos derivados de astrocitos que cubren a los vasos. Directamente asociado con este complejo están diferentes células inmunes, como macrófagos perivasculares y granulocitos (Abbott, 2000).

La función de filtro es desempeñada por las células endoteliales. Ellas previenen transporte paracelular descontrolado por su falta de fenestraciones y sus estrechas conexiones intercelulares. Estas fendas capilares son entre 50 a 100 veces más estrechas que las fendas de los microvasos periféricos. Existen algunos sitios del SNC donde la Barrera hematoencefálica es fisiológicamente más permeable, incluso en situaciones normales. Entre ellos se encuentran el plexo coroideo, donde se produce el líquido cefalorraquídeo, y los órganos sensoriales y secretorios del espacio

circumventricular. Esas regiones pueden constituir rutas alternativas para que los leucocitos puedan acceder al SNC, en enfermedades inmunológicamente mediadas como la Esclerosis Múltiple (Reboldi et al., 2009). Como la transmigración de leucocitos es considerado un paso crítico en la patogénesis de la Esclerosis Múltiple, el bloqueo terapéutico de la migración endotelial es un enfoque terapéutico en la actual práctica clínica. Esto está demostrado por la eficacia del anticuerpo monoclonal Natalizumab, un inhibidor de la Integrina- α 4 (VLA4) que está involucrada en la migración de linfocitos en el Sistema Nervioso Central (Engelhardt y Kappos, 2008). Muchas otras moléculas están involucradas en la transmigración, como selectinas (E-, L-, P- selectinas), moléculas de adhesión vascular (ICAM-1, -2 y VCAM) y otras integrinas (Petri et al., 2008). Pero esta falta de transmigración endotelial o déficits en la inmunidad periférica puede llevar a infecciones oportunistas del SNC, siendo la más probable Leucoencefalopatía Multifocal. Esto demuestra la importancia de la vigilancia inmunológica periférica, que es necesaria para prevenir infecciones del Sistema Nervioso Central. Evidencias que suportan este hecho, son que las células T CD4+ activadas pueden atravesar fácilmente el endotelio cerebral no activado. Esto apoya la hipótesis de que la vigilancia inmunológica del Sistema Nervioso Central es realizada por células T memoria, que dejan regularmente los vasos menígeos para buscar antígenos en las células presentadoras de antígenos (Ransohoff, 2009).

La inflamación está, en parte, disociada del disturbio de la Barrera Hematoencefálica

Estudios patológicos de hace más de 30 años, apuntan claramente que los disturbios en la barrera hematoencefálica no están directamente relacionados con la inflamación y están presentes en las lesiones activas e inactivas. El disturbio crónico de la barrera hematoencefálica está asociado con alteraciones ultraestructurales del endotelio y de la estructura vascular, incluyendo, además de la inflamación en lesiones activas, la separación de las células endoteliales y los límites de la glía astrocítica por tejido conectivo, disminución de las mitocondrias endoteliales, adelgazamiento del endotelio de las membranas basales y desorganización de los podocitos perivasculares derivados de los astrocitos (Claudio et al., 1998). Todos estos cambios no son específicos de la Esclerosis Múltiple, pero de todas las inflamaciones crónicas cerebrales. Además, las placas activas e inactivas presentan una mayor densidad de vasos sanguíneos en comparación con el tejido alrededor. Este aumento de la densidad vascular no puede ser explicada por la pérdida de tejidos, como mielina o axones, pero parece ser realmente verdadera neogenesis vascular (Ludwin et al., 2001). La expresión del factor de crecimiento del endotelio vascular y sus receptores en las lesiones activas de Esclerosis Múltiple pueden contribuir para este proceso (Proescholdt et al., 2003). Durante mucho tiempo la relación entre disturbios de la barrera hematoencefálica y Esclerosis Múltiple fue difícil de definir precisamente debido a ser necesario un biomarcador que pudiera con precisión distinguir entre vasos permeables e impermeables. Fue identificada una proteína, la disferlina, que es expresada selectivamente en las células endoteliales con grande transporte endotelial (Hochmeister et al., 2006). Usando este biomarcador, fue confirmado que en las lesiones activas de Esclerosis Múltiple la mayoría de los vasos contiene células endoteliales reactivas a la disferlina y que estas células reactivas a la disferlina están asociadas con infiltrados inflamatorios intravasculares o perivasculares. Estos resultados son muy similares a los obtenidos en los estudios realizados en la Encefalomielitis Autoinmune Experimental (Hochmeister et al., 2006). Un resultado interesante es que más de un tercio de los vasos estudiados con aumento de la permeabilidad no presentaban cualquier evidencia de inflamación. Estos vasos eran particularmente numerosos en la sustancia blanca que rodeaba a las lesiones. En lesiones inactivas, la presencia de disferlina era marcadamente inferior que en lesiones activas. En las lesiones inactivas algunos vasos con un aumento de la permeabilidad estaban rodeados de procesos inflamatorios, pero la mayoría no. Más importante, numerosos vasos con infiltrados inflamatorios clásicos no mostraban signos de un aumento de la permeabilidad endotelial (Hochmeister et al., 2006). Basándose en estas observaciones se llega a la conclusión que la barrera

hematoencefálica está más afectada en su permeabilidad en las lesiones activas que en las inactivas, pero es anormal en cada una de las localizaciones. Los disturbios de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica están relacionados con inflamación y transmigración de leucocitos a través del endotelio de los vasos y también con la acción de citoquinas proinflamatorias, que actúan desde considerables distancias del sitio de infiltrado celular. La inflamación crónica en el cerebro lleva a cambios en los vasos asociados con disturbios de la barrera hematoencefálica, incluso cuando la inflamación ya está resuelta. Esto parece ser responsable por alteraciones de poca importancia, pero persistentes en la barrera hematoencefálica en las placas de pacientes con Esclerosis Múltiple crónica.

El eje inmunológico aferente

El eje inmunológico aferente incluye todos los procesos, desde el primero reconocimiento de los antígenos, la fagocitosis por las células presentadoras de antígenos, el transporte para nódulos linfáticos secundarios y la presentación a células T por moléculas HLA. En estado normal, el eje aferente parece estar altamente suprimido en el parénquima del Sistema Nervioso Central. Esta hipótesis es apoyada por la falta de células dendríticas clásicas y por la presencia de células presentadoras de antígenos que no migran a los nódulos linfáticos, como la microglía y los macrófagos perivasculares (Hatterer et al., 2006). De hecho, los antígenos exógenos son insuficientemente transportados desde el parénquima para los órganos linfoideos periféricos, provocando respuestas inmunológicas tardías. Pero siempre que la inflamación está establecida en el Sistema Nervioso Central, los órganos linfoideos periféricos y las células se involucran en la respuesta inmunológica.

El eje inmunológico eferente

Así que las células T activadas ultrapanan la barrera hematoencefálica y entran en el Sistema Nervioso Central, enfrentan un ambiente bastante hostil. Uno de los principales factores inhibitorios es el ligando Fas, que es expresado en todas las células del Sistema Nervioso Central saludable y puede inducir apoptosis en todas las células T independientemente de su antígeno específico. Otro obstáculo es que las células T necesitan una reestimulación local de antígeno-específico para que puedan cumplir con su función. Como las células T no pueden reconocer antígenos solubles, ellas dependen de las células presentadoras de antígenos, que procesan los antígenos, los presentan en moléculas del CMH clase I o II y provienen señales coestimuladores. Como parte del privilegio inmunológico del Sistema Nervioso Central apenas hay expresión de moléculas del CMH clase I y casi ninguna expresión de clase II. Prácticamente todas las células nucleadas presentan moléculas CMH clase I, las neuronas no las expresan en condiciones fisiológicas, probablemente para protegerse de lisis por células T citotóxicas específicas de virus (Turnley et al., 2002). Además de la expresión del ligando Fas, las células T enfrentan otras señales inhibitorias de la microglía, astrocitos y neuronas. En contexto inflamatorio, la microglía expresa B7-H1, un homólogo de la molécula coestimuladora B7, que regula negativamente la activación de células T y la producción de citoquinas (Magnus et al., 2005). Los astrocitos, las células gliales más abundantes en el cerebro, secretan citoquinas antiinflamatorias, como Factor de crecimiento transformante (TGF)- β . Los astrocitos pueden inhibir células T específicas de antígeno por contacto célula-célula (Gimsa et al., 2004). Además de regular las células T, el TGF- β inhibe las actividades de la microglía regulando las moléculas CMH clase II. Esto es particularmente interesante en las enfermedades por priones, donde la microglía tiene un papel esencial en la mediación de la inflamación (Boche et al., 2006).

Privilegio inmunitario del SNC comprometido

Durante la Esclerosis Múltiple, el privilegio inmunitario del SNC está severamente comprometido, y desafortunadamente, poco se sabe de los pasos iniciales que permiten que los leucocitos establezcan la inflamación dentro del SNC. El evento inicial puede ser una infección subclínica por un patógeno aún por determinar, u otra posibilidad, la muerte de un oligodendrocito, fragmentación de mielina y la consecuente activación de células residentes del Sistema Nervioso Central. Por ejemplo, astrocitos estimulados con Interferón- γ in vitro regulan moléculas CMH clase II y ganan la capacidad de presentar antígenos a las células T. De hecho, astrocitos, microglía y las células endoteliales expresan una gran cantidad de CMH y moléculas coestimuladoras (CD80 y CD86) en las lesiones de la Esclerosis Múltiple (Zeinstra et al., 2000). Fue demostrado que los astrocitos expresan a citoquina proinflamatoria IL-17 en las lesiones de Esclerosis Múltiple (Tzartros et al., 2008). Entonces se comprueba que, si en estado fisiológico las células residentes del Sistema Nervioso Central están en estado anti-inflamatorio, en caso de agresión pueden cambiar para un fenotipo proinflamatorio, como en el caso de la Esclerosis Múltiple. La gran parte de la evidencia demuestra que esta respuesta es un evento secundario a la infiltración leucocitaria, pero hay estudios que indican la participación primaria de las células residentes del Sistema Nervioso Central en la patogénesis de la Esclerosis Múltiple (DE Keyser et al., 2003).

La cascada inflamatoria de la Esclerosis Múltiple

Aquí expongo un resumen de la cronología del desarrollo de la lesión en la Esclerosis Múltiple: 1) células T reactivas son activadas en la periferia, transmigrando a través de la barrera hematoencefálica en el Sistema Nervioso Central y son localmente reactivadas por las células presentadoras de antígenos; 2) células T CD4+ liberadoras de citoquinas y otras células inmunes reclutadas establecen la lesión inflamatoria; 3) en el ambiente proinflamatorio creado, son activados mecanismos efectores que provocan daños en la mielina, oligodendrocitos y axones, llevando a disfunción neurológica. Al mismo tiempo, elementos de la actividad inmunomoduladora empiezan a limitar la inflamación e inician la reparación, lo que normalmente resulta en una parcial remielinización y remisión clínica.

Este orden podrá facilitar la comprensión de la compleja cascada inflamatoria. Pero hay que tener en cuenta que este orden es basado en los estudios sobre la Encefalomielitis Autoinmune Experimental y que como es un evento influenciable por genes, puede tener diferencias entre individuos que padecen la misma enfermedad.

Fase inicial**El papel predominante de las células T CD4+ específicas para la mielina**

El timo selecciona negativamente a anticuerpos con alta afinidad autorreactiva. Este proceso previne que esas células se establezcan en la sangre periférica y juega un importante papel previniendo la autoinmunidad. Aun así, nuestro sistema inmunitario necesita crear un sistema que permita una respuesta contra prácticamente y virtualmente todo el tipo de antígenos para que sea considerado efectivamente protector. Por eso no es sorpresa que células T con baja afinidad autorreactiva, que presentan reacción cruzada de alta afinidad con otros antígenos exógenos, escapen regularmente a este proceso de selección negativa (Steinman, 1996). Células T reactivas contra antígenos de la mielina, incluso proteína básica de la mielina (MBP), proteína proteolipida (PLP) y glicoproteína oligodendrocitica de la mielina (MOG), son encontradas regularmente en la sangre periférica de individuos sanos. Durante los últimos 20 años los laboratorios han constatado que los pacientes con Esclerosis Múltiple, presentan células T con una más alta afinidad reactiva

contra antígenos de la mielina y potencial para inducir inflamación, que las células T de los individuos sanos (Bielekova et al., 2004). Esta constatación apoya la hipótesis de que las células T autorreactivas de los pacientes con EM fueron activadas o, en general sufrieron alteraciones que llevó a que perdieron la auto tolerancia. Debido a la baja prevalencia de la enfermedad uno puede asumir que la enfermedad sólo se desarrolla cuando determinadas características ambientales y/o genéticas convergen en uno sólo individuo.

Además de los defectos en la maduración tímica (Chiarini et al., 2010), existen 2 posibilidades más de la perdida de autotolerancia. Ambas relacionan la presencia de un proceso infeccioso como iniciador de la Esclerosis Múltiple. Son la mimetización molecular del antígeno específico y la activación “excesiva” por un antígeno inespecífico o coactivación reactiva

La hipótesis de la mimetización molecular fue elaborada a partir de la observación de que similitudes entre péptidos de patógenos y autoantígenos podrían resultar en activación cruzada de células T autorreactivas (Libbey et al., 2007). Varios estudios intentaron identificar reacciones cruzadas entre péptidos, principalmente con la putativa MBP (Proteína Básica de la Mielina) (Sospedra y Martin, 2005), pero hasta el momento la evidencia es muy reducida y es necesaria más investigación.

También es posible que las células T autorreactivas sean activadas por eventos inflamatorios no específicos. Este mecanismo es nombrado por coactivación reactiva y podría explicar los brotes de pacientes con Esclerosis Múltiple después de una infección bacteriana o viral (Correale y Farez, 2007; Granieri et al., 2001).

La coactivación reactiva puede ser inducida por un aumento en las quimiocinas y citoquinas inflamatorias estimuladoras de células T, por la activación de receptores de células T por superantígenos, por la modulación de células T por receptores Toll-like mediados por señales de peligro o siendo estimulados por infecciones virales persistentes. Estos mecanismos pueden actuar en paralelo, sinérgicamente aumentando la probabilidad de eventos de quiebra de tolerancia. No nos podemos olvidar que estos efectos inflamatorios no sólo ocurren con las células T, pero también en otras células involucradas en la Esclerosis Múltiple, como células dendríticas, la barrera hematoencefálica, células B, células T CD8+ y células del sistema inmune innato (ex.: mastocitos).

Las células T CD4+ activadas atraviesan la barrera hematoencefálica

Cuando las células T CD4+ naïf son activadas, en células T CD4+ efectoras, ellas reentran en la circulación. Después necesitan de una señal local de reactivación, como una estimulación repetida por un antígeno, o complejos moleculares CMH clase II o un ambiente inflamatorio rico en citoquinas para poder ejercer sus funciones completamente. Pero antes tienen que pasar la barrera hematoencefálica para alcanzar su sitio de reactivación. La barrera hematoencefálica inactiva e intacta presenta una gran resistencia a la transmigración de células T naïf; pero las células T activadas poseen varios factores que quiebran esa barrera. Secretan citoquinas proinflamatorias como IFN-γ y TNF-α, que regulan varias moléculas de adhesión endoteliales, como ICAM-1 y VCAM-1. De hecho los niveles séricos de IFN-γ y TNF-α y leucocitos expresando TNF-α mRNA están elevados durante los brotes (Ozenci et al., 2000). Después de que las células T CD4+ estén conectadas con el endotelio pueden transmigrar o por vía transcelular o paracelular (Komarova y Malik, 2010). Para transmigración paracelular, proteínas de uniones estrechas tienen que ser moduladas. En la Esclerosis Múltiple, hay evidencia suficiente de que los linfocitos T CD4+ activados autorreactivos y los monocitos activados secretan elevada cantidad de enzimas proteolíticas, como metaloproteinasas (Sindern, 2004). Estas proteasas pueden degradar las uniones estrechas y crear disrupciones en la barrera hematoencefálica, además de contribuir para la inflamación y mediar daño directo en el tejido del Sistema Nervioso Central (Yang et al., 2007). Las células T también pueden

transmigrar transcelularmente. Este proceso necesita una deformación activa del endotelio, con grandes protrusiones de la membrana plasmática. La relevancia de este proceso todavía no está esclarecido para la Esclerosis Múltiple (Petri et al., 2008). Cuando las células T CD4+ llegan al Sistema Nervioso Central, buscan por las células presentadoras de antígenos para encontrar su péptido CMH clase II correspondiente y se activaren (Goverman, 2009). Después del contacto con una célula presentadora de antígenos activada y con el antígeno correspondiente, las células T son fuertemente reactivadas, demostrado por un aumento acentuado de las citoquinas proinflamatorias, proteasas y quimiocinas en esa zona (Bartholomäus et al., 2009). Esta reactivación permite que infiltren el parénquima y de ahí surgen los primeros síntomas clínicos, i.e., parestesias y perdida peso.

Fase de establecimiento

Después de la entrada y reactivación en el Sistema Nervioso Central, las células T empiezan a establecer una región inflamatoria. Esta es posible a través del contacto directo y activación de células inmunológicas residentes presentes en la zona (i.e., células presentadoras de antígenos perivasculares, microglía y astrocitos) y promoción de un ambiente inflamatoria mediado por citoquinas que atrae a los leucocitos periféricos. A partir de aquí, los patrones inflamatorios difieren bastante y es difícil atribuir la presencia de determinados mediadores inflamatorios sólo a las células T CD4+. Lo más probable es que estos factores también sean producidos por otras células residentes, i.e., microglía, astrocitos y mastocitos y que se reclutan leucocitos periféricos, como macrófagos y células T CD8+.

Los siguientes componentes inflamatorios están presentes en las lesiones activas de EM:

- Presencia de células residentes secretoras de citoquinas, como CCR6+ y astrocitos expresando CMH clase II y microglía expresando CMH clase II junto con mastocitos (Sospedra y Martin, 2005).
- Presencia de leucocitos periféricos activados secretores de citoquinas, de notar, macrófagos activados (Barnett et al., 2006), células T CD8+ citotóxicas (Friese y Fugger, 2009), células T CD4+ (Sospedra y Martin, 2005), células T $\gamma\delta$ (Wucherpfennig et al., 1992) y células plasmáticas productoras de anticuerpos (Lucchinetti et al., 2000).
- Activación anterógrada y retrograda de la Barrera hematoencefálica.
- Alteración de numerosas vías de señalización dentro de la lesión. Hay suficiente evidencia de que no sólo las quimiocinas y las citoquinas están involucradas en el proceso de patogénesis, también otras vías como las cascadas de ácido araquidónico desempeñan un importante papel.
- Alteraciones en numerosas vías intercelulares en el suero y en el líquido cefalorraquídeo, que derivan de los leucocitos en circulación y de las lesiones. Aún así, además de las bandas oligoclonales, ningún otro biomarcador es utilizado en el diagnóstico de la EM y sus brotes. Eso es debido a su baja concentración y difícil localización en la sangre periférica.

Dos componentes putativamente involucrados en fases iniciales y de establecimiento de la Esclerosis Múltiple recibieron recientemente una mayor atención: uno es la osteopontina, una proteína inicialmente asociada al metabolismo óseo. Es interesante verificar que es uno de los genes transcriptos más abundantes en las lesiones y también se encuentra elevado en plasma durante los brotes (Steinman, 2009a). Estudios revelan que integrinas VLA-4 se conectan con la osteopontina, lo que hace que un aumento de esta proteína atraiga a células portadoras de VLA-4 (Steinman, 2009a). Esto puede explicar la eficacia del anticuerpo natalizumab, pues además de inhibir la transmigración de leucocitos a través de la barrera hematoencefálica también bloquea la proteína VLA-4. La introducción de osteopontina provoca brotes en ratones con Encefalomielitis Autoinmune Experimental y su inhibición con anticuerpos atenua la Encefalomielitis Autoinmune Experimental

aguda, por eso fue propuesta como método terapéutico la inhibición de la osteopontina (Steinman, 2010).

Otro tipo de células que están ganando importancia son las células T $\gamma\delta$ (Wohler et al., 2010; Sospedra y Martin, 2005). Estas células son células T que transportan $\gamma\delta$ TCR y por eso difieren de las más comunes células T receptores $\alpha\beta$. Se piensa que están involucradas en las primeras fases del reconocimiento del patógeno, preparando respuestas inmunes agudas innatas (Martin et al., 2009). Es interesante verificar, que las células T $\gamma\delta$ son encontradas en las lesiones de Esclerosis Múltiple, transportando receptores Toll-like y son capaces de expresar CCR6 y producir IL-17 con los estímulos apropiados (Martin et al., 2009). Todavía son necesarios más estudios para comprender la verdadera importancia de estas células T en la patogenia de la Esclerosis Múltiple.

Fase efectora

Cuando las células T autorreactivas ya establecieron la lesión (“parte legislativa”), cascadas efectoras controlando el daño a mielina, oligodendrocitos, axones y neuronas toman el mando (“parte ejecutiva”). Hay evidencia *In vitro* de que las células T CD4+ pueden mediar daño directamente, i.e., a través de Granzima B que mata directamente las neuronas (Kebir et al., 2007), pero es más probable que otras células como los macrófagos, microglía, células B, células T CD8+, como también sus factores moleculares son los actuales factores de daño. Esta hipótesis está basada en las siguientes observaciones: primero, en las lesiones agudas los macrófagos y la microglía son mucho más abundantes que los linfocitos. Segundo, entre los linfocitos, los linfocitos T CD8+ son mucho más abundantes que los linfocitos T CD4+ (Friese y Fugger, 2009). Tercero, el daño axonal parece corresponderse más con el número de fagocitos (macrófagos y microglía) y células T CD8+ que con las células T CD4+ (Friese y Fugger, 2009). Los relatos patológicos de daño agudo retratan pérdida de mielina, reducido número de oligodendrocitos con restos en estados apoptóticos, gran número de macrófagos llenos de mielina, marcado daño axonal y astrocitos hipertróficos (Hu y Lucchinetti, 2009).

Respuesta Inmune Innata

Las enfermedades autoinmunes, específicamente la EM, son conducidas por acciones de las células del sistema inmunitario contra autoantígenos. El sistema inmune innato tiene un importante papel en la iniciación y propagación del tejido inflamatorio. Las respuestas inmunes innatas consisten en todos los sistemas de defensa que no requieren un contacto previo, o sea, una memoria inmunológica. Su estrategia no es reconocer todos los posibles antígenos, sino enfocarse en algunas estructuras altamente conservadas presentes en un amplio espectro de microorganismos, como los lipopolisacáridos bacterianos, peptidoglicanos y DNA bacteriano. Estas moléculas servirán de ligando para un grupo de moléculas de superficie recientemente descubiertos, los llamados receptores patrón de reconocimiento, como serían CD14, integrinas- β 2 y los receptores del complemento (CR1/CD35, CR2/CD21). En la defensa contra los microorganismos, un grupo de receptores de reconocimiento, los receptores Toll-like son de máxima importancia (Moynagh, 2005; Pasare and Medzhitov, 2005). La activación de los receptores Toll-like resulta en la regulación de ambas respuestas inmunes, la adaptativa y la innata. Fue claramente comprobada la importancia crítica que tienen los receptores Toll-like en la defensa del huésped contra una gran variedad de patógenos, también fueron implicados en la etiología de alergias y de varias enfermedades autoinmunes. En estudios con el modelo animal teórico de la Esclerosis Múltiple, la Encefalomielitis Autoinmune Experimental, Racke and Drew (2009), implican putativamente los receptores Toll-like. Se observó que la estimulación del TLR3 tiene efectos protectores en la Encefalomielitis Autoinmune Experimental como consecuencia de un aumento de la producción del interferón- β (IFN- β) (Touil et

al., 2006). Otro estudio aporta más datos para los efectos protectores de los receptores Toll-like, pues ratones con TLR4 deficiente presentan un curso de la Encefalomielitis Autoinmune Experimental más severo (Marta et al., 2008) mientras que ratones con deficiencia de Myd88 eran más resistentes a la enfermedad. Estos resultados sugieren que el recorrido activado por receptores independientes del Myd88, que promueve la expresión de INF tipo 1, puede demostrar un efecto de protección contra la Encefalomielitis Autoinmune Experimental, mientras que caminos dependientes del Myd88, que activan NF- κ B y llevan a la secreción de citoquinas proinflamatorias pueden exacerbar las enfermedades autoinmunes.

