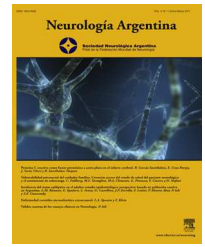




Neurología Argentina

www.elsevier.es/neurolarg



Editorial

Marcadores biológicos en Neuroinmunología: del conocimiento a la aplicación clínica



Biological markers in neuroimmunology: From knowledge to clinical application

La transformación que ha padecido el conocimiento médico en Neurología, sobre la base de la adquisición de información científica en la última década, es notable; proceso que continúa en actividad permanente, especialmente en el campo de la investigación entre la autoinmunidad y el sistema nervioso. El tiempo necesario para que un conocimiento tenga aplicación clínica debe ser suficiente para que la nueva herramienta diagnóstica o terapéutica muestre certeza en su utilidad.

En particular, se han logrado progresos sustanciales dentro de enfermedades que comprometen al sistema nervioso central (SNC), tales como la neuromielitis óptica (NMO) y enfermedades relacionadas, la esclerosis múltiple (EM), así como en la identificación de nuevos antígenos en diferentes encefalitis autoinmunitarias. A nivel del sistema nervioso periférico, el mayor conocimiento de la estructura molecular de la unión neuromuscular (UNM) permite ir describiendo nuevos anticuerpos asociados o marcadores de estas afecciones.

La NMO es un síndrome grave por su discapacidad residual, que se caracteriza por neuritis óptica y mielitis recurrentes. Desde la descripción por Lennon et al.¹ en el año 2004 de la existencia de anticuerpos dirigidos contra la acuaporina 4 (AQP4), el canal de agua más abundante en el SNC, en el 60-80% de los pacientes con NMO, fue seguida por un aumento sustancial en el interés por esta rara enfermedad. Un ejemplo muy claro es el aumento en el número de publicaciones cuando uno utiliza los buscadores bibliográficos por la web, donde muestra en 2002 solo 13 publicaciones sobre NMO y más de 250 artículos publicados solo en el año 2012. Con la descripción en 2012 de cohortes con mayor cantidad de pacientes con NMO, se pudo precisar mejor los fenotipos de presentación clínica, como también su pronóstico y abordajes terapéuticos más precisos. Se determinó qué pacientes seropositivos tienen una alta predominancia de sexo femenino (relación 10:1)

y con mayor frecuencia presentan manifestaciones clínicas o de laboratorio de comorbilidad autoinmunitaria, ataques clínicos más graves y una mayor carga de lesión de la médula espinal que los pacientes seronegativos. Por el contrario, la neuritis óptica bilateral en el inicio era más común en pacientes seronegativos, al igual que la neuritis óptica simultánea con mielitis. También se describió en pacientes AQP4 negativos una mayor tendencia a presentar un curso evolutivo monofásico^{2,3}.

El espectro clínico de enfermedades asociadas a los anticuerpos anti-NMO es más amplio de lo que se pensó inicialmente e incluye neuritis óptica aislada, mielitis y encefalitis, entre otras manifestaciones.

La patogénesis de la NMO seronegativa es aún desconocida. Sin embargo, Kitley et al.⁴ demostraron la presencia de anticuerpos contra la glucoproteína del oligodendrocito asociada a la mielina (anti-MOG) en algunos pacientes con NMO seronegativa. Estos resultados parecen estar de acuerdo con los datos preliminares que indican en estos pacientes un papel de la inmunidad humoral en la patogénesis de la NMO seronegativa^{5,6}. Aunque la investigación en la patogénesis de la NMO se centró inicialmente en anticuerpos y las células B, se está prestando más atención a la participación de las células T de la respuesta inmunitaria⁷.

A pesar de los nuevos métodos diagnósticos que permiten aumentar la sensibilidad para detectar anticuerpos contra los receptores nicotínicos de acetilcolina (ACRA) y contra los receptores de la tirosinasa músculo-específica (anti-MuSK), aún queda alrededor de un 10% de pacientes seronegativos con miastenia gravis (MG). En 2012, 2 grupos independientes describieron anticuerpos dirigidos contra la lipoproteína de baja densidad (LPR4) en un rango que oscila entre el 9 y el 46% de los pacientes con MG doble seronegativos. Estos anticuerpos inhiben la interacción de la proteína agrina con la LPR4,

modificando la posterior ubicación del receptor en la UNM, indicando un potencial papel patogénico^{8,9}.

En 2003, Berger et al.¹⁰ describen un papel pronóstico de anticuerpos anti-MOG en pacientes con EM; sin embargo, cambios metodológicos realizados en la determinación por varios autores posteriormente no pudieron replicar el hallazgo¹¹. Sin embargo, recientemente, el mismo grupo de trabajo demostró la utilidad en la medición de anticuerpos anti-MOG para diferenciar la encefalomielitis aguda diseminada (EMAD) de la EM, así como señaló además la utilidad pronóstica para pacientes con EMAD¹².

