

## Artículo de revisión

# Mimetismo molecular en la neuropatogénesis del síndrome de Guillain-Barré

Ortega-Martínez MG,<sup>1,2</sup> Jaramillo-Rangel G,<sup>1,2</sup> Añcer-Rodríguez J,<sup>2</sup> Trujillo JR<sup>1</sup>

## RESUMEN

El síndrome de Guillain-Barré (SGB) es la neuropatía autoinmune más común. Clínicamente se caracteriza por parálisis flácida, aguda y ascendente, que generalmente es precedida por una infección viral o bacteriana. El *Campylobacter jejuni* y el *citomegalovirus* (CMV) son los agentes patógenos encontrados con más frecuencia en las infecciones que anteceden a esta enfermedad. La infección por el virus de la inmunodeficiencia (VIH) puede complicarse con un SGB, que usualmente ocurre antes del desarrollo del SIDA. El SGB asociado al VIH se ha convertido en un gran problema, y no está muy claro si se relaciona con la misma infección por el VIH o a la reactivación de otros virus como el CMV. El mimetismo molecular entre componentes microbianos y del hospedero es el mecanismo responsable de la respuesta inmune humoral y celular involucrada en la neuropatogénesis del SGB y de otras enfermedades autoinmunes postinfecciosas. En esta revisión analizamos el papel del mimetismo molecular como el mecanismo causal del SGB.

**Palabras clave:** Síndrome de Guillain-Barré, neuropatogénesis, mimetismo molecular.

Rev Mex Neuroci 2005; 6(5): 440-447

## Molecular mimicry in Guillain-Barré syndrome's neuropathogenesis

## ABSTRACT

Guillain-Barré syndrome (GBS) is the most common autoimmune neuropathy. Clinically is characterized by an acute ascending flaccid paralysis that is often triggered by a preceding viral or bacterial infection. *Campylobacter jejuni* and *citomegalovirus* (CMV) are the most frequent forebear pathogens. HIV-1 infection may be complicated by the GBS, which usually occurs prior to the development of AIDS. HIV-1 associated GBS has become a major problem and it is unclear whether the GBS ties to the HIV-1 virus itself or the reactivation to other viruses, such as CMV. Molecular mimicry between microbial and self-components is the mechanism that accounts for the humoral and cellular immune responses involved in the neuropathogenesis in GBS and others postinfectious autoimmune diseases. In this review we analyzed the role of molecular mimicry as the causative mechanism of GBS.

**Key words:** Guillain-Barré syndrome, neuropathogenesis, molecular mimicry.

Rev Mex Neuroci 2005; 6(5): 440-447

## INTRODUCCIÓN

El síndrome de Guillain-Barré (SGB) es una enfermedad autoinmune en donde se afecta la capa de mielina y los axones de los nervios periféricos. Dos neurólogos franceses, G. Guillain y J. A. Barré, junto con A. Strohl, describieron el síndrome en 1916.<sup>1</sup>

Clinicamente se caracteriza por un inicio repentino de síntomas sensitivos, seguidos de debilidad

distal que va ascendiendo y puede afectar a los músculos respiratorios. Cuando se afectan los pares craneales la manifestación más característica es una paresia facial bilateral, aunque también puede ocurrir debilidad en los músculos de la deglución, fonación y masticación.<sup>2</sup> Se presentan signos de disfunción autonómica en 30 a 50% de los casos, lo cual puede causar hipotensión postural, retención urinaria, respuestas pupilares anormales y arritmias cardíacas. La afectación de los músculos respiratorios suele ser la manifestación más grave, requiriendo en ocasiones el paciente ventilación mecánica.<sup>2-6</sup>

Se han descrito varias presentaciones atípicas o variantes clínicas del SGB. La forma axonal aguda es más rápida en su presentación y más severa, y tiene un peor pronóstico que la forma clásica. La forma puramente motora, en la cual no se presentan síntomas sensoriales es una de

1. Institute of Human Virology. University of Maryland Biotechnology Institute.

2. Departamento de Patología, Facultad de Medicina, UANL.

Correspondencia: M.D., Ph.D. J Roberto Trujillo, Latin America Research.Virology & Neuroscience. Institute of Human Virology. University of Maryland Biotechnology Institute, UMD. 725 W Lombard Street. Baltimore, MD 21201  
Phone (410) 706 7443. Fax (410) 706 1952.  
E-mail: trujillo@umbi.umd.edu