Siguiendo el reconocimiento de los patógenos, la tarea de presentar los antígenos para reconocimiento por los Linfocitos T es realizada por moléculas específicas que son codificadas por genes del Complejo Mayor de Histocompatibilidad Humano (CMH). La función fisiológica del CMH es la presentación de péptidos a las células T. Pueden ser distinguidos 2 tipos de CMH, clase I y clase II. Los CMH clase I presentan ligando para marcadores de superficie CD8 y los CMH clase II para CD4. Los péptidos del citosol son expresados por CMH I y presentados a las células T CD8 y péptidos generados en vesículas son expresados por CMH II y son reconocidos por células T CD4. Las 2 clases de CMH son expresadas diferentemente en las células. Todas las células nucleadas exhiben CMH I, pero increíblemente, en condiciones fisiológicas, las neuronas demuestran una muy pequeña, incluso, despreciable transcripción de CMH I. Los CMH clase II son normalmente presentadas por las llamadas células presentadoras de antígenos, como las células dendríticas y los linfocitos B. Los receptores de los linfocitos T, las moléculas del CMH y otras moléculas co-estimuladoras, de la llamada sinapsis inmunológica son considerados esenciales en la activación de las células T encefálogénicas. La regulación de los componentes de la sinapsis inmunológica es una posibilidad en la modulación de la activación de las células T en la patogénesis de la Esclerosis Múltiple.

Respuesta inmunológica adaptativa

Esta respuesta, en contraste con la respuesta innata, se basa en la existencia de células altamente especializadas, las células T y B.

El papel de las células T en la Esclerosis Múltiple

¿Cómo ocurre la lesión en el SNC? Según los libros de texto, células T específicas contra la mielina son activadas fuera del SNC y atraviesan la barrera hematoencefálica, que normalmente no es permeable a las células T. Un gradiente de quimiocinas, atrae las células T para el endotelio, donde interactúan con moléculas de adhesión y entran en el interior del SNC. Estas células T maduras activadas contra la mielina sufren un proceso de maduración complejo fuera del SNC, incluso maduración de células T en los pulmones (Odoardi et al., 2012). Las células T reconocen su estructura diana a través de la presentación de antígenos de la mielina por las células locales presentadoras de antígenos como las células dendríticas. Seguidamente las células T inician una orquesta de ataques a las vainas de mielina reclutando a otras células inmunes de fuera del SNC, como sean la transmigración de células B activadas y células plasmáticas. Estas células sintetizan anticuerpos contra las vainas de mielina e incrementan el ataque inmunológico, resultando en la destrucción de la mielina (desmielinización). De referir que macrófagos y microglía activada pueden ser encontrados en tejidos fuera de la lesión, lo que se considera que contribuya para el daño del tejido circundante.

Recientemente, aspectos cruciales de este modelo de autoinmunidad mediado por células T activadas fue recientemente modificado. Hay un aumento del número de evidencias de que una parte sustancial de los linfocitos T, llamados células T reguladoras (Tregs), pueden controlar reacciones autoinmunes demasiado exacerbadas (Lopez-Diego y Weiner, 2008). Actualmente,

además de la población de células T encefalogenicas, las células Th 1 CD4+ inducidas por IL-12 eran consideradas las principales responsables del inicio del proceso inflamatorio, pero estudios recientes de la Encefalomielitis Autoinmune Experimental revelaran que las células Th17 inducidas por IL-23 deberían ser consideradas el primero efector (Langrish et al., 2005; Hofstetter et al., 2007). El proceso de daño celular es mediado por la regulación local de citoquinas específicas, incluido el INF- γ y miembros de la familia TNF, como el ligando TNF inductor de apoptosis (TRAIL) o el CD95 (Aktas et al., 2006) y la activación del complemento (Zipp and Aktas, 2006). Como consecuencia, no sólo los oligodendrocitos sufren daños, pero también neuronas sufren muerte celular por apoptosis (Aktas et al., 2007); los axones se quedan desmielinizados y disecados, lo que conlleva a un disturbio de la homeostasis de los canales de iones, fallo de la energía mitocondrial, bloqueo nervioso y esto a los síntomas clínicos (Frohman et al., 2006).

Estudios recientes también revelaran que no sólo las células CD8+ citotóxicas, pero también las células CD4+ tienen capacidad para afectar oligodendrocitos y neuronas por procesos colaterales (Meuth et al., 2009). Actualmente, el mecanismo preciso de inflamación está siendo investigado en detalle y los estudios indican que, desde una perspectiva neurobiológica, la Esclerosis Múltiple debería ser considerada una enfermedad de canal adquirida (Waxman, 2008). En este estudio, anticuerpos contra ciertas proteínas de la mielina producen ataques autoinmunes, pero no inducen la enfermedad. En paralelo, alteraciones del tejido cerebral resultan en la liberación de nuevos agentes inmunológicos que llevan a que nuevas células T reactivas lleguen al SNC. Este proceso fue llamado de esparcimiento del epítopo y puede explicar parcialmente porque las terapias direccionaladas directamente contra el antígeno hasta ahora no han producido los efectos esperados (McMahon et al., 2005). Finalmente, recientes trabajos realizados sobre la Encefalomielitis Autoinmune Experimental indican que un ataque primario contra epítopos definidos de proteínas de mielina, como la glicoproteína oligodendrocítica de la mielina (MOG) puede llevar a una respuesta autoinmune redireccionada para el auto antígeno del citoesqueleto neuronal, neurofilamento-M. Ese proceso puede llevar a patrón de activación autoinmunológico llamado “autoinmunidad cumulativa” (Krishnamoorthy., 2009), y otras respuestas cumulativas similares contra más que un autoantígeno pueden ser importantes en el desarrollo espontaneo de otras enfermedades autoinmunes. Debido a eso, células T CD4+ activadas por Th1 y, más importante, fenotipo Th17, son la diana para a modulación terapéutica de reacción destructiva autoinmune en la EM.

El papel de los Linfocitos B en la Esclerosis Múltiple

Los Linfocitos B que expresan receptores con gran afinidad autorreactiva son fisiológicamente eliminados por las células B maduras de la médula ósea por muerte celular programada (selección negativa). Aun así, se pueden encontrar linfocitos B con poca afinidad autorreactiva que sirven como células de limpieza, i.e., detectan y limpian detritos celulares para manutención del organismo; las células plasmáticas originadas de esas células B secretan autoanticuerpos polirreactivos, normalmente IgM.

La idea de que los linfocitos B autorreactivos producen predominantemente autoanticuerpos que confieren autoinmunidad es un marco común de la patofisiología de las células B. Una enfermedad neurológica típica de este tipo de patofisiología es la “*miastenia gravis*”. En la “*miastenia gravis*”, autoanticuerpos atacan el receptor de la acetilcolina en la placa neuromotora, resultando en uno bloqueo funcional del potencial de acción. En la Esclerosis Múltiple, la respuesta autoinmune es directamente contra la vaina de mielina del Sistema Nervioso Central. De entre todos los putativos autoantígenos, la glicoproteína oligodendrocítica de la mielina (MOG) es considerado el principal por encontrarse en la camada externa de la vaina de mielina. Mientras que en la Encefalomielitis

Autoinmune Experimental se demostró inequívocamente la importancia de este autoantígeno en la producción de desmielinización, los resultados para la Esclerosis Múltiple no son tan seguros y precisos. De momento, los anticuerpos antimielina y en particular anti-MOG no fueron validados como marcadores de la enfermedad (Sospedra and Martin, 2005). Esta es una de las razones por la cual la Esclerosis Múltiple no era considerada una enfermedad provocada por células B.

La presencia de bandas oligoclonales fue declarada patognomónica pero no específica de la Esclerosis Múltiple desde 1950 (Reiber et al., 1998). También la producción intratecal de IgG está asociada con Esclerosis Múltiple y parece ser un fenómeno de larga duración que puede ser detectado temprano, como en la fase inactiva de la enfermedad crónica. Estas inmunoglobulinas tienen su afinidad autorreactiva bien establecida, una afirmación que otra vez, no es específica de la Esclerosis Múltiple, pero es más prevalente en esta enfermedad que en otros casos como meningitis viral (Owens et al., 1998). La especificidad de estos autoanticuerpos no fue todavía determinada. La PCR de líquido cefalorraquídeo, reveló que células derivadas del líquido cefalorraquídeo de pacientes con Esclerosis Múltiple producen anticuerpos específicos contra mielina (von Büdingen et al., 2008). El aumento de células B en el líquido cefalorraquídeo está asociado a un desarrollo más activo de la enfermedad (Cepok et al., 2005). En general, estas células B son clones, indicando la existencia de un estímulo intratecal que promueve la proliferación. Un posible candidato para esta estimulación es el factor de activación de las células B, que fue demostrado que es producido en exceso por los astrocitos en las lesiones activas de EM (Krumbholz et al., 2005). Esto crearía un ambiente *in situ* que promoverá la proliferación de células B y su diferenciación. Fisiológicamente, este proceso se produce en el tejido linfoide y es interesante verificar que fueron encontradas estructuras pseudofoliculares en las meninges de pacientes con Esclerosis Múltiple crónica que recuerdan a los folículos linfoides (Corcione et al., 2004). Fue también demostrado que el líquido cefalorraquídeo de pacientes con Esclerosis Múltiple tiene un número proporcionalmente mayor de células B memoria diferenciadas (CD27+) y células que normalmente se acumulan en folículos linfoides (CD38+ CD77+) que las encontradas en la sangre periférica. El aumento de la transmigración de las células B memoria diferenciadas a través de la barrera hematoencefálica puede estar facilitada por la quimiocinas CCL12 y CXCL13, que se demostró estar sobreexpresadas en las lesiones activas de Esclerosis Múltiple como también en el endotelio activado (Krumbholz et al., 2006). Hay también que afirmar que las células B pueden tener un factor de protección y regeneración neuronal importante, pues secretan factores que promueven el crecimiento neuroaxonal, su supervivencia y su plasticidad (Hohlfeld et al., 2007).

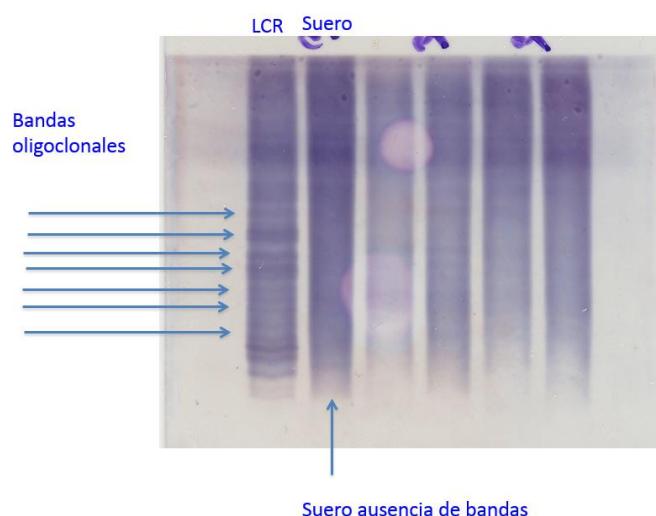


Imagen 1: Bandas Oligoclonales - Cedidas gentilmente por el Prof. Luís Larrad

Mediadores inflamatorios

Citoquinas

Las citoquinas representan un grupo de proteínas solubles de bajo peso molecular, secretadas por una célula para modular las propiedades de la propia célula o de otra célula de una manera autocrina o paracrina. Ellas actúan como mensajeros no sólo en el sistema inmune pero también en diálogo con el sistema nervioso, formando una red integrada que está íntimamente involucrada en la regulación de la respuesta inmune. Las citoquinas son sintetizadas *de novo* por todos los tipos de células T efectoras y sus efectos dependen de las células diana. Las células Th1 y Th2 liberan citoquinas diferentes pero sobrepuertas, que definen sus distintas acciones en el proceso inmunológico. Las células Th2 secretan, entre otras, IL-4 e IL-5, que activan los linfocitos B e IL-10 que inhiben la activación de los macrófagos. Las células Th1 secretan IFN- γ , TNF- α y linfotoxinas (LT- α o TNF- β), que son potentes moléculas proinflamatorias que activan los macrófagos, inhiben las células B y son directamente citotóxicas para algunas células. La complejidad biológica de la red de citoquinas puede no estar bien explicada cuando nos referimos que las citoquinas de Th1 y Th17 son "proinflamatorias", mientras que las citoquinas producidas por Th2 son "antiinflamatorias". Las citoquinas producidas por Th1 promueven la activación de células presentadoras de antígenos y la limpieza de patógenos intracelulares, mientras que las citoquinas producidas por Th2 están involucradas en el cambio de clase de los anticuerpos y la eliminación de patógenos y pueden contribuir para las enfermedades autoinmunes (Chinen and Shearer, 2005).

Quimiocinas

Las quimiocinas comprenden un gran grupo de proteínas de 8-10kDa que según la posición de los residuos de cisteína en la proteína madura, son divididas en las familias CXC (o a), C (o b), C (o g) y CX3C (o d).

Secretadas por un gran variedad de leucocitos y otras células, las quimiocinas son funcionalmente caracterizadas por su capacidad para inducir la migración y activación de los leucocitos. También promueven la reacción inmunológica humoral y celular, regulan la adhesión celular y las funciones de los leucocitos. Las quimiocinas inducen sus efectos a través de la conexión con proteínas G transmembrana con receptor homólogo en la célula diana.

En las lesiones por Esclerosis Múltiple pueden ser identificados distintos patrones de quimiocinas y sus ligandos. Muchas identificaciones fueron realizadas de potenciales ligandos y sus pares receptores (ex: CXCL10 y CXCR3; CCL3 o CCL5 y CCR1; CCL3, CCL4 o CCL5 y CCR5 y CCL2 y CCR2) como elementos críticos en dirigir a los leucocitos para el Sistema Nervioso Central en pacientes con Esclerosis Múltiple. Como las quimiocinas son bastante susceptibles de ser bloqueadas por pequeñas células antagonistas, representan una interesante apuesta para el tratamiento de la EM.

Final de la respuesta Inmunológica

Para controlar la expansión masiva de células y mediadores inmunes solubles, ciertos mecanismos deben de operar con gran precisión para regular la respuesta inmune. Cuando el antígeno diana fue eliminado o la infección terminó, las células activadas ya no son más necesarias. La cesación del estímulo antigénico lleva a la apoptosis celular. La supervivencia de los linfocitos depende de un delicado equilibrio entre promotores de la apoptosis e inhibidores de la apoptosis. La apoptosis es inhibida por algunos miembros de la familia Bcl-2, que bloquea la muerte mitocondrial que lleva a la apoptosis. Por otro lado, varios mecanismos pueden llevar a la apoptosis, por ejemplo, la ligación con receptores de apoptosis como el Fas, TRAIL-R1, TRAIL-R2 y TNFRp55 mediados por activación de

caspasas. El sistema Fas-FasL fue identificado como el prototipo para inducir muerte celular extracelularmente y es responsable por mediar la citotoxicidad, la regulación inmune periférica, privilegios inmunes y “contraatacar” el sistema inmune del huésped por células tumorales. Factores metabólicos básicos contribuyen para el privilegio inmunológico del SNC. Esto fue demostrado para la enzima catalizadora indoleamina 2,3-dioxigenasa (IDO), pues la IDO es inducida en el Sistema Nervioso Central inflamado, restringido la disponibilidad del aminoácido esencial triptófano, que va a impedir la supervivencia de células T activadas encefalogénicas lo que limita el proceso inflamatorio (Kwidzinski et al., 2005).

Los glucocorticoides también promueven la apoptosis de las células T, una observación que trae bastantes implicaciones terapéuticas.

La naturaleza de la respuesta inflamatoria

Las células inflamatorias se acumulan en los espacios del tejido conectivo del cerebro y de la médula espinal, que son las meninges y los espacios de Virchow-Robin. En situaciones de inflamación estas células se difunden por el tejido nervioso. Las células dominantes en las lesiones son las células T CD8+, restringidas para el CMH clase I. Estas células son también las que demuestran tener una preferencia por la expansión clonal. El número de células T CD4+, restringidas al CMH II, es bastante menor siendo entre 30-40% de la población de células T. Estas células también tienden a quedar en el espacio perivascular y raramente infiltran el parénquima lesionado. La inflamación en la EM puede ser regulada por la acción local de células T reguladoras (Huang et al., 2009). Esta población de células T reguladoras incluyen el HLA-G, pero también (menos común) células T FoxP3.

Hay que subrayar que la composición del proceso inflamatorio es diferente entre la Esclerosis Múltiple y la Encefalomielitis Autoinmune Experimental. En este modelo animal, que actualmente es el principal modelo para el test de nuevos terapias inmunomoduladoras para la Esclerosis Múltiple, el proceso inflamatorio es conducido por células T CD4+ restringidas al CMH II, que producen citoquinas relacionadas con Th1 o Th17 y las lesiones iniciales están dominadas por células T CD4+ (Flügel et al., 2001). En contraste, en el proceso inflamatorio inicial (prefagocítico), las lesiones de Esclerosis Múltiple son compuestas casi exclusivamente por células CD8+ (Henderson et al., 2008). Esta diferencia entre el modelo teórico y la Esclerosis Múltiple en parte explica porque algunas terapias empleadas con éxito en la Encefalomielitis Autoinmune Experimental, resultan poco eficaces en la Esclerosis Múltiple. Otro problema en la interpretación del papel de las células T en las lesiones activas, es que estas células pueden no ser prejudiciales. Varis estudios indican que las células B, las células T y los monocitos pueden producir neurotropinas y otras moléculas que ayudan en la reparación y remielinización, así como algunas células T autorreactivas tiene funciones neuroprotectoras (Stadelmann et al., 2002). Además de linfocitos T, en las lesiones de la Esclerosis Múltiple también son abundantes macrófagos y células de la glía activas. Estas células están en estrecho contacto con las vainas de mielina como con los axones distroficos (Ferguson et al, 1997) y son los responsables de la remoción de los restos celulares. Estos fagocitos son derivados de las células sanguíneas que transmigran la barrera hematoencefálica como también de la microglía local. En las lesiones tempranas, los macrófagos que expresan los receptores CCR1 y CCR5 son mayoritarios. Este perfil de quimiocina es típico de los monocitos que son capaces de ultrapasar la barrera hematoencefálica. Con el desarrollo de las lesiones, el número de fagocitos CCR1 disminuye drásticamente siendo los CCR5 mayoritarios, que son los responsables de remover los tejidos celulares (Trebst et al., 2001). La dinámica de fagocitos CCR1 vs CCR5 en las lesiones sugiere que la mayoría de los fagocitos en las lesiones activas de la Esclerosis Múltiple llegan de la microglía local y reciben el apoyo de fagocitos de la sangre periférica. Los fagocitos en las lesiones de Esclerosis

Múltiple pueden expresar un largo número de moléculas, que pueden estar relacionadas con la transmigración, fagocitosis, presentación de antígenos y lesión tisular.

Los linfocitos B y las células plasmáticas son otro componente importante de la respuesta inflamatoria en las lesiones de la Esclerosis Múltiple (Corticione et al., 2005). Son raros en los eventos agudos de la enfermedad y en los procesos iniciales. Pero su contribución aumenta conforme la cronicidad y son particularmente prominentes en los procesos inflamatorios agregados en las meninges, que muestran semejanzas con los folículos linfocitarios. Las células plasmáticas y las células B producen inmunoglobulinas, incluidas IgG, IgM y IgA. Esto se refleja en los pacientes, porque cuando estas inmunoglobulinas son detectadas en el líquido cefalorraquídeo contribuyen para el diagnóstico diferencial. Pero las células B también producen una cantidad variable de otras moléculas, como citoquinas y quimiocinas y esos factores contribuyen para el ambiente proinflamatorio en las lesiones por EM. Es interesante verificar que la eliminación sistémica de células B con un anticuerpo dirigido contra CD20 es una terapia efectiva para pacientes con Esclerosis Múltiple (Hauser et al., 2008). Si la eliminación de las células B produce la mejora debido a que estas están directamente involucradas en la patogénesis o si hacen con que el número de células T disminuya, todavía no se sabe. El principal papel de las células plasmáticas es producir inmunoglobulinas. Muchos estudios fueron realizados para determinar un antígeno específico de anticuerpo, que es producido intratecalmente y que sirva para diagnosticar la enfermedad. Hasta ahora los más promisores fueron el anticuerpo contra la Proteína Básica de la Mielina (MBP) y un anticuerpo contra la Glicoproteína Oligodendrocítica da Mielina (MOG). Pero los estudios no fueron concluyentes e interesantemente no fue descubierta autorreactividad en las células B y en las células plasmáticas, que deberían ser la principal fuente de anticuerpos autorreactivos de las lesiones. Otro estudio de células plasmáticas veo demostrar que los anticuerpos no atacan a estructuras del SNC pero si al virus de Epstein-Barr (Cepok et al., 2005).

Mecanismos inmunológicos del daño del tejido en las lesiones de la Esclerosis Múltiple

Células T Cítotóxicas

Las células T CD8+ son capaces de destruir oligodendrocitos como también axones a través del reconocimiento específico de sus antígenos. Esto lleva a la formación de las placas características de la Esclerosis Múltiple (Saxena et al., 2008). En el cerebro de los pacientes con Esclerosis Múltiple las moléculas del CMH clase I son expresadas por casi todos los componentes del tejido (Höftberger et al., 2004) y las células T CD8+, que expresan Granzima B como marcador para activación cítotóxica, son encontrados en contacto estrecho con oligodendrocitos en las lesiones agudas de Esclerosis Múltiple. Todavía no está claro si este mecanismo también es importante en las lesiones crónicas de la Esclerosis Múltiple, especialmente porque la expresión de Granzima B por las células T en las enfermedades crónicas es rara en esta fase de la enfermedad. Aún así, las células T pueden destruir neuronas y axones por mecanismos independientes de antígenos, posiblemente involucrando receptores de Factor de Necrosis Tumoral (Atkas et al., 2005). Ese tipo de receptores son expresados activamente en las lesiones desmielinizantes de la Esclerosis Múltiple.

Daño tisular mediada por Macrófagos

La inflamación mediada por células T resulta en el reclutamiento de macrófagos del corriente sanguíneo que, junto con la microglía local, se activan por la acción de citoquinas. Macrófagos activados pueden inducir desmielinización y daño axonal a través de una gran variedad de mecanismos tóxicos, como el factor de necrosis tumoral- α , proteasas, peróxido de oxígeno o óxido nítrico o excitotoxinas.