La presencia de anticuerpos contra el canal de potasio KIR4.1 (anti-KIR4.1) fue encontrada en forma significativa en pacientes con EM al compararlos con otras enfermedades neurológicas y controles sanos (46% vs. 0,9% vs. 0%). La administración de IgG anti-KIR4.1 en forma experimental demostró pérdida de la expresión de KIR4.1, alteración en la expresión de GFAP en los astrocitos y activación del complemento en sitios de alta expresión de KIR4.1 en el cerebelo. Estos hallazgos sustentan un posible papel en la patogénesis de ciertas formas de EM de los anti-KIR4.1¹³.

Considerando el progreso continuo que ha sido realizado en la identificación de nuevos anticuerpos y autoantígenos en los últimos años, que contemplan un nuevo aumento de la ya amplia gama de autoanticuerpos asociados a afecciones neurológicas, es de esperar que el espectro de enfermedades neurológicas inmunomediadas nos siga mostrando nuevos avances en el entendimiento de su patogénesis. El adecuado uso de esta herramienta, en asociación con el cuadro clínico del paciente, es de esperar que nos facilite la realización de diagnósticos más precoces y nos permita, a su vez, iniciar tratamientos más tempranos y dirigidos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Fujihara K, et al. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: Distinction from multiple sclerosis. *Lancet*. 2004;364:2106-12.
2. Kitley J, Leite MI, Nakashima I, Waters P, McNeill B, Brown R, et al. Prognostic factors and disease course in aquaporin-4 antibody-positive patients with neuromyelitis optica spectrum disorder from the United Kingdom and Japan. *Brain*. 2012;135:1834-49.
3. Jarius S, Ruprecht K, Wildemann B, Kuempfel T, Ringelstein M, Geis C, et al. Contrasting disease patterns in seropositive and seronegative neuromyelitis optica: A multicentre study of 175 patients. *J Neuroinflammation*. 2012;9:14.
4. Kitley J, Woodhall M, Leite MI, Devenney E, Craig J, Palace J, et al. Myelin-oligodendrocyte glycoprotein antibodies in adults with a neuromyelitis optica phenotype. *Neurology*. 2012;79:1273-7.
5. Rostasy K, Mader S, Hennes EM, Rostasy K, Mader S, et al. Persisting MOG antibodies in AQP-4 antibody negative pediatric neuromyelitis optica. *Mult Scler*. 2013;19:1052-9.
6. Mader S, Gredler V, Schanda K, Mader S, Gredler V, Schanda K, et al. Complement activating antibodies to myelin oligodendrocyte glycoprotein in neuromyelitis optica and related disorders. *J Neuroinflammation*. 2011;8:184.
7. Varrin-Doyer M, Spencer CM, Schulze-Toppoff U, Nelson PA, Stroud RM, Cree BA, et al. Aquaporin 4-specific T cells in neuromyelitis optica exhibit a Th17 bias and recognize Clostridium ABC transporter. *Ann Neurol*. 2012;72:53-64.
8. Zhang B, Tzartos JS, Belimezi M, Ragheb S, Bealmear B, Lewis RA, et al. Autoantibodies to lipoprotein-related protein 4 in patients with double-seronegative myasthenia gravis. *Arch Neurol*. 2012;69:445-51.
9. Pevzner A, Schoser B, Peters K, Cosma NC, Karakatsani A, Schalke B, et al. Anti-LRP4 autoantibodies in AChR and MuSK-antibody-negative myasthenia gravis. *J Neurol*. 2012;259:427-35.
10. Berger T, Rubner P, Schautzer, Egg R, Ulmer H, Mayringer I, et al. Antimyelin antibodies as a predictor of clinically definite multiple sclerosis after a first demyelinating event. *The New England Journal of Medicine*. 2003;1; 349:139-45.
11. Lampasona V, Franciotta D, Furlan R, Zanaboni S, Fazio R, Bonifacio E, et al. Similar low frequency of anti-MOG IgG and IgM in MS patients and healthy subjects. *Neurology*. 2004;62, 2092-2068.
12. Di Pauli F, Mader S, Rostasy K, Schanda K, Bajer-Kornek B, Ehling R, et al. Temporal dynamics of anti-MOG antibodies in CNS demyelinating diseases. *Clinical Immunology*. 2011;138:247-54.
13. Srivastava R, Aslam M, Kalluri SR, Schirmer L, Buck D, Tackenberg B, et al. Potassium channel KIR4.1 as an immune target in multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2012;367:115-23.

Andrés María Villa

División de Neurología, Hospital General de Agudos Dr. JM Ramos Mejía, Centro Universitario de Neurología, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

Correo electrónico: amvilla@fibertel.com.ar

1853-0028/© 2014 Sociedad Neurológica Argentina. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuarg.2014.03.003>