Las presentaciones de la variante axonal aguda. El síndrome de Miller-Fisher consiste principalmente de una triada de oftalmoplejía, ataxia y arreflexia sin otros síntomas. Finalmente, se han reportado casos de una forma puramente sensorial.<sup>4</sup>

Ochenta por ciento de los pacientes con SGB se recuperan completamente o con algunos déficits neurológicos. Entre 10 y 15% quedarán con secuelas permanentes y se observan recurrencias entre 5 a 10%. En el SGB se reporta una mortalidad de 10%, las causas de muerte incluyen distrés respiratorio agudo, neumonía nosocomial, broncoaspiración, paro cardiaco y tromboembolismo pulmonar.<sup>2,3</sup>

El diagnóstico del SGB es básicamente clínico, con alteraciones del líquido cefalorraquídeo, el cual muestra un nivel de proteínas elevado de 1 a 3 g/L, con una cuenta anormal de células y niveles de glucosa. Asimismo, el nivel de creatinincinasa en suero puede estar elevado. Los hallazgos de conducción muestran una neuroconducción motora disminuida.<sup>6</sup>

El tratamiento en el SGB es básicamente sintomático, en ocasiones se necesita ingresar a la Unidad de Cuidados Intensivos, donde se vigila el compromiso respiratorio. Las medidas terapéuticas incluyen la plasmaféresis y la infusión intravenosa de altas dosis de inmunoglobulina humana. Los corticosteroides se han utilizado por mucho tiempo, con poca efectividad.<sup>5,6</sup>

El diagnóstico diferencial del SGB incluye otras enfermedades en donde se presenta parálisis, como el botulismo, la poliomielitis y la polimiositis. Otras causas de polineuropatía incluyen polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, neuropatías sensoriales hereditarias como el síndrome de Charcot-Marie-Tooth y neuropatías secundarias a deficiencia de vitaminas. En la intoxicación con metales pesados, principalmente en el envenenamiento subagudo con arsénico o talio, pueden presentarse manifestaciones clínicas semejantes al SGB.<sup>4</sup>

Debido a la virtual erradicación de la poliomielitis en el mundo, el SGB es la principal causa de parálisis flácida en los países occidentales. Aunque es una enfermedad que se presenta a cualquier edad, generalmente se reporta con una incidencia en dos picos, el primero en la adolescencia tardía y adultos jóvenes, y el segundo en la vejez. No hay una predisposición clara en cuanto a los sexos, pero en ocasiones se ha visto que los varones están más frecuentemente afectados que las mujeres, en una relación 1.5:1. El SGB es de distribución mundial y la incidencia anual calculada es de uno a tres casos por 100,000 habitantes.<sup>3,7</sup>

## NEUROPATOGÉNESIS EN EL SÍNDROME DE GUILLAIN-BARRÉ

El SGB resulta de una respuesta inmune aberrante dirigida contra el tejido nervioso. Aproximadamente dos tercios de los casos son precedidos por un evento infeccioso. Esto generalmente ocurre de una a tres semanas antes del inicio de los síntomas clínicos. En muchos pacientes existe el antecedente de una infección respiratoria o gastrointestinal, bacteriana o viral, antes del comienzo de los síntomas neurológicos. Los agentes más frecuentemente implicados son *Campylobacter jejuni* (*C. jejuni*) y citomegalovirus (CMV), aunque también se detectan infecciones por el virus de Epstein Barr, VIH, *Mycoplasma pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, virus de la hepatitis, entre otros. El SGB también se ha asociado con una vacunación previa, principalmente contra la influenza o la rabia.<sup>2-4</sup>