Daño Oxidativo – Disfunción mitocondrial – Hipoxia Virtual

La evidencia acumulada a lo largo de los últimos años demuestra que la disfunción de energía tiene un papel importante na patogénesis de la desmielinización y neurodegeneración en la Esclerosis Múltiple. En las lesiones agresivas de rápida evolución, la desmielinización, la destrucción de oligodendrocitos y la neurodegeneración son muy similares a la que ocurre en las etapas iniciales de un Accidente Vascular Cerebral (Aboul Enein et al., 2003). Esto está asociado con un disturbio mitocondrial resultando en un estado de deficiencia respiratoria (Mahad et al., 2008), que en lesiones inactivas es seguido por un aumento de las mitocondrias y de su actividad (Mahada et al., 2009). Daños mitocondriales llevan a déficit de energía lo que puede explicar la destrucción de axones de fino calibre en las lesiones de la Esclerosis Múltiple, debido a que estas tienen una alta demanda de energía pero pocas mitocondrias. Este daño puede ser inducido por radicales de oxígeno o de óxido nítrico. Un defecto en la función mitocondrial por sí mismo puede llevar a la producción de radicales de oxígeno y puede llevar a la liberación de factores inductores de apoptosis que están guardados en la matriz mitocondrial. Este parece ser un mecanismo importante en la muerte de oligodendrocitos y desmielinización (Veto et al., 2010).

El Complemento

El sistema del complemento es una cascada de proteínas solubles del sistema inmune innato que lleva a la quimiotaxis, opsonización y citolisis a través de la formación de poros de proteínas, también llamados de complejos de ataque de membrana (MAC). Puede interactuar con el sistema inmune adaptativo. Fue demostrado que el sistema del complemento tiene un papel activo en la EM (Ingram et al., 2009), también determinado por el gran acumulo y deposición de proteínas del complemento en lesiones del tipo II. La proteína C5 es esencial en el inicio de los MACs. Eculizumab, un anticuerpo monoclonal contra C5, demostró reducir la frecuencia de brotes y la incapacidad en pacientes con neuromielitis óptica (Pittock et al., 2013).

Desmielinización Mediada por Anticuerpos

Uno de los grandes mecanismos de desmielinización, es la destrucción de las vainas de mielina por autoanticuerpos específicos. El prerequisito esencial para un anticuerpo desmielinizante, es que el epítopo que él específicamente reconoce, tiene que estar expresado en la cara extracelular del complejo oligodendrocito-mielina. Hasta el momento sólo el MOG rellena todos los requerimientos, pero es normal que con los avances científicos otras proteínas oligodendrocticas revelen propiedades similares. La desmielinización mediada por autoanticuerpos puede ser realizada o por activación del complemento o por interacción con el receptor Fc de macrófagos o de la microglía (Sadaba et al., 2012).

Exceso de Iones

La inflamación del SNC provoca disturbios en la unidad mielina-axón no sólo por las cascadas inmunológicas, pero también por disturbios en el balance electrofisiológico. En la Esclerosis Múltiple, la disrupción electrofisiológica puede ocurrir en distintos niveles, pero una vía convergente es el acumulo intracelular excesivo de iones calcio y sodio. Un acumulo excesivo de estos iones lleva a un aumento de la actividad proteasa, disrupción del citoesqueleto, disfunción mitocondrial, fallo energético, estrés oxidativo y una eventual degeneración axonal y neuronal (Demaurex y Scorrano, 2009).

Un factor decisivo es la excitotoxicidad del glutamato, que se define por una sobreactivación de los receptores NMDA y AMPA, que son permeables para iones calcio y sodio. Dos factores trabajan

sinérgicamente causando acumulación de glutamato y subsecuente excitotoxicidad en áreas de inflamación: uno es el aumento de producción de glutamato por células activas como linfocitos y macrófagos, otro es la remoción ineficaz por las células residentes como los astrocitos (Korn et al., 2005). Otra consecuencia de este exceso de iones es la expresión compensatoria y redistribución de los canales de sodio dependientes de voltaje (Waxman et al., 2004). En un intento (frustrado) de regular el subsecuente aumento de influxo de iones sodio, intercambiadores sodio/calcio actúan al revés, i.e., exportan sodio e importan calcio. La acumulación de calcio intracelular lleva a la toxicidad. La Inflamación local está caracterizada por acidosis tisular i.e., sobreabundancia de protones. Hay evidencia de que la acidosis por si misma provoca degeneración axonal. Todo junto la sobrecarga iónica contribuyó significativamente para el daño tóxico de oligodendrocitos y neuronas. La modulación terapéutica de los canales iónicos puede retrasar la neurodegeneración en la Esclerosis Múltiple.

La cascada regulatoria en la EM

El sistema inmune, como todos los demás complejos sistemas biológicos, es caracterizado por agonistas y antagonistas, que mantienen el sistema en un perfecto equilibrio. Por eso no es sorprendente que las células T CD4+ no sólo se diferencian en efectores proinflamatorios (Th1, Th17...) pero también en distintos linajes antiinflamatorios. Probablemente Las células T antiinflamatorias más importantes son las células T reguladoras o Tregs (Vignali et al., 2008). Las Tregs son generalmente definidas como siendo CD4+ y CD25 y son caracterizadas por su factor de transcripción, Foxp3. Pueden ser generadas naturalmente en el timo (nTregs) o inducidas con el estímulo adecuado (iTregs). Su función es inhibir las células T efectoras, por contacto celular directo o secretando citoquinas inhibidoras, como TGF-β, IL-10 e IL-35 (Vignali et al., 2008). Existe evidencia acumulada de que células Tregs Foxp3+ son cruciales para la prevención de la autoinmunidad (Wing y Sakaguchi, 2010). Los datos indican que la función de las células Treg es disruptiva en la Esclerosis Múltiple (Venken et al., 2010). Estas células tienen una reducida capacidad de supresión de células T efectoras activadas anti-CD3, posiblemente debido a una disminución de la expresión de Foxp3 (Venken et al., 2008).

Además de las células T CD4+, linajes reguladores también fueron reportadas para otras células y hay evidencia de que estas funcionan disruptivamente en la Esclerosis Múltiple (Constantino et al., 2008). Es interesante verificar que parte de estos linajes reguladores está relacionado con el tratamiento inmunomodulador, sugiriendo que parte de su eficacia es mediado por estas células (Venken et al., 2010). Por ejemplo el acetato de glatiramer parece inducir células T CD8+ reguladoras que son capaces de destruir células T CD4+ (Tennakoon et al., 2006). Además el acetato de glatiramer induce monocitos tipo II, que son capaces de transformar el repertorio de células T en células Treg (Weber et al., 2007). También hay evidencia para el papel regulatorio de las células Natural Killer en la Esclerosis Múltiple: la depleción de células Natural Killer exacerbaba la Esclerosis Múltiple y fue observado que estas se encuentran cualitativamente y cuantitativamente disruptas en enfermos de Esclerosis Múltiple (Sospedra y Martin., 2005). La gran mayoría de estos linajes reguladores secreta IL-10, que parece ser una citoquina antiinflamatoria clave en la Esclerosis Múltiple. Los enfermos tienen un número reducido de células mononucleares periféricas secretoras de IL-10. La secreción de IL-10 parece estar moderada por otras citoquinas, como la IL-27. Esta citoquina pertenece a la misma familia de la IL-6 e IL-12 y es producida por células dendríticas activadas y macrófagos (Batten et al., 2006). Es interesante verificar que la IL-27 induce las células efectoras T CD8+ y CD4+ a secretar IL-10 e inhibe la secreción de IL-17 (Fitzgerald et al., 2007). Los mecanismos de contra regulación descritos hasta ahora están presentes intrínsecamente en la capacidad del sistema inmune periférico para contrarrestar una sobre activación. Este mecanismo fisiológico limita daño excesivo al tejido del propio organismo. Pero no nos podemos olvidar de los

mecanismos inhibitorios residentes en el SNC derivados de su “privilegio inmunológico”. Una molécula involucrada en el mecanismo de contrarregulación residente es la α B-crystalin (CRYAB). Esta molécula pertenece a la familia da las chaperonas (HSP20), que les permite inhibir la agregación de proteínas en situaciones de estrés celular. La CRYAB tiene recibido más atención en los últimos años debido a tres observaciones: primero, parece ser el gene transcripto más abundante en las lesiones tempranas de Esclerosis Múltiple (Chabas et al., 2001). Segundo, parece ser una importante diana de las células T y de la respuesta autoinmune mediada por anticuerpos en la Esclerosis Múltiple (Ousman et al., 2007); tercero, la proteína parece producir efectos protectores y antiinflamatorios significativos en el cerebro. En paralelo con la inhibición de la Osteopontina, la administración de CRYAB recombinante o un análogo correspondiente puede ayudar a resolver los brotes y a reducir la inflamación del SNC (Steinman, 2009b).

En resumen, leucocitos regulatorios, sus productos y mecanismos residentes antiinflamatorios son capaces de restringir respuestas autoinmunes del SNC. Es probable que muchas otras citoquinas y vías aún por descubrir actúen en conjunto en una compleja red para alcanzar este objetivo. Futuros estudios proveerán una mejor visión sobre este tema y quizás posamos usar esos conocimientos para el desarrollo de nuevas terapias.

También es esencial para la remielización la inflamación. Sin inflamación no ocurre la remielinización (Foote and Blakemore, 2005).

¿Que lleva a la inflamación en la Esclerosis Múltiple?

Autoinmunidad

Es claramente acepte que la Esclerosis Múltiple es una enfermedad autoinmune. Esta visión es altamente influenciada por el modelo animal de la Esclerosis Múltiple, la Encefalomielitis Autoinmune Experimental. Es también suportado por resultados que demuestran la existencia de células T autorreactivas y de autoanticuerpos. Los anticuerpos Anti-MOG, pueden ser extraídos de lesiones de Esclerosis Múltiple. También fueron detectados en células presentadoras de antígenos complejos CMH clase II con péptidos de la Proteína Básica de la Mielina. Los datos indican que las reacciones autoinmunes tienen un importante papel en la Esclerosis Múltiple, pero si son la causa principal o si proporcionan un mecanismo secundario de destrucción todavía no está resuelta la cuestión.

Otro aspecto importante que puede estar contra la teoría de la autoinmunidad, es que la gran mayoría de las inflamaciones autoinmunes producidas en el Sistema Nerviso Central son mediadas por células T CD4+ y CMH clase tipo II. Pero recientemente, fue desarrollado un modelo que demuestra claramente que también células T CD8+ y CMH tipo I pueden inducir inflamación cerebral y autoinmunidad (Sun et al., 2001). Las células T CD8+ son las que dominan los infiltrados celulares de las lesiones de Esclerosis Múltiple y son las que presentan la mayor expansión clonal. Es posible, pero hasta ahora indeterminado, que la autoinmunidad mediada por esas células T sea más específica de la Esclerosis Múltiple que la mediada por células T CD4+. Otro aspecto es que esa expansión de clones de células T CD8+ pueda ser una respuesta directa contra un anticuerpo infeccioso.

Factores de Riesgo

Dentro de los factores de riesgo que se han identificado para el desarrollo de Esclerosis Múltiple están: infecciones virales, sexo femenino, poca exposición a la luz solar (deficiencia de Vitamina D), tabaquismo, historia familiar/genética, vivir en latitudes altas y nacer en mayo. Las enfermedades de origen viral que se han relacionado con la etiología de la Esclerosis Múltiple son la enfermedad por el virus del moquillo canino, sarampión, varicela zóster, encefalitis por garrapatas, así como infección por HTLV-1, LM-7, virus del herpes 6 y virus Epstein-Barr. Este último es el que se asocia más fuertemente ya que cerca del 100% de los pacientes con Esclerosis Múltiple son seropositivos para el virus de Epstein-Barr comparado con el 90% de los controles, esta diferencia es mayor en algunas poblaciones de niños con Esclerosis Múltiple, por lo cual su papel no está bien definido. Al virus de Epstein-Barr se le relaciona con la desmielinización; así en niños hay evidencia de la vulnerabilidad con la exposición a este virus, previo al diagnóstico de Esclerosis Múltiple y en estudio de casos y controles en niños con Esclerosis Múltiple es más frecuente la positividad al Epstein-Barr que a otros virus. Se sospecha que actúan sobre los oligodendrocitos modificándoles en la infancia y condicionando posteriormente una respuesta inmunológica anómala (alterando la correcta mielinización) (Pedrosa, R. et al., 2010).

La Esclerosis Múltiple ocurre con mayor frecuencia en mujeres que en hombres como es el caso de la mayoría de enfermedades autoinmunes, así mismo, las mujeres tienen un curso clínico diferente principalmente remitente-recurrente, y los hombres tienden a presentar formas progresivas y con peor pronóstico (Moreira, MA et al. 2002).

Ningún otro factor es tan fuertemente asociado al riesgo de Esclerosis Múltiple que la latitud, esta es más frecuente al norte y sur del ecuador, así mismo se relaciona con la poca o nula exposición a la luz solar (fotobiología) y las bajas concentraciones de vitamina D, tal es así, que según Dean et al (2009) hay un bajo riesgo en migrantes del Reino Unido que se mudaran a la soleada Sudáfrica. Otro estudio prospectivo encontró que el consumo de Vitamina D redujo en un 40% el riesgo de desarrollo de Esclerosis Múltiple. La Vitamina D tiene propiedades inmunomoduladoras que se piensa son responsables de la asociación entre niveles bajos de esta vitamina y el desarrollo de esclerosis Múltiple (Pedrosa, R. et al., 2010).

El humo del cigarro es uno de los factores de riesgo más importantes en el desarrollo y empeoramiento de la Esclerosis Múltiple. Las personas que fuman 20-40 cigarrillos por día tienen 2 veces más el riesgo de desarrollar Esclerosis Múltiple comparado con no fumadores, y además, fumar empeora la progresión de la enfermedad. El humo del cigarro afecta el influjo y la activación de neutrófilos, macrófagos y monocitos, incrementa la expresión de la activación de los marcadores Fas (CD59) en los linfocitos B y T CD4+. Fumar también se asocia con incrementos en la proteína C reactiva, IL6 y metabolitos urinarios de tromboxano que son marcadores importantes en la inflamación y enfermedades autoinmunes. Datos de modelos animales indican que fumar también aumenta la expresión de la metaloproteinasa 9. El fumar tiene efectos antiestrogénicos a través de la creación de formas inactivas de 2-hidroxicatecolaestrogenos y afecta el balance hormonal en mujeres, que afecta a su vez el balance TH1-TH2 en los linfocitos. Los mecanismos aún no están del todo dilucidados, sin embargo con la evidencia epidemiológica reciente de la asociación de cigarrillo y Esclerosis Múltiple se recomienda una mayor investigación y estudios de resonancia magnética (Courtney AM, Treadaway K, Remington G, et al., 2009).

Los familiares de primer grado de un paciente con Esclerosis Múltiple tienen de 15 a 25 veces más riesgo de desarrollarla. Cuando los 2 padres padecen Esclerosis Múltiple, el riesgo aumenta 20%. Aproximadamente 15% de los pacientes que padecen Esclerosis Múltiple tienen al menos un familiar afectado por esta enfermedad. La asociación genética de Esclerosis Múltiple con los genes del

complejo del complejo mayor de histocompatibilidad, específicamente el haplotipo HLA-DR2 (DRB1*1501, DRB5*0101, DQA1*0102, DQB*0602) ha sido bien conocido por más de 30 años (Moreira, MA et al. 2002).

El HLA-DR en el cromosoma 6p21 (que codifica para proteínas que participan en la presentación de antígenos de las células T) es el factor de susceptibilidad más importante que se ha identificado hasta la fecha. En la actualidad numerosos genes relacionados con la enfermedad se encuentran bajo estudio. Diversas variantes de los genes que codifican para los receptores de interleucina-1 β y antagonistas de interleucina 1, receptores de la fracción Fc de las inmunoglobulinas y el de la apolipoproteína E. Se han asociado con el curso de la enfermedad, sin embargo, no han sido confirmados. La concordancia entre gemelos monocigóticos es aproximadamente 6 veces mayor (31%) que la relacionada con dicigotos (5%) (Courtney AM, Treadaway K, Remington G, et al., 2009).

Existe evidencia epidemiológica de que la exposición ambiental juega un papel importante para el desarrollo de la Esclerosis Múltiple. La mayor incidencia en personas de nivel socioeconómico alto, se explica por la deficiente exposición a agentes infecciosos en edades tempranas.

La prevalencia incrementada de Esclerosis Múltiple en la población nacida en mayo puede reflejar el déficit materno de vitamina D por haber tenido un embarazo en temporada invernal (Pedrosa, R. et al., 2010).

El origen étnico también tiene un papel importante en el desarrollo de Esclerosis Múltiple, algunos grupos tienen mayor riesgo que otros. Los afroamericanos tienen 40% menor riesgo que los blancos, otras poblaciones de bajo riesgo son los nativos americanos, mexicanos, puertorriqueños y japoneses. Existe una virtual ausencia de la enfermedad en chinos y filipinos, este efecto está genéticamente determinado (Moreira, MA et al. 2002).

También se ha identificado que el embarazo, específicamente durante el tercer trimestre, es un factor protector e inclusive en pacientes con Esclerosis Múltiple disminuye las recaídas y gravedad de estas, lo anterior está relacionado con el aumento de hasta 20 veces de los niveles de progestágenos y estrógenos; sin embargo, aunque durante el embarazo no aumenta la discapacidad ni las lesiones de la sustancia blanca por resonancia magnética, en el posparto suelen haber recaídas en relación con la normalización de los valores hormonales y de la respuesta inmune (Pedrosa, R. et al., 2010).

Infección

Grandes esfuerzos fueron aplicados para determinar la existencia de un posible agente infeccioso que iniciara la enfermedad (Steiner et al., 2001). Hasta ahora fueron sugeridos varios posibles candidatos. Hay un consenso de que la enfermedad no puede ser transmitida entre animales experimentales y los estudios epidemiológicos no producen evidencia de transmisión entre seres humanos (Dymonte et al., 2006). Esto no excluye que exista un agente exterior o un virus endógeno en el cerebro, que inicia o propaga el proceso inflamatorio (Gilden, 2002).

Actualmente el candidato mejor colocado es el Virus de Epstein-Barr (VEB), pues existen buenas evidencias de una asociación entre susceptibilidad a la Esclerosis Múltiple, la infección por VEB y por la existencia de células T y respuestas inmunes mediadas por anticuerpos en pacientes dirigidas contra el VEB (Owens and Bennett, 2012). La presencia de células B infectadas por el VEB fue reportada (Serafini et al., 2007). Pero en otros estudios esta misma presencia no fue confirmada (Peferoen et al., 2010). Estas discrepancias pueden ser debidas a problemas técnicos en la detección de infección por VEB y su interpretación en la biopsia y autopsia humanas (Lassmann et al., 2011). Además de la clásica infección, la activación de antígenos de endovirus puede tener un papel

importante (Perron y Lang., 2010). Productos de retrovirus endógenos pueden ser detectados en las lesiones de Esclerosis Múltiple y muchos son encontrados en lesiones activas. Pero su expresión no es específica de la Esclerosis Múltiple y pueden ser vistos en otras enfermedades. Como algunos de estos virus endógenos tienen capacidad citotóxica o causan estrés celular pueden estar involucrados en la propagación de la inflamación tisular. Otra observación interesante que puede demostrar un vínculo entre la patogénesis de la Esclerosis Múltiple y una infección es la presencia en algunas lesiones de peptidoglicanos bacterianos (Schrijver et al., 2001). Estas moléculas pueden estimular reacciones inmunes innatas a través de la activación de receptores Toll-like. Hasta ahora no fue esclarecido como es que estos antígenos llegan a las lesiones de Esclerosis Múltiple en el Sistema Nervioso Central de los pacientes, pero es probable que reflejen infecciones sistémicas periféricas, que son comunes en enfermos con dolencias crónicas y severas restricciones neurológicas. Cuando estos antígenos llegan al cerebro a través de una barrera hematoencefálica disrupta, pueden activar células efectoras locales, como microglía y propagar la reacción inflamatoria (Visser et al., 2005). Esto significa que infecciones periféricas pueden iniciar brotes de Esclerosis Múltiple no sólo por activación inmune periférica pero también por envíaren moléculas proinflamatorias directamente para las lesiones.

Diversas Causas infecciosas de la Esclerosis Múltiple vienen siendo propuestas desde hace más de 100 años. Durante la última mitad de siglo, tres áreas de investigación dieran gran importancia al papel de agentes infecciosos, particularmente virus, en la iniciación y/o exacerbación de la esclerosis múltiple: 1) estudios epidemiológicos indican que la Esclerosis Múltiple está relacionada, en parte, con la exposición ambiental seguida de un largo periodo de latencia y las exacerbaciones de la enfermedad normalmente son precedidas de enfermedades como virosis. 2) estudios en animales y otras enfermedades desmielinizantes humanas demostraron una variedad enorme de mecanismos por los cuales los agentes infecciosos pueden tener largos periodos de incubación, induciendo brotes de la enfermedad y causando desmielinización con relativa preservación de los axones y 3) estudios de las lesiones de la Esclerosis Múltiple demuestran la existencia de respuesta inmune, particularmente a virus. La causa genética, infecciosa o autoinmune tienen cada una muchos apoyantes y detractores, pero una etiología multifactorial es actualmente la hipótesis más aceptada. Los factores genéticos son claramente importantes, pero los gemelos monocigóticos sólo presentan una concordancia entre 14-30%, sugiriendo una importancia mayor de los factores ambientales. Asumiendo que la patogénesis de la lesión es inmunológica, lo que provoca esa respuesta todavía es desconocido. Las infecciones permanecen una explicación plausible para el inicio de estas respuestas y para las características patológicas y clínicas de la enfermedad. Aun así los argumentos contra o a favor de una bacteria o virus no parece que hayan sufrido cambios importantes en las últimas dos décadas. Pero un cambio ocurrió, en lo que toca a la metodología y a los objetivos. Existen actualmente nuevos métodos de detección, localización y cuantificación de agentes infecciosos y el enfoque de los estudios dejó de ser la busca del “virus de la esclerosis múltiple” para ser la busca de agentes infecciosos conocidos que pueden estar involucrados en la patogénesis.

Agentes patogénicos de interés reciente

Durante las últimas dos décadas los estudios se fueron enfocando en los virus herpes (particularmente VEB y HHV-6), retrovirus endógenos y una bacteria, *Chlamydia pneumoniae*. Todos representan agentes ubicuos que persisten en humanos y pueden ser considerados “flora normal”. Por eso en vez de buscar un agente etiológico nuevo los estudios epidemiológicos, citológicos, virológicos y citoquímicos se están enfocando en el timing y prevalencia de la adquisición y en cuantización y localización celular de estas infecciones. En cada caso la gran cuestión es si los cambios están relacionados con la causa o si son secundarios a los cambios inmunológicos propios de la Esclerosis Múltiple (Johnson y Major, 2004).

Virus de Epstein-Barr

La infección con este virus es casi universal y el virus persiste de forma latente en las células B. En las zonas tropicales y zonas pobres del globo, donde la prevalencia de Esclerosis Múltiple es baja, la infección por VEB ocurre en la infancia y suele ser asintomática. En zonas temperadas y en países desarrollados la enfermedad se retrasa hasta la adolescencia o el joven adulto, y en estos casos puede manifestarse por el síndrome clínico de la mononucleosis. En numerosos estudios de cohorte fue reportado que los pacientes de Esclerosis Múltiple presentaban frecuentemente una historia previa de mononucleosis infecciosa, y en un reciente meta-análisis se estimó que el riesgo de sufrir Esclerosis Múltiple se duplicaba en pacientes que padecieron mononucleosis infecciosa (Handel et al., 2010). En muchos estudios serológicos los pacientes de Esclerosis Múltiple son virtualmente positivos para anticuerpos contra el virus de Epstein-Barr antes de que empiecen los síntomas neurológicos, aun así la infección previa no es un prerrequisito para el desarrollo de la enfermedad en edad pediátrica (Pohl et al., 2006; Banwell et al., 2007). Un estudio prospectivo demostró que personas que van a desarrollar Esclerosis Múltiple exhiben una respuesta inmune alterada contra el VEB con una actividad elevada de IgG contra el antígeno nuclear del VEB (EBNA-1) en detrimento de alta actividad contra el antígeno de la cápsid del virus (VCA). Esto está demostrado hasta 5 años antes de que empiecen los síntomas clínicos de la Esclerosis Múltiple (Sundstrom et al., 2004). Notablemente se verificó seropositividad para anticuerpos contra EBNA-1 y VCA en casos de Esclerosis Múltiple pediátrica, lo que indica que la infección precede la EM, mismo en los casos de inicio temprano (Pohl et al., 2006; Banwell et al., 2007). Es verdad que muchos estudios demostraron consistentemente evidencia de una infección anterior, pero hay poca evidencia de infección activa o reactivación del VEB en pacientes de Esclerosis Múltiple. Ni la presencia o cantidad de DNA viral en plasma y células mononucleares en sangre periférica fue demostrada estar consistentemente aumentada en los pacientes (Santiago et al., 2010; Lucas et al., 2011). Algunos estudios encontraron una asociación entre la activación viral y la actividad de la enfermedad en paciente con EM, pero otros lo han desmentido (Farrel et al., 2009). En muchas infecciones del SNC los anticuerpos son generados intratecalmente, lo que origina bandas oligoclonales en el líquido cefalorraquídeo, estas bandas están típicamente presentes en la Esclerosis Múltiple, pero el antígeno diana permanece un misterio. En algunos pacientes de Esclerosis Múltiple, estas bandas reportaran una conexión con el EBNA (Rand et al., 2000), mientras que estudios más recientes sugieren que, cuando presentes, las respuestas oligoclonales específicas para VEB son normalmente sistémicas en su origen y son encontradas en varias otras disfunciones neurológicas (Francotta et al., 2010). Micro secciones capturadas por láser de lesiones de meninges y materia blanca de cerebros con Esclerosis Múltiple, seguidas de transcripción reversa por PCR, demostraron la existencia de genes latentes asociados al VEB (Serafini et al., 2010). Además, el RNA codificado para VEB (una parte pequeña del RNA que no se transcribe y que se expresa en células infectadas) fue encontrado en lesiones de Esclerosis Múltiple, pero también en casos de Accidente Vascular Cerebral (Tzartos et al., 2012). Estas observaciones en cerebro o líquido cefalorraquídeo son difíciles de interpretar, pues el VEB está latente en las células B. Las células B raramente están en el cerebro sano o en líquido cefalorraquídeo. La demostración de que el virus se encuentra en las células neuronales podrá proveer una fuerte evidencia de la relación causal de este virus con la Esclerosis Múltiple.

Virus Hespes Humano 6

Este virus herpes fue recientemente reconocido y asociado con el exantema súbito (*roséola infantum*). Entre 70 a 100% de los adultos presentan evidencia serológica de una infección pasada. Este virus encontrase latente en los linfocitos T, pero es más pleiotropico que otros virus herpes y fue descrito en células B y glía del SNC en personas sin enfermedades neurológicas (Soldan et al., 2001). Los Virus Herpes humano-6 aislados fueron subdivididos en tipo A y tipo B. Las variantes del tipo B fueron predominantemente aisladas en los exantemas de la infancia y los aislados en la Esclerosis Múltiple fueron predominantemente variantes del tipo A. Las observaciones iniciales para los niveles de anticuerpos en el suero y en el líquido cefalorraquídeo eran similares que las de otros virus. Pero, fue detectado DNA en el líquido cefalorraquídeo por PCR y hubo estudios que reportaron virus herpes-6 en la mayoría de las lesiones de Esclerosis Múltiple (Challoner et al., 1995). Estudios posteriores revelaran una notable variancia, mientras unos estudios correlacionaban la presencia del virus en sangre y en el líquido cefalorraquídeo, otros no (Alavarez-Lafuente et al., 2004). Respuesta distintas de IgG e IgM fueron observadas, pero otros estudios fallaron en demostrar estos hallazgos (Virtanen y Jacobson, 2012). La frecuencia de detección del virus en el cerebro y su correlación con la enfermedad fue extrema, con estudios donde no se encontraba cualquier virus en tejido neuronal sano o enfermo hasta estudios que reclamaban de la existencia de virus en 90% de los tejidos analizados (Knox et al., 2000). La presencia de este y de otros virus herpes en el sistema nervioso central es un hecho asumido. La activación de herpes simples virus, varicela-zooster y herpes virus-7 y 8 humanos fueron correlacionados con brotes y exacerbaciones de la Esclerosis Múltiple (Pietrapaolo et al., 2005; Kang et al., 2001). Por ello, la activación de los virus herpes humanos no tiene mucha especificidad.

Retrovirus endógenos

Los Retrovirus Humanos Endógenos son secuencias de DNA en los cromosomas humanos, que ocupan cerca del 8% del genoma humano. Se cree que estas secuencias representan infecciones ancestrales en que el DNA integrado fue pasando de una manera Mendeliana. Ningún retrovirus endógenos fue asociado con ninguna enfermedad humana, pero el potencial de estimular determinados genes celulares que pueden exacerbar enfermedades autoinmunes como la Esclerosis Múltiple, la enfermedad de Sjögren, el Lupus Sistemica Eritematoso y la Diabetes tipo I fue observada en algunos estudios (Perron y Seigneurin, 1999). En 1989 Perron reportó la evidencia de que existían retrovirus endógenos en una línea celular creada a partir de líquido cefalorraquídeo de pacientes con Esclerosis Múltiple. Reconociendo que los elementos virales eran endógenos, en contraposición con un retrovirus exógeno, resultó en la creación del término “Elemento retroviral asociado a la Esclerosis Múltiple” (ERAEM). Otros laboratorios encontraron otros Retrovirus Humanos Endógenos en la sangre y en el líquido cefalorraquídeo de pacientes de Esclerosis Múltiple y la presencia de ERAEM en el líquido cefalorraquídeo de paciente con Esclerosis Múltiple fue asociada con un grado elevado de progresión de la enfermedad (Stogiu et al., 2010). Aunque este tipo de actividad retroviral endógeno haya sido identificada en otras enfermedades inflamatorias neurológicas y en la esquizofrenia, la frecuencia de detección de retrovirus endógenos humanos es más frecuente en pacientes con Esclerosis Múltiple (Dolei et al., 2005). La creación de proteínas retrovirales también fue asociada a la interacción con otros virus, incluso virus herpes (Christensen, 2005).

Chlamydia pneumoniae

La *C. pneumoniae* es una bacteria Gram-negativa intracelular obligatoria. Es un patógeno común de las vías respiratorias; 40-70% de los adultos tienen anticuerpos, con la mayoría de las seroconversiones a ocurrir en la adolescencia. La bacteria persiste en los macrófagos y los intentos de relacionar esta bacteria con otras enfermedades crónicas como la aterosclerosis o la Esclerosis Múltiple fueron persuadidos por la posibilidad de que la bacteria simplemente sea cargada hasta las lesiones inflamatorias por los macrófagos infiltrados. Después de haber recuperado *C. pneumoniae* del líquido cefalorraquídeo de pacientes con Esclerosis Múltiple, Sriram et al (1999) empezaron un estudio empleando cultivos y métodos de PCR. Sus resultados demostraron cultivos positivos en 64% de los pacientes con Esclerosis Múltiple y sólo 11% en los pacientes control, y resultados PCR positivos en 97% de los pacientes con Esclerosis Múltiple y sólo 18% en los pacientes con otras enfermedades neurológicas. También observaron que las bandas oligoclonales del líquido cefalorraquídeo eran parcialmente o completamente adsorbidas por los antígenos de *C. pneumoniae* (Yao et al., 2001). A este estudio se sucedieron otros, que parcialmente confirmaban los resultados y otros que los refutaban, pero ninguno con los robustos resultados del primero (Gieffers et al., 2001). Un estudio serológico prospectivo demostró que ni la seropositividad para la *C. pneumoniae* ni el nivel de anticuerpos eran predictivos del riesgo de desarrollar Esclerosis Múltiple (Munger et al., 2004). Pero todos los estudios suportan la hipótesis de que la bacteria es transportada pasivamente para el Sistema Nervioso Central cuando los macrófagos huéspedes se dirigen al local de inflamación.

Infecciones en el contexto genético

Desde hace mucho que es reconocido que la Esclerosis Múltiple puede ser el resultado de las interacciones entre el ambiente y factores genéticos y que la combinación de ambos puede influenciar la susceptibilidad para la enfermedad y su expresión. Fue depositado mucho interés entre el gran factor de riesgo genético de padecer Esclerosis Múltiple, HLA-DRB1*15, y la exposición vírica. La presencia de niveles elevados de anticuerpo EBNA1 fue asociado con un elevado riesgo de padecer Esclerosis Múltiple en pacientes portadores de HLA-DRB1*15 en comparación con los que eran HLA-DRB1*15 negativo (Sundstrom et al., 2008), aunque algunos estudios posteriores no confirmaran una interacción directa (De Jager et al., 2008; Wauband et al., 2011). Aunque la infección anterior por virus Herpes Simple 1 no fue considerado un factor de riesgo independiente en un cohorte para Esclerosis Múltiple pediátrica, niños seropositivos para VEB y herpes simple 1 tenían una probabilidad mayor de sufrir Esclerosis Múltiple en comparación con niños seropositivos sólo para VEB (Banwell et al., 2007). La reciente descubierta de la gran cantidad de microorganismos que vive en estrecha simbiosis con el ser humano, llamado el microbioma, sugiere que la manera de como los microorganismo interactúan entre ellos y con el genoma humano para influenciar el riesgo de padecer Esclerosis Múltiple u otra enfermedad autoinmune es extremadamente complejo (Ochoa-Reparaz et al., 2011). El papel de las infecciones en la Esclerosis Múltiple todavía no está completamente esclarecido. Virosis pueden iniciar un proceso autoinmune o incluso la infección viral de tejidos no neurológicos puede causar desmielinización por mimetización molecular o reacciones cruzadas. La delineación de diferentes cambios patológicos en la Esclerosis Múltiple aguda (Luchinnetti et al., 2000), trae a consideración el origen múltiple de los mecanismos de patogénesis y sus múltiples causas consecuentes. Históricamente un síndrome (signos y síntomas que suelen "ir juntos") fue asumido como tiendo una causa común, pero avances en genética y enfermedades infecciosas repetidamente contrarían esta afirmación. En genética un fenotipo puede tener distintos genotipos y un simple genotipo puede ser expreso en diferentes fenotipos. En virología, el síndrome

neurológico de la “meningitis aséptica” fue probado ser causado por más de 100 patógenos diferentes. Patógenos como el HIV, varicela-zooster y *treponema pallidum* pueden causar un largo espectro de enfermedades distintas. Antes de la descubierta del virus Linfotrópico T Humano (HTLV-1) o de la espiroqueta *Borrelia burgdorferi*, muchas de las enfermedades de estos pacientes cumplían con los criterios de Schumacher para la Esclerosis Múltiple. Con el actual conocimiento ya sabemos distinguir entre estas enfermedades y la Esclerosis Múltiple, donde antes nos equivocábamos ahora detectamos una gente causal. ¿O será que deberíamos considerar estos casos como una pequeña porción de los síndromes de EM de que actualmente sabemos la causa? Una cosa es cierta, si como causa principal de la enfermedad, como factor exacerbante o simplemente como un marcador de actividad, los virus aparecen relacionados con la Esclerosis Múltiple y más estudios serán necesarios para descubrir todas las implicaciones en la enfermedad, y quizás, su causa.

Resumiendo, la EM no es una enfermedad infecciosa en sentido lato, y no hay hasta ahora, evidencia conclusiva de que el cerebro está infectado con un agente exógeno. Todavía esto no implica que la EM es una enfermedad autoinmune. La pregunta se mantiene, si la enfermedad es iniciada o conducida por un antígeno endógeno o por un agente exógeno.

Cuadro Clínico

Durante los episodios de inflamación, los síntomas agudos se desarrollan típicamente a lo largo de varios días, se vuelven máximos después de 1-2 semanas para finalmente ir disminuyendo y resolverse a lo largo de semanas o meses. Pueden existir síntomas residuales de manera indefinida especialmente sensitivos.

Las manifestaciones clínicas típicas de la Esclerosis Múltiple en relación con la localización del foco de desmielinización incluyen trastornos sensitivo motores en uno o más miembros (forma de presentación de aproximadamente 50% de los pacientes), neuritis óptica (síntoma inicial en el 25% de los pacientes), diplopía por oftalmoplejia internuclear, ataxia, vejiga neurogénica, fatiga, disartria, síntomas paroxísticos como neuralgia del trigémino (se presenta en menos del 10%), nistagmo, vértigo. Son más raros los signos corticales (afasia, apraxia, convulsiones, demencias) y los signos extrapiramidales como corea y rigidez (Tremlett H, Zhao Y, Rieckmann P, et al., 2010).

Tabla 1 - Síntomas y Signos de la Esclerosis Múltiple

Síntomas
Parestesias
Alteraciones motoras piramidales
Alteraciones visuales
Diplopía
Vértigo
Alteraciones del equilibrio
Disfunción sexual
Disfagia
Alteraciones intestinales y vesicales
Alteraciones cognitivas
Desórdenes afectivos
Dolor
Signo de Lhermitte
Fenómeno de Uhthoff, deterioro de función neurológica asociado a fiebre o calor
Signos
Atrofia óptica
Oftalmoplejia internuclear (debilidad a la aducción del ojo, nistagmus a la abducción, debido a lesión mesencefálica)
Pupila de Marcus Gunn, defecto pupilar aferente
Escotoma central
Signo de Babinski
Ataxia
Disartria

El comienzo del cuadro clínico puede ser tan leve que el paciente no siente la necesidad de acudir al médico.

Los síntomas iniciales más frecuentes son debilidad de uno o varios miembros, visión borrosa debida a la neuritis óptica, alteración de la sensibilidad, diplopía y ataxia. Muy típica aunque de posible presentación insidiosa es la debilidad de extremidades, con fatiga tras ejercicio, dificultad para subir escaleras, pérdida de la destreza y aumento del tono muscular (Courtney AM, Treadaway K, Remington G, et al., 2009).

Típico de la Esclerosis Múltiple es la aparición de brotes (recurrencia, recaída, exacerbación): Se caracterizan por ser síntomas de disfunción neurológica de más de 24 horas de duración. Para aceptar la existencia de 2 brotes, éstos deben afectar a distintas partes del Sistema Nervioso Central y estar separados por un período de al menos un mes. Esta desaparición de clínica es definida como remisión, siendo característica una mejoría hasta la desaparición de los síntomas y signos que duran al menos 24 horas.

La fatiga es el síntoma más común en la Esclerosis Múltiple, afectando a 2/3 de los pacientes, la mitad de los mismos la describen como el síntoma más desagradable, afectando la calidad de vida. La causa es desconocida, tampoco está adecuadamente explicada. Esta incapacidad se asocia frecuentemente con depresión y otros factores que contribuyen a la fatiga en la Esclerosis Múltiple, incluyendo disfunción motora, límbica, de ganglios de la base o de áreas hipotalámicas.

En los estudios de neuroimagen se correlaciona hipometabolismo y reducción de la materia gris en áreas subcorticales y frontales del cerebro (Ge Y., 2006).

La fatiga reduce de manera muy importante y dramática la calidad de vida en la Esclerosis Múltiple, siendo por tanto un factor muy importante a tener en cuenta pero de difícil manejo e interpretación, debido a la subjetividad de la percepción. Esta pérdida de energía afecta tanto a las habilidades motoras como cognitivas. El diagnóstico de fatiga en la Esclerosis Múltiple: se observa pasado un tiempo (en el 50 % de los casos o más en aproximadamente 6 semanas). Se debe diferenciar de debilidad, sensación de pérdida de energía, la dificultad de concentración siendo asociada a la fatiga en Esclerosis Múltiple. Es necesario realizar un diagnóstico diferencial de la fatiga en Esclerosis Múltiple con cuadros clínicos como la depresión, trastornos motores, patología tiroidea, efectos colaterales de medicamentos como los antiespasmódicos y agentes inmunosupresores (Schapiro TA, 2005).

La etiología de la fatiga es mal conocida y puede tener un origen multifactorial, así como ser debida a efectos secundarios de la inflamación o neuromodulación, interrupción de las vías neuronales en la actividad cerebral, efectos secundarios de la depresión, somnolencia diurna y trastorno del sueño nocturno. No pareciera que estos síntomas estén relacionados con la inflamación sistémica, como el sistema activador interferón gamma sobre la actividad de los macrófagos o la proteína C reactiva (Schapiro TA, 2005).

La fatiga y debilidad localizada en grupos específicos de músculos no deben ser confundidas con la debilidad generalizada ya que ésta puede estar sin que haya incapacidad muscular; la fatiga en Esclerosis Múltiple incluye tanto una alteración física como mental (Schapiro TA, 2005).

Además se observa un aumento del tono muscular, Reflejos Osteotendinosos exaltados, presencia de Babinski y reflejo de Hoffman, abolición del reflejo abdominal superficial (todo ello indicativo de la afectación del haz piramidal) (Kurtzke JF, 1983).

La presencia de síntomas sensitivos como parestesias, hiperestesias (muy típica la afectación sensitiva del dedo gordo de un pie que luego pasa a toda la extremidad y más tarde también a la otra extremidad, afectando periné y parte inferior del tronco, asociado frecuentemente a paraplejia y más tarde a tetraplejia) (Schapiro TA, 2005).

Hay una afectación cerebolosa que se traduce en ataxia de la marcha y de las extremidades; más tarde disartria.

La neuritis óptica es un síntoma muy frecuente, típicamente unilateral y clínicamente se traduce en visión borrosa, pérdida de la nitidez de la percepción de colores hasta amaurosis; frecuentemente

acompañado de neuritis retrobulbar, papilitis, dolor con la movilización ocular, escotoma cecocentral y en fase crónicas /evolucionadas hasta palidez papilar y atrofia.

Existe un grupo de síntomas auxiliares (Oliveira EML; Souza NA, 1998), que cuando se expresan clínicamente respaldan el diagnóstico de Esclerosis Múltiple:

- síntoma de L'hermitte (parestesias en extremidades con flexión del cuello).
- sensibilidad al calor (empeoramiento de la clínica postexposición)
- síntoma de Uhthoff
- fatiga
- ataques paroxísticos (breves formas estereotipadas y recurrentes)

La evolución siempre es hacia el empeoramiento con gran incapacidad física, afectación psíquica y cognitiva.

Diagnóstico

Por lo regular, el diagnóstico de la Esclerosis Múltiple depende de la documentación de múltiples eventos neurológicos centrales separados por tiempo y espacio (anatómicamente). Así mismo, se apoya de estudios paraclínicos como resonancia magnética, bandas oligoclonales en líquido cefalorraquídeo y potenciales evocados de tallo (visuales) (tabla 2 y 3, figura 2). Pero el diagnóstico es casi exclusivamente clínico (Fox RJ, Bethoux F, Goldman MD, et al., 2006).

Dentro de los diagnósticos diferenciales que pueden simular Esclerosis Múltiple (ver tabla 4) y los cuales hay que descartar debido a su importancia en el tratamiento, se encuentran: encefalomielitis diseminada aguda, neuromielitis óptica (enfermedad de Devic), enfermedad de Behçet, sarcoidosis, síndrome de Sjögren, lupus eritematoso sistémico, neuropatía aguda óptica isquémica, enfermedad de Susac, síndrome antifosfolípidos, neurosífilis, enfermedad de Lyme, deficiencia de cobre o zinc, enfermedad celiaca, deficiencia de vitamina E, enfermedad de Wilson, porfiria, arteriopatía cerebral autosómica dominante con infartos subcorticales y leucoencefalopatía (CADASIL), linfoma de sistema nervioso central, síndrome paraneoplásico, espondilisis, siringomielia, malformación vascular medular y toxinas. (Murray TJ., 2006).

La Resonancia Magnética es un elemento de suma utilizada para el diagnóstico de esta patología. Los hallazgos más característicos son (Ge Y., 2006):

- Lesiones ovoideas, lineales, hiperintensas en T2 y FLAIR, perpendiculares a los ventrículos laterales (dedos de Dawson).
- Realce en lesiones activas (por ruptura de la barrera hematoencefálica) con patrones variables (homogéneo, en anillo o nodular)
- Localizaciones, características (sustancia blanca periventricular, cápsulas internas, cuerpo caloso, protuberancia y pedúnculos cerebelosos medios)
- Ocasionalmente se presentan en forma pseudotumoral
- La espectroscopia puede mostrar descenso de N-acetil aspartato en placas crónicas, Colina elevada en placas agudas, con mioinositol y lactato variables.

Tabla 2: Criterios de McDonald 2010 para el Diagnóstico de la Esclerosis Múltiple

Presentación clínica	Datos adicionales necesarios para el diagnóstico de EM
≥ 2 o más ataques ^a , evidencia clínica objetiva de ≥2 lesiones o evidencia clínica objetiva de 1 lesión con evidencia histórica razonable de un ataque previo ^b	Ninguno ^c
≥ 2 o más ataques ^a , evidencia clínica objetiva de 1 lesión	Diseminación en el espacio, demostrada por: ≥1 lesión en T2 en al menos 2 de 4 regiones típicas de EM en SNC (periventricular, yuxtacortical, infratentorial o en medula espinal) ^d o esperar por un nuevo ataque ^a clínico que implique un sitio diferente en SNC
1 ataque ^a , evidencia clínica objetiva de ≥ 2 lesiones	Diseminación en el tiempo, demostrada por: Presencia simultánea de realce con gadolinio asintomático y lesiones no captantes en cualquier momento o una nueva lesión en T2 o captante con gadolinio en el seguimiento con resonancia magnética, independiente del tiempo con referencia al estudio previo, o esperar por un segundo ataque clínico ^a
1 ataque ^a , evidencia clínica objetiva de 1 lesión (síndrome clínico aislado)	Diseminación en tiempo y espacio demostrada por: Espacio: ≥ 1 lesión en T2 en al menos 2 de 4 regiones típicas de EM en SNC (periventricular, yuxtacortical, infratentorial o en medula espinal) ^d o esperar por un nuevo ataque ^a clínico que implique un sitio diferente en SNC Tiempo: Presencia simultánea de realce con gadolinio asintomático y lesiones no captantes en cualquier momento o una nueva lesión en T2 o captante con gadolinio en el seguimiento con resonancia magnética, independiente del tiempo con referencia al estudio previo, o esperar por un segundo ataque clínico ^a
Progresión neurológica insidiosa sugestiva de EM (EM primaria progresiva)	1 año de progresión de la enfermedad (retro o prospectivamente) mas 2 de 3 de los siguientes criterios ^d : 1. Evidencia de diseminación en espacio en el cerebro basado en ≥ 1 lesión en T2 en regiones características de EM (periventricular, yuxtacortical o infratentorial) 2. Evidencia de diseminación en espacio en la médula espinal basado en ≥ 2 lesiones en T2 a nivel espinal 3. Líquido cefalorraquídeo positivo (bandas oligoclonales o índice de IgG elevado)

^aUn ataque se define como el reporte del paciente o la observación objetiva de eventos neurológicos agudos que se mantienen mas de 24 h en ausencia de fiebre o infección, 1 ataque debe ser corroborado con el examen neurológico, potenciales evocados visuales o resonancia magnética.

^bEl diagnóstico clínico se basa en hallazgos objetivos de 2 o más ataques o historia razonable de un ataque en el pasado que deben ser soportados por hallazgos objetivos.

^cNo se requieren estudios adicionales, sin embargo, es deseable que cualquier diagnóstico de EM sea hecho con acceso a imágenes basadas en estos criterios, si la imagen o algún otro examen son negativos debe tenerse cuidado antes de hacer el diagnóstico de EM y deben considerarse diagnósticos diferenciales.

^dLas lesiones que realcen con gadolinio no son necesarias, las lesiones sintomáticas son excluidas de consideración en sujetos con síndromes en tallo o medula espinal.

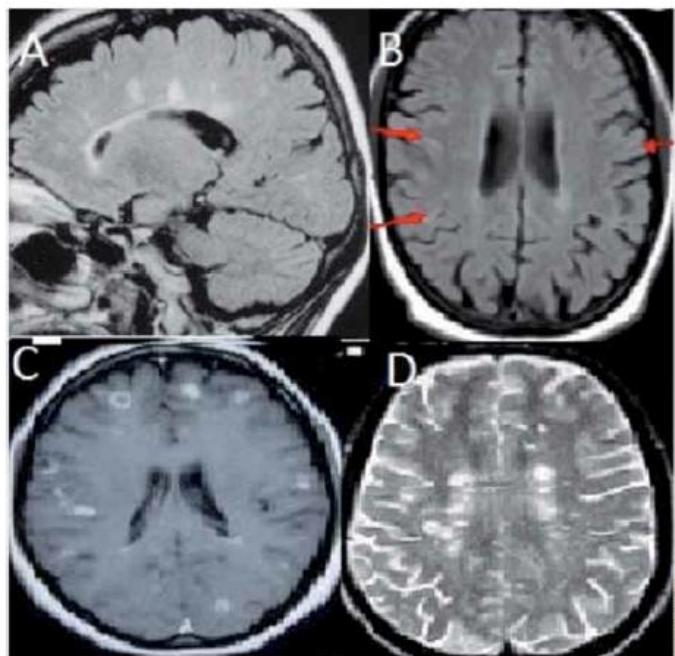
EM: esclerosis múltiple; IgG: inmunoglobulina G; SNC: sistema nervioso central.

Fuente: Polman CH et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. Annals of Neurology. 2011;69(2):292-302.

Tabla 3 - Evidencias Paraclínicas de la Esclerosis Múltiple

¿Qué es una RM positiva?	¿Qué evidencia brinda la RM en el tiempo de diseminación?	¿Qué son los potenciales evocados visuales positivos?	¿Qué es un LCR positivo?
Tres de los 4 siguientes: -Una lesión aumentada con Gd o lesiones hiperintensas en T2 si no existe lesión que se intensifique con Gd -Una o más lesiones infratentoriales -Una o más lesiones yuxtacorticales -Tres o más lesiones periventriculares Nota: 1 lesión en médula puede sustituir a una lesión en cerebro	Una lesión que se intensifica con Gd que se ha demostrado en un scan realizado por lo menos 3 meses después del inicio del ataque clínico en un sitio diferente del ataque O En ausencia de lesiones intensificadas por Gd en un scan de 3 meses, scan de seguimiento después de 3 meses adicionales muestra una lesión captante de Gd o una nueva lesión T2	Deben de estar retrasados pero con una forma de onda bien conservada	Bandas IgG oligoclonales en el LCR (no en sangre) o índice elevado de IgG

EM: Esclerosis múltiple; Gd: gadonio; IgG: inmunoglobulina G; LCR: líquido cefalorraquídeo; RM: resonancia magnética. Tomado de: Polman, et al. Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: 2005 Revisions to the "McDonald" Criteria. Annals of Neurology. 2005;58:840-6.

Figura 2 - Diagnóstico por Imagen: Resonancia Magnética

a) Secuencia FLAIR donde se ven los característicos dedos de Dawson que corresponde a placas de desmielinización que emergen del cuerpo calloso a la periferia. **b)** Lesiones yuxtacorticales en secuencia FLAIR. **c)** T1 contrastada donde se ven imágenes captantes de contraste anulares subagudas y nodulares agudas. **d)** Secuencia T2 donde se observan lesiones periventriculares hiperintensas.

Fuentes:

1. Hawker K, Frohman E. Multiple Sclerosis. Prim Care Clin Office Pract. 2004;31:201-26.
2. Courtney AM, Treadaway K, Remington G, et al. Multiple Sclerosis. Med Clin N Am. 2009;93:451-76.
3. Carretero JL, Bowakim DW, Acebes JM. Actualización: esclerosis múltiple. Rev Medifam. 2001;11(9):516-29.

Tabla 4 - Diagnóstico Diferencial de la Esclerosis Múltiple

Diagnóstico diferencial de la EM	
Vascular	
Vasculitis del SNC	
Arteriopatía cerebral autosómica dominante con infartos subcorticales y leucoencefalopatía	
Fistula arteriovenosa de la columna vertebral	
Autoinmunes	
Lupus eritematoso sistémico	
Síndrome de Sjögren	
Enfermedad de Behçet	
Neurosarcoidosis	
Síndrome de antifosfolípidos	
Infecciosas	
Enfermedad de Lyme	
VIH con mielopatía asociada	
HTLV-1 con mielopatía asociada	
Sífilis	
Metabólicas	
Deficiencia de Vit. B ₁₂	
Leucodistrofia.	
Psiquiatrías	
Crisis conversivas	
Neoplásicas	
Metástasis al SNC	
Linfoma del SNC	
Tumores de la columna vertebral	
Síndromes paraneoplásicos	
Genéticas/degenerativas	
Ataxias esporádicas o hereditarias y paraplejías espásticas	
Citopatías mitocondriales	
Mielopatía espondilitis cervical	

Evaluación Clínica

La Esclerosis Múltiple es una enfermedad con un curso impredecible con una gran variedad de síntomas neurológicos que incluyen afectación motora, sensitiva y cerebelosa lo cual hace difícil la valoración integral, y en algunas ocasiones ésta es inexacta aunque absolutamente necesaria para poder comparar la evolución de los pacientes de forma objetiva y para realizar valoraciones clínicas del efecto de los tratamientos en la práctica diaria y en estudios clínicos. Las escalas disponibles miden aspectos distintos del deterioro neurológico producido por la enfermedad y de las consecuencias personales, familiares y sociales. De estas la más usada es la Escala Ampliada del Estado de Discapacidad (Figura 3) (EDSS, Expanded Disability Status Scale), que ha recibido reconocimiento generalizado y universal en la evaluación clínica y de seguimiento en los pacientes con esclerosis múltiple. Fue desarrollada por Kurtzke en 1983 y cuantifica la afectación de 8 sistemas funcionales (piramidal, cerebelar, tronco cerebral, sensibilidad, intestino y vejiga, visual, mental y otros), pero se condiciona mucho por la capacidad de deambulación, que a su vez condiciona también las puntuaciones.

Esta presenta la inconveniencia de variabilidad interobservadores, por lo cual se recomienda entrenamiento estándar si se usara en estudios clínicos (Kurtzke JF., 1983).

Los aspectos que se toman en cuenta para la valoración de la respuesta al tratamiento y con ello la evolución del paciente son 3 (Kurtzke JF., 1983):

- Número de recaídas.
- Escala expandida del estado de discapacidad (EDSS, expanded disability status scale).
- Evidencia de cambios en la resonancia magnética (RM).

Figura 3. Escala EDSS (Expanded Disability Status Scale, Escala Ampliada del Estado de Discapacidad) para la Evaluación Clínica



EDSS: escala expandida del estado de discapacidad; EM: esclerosis múltiple.

Fuente: Izquierdo G, Ruiz Peña JL. Evaluación clínica de la esclerosis múltiple: cuantificación mediante la utilización de escalas. Rev Neurol. 2003;36:145-52.

En la clínica es más práctico evaluar la evolución del paciente cuantificando el número y gravedad de las recaídas así como los cambios en el estado neurológico, la resonancia magnética no se relaciona muy bien con la evolución del paciente, especialmente si no se usan técnicas estandarizadas, entonces no se considera a la resonancia magnética como método de seguimiento clínico pero sí en la diseminación en espacio así como evidenciado las lesiones agudas causantes de las recaídas (Ge Y., 2006).

Tratamiento

Los objetivos del tratamiento de la Esclerosis Múltiple están enfocados a prevenir la discapacidad, reducir la frecuencia, la gravedad y la duración de las recaídas, mejorar los síntomas y restablecer la funcionalidad. El tratamiento ideal es el que proporciona todas estas ventajas con el mínimo de efectos secundarios. Como ya se mencionó, la patogénesis más aceptada es la autoinmune, en la cual se basan los tratamientos actuales entre los que se encuentran los inmunosupresores inespecíficos como la azatioprina, mitoxantrona, ciclofosfamida, metilprednisolona entre otros, y el tratamiento inmunomodulador como los interferones β 1a y 1b, así como el acetato de glatiramer (Frohman EM., 2007).

El tratamiento se divide en 3 grupos: el de las exacerbaciones o brotes, la terapia modificadora de la enfermedad y el tratamiento de los síntomas.

El tratamiento con inmunosupresores empezó en la década de 60, basado en los conocimientos sobre la Encefalomielitis Alérgica Experimental, el modelo animal de la Esclerosis Múltiple. El estudio del líquido cefalorraquídeo demostró un proceso inflamatorio crónico involucrando el sistema inmunológico. Estudios experimentales aportaron datos para la identificación de un proceso autoinmune contra los antígenos de la vaina de mielina, direccionando el tratamiento de la Esclerosis Múltiple al uso de drogas que pueden modificar ese proceso inflamatorio (Moreira, MA et al., 2002).

El tratamiento de la primera manifestación de la enfermedad o de un nuevo brote es realizado con el uso de corticoides, en altas doses, por vía endovenosa. Como tratamiento coadyuvante se indica el suministro de hormona adrenocorticotropa (ACTH) y plasmaféresis. El objetivo de la pulsoterapia es reducir la gravedad y duración de los síntomas. El protocolo terapéutico actual recomienda el uso de metilprednisolona endovenosa en la dosis de 1-2 g/dia durante 3 a 7 días, seguida del uso de corticoide oral (prednisona) en doses decrescentes durante 2 semanas, 200mg los primeros 4 días, 100mg los siguientes 4 días y después ir disminuyendo 20mg diariamente hasta retirar el fármaco (Frohman EM., 2007).

La descubierta de los inmunomoduladores fue un marco importante para controlar de manera más efectiva la evolución de la enfermedad. En el año de 1993, fue aprobado en Estados Unidos, el primer medicamento indicado para el tratamiento de la Esclerosis Múltiple, el Interferón β -1b, conocido comercialmente como Betaferon®. Este medicamento demostró superioridad en la reducción de los surtos y en el surgimiento de las lesiones visualizadas en los exámenes de resonancia magnética (Reder AT, Antel JP, 2000)

Un estudio realizado en 2002 sobre el interferón β -1b (BETAFERON®) incluyó 372 enfermos con Esclerosis Múltiple remitente/recurrente que habían presentado por lo menos 2 brotes en los últimos 2 años. Después de dos años de seguimiento, el tratamiento con altas doses de IFN- β 1b redujo la tasa anual de brotes y la severidad de los síntomas cuando comparados con el placebo. (Goodin DS; Frohman EM; Garmay GP., 2002).

En los siguientes años, fue aprobado por la FDA una formulación intramuscular denominada Interferón β 1a, con el nombre comercial de Avonex®. Esta proteína posee la cadena de aminoácidos idéntica al interferón β natural humano. Este medicamento es administrado intramuscular en la dosis de 30 μ g una vez a la semana (J. Río-Izquierdo, X. Montalban, 2009).

En los estudios realizados con el Interferón β -1a (AVONEX®), los resultados fueron satisfactorios, pues además de disminuir la tasa de brotes anuales, el medicamento actuó disminuyendo la progresión de la enfermedad (163).

Aunque los avances clínicos son interesantes, todavía se desconocen los mecanismos de acción por los cuales el Interferón β ejerce su efecto terapéutico en la Esclerosis Múltiple. Además de poseer propiedades antivirales, este fármaco presenta una compleja actividad inmunomoduladora, actuando disminuyendo las citoquinas inflamatorias como IL-12 y aumentando las citoquinas antiinflamatorias como la IL-10 (163).

Otro medicamento de destaque en la terapéutica de la Esclerosis Múltiple es el acetato de glatiramer, conocido comercialmente como Copaxone®. Este medicamento es un polímero, compuesto de 4 aminoácidos: alanina, tirosina, ácido glutámico e lisina. Este medicamento es empleado por vía subcutánea, diariamente, en la dosis de 20mg. Copaxone® es un medicamento indicado para las formas menos graves de la Esclerosis Múltiple, de acuerdo con la Sociedad Portuguesa de Neurología (Pedrosa, R. et al., 2010).

En las formas más agresivas de la enfermedad, como la secundaria progresiva, que muchas veces no responden a los medicamentos llamados “tradicionales”, la tendencia actual es cambiar el esquema terapéutico para el nuevo fármaco Natalizumab. Este fármaco es un antagonista monoclonal de una glicoproteína expresa en los linfocitos y monocitos, esenciales para el proceso de migración a través de la barrera hematoencefálica. Es un anticuerpo monoclonal dirigido contra la integrina alfa $4\beta 1$ – very late antigen 4 (VLA-4), que está en la superficie de todos los leucocitos excepto de los neutrófilos. En consecuencia, el natalizumab inhibe la interacción entre VLA-4 y VCAM-1 (Molécula 1 de la célula vascular de adhesión) que se encuentra expresado en las células endoteliales. Es a través de esta interacción como se inhibe la adhesión de los leucocitos a las células endoteliales y su posterior paso al interior del Sistema Nervioso Central a través de la barrera hematoencefálica. Además, el natalizumab podría mitigar la inflamación en el interior del Sistema Nervioso Central a través de los leucocitos existentes en éste mediante el bloqueo de la interacción entre VLA-4 y proteínas de la matriz extracelular como la osteopontina o la fibronectina. De esta forma, el principal mecanismo de acción del Natalizumab es el bloqueo de la migración de células inflamatorias, principalmente linfocitos, para dentro del Sistema Nervioso Central. Estudios recientes demostraron resultados promisores en la reducción de surtos en la Esclerosis Múltiple. Además del natalizumab, el uso de ritoximab y de lo alentuzumab también se mostraron eficaces en la reducción del número de lesiones cerebrales en la forma de esclerosis múltiple recurrente/remitente. (J. Río-Izquierdo, X. Montalban, 2009).

Para el tratamiento de sostén debe de tomarse en cuenta el curso clínico de la enfermedad, por ejemplo, en la forma remitente/recurrente se usan los interferones, el acetato de glatiramer y el fingolimod, este último recientemente aprobado por FDA, el cual ha mostrado mejores resultados en comparación con interferones; para las formas progresivas que no responden al tratamiento se usan pulsos de esteroides, ciclofosfamida, mitoxantrona y natalizumab. (165).

Tabla 5 - Opciones Terapéuticas de la Esclerosis Múltiple

Estatus	Tratamiento	Mecanismo de acción	Usos y rango de efecto	Presentación de la enfermedad
Aprobado por la FDA	Interferón beta	Inhibe la adhesión Inhibe la síntesis y transporte de metaloproteinasas Bloqueo de la presentación de antígenos	Tratamiento de recidiva Progresión lenta Reducción de las lesiones en RM y atrofia de cerebro Beneficios potenciales cognitivos	Exacerbación
	Acetato de glatiramer	Incrementa la regulación de células T Supresión de citoquinas inflamatorias Bloqueo de presentación de antígenos	Tratamiento de recidivas Reducción de lesiones de la RM Tratamiento de recidivas Reducción de lesiones vistas RM Disminuye progresiones	Remisiones-exacerbacio- nes Remisiones-exacerbaciones Secundaria progresiva Progresiva recidivante
	Mitoxantrone	Reducción de citokinas Th1 Eliminación de linfocitos	Tratamiento de recidivas Reducción de lesiones vistas RM Disminuye progresiones	Remisiones-exacerbaciones Secundaria progresiva Progresiva recidivante
Posible terapia adjunta	Corticosteroides (formulación oral e intravenosa)	Inhibe la síntesis y transporte de metaloproteinasas Alteración del estado de citokinas Reducción del edema de SNC	Tratamiento de prevención de exacerbación	Exacerbaciones
	Azatioprina	Inhibe la síntesis de purinas afectando células B y T y macrófagos	Tratamiento de exacerbación Disminuye progresiones	Remisiones-exacerbaciones Secundaria progresiva
	Metotrexate	Actúa como antagonista de folato, afectando síntesis de DNA de células inmunes	Disminuye progresión	Secundaria progresiva
	Recambio de plasma	Remueve anticuerpos deletéreos	Tratamiento de exacerbacio- nes	Exacerbaciones
	Globulina inmune intravenosa	Bloquea receptores Fc Altera estado de citocinas	Tratamiento y prevención de recidivas	Recidivante

Como se mencionó anteriormente, la terapéutica de la Esclerosis Múltiple también incluye el manejo de los síntomas, los más frecuentes son los urinarios (urgencia, frecuencia, retención e incontinencia), intestinales (constipación, urgencia, incontinencia), cerebelosos (incoordinación, tremor), cognitivos (dificultad para concentración, memoria y disfunción ejecutiva), motores (debilidad y espasticidad) y sensoriales (pérdida de la sensibilidad, disestesia) así como fatiga, trastornos emocionales (depresión, ansiedad, labilidad emocional), disfunción sexual y pérdida de la visión (Terré-Boliart, R.; Orient-López, F., 2007).

Tabla 6 - Manejo Sintomático de la Esclerosis Múltiple

Fatiga	
Programa de ejercicios graduados	Amantadina
Optimizar la calidad del sueño	Modafinil
Siestas estratégicas	Metilfenidato
Espasticidad	
Masajes terapéuticos	Diazepam
Baclofén	Toxina botulínica
Tizanidina, monitorear PSF	Baclofén intratecal
Dolor	
AINES	Gabapentina
Amitriptilina	Carbamazepina
Disfunción vesical	
Hiperreflexia del detrusor	Falla en el vaciamiento
Oxibutinina	Cateterización intermitente
Tolterodina	Nicturia excesiva
Imipramina	Acetato de desmopresina nasal
Disinergia esfinteriana	
Terazosina	
Síntomas motores paroxísticos (espasmos tónicos, distonía, mioclonos, disartria episódica, tremor)	
Carbamazepina	Clonazepam
Gabapentina	Baclofén
Metilprednisolona	Fenitoína
Tremor	
La mayoría de los tratamientos fallan, pero primidona, clonazepam, isoniacida son ocasionalmente benéficas	
Depresión	
Antidepresivos	Psicoterapia
Daño cognitivo	
Medidas compensatorias (notas para recordar)	
Evaluar medicación para cualquier dato que pueda contribuir al daño	
Descanso estratégico	

Delante de las varias posibilidades de medicamentos disponibles para el tratamiento de la Esclerosis Múltiple, factores como la comodidad de los pacientes, perfil de los efectos adversos de los fármacos, forma clínica y gravedad de las incapacidades deberán ser consideradas por el médico en la elección de la terapia más adecuada para cada paciente (Jiménez, AI; Cuerda, RC, 2007)

Tratamiento Inmunosupresor en la Esclerosis Múltiple

Ciclofosfamida

La ciclofosfamida es un agente inmunosupresor que es utilizado en el tratamiento de la Esclerosis Múltiple. También utilizado como un tratamiento contra el cáncer, este medicamento quimioterápico posee un grande potencial en el campo de la neuroinmunología y actúa en la progresión de la Esclerosis Múltiple.

La ciclofosfamida es un agente alquilante relacionado con la mostaza de nitrógeno que se conecta con el DNA y desestabiliza la replicación celular. Este inmunosupresor es convertido en metabolitos activos en el hígado (principal metabolito activo, 4-hidroxiciclofosfamida) y ataca células malignas rápidamente proliferativas. Es usado en el tratamiento del cáncer, enfermedades autoinmunes (Granulomatosis de Wegener, síndrome nefrótico, mieloma múltiple) y otras enfermedades del Sistema Nervioso Central, incluso la Esclerosis Múltiple (Weiner, 2004).

El mecanismo de acción de la ciclofosfamida es complejo. En general, el tratamiento funciona como un inmunosupresor, actuando sobre la inmunidad mediada por células y la inmunidad humoral. Fue demostrado que actúa suprimiendo la interleucina-12 (IL-12) y respuesta Th1 (Balashov et al., 1997) y aumenta la actuación de Th2 y Th3, potencializando así mediadores antiinflamatorios, incluido IL-4, IL-10 y factor de crecimiento β (Weiner, 2004). Específicamente, la ciclofosfamida también regula el porcentaje de células T CCR4+ productoras de IL-4 mientras que normaliza las células T CCR5+ y CXCR3+ en la Esclerosis Múltiple secundaria progresiva (Karni et al., 2004), favoreciendo una respuesta Th2 y sugiriendo que puede tener un efecto inmunoterápico más selectivo que sólo servir como un agente inmunosupresor.

Hay varios protocolos de administración de ciclofosfamida con distintos regímenes dependientes del estado general del paciente y de los objetivos a alcanzar. La terapia puede ser administrada oralmente o intravenosamente. El régimen más comúnmente utilizado es la pulsoterapia mensual con 800 mg/m², administrado durante un año, seguido de tratamientos bimestrales a todos lo que respondieron bien al tratamiento inicial. Hay numerosos regímenes distintos de administración del medicamento, incluso terapias combinadas con metilprednisolona. El ajustamiento de la dosis es realizado con base en el número de leucocitos de la sangre periférica en el día 14 del tratamiento (Oger, 2007). La razón de este ajustamiento es la de atenuar el nivel de leucocitos en sangre periférica entre 1500 y 2000 leucocitos/mm³.

Metotrexate

El metotrexate es un anti metabolito usado principalmente en el tratamiento de las neoplasias malignas, psoriasis severa y artritis reumatoide del adulto. Pero este potente inmunosupresor oral también es frecuentemente utilizado como un tratamiento no estandarizado para la Esclerosis Múltiple. El metotrexate inhibe la dihidrofolato reductasa, un enzima responsable por la conversión de dihidrofolato en tetrahidrofolato. El tetrahidrofolato y sus derivados son esenciales para la síntesis de purina y timidilato y para la proliferación celular y su crecimiento. Otros beneficios antiinflamatorios en el sistema inmune son teorizados, pero su exacto mecanismo de acción, hasta ahora, es desconocido. Sobre todo su mecanismo de acción se demuestra particularmente eficaz en su empleo contra el cáncer y en la modulación de las enfermedades autoinmunes. El metotrexate tiene distintas pautas de empleo, pero la más común es su empleo en Esclerosis Múltiple progresiva con dosis de 7.5 mg/ semana (Sadiq et al., 2010).

Azatioprina

La azatioprina es un medicamento que está actualmente aprobado para el tratamiento de la Esclerosis Múltiple en la Alemania. Aunque no hay un reconocimiento de su uso por parte de la FDA. Este agente inmunosupresor es usado principalmente como un adyuvante en la terapia y en algunos casos, como primera línea de tratamiento para aquellos pacientes que no quieran recibir tratamiento con IFN- β o acetato de glatimerato, considerando que existen datos conflictivos acerca de la capacidad de este medicamento reducir los brotes o la progresión de la enfermedad (Goodin et al., 2002).

Fue descubierto en 1950 y usado en la prevención del rechazo de trasplantes de tejidos y órganos. La azatioprina es un análogo de la purina que es rápidamente metabolizado en derivados citotóxicos e inmunosupresores como la 6-mercaptopurina y el ácido 6-tionosínico. El medicamento actúa sobre la activación, proliferación y diferenciación de células de rápido crecimiento, incluso las células T y B, a través de la inhibición de la síntesis de purina. Este análogo de la purina también inhibe la respuesta mediada por anticuerpos dependientes de células T, interfiriendo con la coestimulación CD28 de linfocitos T autorreactivos (Tiede et al., 2003).

La pauta terapéutica normalmente utilizada es de 2,5mg/kg diarios. (Casetta et al., 2007)

Mitoxantrone

El Mitoxantrone fue aprobado por la FDA para el tratamiento de la Esclerosis Múltiple en 2000. Este inmunosupresor está específicamente indicado para combatir el aumento de la disfunción neurológica y/o frecuencia de brotes en pacientes con Esclerosis Múltiple. Clásicamente el tratamiento es administrado intravenosamente a una dosis de 12mg/m² a cada 3 meses hasta que se alcance una dosis máxima cumulativa de 140mg/m²; aunque otras modalidades de tratamiento utilizando una forma inductora fueron propuestas.

Distintos estudios reportan que el Mitoxandrone probablemente reduce el número de brotes y retrasa la progresión de la enfermedad, aún así, en el inicio de la enfermedad el potencial tóxico del Mitoxandrone puede超pasar los beneficios clínicos (Goodin et al., 2002).

Proveniente de una clase de agente alquilantes, este derivado de la anthrancenediona es una medicación que inhibe la topoisomerasa II y se intercala con el DNA, causando quiebra de hélices. El mecanismo de acción del mitoxandrone va más allá de su actividad inmunosupresora en las células proliferativas inmunes. También tiene propiedades inmunomoduladoras, inhibiendo la proliferación de macrófagos, linfocitos B y T, altera las células presentadoras de antígenos y aumenta la actividad de las funciones supresoras de las células T, mientras que reduce la secreción de IL-2 (una citoquina proinflamatoria), IFN- γ y factor de necrosis tumoral- α (Heuhaus et al., 2005; Kopadze et al., 2006).

Mofetil Micofenolato

Mofetil Micofenolato es un inhibidor de la inosina5'-monofosfato deshidrogenasa tipo II, resultando en una interrupción de la biosíntesis de purina en los linfocitos B y T activados y en los macrófagos. Comúnmente utilizado para prevenir la rejeción de la transplantación de órganos, este inmunosupresor es utilizado también en el tratamiento de la EM. El ácido micofenolico, un metabolito del Micofenolato mofetil, demuestra inhibir IFN- γ , óxido nítrico e IL-6 inducida por lipopolisacáridos (Miljkovic et al., 2002) además de mediadores químicos que inducen una respuesta inmune proinflamatoria. No es considerado un medicamento aprobado para el tratamiento de la EM por la FDA, pero distintos estudios suportan su uso en la terapia de esta enfermedad (Ahrens et al., 2001). La pauta de tratamiento suele ser de 500mg dos veces al día, con aumento de dosis hasta llegar a los 1000mg dos veces al día después de 2 semanas. (Frohman et al., 2010)

Terapias inmunomoduladoras

Alemtuzumab

El Alemtuzumab (Campath®) es un anticuerpo humanizado monoclonal contra el antígeno CD52 de las células T que resulta en una prolongada depleción de células T y una modificación de su repertorio. Fue aprobado en 2000 para tratar la leucemia linfocítica crónica. También fue utilizado en trasplante de órganos y en enfermedades autoinmunes, como la Esclerosis Múltiple y las vasculitis. La pauta terapéutica suele ser de 20mg intravenosa diarias en cinco doses. La mayoría de los pacientes suele seguir un tratamiento adyuvante de metilprednisolona, 1g en las primeras 3 doses (Coles et al., 2004).

Daclizumab

El Daclizumab (zenapax®) es un anticuerpo monoclonal contra la cadena- α (CD25) del receptor de alta afinidad de la interleucina-2. Ataca células T activadas limitando su expansión, mientras que las demás células T generalmente no son afectadas. El Daclizumab fue aprobado por la FDA para la inmunosupresión en el rechazo del trasplante renal. No se comprenden bien los mecanismos de como actúa, pero se supone que una de sus ventajas es el profundo aumento de las células regulatorias CD56 Natural Killer (Bielekova et al., 2006). También fue demostrado que podría traer beneficios en la uveítis autoinmune y en la Esclerosis Múltiple. El Daclizumab es utilizado como terapia adyuvante con IFN- β y la dosis suele ser de 1mg/kg intravenoso, de 2 en 2 semanas y después de 28 en 28 días. (Bielekova et al., 2009). Daclizumab es bien tolerado, con la excepción de un ligero aumento de infecciones respiratorias de las vías altas e infecciones urinarias, y también un aumento de las enzimas hepáticas.

Rituximab

El Rituximab (Rituxan®) es un anticuerpo químico monoclonal que ataca directamente el antígeno CD20 de la mayoría de las células B, excluyendo las células madre y las células plasmáticas (Rastetter et al., 2004). La depleción de células B es normalmente repuesta en 3-12 meses. Rituximab fue aprobado en los USA en 1997 para el tratamiento del linfoma no-Hodgkin. La experiencia en el uso de Rituximab en neoplasias malignas hasta hoy es bastante positiva.

Las células B contribuyen para la respuesta inmune alterada en la Esclerosis Múltiple. Como resultado, el rituximab fue testeado en pacientes con Esclerosis Múltiple. Hasta la fecha ya salieron los resultados de los estudios de fase I y II. La fase I incluía 26 pacientes tratados con 2 cursos de rituximab 1000mg intravenosos en los días 1 y 15 y otra vez en las semanas 24 y 26 (Bar.Or et al., 2008). Las reacciones adversas fueron en su gran mayoría locales en la vía de acceso y fue probado que los niveles de células B descendían al 99.8% en 2 semanas y esos niveles eran mantenidos durante 48 semanas. En la semana 72 las células B regresaban al 34,5%.

Ocrelizumab

El Ocrelizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante que ataca selectivamente las células B CD20 y que disminuye la cantidad circulante de linfocitos B a través de citotoxicidad mediada por anticuerpos. Ocrelizumab está relacionado con el rituximab, y se conecta con un distinto epítopo de CD20. Debido a que la depleción de células B se debe a anticuerpos, el ocrelizumab es menos inmunogénico y más eficaz que el rituximab (Kausar et al., 2009). Todavía se encuentra en fase de testes.

Laquinimod

Laquinimod es un nuevo agente inmunomodulador, desarrollado después de que complicaciones inflamatorias como serositis, pericarditis e infarto del miocardio ocurrieron en estudios clínicos de la Esclerosis Múltiple con roquinimex (Linomide®). Como resultado, Laquinimod, es una molécula estructuralmente similar pero químicamente distinta del Linomide®. Fue demostrado que era especialmente efectivo en animales con otras enfermedades autoinmunes. De momento encontrase en fase de testes en humanos.

Natalizumab

El Natalizumab es un anticuerpo humanizado monoclonal IgG4, que es un antagonista de la α 4-integrina que inhibe la transmigración de células inflamatorias a través de la barrera hematoencefálica lo que lleva a una disminución del número de nuevas lesiones activas de Esclerosis Múltiple (Rice et al., 2005). La terapia suele ser 300mg endovenoso a lo largo de 4 semanas, durante 120 semanas (Polman et al., 2006). La evidencia actual es que el empleo de Natalizumab disminuye el riesgo de brotes y disminuye el acúmulo de disfunciones neurológicas. Pero el riesgo de Leucoencefalopatía Multifocal progresiva es elevado y antes de iniciar el tratamiento debe evaluarse los riesgos y beneficios del mismo.

Fingolimod

El Fingolimod es una medicación oral que fue desarrollada para su uso en la Esclerosis Múltiple y en el trasplante de órganos. El Fingolimod se conecta con el receptor de la esfingosina-1-fosfato (S1P) de los linfocitos, llevando a su regulación a la baja, lo que previene que los linfocitos dejen los nódulos linfáticos. Esto resulta en un substancial descenso de linfocitos periféricos circulantes, previniendo linfocitos autoagresivos de pasar la barrera hematoencefálica. También hay evidencia de que el Fingolimod puede tener efectos neuroprotectores a través de la modulación de receptores S1P en las células de la glía y otras células neuronales. (Kappos et al., 2010).

Teriflunomida

La teriflunomida es el metabolito activo del leflunomide®, que fue aprobado por la FDA en el uso contra la artritis reumatoide hace más de una década. El mecanismo preciso de como la teriflunomida actúa es desconocido. Se sabe que actúa como un inhibidor de la dihidroorotata-desidrogenasa (DHODH), una enzima mitocondrial clave para la síntesis *de novo* de pirimidinas en las células proliferantes. Debido a eso, reduce la proliferación de células B y T resultando en un efecto antiinflamatorio. Es considerada una droga citoestática y no cititóxica. Además de los efectos en la síntesis del DNA y RNA, también son moduladas distintas funciones celulares, como la síntesis de fosfolípidos, la glicolización de lípidos y proteínas y la reparación del DNA que todo junto llevan a una regulación a la baja del proceso inflamatorio.

Cladribrina

La Cladribine (2-cloro-2'-deoxiadenosina) es un análogo nucleosídico de la purina que es fosforilado intracelularmente por la enzima deoxicitidna cinasa en su metablito activo, 2-clorodeoxyadenosine trifosfato, que es incorporada al DNA en las células en división. Esto lleva a interferencias en la síntesis y reparación del DNA, llevando a disruptciones del metabolismo celular que pueden terminar en apoptosis. La Cladribina se acumula preferentemente en los linfocitos, pues estos presentan un elevado nivel de deoxicitidna cinasa, que activa la cladribina y relativamente bajos niveles de deoxynucleotidasa, que degrada la Cladribina (Sipe, 2005).

Terapias Alternativas

Hay diversos pacientes que no responden bien a la farmacoterapia disponible y convencional. Un reciente estudio publicado en diciembre de 2014 (Gareth Pryce et al., 2014) habla de la utilización de cannabis para el tratamiento paliativo de los síntomas de la enfermedad. Pero, para una posible modulación del sistema inmune en pacientes que no presentan una mejora clínica con el uso de los medicamentos convencionales o incluso que no toleran el uso de medicación inyectable, hay estudios recientes que validan el uso de células madre hematopoyéticas en el tratamiento alternativo de la Esclerosis Múltiple (Blanco Y. et al., 2005)

Distintos estudios en el área de trasplantes de células madre hematopoyéticas para enfermedades autoinmunes están siendo realizados, con resultados promisores. En su grande mayoría, son trasplantes autólogos, para enfermedades neurológicas como la Esclerosis Múltiple o para enfermedades reumáticas como el Lupus Eritematoso Sistémico y la artritis reumatoide. (Tappenden, P. et al., 2010). Entre los países en desarrollo, sólo Brasil y China poseen programas activos de Trasplante de Células Madre Hematopoyéticas para enfermedades autoinmunes (Loh, YSM; Hwang, WYK; Ratnagopal, P., 2007).

El trasplante autólogo de células madre en pacientes con Esclerosis Múltiple, viene revelándose como una alternativa terapéutica importante para las formas más severas y agresivas de la enfermedad, como la secundaria progresiva. Esta técnica se basa en la destrucción completa y transitoria del sistema inmune por la acción de un inmunosupresor asociado a la radioterapia de cuerpo entero, seguida por el implante de células madre del mismo individuo, previamente retiradas (Fassa, A. et al., 1997). Este tipo de inmunomodulación utilizando las células madre, presenta de 1 a 3% de mortalidad, hecho este que autoriza su estudio como terapéutica alternativa sólo en enfermos con Esclerosis Múltiple que no responden a los tratamientos convencionales (Blanco Y. et al., 2005). Las células madre del sangre periférico son colectadas por aféresis, a pos estímulos de movilización celular. En seguida, después de la inmunosupresión, las células madre son reimplantadas. Los científicos registrarán que después de un periodo entre 6 y 18 meses, los pacientes presentaran mejora clínica. El potencial terapéutico de esta técnica se basa en el concepto de “reajustar” el sistema inmunológico del individuo (Fassa, A. et al., 1997).

Estudios experimentales están siendo realizados con el uso de células madre hematopoyéticas alogénicas, o sea, provenientes de otro individuo. El uso de esta técnica puede ofrecer efectos terapéuticos específicos como la sustitución de las células inmunológicas autoreactivas por células alogénicas saludables (Tappenden, P. et al., 2010).

Un estudio comenzado en 2002 con un total de 251 pacientes sometidos a trasplante autólogo, siendo que 89 tenían esclerosis múltiple, reveló que de estos 89 pacientes 67% presentaron mejora o estabilización de la enfermedad en los 13 meses siguientes. En 2006, el número de trasplantes realizado por el grupo Europeo para la Esclerosis Múltiple aumentó para 178 y 68% de esos trasplantes presentaron mejora del estado de la enfermedad y la tasa de mortalidad disminuyó para 5.3% (Wijmeersch, BV et al., 2008).

Como la terapia con células madre en la Esclerosis Múltiple todavía está en fase experimental, los pacientes seleccionados para estudios iniciales fueron aquellos que presentaban un EDSS mayor o igual a 8,5 (ver arriba), o sea, pacientes con alto grado de discapacidad, generalmente en silla de ruedas (Tappenden, P. et al., 2010). De acuerdo con Burt et al. (2005), enfermos con la forma secundaria progresiva parecen responder mejor a la terapia con trasplante autólogo cuando comparadas a los pacientes con la forma primaria progresiva. La presencia de lesiones gadolinio positivo representa un marcador de actividad de la enfermedad en la Esclerosis Múltiple y estas lesiones revelaron remitir con el uso de células madre autólogas (Fassa, A. et al., 1997).

Las formas de tratamiento para la forma secundaria progresiva son limitadas. El medicamento mitoxantrona es rutinariamente utilizado para estabilizar la progresión de la enfermedad, mientras evidencias sugieren que hay muchos beneficios clínicos alcanzados con el trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas. (Wijmeersch, BV et al., 2008).

Según Voltarelli (2005), el trasplante de células madre hematopoyéticas es una opción promisora en el tratamiento de la Esclerosis Múltiple, pues tiene capacidad de suprimir parcialmente la inflamación e inhibir la progresión de la enfermedad en 60% de los enfermos con cuadros más severos de Esclerosis Múltiple. Sin embargo, si los resultados de varios estudios utilizando células madre hematopoyéticas se revelaran benéficos para el paciente, es importante resaltar que esta terapia posee riesgos porque inhibe el sistema inmunológico en la tentativa de reeducarlo. Por lo tanto, esta nueva terapia, todavía en fase de estudio, sería indicada sólo para los casos más graves de Esclerosis Múltiple que no responden a la medicación convencional (Wijmeersch, BV et al., 2008).

El incentivo al estudio de nuevos medicamentos y terapias que amplíen las perspectivas de los enfermos con Esclerosis Múltiple son de fundamental importancia. La Esclerosis Múltiple es una enfermedad incapacitante, siendo considerada entre las enfermedades desmielinizantes, la más frecuente. El uso de células madre hematopoyéticas y la descubierta de nuevas drogas para ampliar el arsenal terapéutico son considerados una esperanza futura para las formas más graves de la enfermedad que no responden bien a la terapia convencional.

Pronóstico de la Enfermedad

El pronóstico depende de la forma clínica así como del tratamiento, ambiente y factores agravantes. Así mismo, estudios poblacionales (Ruiz García D, Solar Salaberry LA., 2006) han revelado que los enfermos que tienen frecuentes ataques e intervalos cortos entre éstos progresan más rápidamente a discapacidad grave. De esta forma se han descrito una serie de indicadores favorables y desfavorables en esta patología (tablas 7 y 8). La sobrevida de los pacientes con Esclerosis Múltiple es en promedio de 35 años después del inicio de la enfermedad, con 76,2% a los 25 años (Pedrosa et al., 2010). El pico de mortalidad se ubica entre los 55 y 64 años de edad. Durante este transcurso los pacientes presentan discapacidad física cada vez más grave, que les impide la deambulación a los 15 años del inicio de la enfermedad en el 50% de los casos (Fox RJ, Bethoux F, Goldman MD, et al., 2006). La enfermedad reduce en 7 años la esperanza de vida de estos pacientes en comparación con la población general. Con respecto a la edad de inicio se ha observado que los pacientes mayores con aparición tardía suelen tener una mejor evolución que en los pacientes más jóvenes (Murray TJ., 2006).

Tabla 7 - Indicadores de Pronóstico Favorable en la Esclerosis Múltiple

Primer síntoma a edad temprana
Sexo femenino
Neuritis óptica como episodio de presentación
Síntomas sensoriales como episodio de presentación
Inicio agudo de los síntomas
Discapacidad residual mínima después de cada exacerbación (excelente recuperación)
Período interexacerbación largo

Tabla 8 - Indicadores desfavorables del Pronóstico en la Esclerosis Múltiple

Edad tardía de la presentación
Curso progresivo desde la presentación
Sexo masculino
Exacerbaciones frecuentes
Pobre recuperación de las exacerbaciones
Involucramiento de funciones cerebelosas o motores

Caso Clínico

Paciente femenina de 55 años que consultó en 2007 por: alodinia de hemicraneo izquierdo y dolor ocular ipsilateral, asociado a disminución de la agudeza visual. Al examen físico se encontró alerta, orientada, con edema papilar incipiente izquierdo, pupila de Marcus Gunn izquierda, alodinia en hemicraneo izquierdo y signo de Lhermitte. Adicionalmente se documentó hiperreflexia simétrica, paresia de miembro superior izquierdo y miembro inferior derecho.

Se consideró como primera posibilidad diagnóstica esclerosis múltiple y como diagnósticos diferenciales se contemplaron compresión de médula espinal, mielopatía mixta, mielitis transversa, evento cerebrovascular múltiple o síndrome de Behcet.

Se realizó una tomografía axial computarizada cerebral que no mostró alteraciones. En la resonancia magnética secuencia T2 Flair (figura 4 y 4a), se evidenciaron placas ovoides hiperintensas, subcorticales en la sustancia blanca de ambos hemisferios. Dichos hallazgos fueron sugestivos de esclerosis múltiple, por lo que se inició el manejo con bolos de metilprednisolona seguida de prednisona oral 25mg al día, asociado a 8 millones de unidades de interferón β interdiarias.

Figura 4

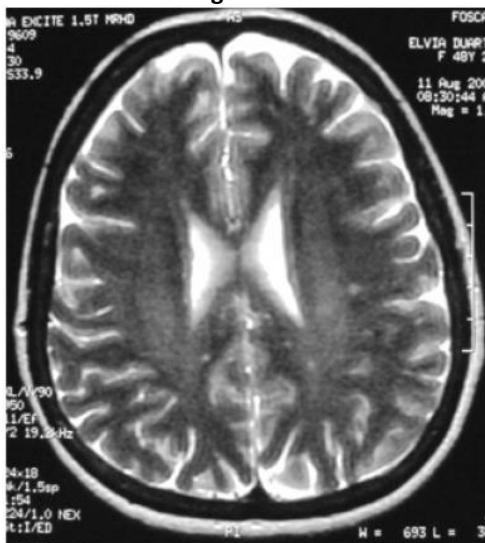


Figura 4a



Figura 4 - RNM cerebral simple, axial, secuencia T2. Lesiones ovoides, hiperintensas, redondeadas de localización subcortical.

Figura 4a - RNM cerebral en secuencia T2, corte axial. Lesiones Múltiples, pequeñas, hiperintensas de localización subcortical

A partir de ese momento la paciente evolucionó con pobre respuesta, presentó múltiples exacerbaciones, dadas por debilidad en las cuatro extremidades y amaurosis izquierda. Estos episodios fueron manejados con metilprednisolona en bolos, amantadina e interferón β. Presentó además episodios de dolor neuropático en cuello, asociado a espasmos cervicales, que fueron manejados con oxcarbazepina, pregabalina, analgésicos combinados, infiltraciones y terapia física. Adicionalmente, la paciente cursó con episodios psicóticos recurrentes con componente afectivo de predominio depresivo, los cuales fueron manejados por el servicio de psiquiatría.

La paciente siguió en controles por Neurología. Los estudios imaginológicos demostraron progresión. Tres meses después de la resonancia magnética cerebral, en la secuencia T2, mostró mayor cantidad de placas ovoides hiperintensas, periventriculares y en los centros semiovales, sin edema perilesional, ni captación de medio de contraste. Se continuó manejo con inmunomoduladores. La enfermedad progresó con amaurosis y compromiso cervical (figura 5 y 5a). Fue localizada una lesión inflamatoria desmielinizante desde la unión cráneo cervical hasta el nivel

vertebral T1, que se interpretó como una mielitis cervical aguda. Se realizaron anticuerpos para acuaporina 4 y bandas oligoclonales en líquido cefalorraquídeo, los cuales fueron negativos. Dado el compromiso neurológico generalizado con alteraciones de la conciencia, imágenes anormales y paraclinicos como anticuerpos para acuaporina 4 negativos, se descartó neuromielitis óptica variante Devic.

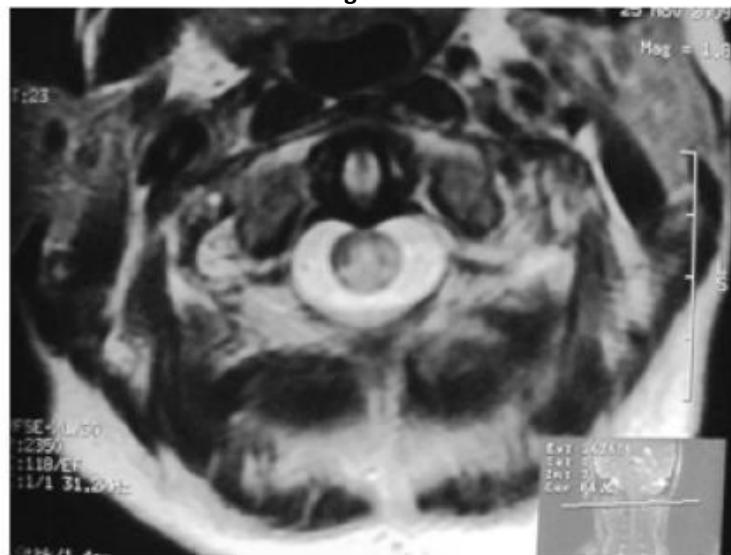
Figura 5**Figura 5a**

Figura 5 - RNM Columna cervical, corte sagital. Extensa lesión hiperintensa desde la unión cráneo cervical (base tronco) hasta el nivel vertebral torácico T1; Edema medular y compromiso de toda la extensión de este segmento.

Figura 5a - RNM Columna cervical, corte axial a nivel de C2. Lesión hiperintensa que compromete toda la sustancia Medular a este nivel vertebral.

A principios de 2010 la paciente persistió con hemiparesia y amaurosis a pesar del manejo con bolos de metilprednisolona por lo que se consideró como una esclerosis múltiple secundaria progresiva, refractaria al tratamiento y se inició manejo con ciclofosfamida.

En febrero de 2010 la paciente reingresó por cuadro clínico de una semana de evolución caracterizado por astenia, adinamia, somnolencia y deterioro del estado de conciencia hasta estupor. Al examen físico de ingreso se encontró estuporosa, anisocoria hiporreactiva: pupila derecha de 5mm e izquierda de 3mm, respiración espontánea, con un puntaje en la escala de Glasgow de 4/15 (AO:2; RV:1; RM:1), versión cefálica y ocular tónica a la izquierda, que no corregía con oculocefálogiros, cuadriparesia más severa en el hemicuerpo izquierdo y Babinski bilateral.

La paciente persistió con deterioro neurológico; la Resonancia Magnética cerebral (figura 6 y 6a) mostró multiples lesiones coalescentes, hiperintensas en T2 y FLAIR, con moderado efecto compresivo de 2 a 5 cm de diámetro que comprometían el 50% de ambos hemisferios, tálamo bilateral y troncoencéfalo. La paciente fue hospitalizada en la unidad de cuidado intensivo y se le aplicó inmunoglobulina intravenosa.

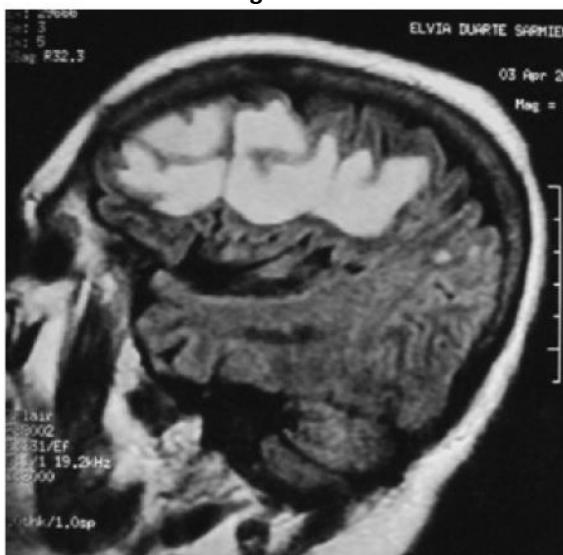
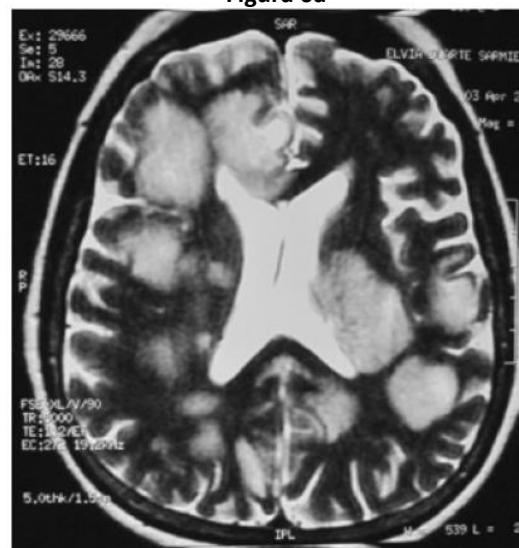
Figura 6**Figura 6a****Figura 6 - RMN cerebral simple, corte sagital, secuencia FLAIR.**

Figura 6a - RMN cerebral simple, corte axial, secuencia T2. Múltiples lesiones Hiperintensas, coalescentes con efecto masa.

El caso fue valorado en junta médica de Neurología y se consideró esclerosis múltiple con variante Marburg. Dado que la paciente tuvo episodios de recurrencia asociado a un último brote agresivo, progresivo y de malo pronóstico, se consideró un patrón de evolución atípico compatible con Marburg. Se decidió adicionar tratamiento con mitoxantrona como fármaco de rescate. La dosis utilizada fue de 20mg en 4 semanas por 6 ciclos (12mg/m²). La paciente se mantuvo sin cambios con un puntaje en la escala de Glasgow de 6/15 (AO: 2; RV: 1; RM: 3), respiración espontánea, sin mejora neurológica. Posteriormente presentó neutropenia febril y bacteriemia por *Pseudomonas spp.* multirresistente de foco cardiaco, por endocarditis. La paciente falleció en el día 43 de hospitalización, a consecuencia de un choque distributivo séptico.

Conclusiones

La enfermedad de Marburg es una variante aguda, fulminante y monofásica de la esclerosis múltiple, que se caracteriza por un inicio rápido y continuo de desmielinización progresiva (Walid MS, Sanoufa M., 2010). La Sociedad Norteamericana de Esclerosis Múltiple reporta una prevalencia de 135 por 100 000 habitantes en los Estados Unidos de América, aunque dependiendo del país esta frecuencia varía desde 2 hasta 150 por 100 000 habitantes (Jeffery DR, Lefkowitz DS, Crittenden JP., 2004). La enfermedad de Marburg es una condición infrecuente, con una mortalidad menor al 4 % de todos los casos de esclerosis múltiple (Santra G, RAY AC., 2009). Es importante el reporte de este caso por la baja incidencia de esta variante, su acelerado curso clínico y difícil diagnóstico. La paciente tuvo una presentación atípica, inicialmente con episodios de recurrencia y progresión, hasta un último brote fulminante de evolución acelerada.

El curso clínico tan severo de esta entidad podría explicarse por la localización de las placas desmielinizantes en el troncoencéfalo o por un proceso immunológico agresivo que se ha descrito en su fisiopatología (Santra G, RAY AC., 2009). Aunque los hallazgos imaginológicos pueden ser diversos, la RMN cerebral es una herramienta crucial en el diagnóstico y los hallazgos se caracterizan por la presencia de extensas lesiones desmielinizantes, similares a las descritas en este caso, de predominio en tallo y sustancia blanca de los hemisferios; con progresión de las lesiones en las RMN de control. Estas lesiones pueden realzar con gadolinio y también se pueden acompañar de edema perilesional. Sin embargo, no hay imágenes patognomónicas de la variante (Capello E, Mancardi GL., 2004).

El curso clínico está caracterizado por una duración corta, de algunos meses, con un compromiso neurológico muy variado como: hemiplejia, afasia, espasticidad, deterioro del estado de conciencia y hemianopsia (entre otras alteraciones visuales) (Santra G, RAY AC., 2009). Este último fue el motivo de consulta de esta paciente en su última hospitalización.

En el LCR se documenta hiperproteinorraquia, con la presencia de Bandas Oligoclonales (BOC) que pueden detectarse, en menor proporción que en la esclerosis múltiple (Oehinger-Gatti CL, Schroeder C., 2006). La paciente, presentó un LCR con parámetros normales, con BOC negativas; si bien las BOC se realizaron por electroforesis con tinción directa; que no es el método más sensible, este método diagnóstico tiene una frecuencia de positividad entre 60 y 97 % en poblaciones similares y su positividad está relacionada con procesos inflamatorios e inmunes, es posible que al estar inmunosuprimida la paciente tuviera BOC negativas (Acevedo PA, Ojeda A, Uriarte AM., 2008)

Los estudios neuropatológicos de autopsia han mostrado placas hipercelulares desmielinizantes de reciente aparición, con edema, infiltración de macrófagos, reacción inflamatoria astrogial y presencia de astrocitos gigantes hipertróficos, con relativa preservación axonal. Adicionalmente, con diferencia de la forma clásica de esclerosis múltiple y sus variantes, se han documentado lesiones confluentes con alto grado de destrucción celular y parches de desmielinización (Santra G, RAY AC., 2009) y se ha reportado una predisposición por un desarrollo inmaduro de la proteína básica de la mielina (Oehinger-Gatti CL, Schroeder C., 2006).

Entre los diagnósticos diferenciales se incluyen los desórdenes desmielinizantes de la esclerosis múltiple, que tienen histopatología y presentación clínica común, como la esclerosis múltiple secundaria progresiva, la cual se caracteriza por tener períodos de remisión y un patrón lento ascendente de parálisis; la esclerosis concéntrica de Balo, cuyo nombre se debe a las placas de desmielinización con bandas concéntricas de mielina preservada o regenerada, con clínica usualmente fulminante como la variante Marburg y la esclerosis múltiple primaria progresiva, que tiene un patrón progresivo desde el inicio sin períodos de remisión (Jeffery DR, Lefkowitz DS, Crittenden JP., 2004). Por lo anterior, este caso se consideró como una presentación atípica pero compatible con Marburg, dado el último brote fulminante y la corta evolución.

Se debate si la encefalomielitis aguda diseminada (EMAD) es una entidad aparte u otra variante. Sin embargo, es considerada como un diagnóstico diferencial por la presentación clínica neurológica inicial fulminante, signos de focalización, ausencia de convulsiones o coma en un paciente afebril, lo que debe sugerir una variante tipo Marburg (Oehinger-Gatti CL, Schroeder C., 2006).

La evolución clínica y radiológica ayuda a diferenciar entre las variantes de esclerosis múltiple. La neuromielitis óptica (Devic), considerada antes como una variante de esclerosis múltiple, se considerada ahora una enfermedad monofásica con mielitis transversa y neuritis óptica usualmente sin compromiso de otras partes del sistema nervioso central. En el caso presentado se descartó esta variante de enfermedad desmielinizante a través de anticuerpos antiacuaporina 4 en LCR (Santra G, RAY AC., 2009).

Las lesiones desmielinizantes pueden presentarse clínicamente como una emergencia quirúrgica, si la lesión actúa como una masa sobre el troncoencéfalo causando hidrocefalia obstructiva. Otro aspecto quirúrgico se presenta cuando hay una lesión única que simula un linfoma primario (Oehinger-Gatti CL, Schroeder C., 2006).

El curso clínico de la enfermedad de Marburg es fulminante y la muerte puede ocurrir en un período de meses posterior al diagnóstico. Dada su fisiopatología tan compleja no se ha establecido una estrategia de manejo uniforme (Jeffery DR, Lefkowitz DS, Crittenden JP., 2004). Las altas dosis de esteroides son usualmente la primera línea de manejo; la segunda línea incluye inmunoglobulina o plasmaféresis y finalmente la tercera línea incluye terapia inmunosupresora con ciclofosfamida u otros medicamentos antineoplásicos como mitoxantrona y hasta terapia biológica (Oehinger-Gatti CL, Schroeder C., 2006).

Referencias Bibliográficas

1. Agrawal SM, Lau L, Yong VW (2008). MMPs in the central nervous system: where the good guy go bad. *Semin Cell Dv Biol* 19: 42-51
2. Aktas O, Smorodchenko A, Brocke S et al. (2005). Neuronal damage in autoimmune neuroinflammation mediated by the death ligand TRAIL. *Neuron* 46: 421-432
3. Aktas O, Prozorovski T, Zipp F (2006). Death ligands and autoimmune demyelination. *Neuroscientist* 12: 305-316.
4. Aktas O, Schulze-Topphoff U, Zipp F (2007a). The role of TRAIL/TRAIL receptors in central nervous system pathology. *Front Biosci* 12: 2912-2921
5. Aktas O, Ullrich O, Infante-Duarte C et al. (2007b). Neuronal damage in brain inflammation. *Arch Neurol* 64: 185-189
6. Baggio M (1998). Chemokines and leukocyte traffic. *Nature* 392: 565-568
7. Bartholomäus I, Kawakani N, Odoardi F et al. (2009). Effector T cell interactions with meningeal vascular structures in nascent autoimmune CNS lesions. *Nature* 462: 94-98.
8. Bielekova B, Martin R (2004). Development of biomarkers in multiple sclerosis. *Brain* 127: 1463-1478.
9. Bielekova B, Goodwin B, Richert N et al. (2000). Encephalitogenic potential of the myelin basic protein peptide (amino acids 83-99) in multiple sclerosis: results of a phase II clinical trial with an altered peptid ligan. *Nat Med* 6: 1167-1175
10. Brosnan CF, Raine CS (1996). Mechanisms of immune injury in multiple sclerosis. *Brain Pathol* 6: 243-257
11. Cepok S, Rosche B, Grummel V et al. (2005). Short-lived plasma blasts are the main B cell effector subset during the course of multiple sclerosis. *Brain* 128: 1667-1676
12. Chandler S, Miller KM, Clements JM et al. (1997). Matrix metalloproteinases, tumor necrosis factor and multiple sclerosis: an overview. *J Neuroinmunol* 72: 155-161
13. Charo IF, Ransohoff RM (2006). The many roles of chemokines and chemokine receptors in inflammation. *N Engl J Med* 354: 610-621
14. Choi C, Benveniste EN (2004). Fas ligand/Fas system in the brain: regulator of immune and apoptotic responses. *Brain Res Brain Res Rev* 44: 65-81
15. Codarri L, Fontana A, Becher B (2010). Cytokine networks in multiple sclerosis: lost in translation. *Curr Opin Neurol* 23: 205-211.
16. Comabella M, Khouri SJ (2011). Immunopathogenesis of multiple sclerosis. *Clin Immunol* 142: 2-8.
17. Corcione A, Casazza S, Ferretti E et al. (2004). Recapitulation of B cell differentiation in the central nervous system of patients with multiple sclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 101: 11064-11069
18. Cua DJ, Sherlock J, Chen Y et al. (2003). Interleukin-23 rather than interleukin-12 is the critical cytokine for autoimmune inflammation of the brain. *Nature* 421: 744-748

19. Frohman EM, Racke MK, Raine CS (2006). Multiple sclerosis – the plaque and its pathogenesis. *N Engl J Med* 354: 942-955
20. Giuliani F, Goodyear CG, Antel JP et al. (2003). Vulnerability of human neurons to T cell-mediated cytotoxicity. *J Immunol* 171:368-379
21. Gold R, Hartung H-P, Lassmann H (1997). T-cell apoptosis in autoimmune diseases: termination of inflammation in the nervous system and other sites with specialized immunodefense mechanisms. *Trends Neurosci* 20: 399-404
22. Greter M, Heppner FL, Lemos MP et al. (2005). Dendritic cells permit immune invasion of the CNS in an animal model of multiple sclerosis. *Nat Rev Neurosci* 3: 291-301
23. Hohlfeld R, Kerschensteiner M, Meinl E (2007). Dual role of inflammation in CNS disease. *Neurology* 68: S58-S63.
24. Hunther CA (2005). New IL-12-family members: IL-23 and IL-27, cytokines with divergent functions. *Nat Rev Immunol* 5: 521-531
25. Krumbholz M, Theil D, Cepok S et al. (2006). Chemokines in multiple sclerosis: CXCL12 and CXCL13 up-regulation is differentially linked to CNS immune cell recruitment. *Brain* 129: 200-211.
26. Kwidzinski E, bunse J, Aktas O et al. (2005). Indolamine 2,3-dioxygenase is expressed in the CNS and down-regulates autoimmune inflammation. *FASEB J* 19: 1347-1349
27. Langrish CL, Chen Y, Blumenschein WM et al. (2005). IL-23 drives a pathogenic T cell population that induces autoimmune inflammation. *J Exp Med* 201: 233-240
28. Lopez-Diego RS, Weiner HL (2008). Novel therapeutic strategies for multiple sclerosis – a multifaceted adversary. *Nat Rev Drug Discov* 7: 909-925
29. Lucchinetti C, Bruck W, Parisi J et al. (2000). Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination. *Ann Neurol* 47: 707-717
30. Medzhitov R, Janeway CJ (2000). Innate Immunity. *N Eng J Med* 343: 338-344
31. Meuth SG, Herrmann AM, Simon OJ et al. (2009). Cytotoxic CD8+ T cell-neuron interactions: perforin dependent electrical silencing precedes but is not causally linked to neuronal cell death. *J Neurosci* 29: 15397-15409
32. Muraro PA, Wandinger KP, Bielekova B et al. (2003). Molecular tracking of antigen-specific T cell clones in neurological immune-mediated disorders. *Brain* 126:20-31
33. Neumann H, Cavalié A, Jenne De et al. (1998). Induction of MHC class I genes in neurons. *Science* 269:549-552
34. Nitsch R, Pohl EE, Smorodchenko A et al. (2004). Direct impact of T cells on neurons revealed by two-photon microscopy in living brain tissue. *J Neurosci* 24: 2458-2464
35. Odoardi F, Sie C, Streyl K et al. (2012). T cells become licensed in the lung to enter the central nervous system. *Nature* 488: 675-679.
36. O'Neil LA (2008). Primer: Toll-like receptor signalling pathways – what do rheumatologists need to know? *Nat Clin Pract Rheumatol* 4: 319-327

37. Pasare C, Medzhitov R (2005). Toll-like receptors: linking innate and adaptive immunity. *Adv Exp Med Biol* 560: 11-18
38. Peterson JW, Bo L, Mork S et al. (2001). Transected neurites, apoptotic neurons, and reduced inflammation in cortical multiple sclerosis lesions. *Ann Neurol* 50:389-400.
39. Prinz M, Garbe F, Schmidt H et al. (2006). Innate immunity mediated by TLR9 modulates pathogenicity in an animal model of multiple sclerosis. *J Clin Invest* 116: 456-464
40. Racke MK, Drew PD (2009). Toll-like receptors in multiple sclerosis. *Curr Top Microbiol Immunol* 336: 155-168.
41. Ransohoff RM, Tani A, Glabinski A et al. (1997). Chemokines and chemokine receptors in model neurological pathologies: molecular and immunocytochemical approaches. *Metods Enzymol* 287: 319-348
42. Reiber H, Ungefahr S, Jacobi C (1998). The intrathecal, polyspecific and oligoclonal immune response in multiple sclerosis. *Mult Scle* 4: 111-117
43. Reith W, Steimle V, Durand B et al. (1995). Regulation of MHC class II gene expression. *Immunobiology* 193: 248-253
44. Schulze-Topphoff U, Prat A, Prozorovski T et al. (2009). Activation of kinin receptor B1 limits encephalitogenic T lymphocyte recruitment to the central nervous system. *Nat Med* 15:788-793
45. Segal BM (2005). CNS chemokines, cytokines, and dendritic cells in autoimmune demyelination. *J Neurol Sci* 228: 210-214
46. Serafini B, Rosicarelli B, Maglizzi R et al. (2004). Detection of ectopic B-cell follicles with germinal centers in the meninges of patients with secondary progressive multiple sclerosis. *Brain Pathol* 14: 164-174
47. Sospedra M, Martin R (2005). Immunology of multiple sclerosis. *Annu Rev Immunol* 23: 683-747
48. Trebst C, Ransohoff RM (2001). Investigating chemokines and chemokine receptors in patients with multiple sclerosis: opportunities and challenges. *Arch Neurol* 58: 1975-1980
49. von Büdingen HC, Harrer MD, Kuenzle S et al. (2008). Clonally expanded plasma cells in the cerebrospinal fluid of MS patients produce myelin-specific antibodies. *Eur J Immunol* 38:2014-2023.
50. Waxman SG (2008). Mechanisms of disease: sodium channels and neuroprotection in multiple sclerosis – current status. *Nat Clin Pract Neurol* 4: 159-169
51. Wucherpfennig KW, Strominger JL. (1995). Molecular mimicry in T cell-mediated autoimmunity: viral peptides activate human T cell clones specific for myelin basic protein. *Cell* 80: 695-705
52. Zhang GX, Baker CM, Kolson DL et al. (2000). Chemokines and chemokine receptors in the pathogenesis of multiple sclerosis. *Mult Scler* 6: 3-13
53. Zipp, Aktas O (2006). The brain as a target of inflammation: common pathways link inflammatory and neurodegenerative diseases. *Trends Neurosci* 29:550-554

54. Albert M, Antel J, brück W et al. (2007). Extensive cortical remyelination in patients with chronic multiple sclerosis. *Brain Pathol* 17:129-138
55. Allavena R, Noy S, Andrews M et al. (2010). CNS elevation of vascular and not mucosal addressin cell adhesion molecules in patients with multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 41: 81-91
56. Androdias G, Reynolds R, Chanal M et al. (2010). Meningeal T cell associated with diffuse axonal loss in multiple sclerosis spinal cords. *Ann Neurol* 68: 465-476
57. Anthony JM, Deslauriers AM, Bhat RK et al. (2011). Human endogenous retroviruses and multiple sclerosis: innocent bystanders or disease determinants? *Biochem Biophys Acta* 18: 162-176.
58. Babbe H, Roers A, Waismann A et al. (2000). Clonal expansion of CD8+ T cells dominate the T cell infiltrate in active multiple sclerosis lesions as shown by micromanipulation and single cell polymerase chain reaction. *J Exp Med* 192:393-404.
59. Balashov KE, Rotman JB, Weiner HL et al. (1999). CCR5(+) and CXCR3(+) T cells are increased in multiple sclerosis and their ligands MIP-1 alpha and IP-10 are expressed in demyelinating brain lesions. *Proc natl Acad Sci USA* 96: 6873-6878.
60. Bauer J, Bradl M, hickey WF et al. (1998). T cell apoptosis in inflammatory brain lesions. Destruction of T cells does not depend on antigen recognition. *Am J Pathol* 153: 715-724
61. Boven LA, van Meurs M, van zwam M et al. (2006). Myelinladen macrophages are antinflamatory, consistent with foam cells in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 62: 219-232
62. Cavrol R, Wosik K, Berard JL et al. (2008). Activated leukocyte cell adhesion molecule promotes leukocyte trafficking into the central nervous system. *Nat Immunol* 9:137-145.
63. Cepok S, Zhou D, Srivastava R et al. (2005). Identification of Epstein.Barr virus proteins as putative targets of the immune response in multiple sclerosis. *J Clin Invest* 115: 1352-1360
64. Choi S, Howell OW, carassiti D et al. (2012). Meningeal inflammation plays a role in the pathology of primary progressive multiple sclerosis. *Brain* 135: 2925-2937
65. Corcione A, Aloisi F, Serafini B et al. (2005). B-cell differentiation in the CNS of patients with multiple sclerosis. *Autoinmun rev* 4: 549-554
66. Cortese I, Capone S, Lucchetti S et al. (2001). Cross-reactive phage-displayed mimotopes lead to the discovery of mimicry between HSV-1 and a brain specific protein. *J Neuroimmunol* 113: 119-128
67. D'Souza SD, Bonetti B, Balasingam V et al. (1996). Multiple sclerosis: Fas signalling in oligodendrocyte death. *J Exp Med* 184: 2361-2370
68. Engelhardt B, Ransohoff RM (2005). The ins and outs of T-lymphocyte trafficking to the CNS: anatomical sites and molecular mechanisms. *Trends Immunol* 26: 485-495
69. Engelhardt B, Wolburg H (2004). Mini Review: Transendothelial migration of leukocytes: through the front door or arounds the side of the house? *Eur J Immunol* 34: 2955-2963
70. Fern R, Moller T (2000). Rapid ischemic cell death in immature oligodendrocytes: a fatal glutamate release feedback loop. *J Neurosci* 20:34-42

71. Fischer MT, Sharma R, Lim J et al. (2012). NADPH oxidase expression in active multiple sclerosis lesions in relation to oxidative tissue damage and mitochondrial injury. *Brain* 135: 886-899.
72. Franciotta D, Salvetti M, Lolli B et al. (2008). B cells and multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 7: 852:858
73. Friese MA, Fugger L (2005). Autorreactive CD8+ T cells in multiple sclerosis: a new target for therapy? *Brain* 128: 1747-1763
74. Frischer JM, Bramow S, Dal Bianco A et al. (2009). The relation between inflammation and neurodegeneration in multiple sclerosis brain. *Brain* 132: 1175:1189
75. Gaitan MI, Shea CD, Evangelou IE et al. (2011). Evolution of the blood brain barrier in newly forming multiple sclerosis lesions. *Ann Neurol* 70: 22-29
76. Gerritse K, Deen C, Fasbender M et al. (1994). The involvement of specific anti myelin basic protein antibodyforming cells in multiple sclerosis immunopathology. *J Neuroimmunol* 49: 153-159
77. Gilden DH (2002). A search for virus in multiple sclerosis. *Hybrid Hybridomics* 21: 93-97
78. Goldschmidt T, Antel J, könig FB et al. (2009). Remyelination capacity of the MS brain decreases with disease chronicity. *Neurology* 27: 1914-1921
79. Gray E, Thomas TL, Betmouni S et al. (2008a). Elevated activity of microglial expression of myeloperoxidase in demyelinated cerebral cortex in multiple sclerosis. *Brain Pathol* 18: 86-95
80. Gray E, Thomas TL, Betmouni S et al. (2008b). Elevated myeloperoxidase activity in white matter in multiple sclerosis. *Neurosci Lett* 442: 195-198
81. Greenwood J, Heasman SJ, Alvarez JI et al. (2011). Review: leucocyte-endothelial cell cross talk at the blood brain barrier: a prerequisite for successful immune cell entry to the brain. *Neuropathol Appl Neurobiol* 37: 24-39
82. Gveric D, Hanemaaijer R, Newcombe J et al. (2001). Plasminogen activators in multiple sclerosis lesions. Implications for the inflammatory response and axonal damage. *Brain* 124: 1978-1999
83. Haider L, Fischer MT, Frischer JM et al. (2011). Oxidative damage and neurodegeneration in multiple sclerosis lesions. *Brain* 134:1914-1924.
84. Hauser SL, Waubant E, Arnold DL et al. (2008). B-cell depletion with rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis. *N Engl J Med* 358: 676-688
85. Henderson APD, Barnett MH, Parrat JDE et al. (2009). Multiple sclerosis: Distribution of inflammatory cells in newly forming lesions. *Ann Neurol* 66:739-753
86. Hochmeister S, Grundtner R, Bauer J et al. (2006) Dysferlin is a new marker for leaky brain blood vessels in multiple sclerosis. *J Neuropathol Exp Neurol* 65: 855-865
87. Höftberger R, Aboul-Enein F, Brueck W et al. (2004). Expression of major histocompatibility complex class I molecules on the different cell types in multiple sclerosis lesions. *Brain Pathol* 14: 43-50

88. Howell OW, Reeves CA, Nicholas R et al. (2011). Meningeal inflammation is widespread and linked to cortical pathology in multiple sclerosis. *Brain* 134: 2755-2771
89. Huang D, Han Y, Rani MR et al. (2000). Chemokines and chemokine receptors in inflammation of the nervous system: manifold roles and exquisite regulation. *Immunol Rev* 177:52-67
90. Huang YH, Zozulya AL, Weidenfellner C et al. (2009). Specific central nervous system recruitment of HLA-G+ regulatory T cells in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 66: 171:183
91. Huseby ES, Liggit D, Brabb T et al. (2001). A pathogenic role for myelin-specific CD8+ T-cells in a model for multiple sclerosis. *J Exp MED* 194:669-676
92. Keegan M, König F, McClelland R et al. (2005). Relation between humoral pathological changes in multiple sclerosis and response to plasma exchange. *Lancet* 366: 579-582
93. Kerlero de Rosbo N, Hoffman M, Mendel I et al. (1997). Predominance of the autoimmune response to myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) in multiple sclerosis: Reactivity to the extracellular domain of MOG is directed against three major regions. *Eur J Immunol* 27: 3059-3069
94. Kerschensteiner M, Gallmeier E, Behrens L et al. (1999). Activated human T cells, B cells and monocytes produce brain derived neurotrophic factors in vitro and in inflammation brain lesions: a neuroprotective role of inflammation? *J Exp Med* 189:865-870
95. Kivisakk P, Mahad DJ, Callahan MK et al. (2003). Human cerebrospinal fluid central memory CD4+ T cells: evidence of trafficking through choroid plexus and meninges via P-selectin. *Proc Natl Acad Sci USA* 100: 8389-8394
96. Kivisakk P, Mahad DJ, Callahan MK et al. (2004). Expression of CCR7 in multiple sclerosis: implications for CNS immunity. *Ann Neurol* 55:627-638
97. Krumbholz M, Theil D, Cepok S et al. (2006). Chemokines in multiple sclerosis: CXCL12 and CXCL13 up-regulation is differentially linked to CNS immune cell recruitment. *Brain* 129: 1749-1758
98. Known EE, Prineas JW (1994). Blood brain barrier abnormalities in longstanding multiple sclerosis lesions An immunohistochemical study. *J Neuropathol Exp Neurol* 53: 625-636
99. Lassman H (2005). Multiple sclerosis pathology: evolution of pathogenic concepts. *Brain Pathol* 15: 217-222
100. Lassman H, Brück W, Lucchinetti C (2007). The immunopathology of multiple sclerosis: an overview. *Brain Pathol* 17: 210-218
101. Lassman H, Niedobitek G, Aloisi F et al. (2011). Epstein-Barr virus in the multiple sclerosis brain: a controversial issue – report on a focused workshop held in the centre for Brain research of the medical university of Vienna, Austria. *Brain* 134: 2772-2786
102. Lassman H, van Horssen J, Mahad D (2012). Progressive multiple sclerosis: pathology and pathogenesis. *Nat Rev Neurol* 8: 647-656
103. Lucchinetti CF, Brück W, Parisi J et al. (2000). Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: Implications for the pathogenesis of demyelination. *Ann Neurol* 47: 707-717.
104. Lucchinetti CF, Popescu BFG, Bunyan RF et al. (2011). Inflammatory cortical demyelination in early multiple sclerosis. *N Engl J Med* 365: 2188-2197

105. Ludwin SK, Henry JM, McFarland H (2001). Vascular proliferation and angiogenesis in multiple sclerosis: clinical and pathogenic implications. *J Neuropathol Exp Neurol* 60:505
106. Maglizzi R, Howell O, Vora A et al. (2007). Meningeal B-cell follicles in secondary progressive multiple sclerosis associate with early onset of disease and severe cortical pathology. *Brain* 130: 1089-1104
107. Mahad A, Callahan MK, Williams KA et al. (2006). Modulating CCR2 and CCL2 at the blood brain barrier: relevance for multiple sclerosis pathogenesis. *Brain* 129: 212-223
108. Mahad D, Ziabreva I, Campbell G et al. (2009). Mitochondrial changes within axons in multiple sclerosis. *Brain* 132: 1181-1174
109. McCandless EE, Klein RS (2007). Molecular targets for disrupting leukocyte trafficking during multiple sclerosis. *Expert Rev Mol Med* 9: 1-19
110. Neumann H, Medana I, Bauer J et al. (2002). Cytotoxic T lymphocytes in autoimmune and degenerative CNS diseases. *Trends Neurosci* 25: 313-319
111. Nitsch R, Pohl EE, Smorodchenko A et al. (2004) Direct impact of T cells on neurons revealed by two-photon microscopy of living brain tissue. *J Neurosci* 24: 2458-2464
112. Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M et al. (2000). Multiple sclerosis. *N Eng J med* 343: 938-952
113. O'Connor KC, Appel H, Bregoli L et al. (2005). Antibodies from inflamed central nervous system recognize myelin oligodendrocyte glycoprotein. *J Immunol* 175: 211-217
114. Opdenakker G, van Damme J (2011). Probing cytokines, chemokines and matrix metalloproteinases towards better immunotherapies of multiple sclerosis. *Cytokine Growth Factor Rev* 22: 359-365
115. Owens GP, Bennett JL (2012). Trigger, pathogen, or bystander: the complex nexus linking Epstein-Barr virus and multiple sclerosis. *Mult Scler* 18: 1204-1208
116. Owens GP, Bennett JL, Lassmann H et al. (2009). Antibodies produced by clonally expanded plasma cells in multiple sclerosis cerebrospinal fluid. *Ann Neurol* 65: 639-649
117. Padden M, Leech SM, Craig B et al. (2007). Differences in expression of junctional adhesion molecule-A and betacatenin in multiple sclerosis brain tissue: increasing evidence for the role of tight junction pathology. *Acta Neuropathol* 113: 177-186
118. Peferoen LA, Lamers F, Lodder LN et al. (2010). Epstein Barr virus is not a characteristic feature in the central nervous system in established multiple sclerosis. *Brain* 133: 1-4
119. Pender MP (2011). The essential role of Epstein-Barr Virus in the pathogenesis of multiple sclerosis. *Neuroscientist* 17: 351-367
120. Perron H, Lang A (2010). The human endogenous retrovirus link between genes and environment in multiple sclerosis and in multifactorial diseases associating neuroinflammation. *Clin Rev Allergy Immunol* 39: 51-61
121. Perron H, Lazarini F, Ruprecht K et al. (2005). Human endogenous retrovirus (HERV)-W ENV and GAG proteins: physiological expression in human brain and pathophysiological modulation in multiple sclerosis lesions. *J Neurovirol* 11: 22-33

122. Pitt D, Werner P, Raine CS (2000). Glutamate excitotoxicity in a model of multiple sclerosis. *Nat med* 6:67-70
123. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E et al. (2006). A randomised, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Eng J Med* 354: 899-910
124. Prineas JW, Kwon EE, Cho ES et al. (2001). Immunopathology of secondary-progressive multiple sclerosis. *Ann Neurol* 50:646-657
125. Schrijver IA, van Mersus M, melief M-J et al. (2001). Bacterial peptidoglycan and immune reactivity in the central nervous system in multiple sclerosis
126. Serafini B, Rosicarelli B, Maglione R et al. (2004). Detection of ectopic B-cell follicles with germinal centers in the meninges of patients with secondary progressive multiple sclerosis. *Brain pathol* 14: 164-174
127. Serafini B, Rosicarelli B, Franchiotta D et al. (2007). Dysregulated Epstein Barr virus infection in the multiple sclerosis brain. *J Exp med* 2004: 2899-2912.
128. Simpson J, Rezaie P, Newcombe J et al. (2000). Expression of the beta.chemokine receptors CCR2, CCR3 and CCR5 in multiple sclerosis central nervous system tissue. *J neuroimmunol* 108: 192-200
129. Skulina C, Schmidt S, Dornmair K et al. (2004). Multiple sclerosis: brain infiltration CD8+ T cells persist as clonal expansions in the cerebrospinal fluid and blood. *Proc Natl Acad Sci USA* 101: 2428-2433
130. Smith KJ, Lassmann H (2002). The role of nitric oxide in multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 1: 232-241
131. Srivastava R, aslam M, Kalluri SR et al. (2012). Potassium channel KIR41 as an immune target in multiple sclerosis. *N Eng J med* 367: 115-123
132. Steiner I, Nisipanu P, Wirguin I (2001). Infection and the etiology and pathogenesis of multiple sclerosis. *Curr Neurol Neurosci Rep* 1: 271-278
133. Steiner O, Coisne C, Cecchelli R et al. (2010). Differential roles for endothelial ICAM-1, ICAM-2 and VCAM-1 in shear-resistant T-cell arrest, polarization and directed crawling on blood brain barrier endothelium. *J Immunol* 185: 4846-4855
134. Trapp BD, Nave KA (2008). Multiple sclerosis: an immune or neurodegenerative disorder? *Annu rev Neurosci* 31: 247-2696
135. Tzartos JS, Friese MA, Craner MJ et al. (2008). Interleukin 17 production in central nervous system infiltrating T cells and glial cells is associated with active disease in multiple sclerosis. *Am J Pathol* 172: 146-155
136. Tzartos JS, Craner MJ, Friese MA et al. (2011). IL-21 and IL-21 receptor expression in lymphocytes and neurons in multiple sclerosis brain. *Am J Pathol* 178: 794-802
137. Tzartos JS, Khan G, Vossenkamper A et al. (2012). Association of innate immune activation with latent Epstein Barr virus in active MS lesions. *Neurology* 78:15-23

138. Van Horssen J, Schreibelt G, Drexhage J et al. (2008). Severe oxidative damage in multiple sclerosis lesions coincides with enhanced antioxidant enzyme expression. *Free radic Biol Med* 45: 1729-1737
139. Visser L, Jan de Heer H, Boven LA et al. (2005). Proinflammatory bacterial peptidoglycan as a cofactor for the development of central nervous system autoimmune disease. *J Immunol* 174: 808-816
140. Willis SN, Stadelmann C, Rofig SJ et al. (2009). Epstein-Barr virus infection is not a characteristic feature of multiple sclerosis brain. *Brain* 132: 3318-3328
141. Abbott NJ (2000). Inflammatory mediators and modulation of blood-brain barrier permeability. *Cell Mol Neurobiol* 20: 131-147
142. Arnett HA et al (2001). TNF alpha promotes proliferation of oligodendrocyte progenitors and remyelination. *Nat Neurosci* 4: 1116-1122
143. Arundine M, Tymianski M (2003). Molecular mechanisms of calcium-dependent neurodegeneration in excitotoxicity. *Cell Calcium* 34: 325-337
144. Barnett MH, Henderson AP, Prineas JW (2006). The macrophage in MS: just scavenger after all? Pathology and pathogenesis of the acute MS lesion. *Mult Scler* 12: 121-132
145. Bartholomäus I et al. (2009). Effector T cell interactions with meningeal vascular structures in nascent autoimmune CNS lesions. *Nature* 462: 94-98
146. Bielekova B et al. (2004). Expansion and functional relevance of high-avidity myelin-specific CD4+ T cells in multiple sclerosis. *J Immunol* 172: 3893-3904
147. Bielekova B et al. (2006). Regulatory CD56 natural killer cells mediate immunomodulatory effects of IL-2Ralpha-target therapy (daclizumab) in multiple sclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 103: 5941-5946
148. Bouerdette D, Yadav V (2008). B cell depletion with rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Curr Neurol Neurosci Rep* 8: 417-418
149. Cepok S et al (2005). Identification of Epstein-Barr virus proteins as putative targets of the immune response in multiple sclerosis. *J Clin Invest* 115: 1352-1360
150. Chabas D, et al. (2001). The influence of the proinflammatory cytokine, osteopontin, on autoimmune demyelinating disease. *Science* 294: 1731-1735
151. Chiarine M et al. (2010). Renewal of the T cell compartment in multiple sclerosis patient treated with glatiramer acetate.
152. Correale J, farez M (2007). Monocyte-derived dendritic cells in multiple sclerosis: the effect of bacterial infection. *J Neuroimmunol* 190: 177-189.
153. Constantino CM, Baecher-Allan C, Hafler DA (2008). Multiple sclerosis and regulatory T cells. *J Clin Immunol* 28:697-706
154. Crome SQ, Wang A Y, levings MK (2010). Translational mini-review series on Th17 cells: function and regulation of human T helper 17 cells in health and disease. *Clin Exp Immunol* 159: 109-119

155. Cua DJ et al. (2003). Interleukin-23 rather than interleukin-12 is the critical cytokine for autoimmune inflammation of the brain. *Nature* 421: 744-748
156. Daneman R, Rescigno M (2009). The gut immune barrier and the blood-brain barrier: are they so different? *Immuniti* 31: 722-735
157. De Vos aF et al. (2002). Transfer of central nervous system autoantigens and presentation in secondary lymphoid organs. *J immunol* 169: 5415-5423
158. Durelli L et al. (2009). T-helper 17 cells expand in multiple sclerosis and are inhibited by interferon-beta. *Ann Neurol* 65: 499-509
159. Engelhardt B (2008). Immune cell entry into the central nervous system: involvement of adhesion molecules and chemokines. *J Neurol Sci* 274: 23-26
160. Engelhardt B, Kappos L. (2008). Natalizumab: targeting alpha4-integrins in multiple sclerosis. *Neurodegener Dis* 5: 16-22
161. Flugel A et al. (2000). Neuronal FasL induces cell death of encephalitogenic Th17 cells and the effector phase of experimental autoimmune encephalomyelitis
162. Handbook of Clinical Neurology 3rd Series. Vol. 122, Multiple Sclerosis and Related Disorders, D.S. Goodin, ed. ISBN 9780444520012
163. Reder AT, Antel JP. (2000) Injecting rationale into interferon-beta therapy. *Neurology*; 54: 2034-5.
164. Interferon β-1b in the treatment of multiple sclerosis: final outcome of the randomised, controlled trial. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group and the University of British Columbia MS/MRI analysis group. *Neurology* 1995; 45:1277-85.
165. Diário Oficial da União. Protocolo e diretrizes terapêuticas na esclerose múltipla. Ministério da Saúde -SAS no 184-E , 22 de setembro de 2000.
166. Pedro LMR, Pais-Ribeiro JL. (2008) Características psicométricas dos instrumentos usados para avaliar a qualidade de vida na Esclerose Múltipla: uma revisão bibliográfica. *Fisioterapia e Pesquisa*;15:309-14.
167. J. Río-Izquierdo, X. Montalban.(2009). Natalizumab en esclerosis múltiple. *REV NEUROL* 2009; 49 (5): 265-269
168. Gómez LF. (2011). Criterios diagnósticos para esclerosis múltiple. Una revisión desde Charcot hasta los nuevos criterios de McDonald. *MEDICINA UPB* 30(1): 76-83
169. Jiménez, Al; Cuerda, RC.(2007) Revisión del tratamiento en pacientes con Esclerosis Múltiple. *Rev. Fisiot.*, Madrid, v. 29, n.1, p. 36-43
170. Nogueira, LAC.; Nóbrega, FR; Nogueira, K et al.(2008). Estudo comparativo entre duas escalas funcionais para pacientes com esclerose múltipla. *Rev. Fisiot. Bras.*, Rio de Janeiro, v.9, n.2, p.119-123.
171. O'Connor, P. (2002) Key issues in the diagnosis and treatment of multiple sclerosis. *Neurology*, Toronto, v.59, n. 1S, p.1-33.
172. Terré-Boliart, R.; Orient-López, F. (2007) Tratamiento rehabilitador en la esclerosis múltiple. *Rev. Neurol.*, Barcelona, v.44, n.7, p.426-43.

173. Oliveira EML, Souza NA (1998). Esclerose Múltipla. Rev. Neurociencias 6(3): 114-118.
174. Loren AR, John OF. The Differential Diagnosis of Multiple Sclerosis. (2007) The Neurologist, v.13, n.2.
175. Ebers GC. Environmental factors and multiple sclerosis (2008). Lancet Neurol; 7:268-77.
176. Hawker K, Frohman E. (2004). Multiple Sclerosis. Prim Care Clin Office Pract.; 31:201-26.
177. Sandovnick AD, Baird PA, Ward RH (1988). Multiple sclerosis: updated risks for relatives. Am Med Genet.; 29:533-41.
178. Nicot AB. (2009) Gender and sex hormones in multiple sclerosis pathology and therapy. Front Biosci.; 14: 4477-515.
179. Noseworthy J, Lucchinetti C, Rodriguez M, et al. (2000) Multiple sclerosis. N Engl J Med. ;343:938-52.
180. Fox E. Immunopathology of multiple sclerosis (2004). Neurology.;63.
181. Izquierdo G, Ruiz Peña JL. (2003) Evaluación clínica de la esclerosis múltiple: cuantificación mediante la utilización de escalas. Rev Neurol.;36:145-52.
182. Kurtzke JF. (1983) Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). Neurology.;33:1444-52.
183. Murray TJ (2006). Diagnosis and treatment of multiple sclerosis. BMJ.;332: 525-7.
184. Ruiz García D, Solar Salaberry LA. (2006). Esclerosis múltiple. Revisión bibliográfica. Rev Cubana Med Gen Integr.; 22:1-11.
185. Courtney AM, Treadaway K, Remington G, et al. (2009) Multiple Sclerosis. Med Clin N Am.;93:451-76.
186. Fox RJ, Bethoux F, Goldman MD, et al. (2006) Multiple sclerosis: Advances in understanding, diagnosing, and treating the underlying disease. Cleve Clin J Med.;73:91-102.
187. Goodin DS, Frohman EM, Garmany GP. (2002) Disease modifying therapies in multiple sclerosis. Neurology.;58: 169-78.
188. Frohman EM (2007). Corticosteroids for multiple sclerosis: I. Application for treating exacerbations. Neurotherapeutics.; 4(4):618-26.
189. Schapiro TA. (2005) Managing Symptoms of Multiple Sclerosis. Neurol Clin. 23:177-87.
190. Tremlett H, Zhao Y, Rieckmann P, et al. (2010) New perspectives in the natural history of multiple sclerosis. Neurology.; 74:2004-15.
191. Moreira, MA et al. (2002) Consenso Expandido do BCTRIMS para o Tratamento da Esclerose Múltipla. As evidencias para o uso de glicocorticoides e imunomoduladores. Arq Neuropsiquiatr; 60(3-B): 875-880

192. Wijmeersch, BV et al. (2008) Autologous and allogenic haematopoietic stem cell transplantation for multiple sclerosis: Perspective on mechanisms of action. *Journal of Neuroimmunology.* Vol. 197, p.89-98.
193. Pedrosa, R. et al. (2010) Introdução à Esclerose Múltipla. Elaborado pelo Grupo de Estudos de Esclerose Múltipla da Sociedade Portuguesa de Neurologia. Biogen Idec, 1º Edição
194. Loh, YSM.; Hwang, WYK.; Ratngopal, P. (2007) Autologous Haematopoietic Stem Cell Transplantation for the Treatment of Multiple Sclerosis. *Ann Acad Med Singapore.* Vol. 36, p.421-426.
195. Tappenden, P. et al. (2010) Autologous haematopoietic stem cell transplantation for secondary progressive multiple sclerosis: an exploratory cost-effectiveness analyses. *Bone Marrow Transplant.* Vol. 45, p. 1014-1021.
196. Fassa, A. et al. (1997) Peripheral blood stem cell transplantation in the treatment of progressive multiple sclerosis: first results of pilot study. *Bone Marrow Transplant.* Vol. 20, p. 631-638.
197. Blanco Y. et al. (2005) Autologous haematopoietic- stem cell transplantation for multiple. *The Lancet Neurology.* Vol.4, p. 54-63.
198. Ge Y. (2006) Multiple Sclerosis: The Role of MR Imaging. *AJNR.*; 27:1165 - 1176.
199. Capello E, Mancardi GL. (2004) Marburg type and balo's concentric sclerosis: rare and acute variants of multiple sclerosis. *Neurol Sci.*; 25 Supl 4: S361-3.
200. Simon JH, Kleinschmidt-Demasters BK. (2008) Variants of multiple sclerosis. *Neuroimaging Clin N Am.*;18: 703-16.
201. Santra G, Ray AC. (2009) Marburg's variant of multiple sclerosis. *J Assoc Physicians India.*; 57: 580.
202. Herndon R. (2003) Chapter 14: The pathology of multiple sclerosis and its variants. In: *Multiple Sclerosis Immunology, Pathology and Pathophysiology.* USA: Demos Medical Publishing: 185-97
203. Johnson MD, Lavin P, Whetsell WO JR. (1990) Fulminant monophasic multiple sclerosis, Marburg's type. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.*; 53: 918-21.
204. Walid MS, Sanoufa M. (2010) The diagnosis of Marburg disease is course-dependent. *Ger Med Sci.*; 8: Doc06.
205. Jeffery DR, Lefkowitz DS, Crittenden JP. (2004) Treatment of Marburg variant multiple sclerosis with mitoxantrone. *J Neuroimaging.*; 14: 58-62.
206. Acevedo PA, Ojeda A, Uriarte AM. (2008) Presentación atípica de un caso de esclerosis múltiple. *Anuario Fundación Dr. J. R. Villavicencio.*; 16: 184-7.
207. Oehninger-Gatti CL, Schroeder C. (2006) ¿Encefalomielitis aguda diseminada a forma pseudotumoral y fulminante o enfermedad de Marburg? *Arch Inst Neurol.*; 9 (1-2)
208. Gareth Pryce et al., (2014) Neuroprotection in Experimental Autoimmune Encephalomyelitis and Progressive Multiple Sclerosis by Cannabis-Based Cannabinoids. *J Neuroimmune Pharmacol.*, DOI 10.1007/s11481-014-9575-8