El principal hallazgo histopatológico en el SGB es la inflamación de los nervios periféricos, manifestado como una infiltración perivenular y endoneurial por linfocitos, macrófagos y células plasmáticas. Las células inflamatorias varían en número y distribución, pudiendo presentarse de forma dispersa alrededor de los espacios perivenosos o en gran número diseminadas a través de todo el nervio. La lesión primaria es una desmielinización segmentaria que afecta a los nervios periféricos, pero también es característico un daño a los axones, particularmente cuando la enfermedad es severa. Utilizando microscopía electrónica se ha observado que procesos citoplasmáticos de macrófagos penetran la membrana basal de las células de Schwann, particularmente en la vecindad de los nodos de Ranvier, y se extienden entre las capas de mielina removiéndola del axón. Finalmente, los remanentes de las capas de mielina son digeridos por los macrófagos. Los focos de inflamación y la desmielinización se distribuyen ampliamente a través del sistema nervioso periférico, aunque su intensidad es variable.<sup>3</sup>

En varios estudios se ha encontrado que los pacientes con SGB tienen concentraciones elevadas de ciertas citocinas en suero y líquido cefalorraquídeo. Dichas citocinas, producidas por los macrófagos en el proceso de desmielinización, son: interleucina (IL)-2, IL-6 y factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ).<sup>8</sup> La IL-2 induce el crecimiento de células T y estimula el crecimiento y diferenciación de células B. La IL-6 promueve la activación de células B y probablemente la subsecuente producción de anticuerpos antimielina.<sup>9</sup> El TNF- $\alpha$  es una citocina proinflamatoria que podría estar implicada en la ruptura de la barrera hematoencefálica, en el aumento de moléculas de adhesión endoteliales (un requisito para el paso de leucocitos hacia el sistema nervioso), en la activación de macrófagos y en el daño a la mielina. Por

otra parte, se han encontrado niveles elevados del factor de crecimiento transformante beta-1 (TGF- $\beta$ 1), una molécula altamente inmunosupresora, en el plasma de pacientes en recuperación del SGB. El TGF- $\beta$ 1 interviene en un proceso de supresión de células T, disminuye la adhesividad de los linfocitos T a las células endoteliales y desactiva macrófagos mediante la supresión de la producción de superóxido y ácido nítrico. Finalmente, existe evidencia de la activación del complemento en la forma de C5b-9 en suero y líquido cefalorraquídeo y en la forma C3a y C5a sólo en líquido cefalorraquídeo.<sup>7,10</sup> De lo anteriormente expuesto, resulta evidente que en la patogénesis del SGB intervienen ambos tipos de respuesta inmune: celular y humorar.

En el nervio normal, las células inmunitarias que forman el medio ambiente local son los macrófagos endoneurales, los pericitos y las células de Schwann. Todas son células presentadoras de antígeno profesionales y facultativas que cuando se presenta enfermedad, pueden expresar moléculas de complejo mayor de histocompatibilidad de la clase II (MHC-II), la molécula coestimuladora B7 y la molécula de adhesión intracelular-1 (ICAM-1).<sup>11</sup>

Los macrófagos son la población celular predominante en la enfermedad y pueden ser localizados en las raíces espinales, así como en segmentos nerviosos más distales. Tienen un papel principal como células presentadoras de antígeno y como células efectoras destruyendo la mielina.<sup>11</sup>

Los linfocitos T son otra población celular importante en la patogénesis de la desmielinización del sistema nervioso periférico mediada por inmunidad. Un paso crucial para esto es la invasión de dichas células hacia los nervios con. Las células T autorreactivas circulantes tienen que ser activadas en la periferia para que crucen la barrera hematonerviosa e inicien una respuesta inmune inflamatoria local. Este proceso depende de la interacción compleja de moléculas de adhesión, quimiocinas y matriz metaloproteínácea. Una vez que los linfocitos T antígeno específico alcanzan el sistema nervioso periférico, son reactivadas localmente cuando entablan una interacción molecular con los macrófagos. El resultado es que los linfocitos T tienen una expansión clonal y liberan citocinas (como el TNF- $\alpha$ ) para orquestar la subsecuente respuesta inmune. Dichas citocinas tienen múltiples efectos proinflamatorios y median el daño a la mielina a través de la activación de macrófagos para aumentar la fagocitosis y la liberación de moléculas nocivas como oxígeno reactivo, metabolitos del óxido nítrico, complemento y proteasas.<sup>11</sup>

En cuanto a la respuesta inmune humorar, los anticuerpos pueden inducir daño a la mielina por tres mecanismos:

1. Se unen al receptor Fc de los macrófagos y los dirigen a las estructuras autoantigénicas para inducir citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo.
2. Llevan a cabo opsonización de estructuras blanco y promueven su internalización por los macrófagos.
3. Se unen a epitopos antigenicos y activan la vía clásica del complemento con el subsecuente ensamblaje del complejo terminal (C5b-9). Esto resulta en la formación de poros que permiten el influxo de calcio, lo cual activa proteasas que degradan las capas de mielina.<sup>11</sup>

Las proteínas del complemento son importantes:

1. En el reclutamiento de macrófagos dentro del endoneuro.
2. En la opsonización de la mielina para la fagocitosis.
3. En la amplificación de reacciones inflamatorias.
4. En la desintegración de las capas de mielina. Además de mediar daño estructural, los anticuerpos pueden impedir la propagación de impulsos nerviosos y la transmisión neuromuscular cuando se unen en o cerca de los nodos de Ranvier o las terminales motoras.<sup>11</sup>

## MIMETISMO MOLECULAR EN EL SÍNDROME DE GUILAIN-BARRÉ

Las enfermedades autoinmunes son una consecuencia de una respuesta inmune contra antígenos propios, que resulta en el daño y eventualmente en una disfunción de los órganos blanco. Aunque no se tiene la certeza de cuál es el evento desencadenante en la mayoría de las enfermedades autoinmunes, se ha postulado a una infección como la causa del desarrollo de este proceso. El mimetismo molecular es un mecanismo a través del cual agentes infecciosos (u otras sustancias exógenas) pueden iniciar una respuesta inmune contra autoantígenos.<sup>12</sup>

De acuerdo con esta hipótesis, un hospedero susceptible adquiere una infección con un agente que tiene antígenos que son inmunológicamente similares a los suyos, pero que difieren lo suficiente como para inducir una respuesta inmune cuando son presentados a las células T. Como resultado, se rompe la tolerancia a los autoantígenos y la respuesta inmune específica que se genera contra el patógeno reacciona de manera cruzada contra estructuras del hospedero para causar daño al tejido y finalmente enfermedad.<sup>12</sup>

Diversos estudios han propuesto una relación con una infección microbiana a través del mecanismo

de mimetismo molecular para muchas enfermedades autoinmunes. Entre ellas están la diabetes mellitus tipo 1, artritis reumatoide, fiebre reumática, enfermedad de Graves, etcétera. En cuanto a padecimientos en los que se ve involucrado el sistema nervioso, destacan la esclerosis múltiple,<sup>13</sup> el complejo demencial del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) y el SGB.

El complejo demencial del SIDA (CDS) es la complicación neurológica más común en pacientes adultos con SIDA. De 40 a 60% de los pacientes con esta enfermedad padecen déficits neurológicos y más de 90% tienen cambios neuropatológicos. Clínicamente se caracteriza por pérdida de la memoria, incapacidad para la concentración, apatía y lentitud psicomotora; se presentan anormalidades motoras focales y cambios en el estado de ánimo.<sup>14</sup> La infección por el VIH puede complicarse por la presencia del SGB, que usualmente ocurre antes del desarrollo del SIDA. Los hallazgos the LCR que se observan en la infección por el VIH es la pleocitosis linfocitaria. El SGB asociado al VIH se ha convertido en un gran problema, y no está muy claro si se relaciona con la misma infección por el VIH o a la reactivación de otros virus como el CMV.

Estudios realizados por Trujillo y cols. sugieren la existencia de mimetismo molecular entre la región V3 de la gp120 del VIH-1 y proteínas de superficie de las neuronas. Si hubiera una respuesta inmunológica en contra del VIH-1 la cual generase anticuerpos, éstos pudieran unirse a neuronas no infectadas. Éste sería un mecanismo autoinmune por el cual el VIH-1 indirectamente indujera muerte neuronal a través de apoptosis. De hecho, se han detectado anticuerpos contra la gp120 y V3 del HIV-1 en la mayoría de los individuos infectados con este virus, incluyendo aque-llos con CDS.<sup>15-21</sup>

Se considera al SGB el prototipo de enfermedad resultante de mimetismo molecular. Dicha afirmación está apoyada en el hecho de que este padecimiento cumple completamente con los criterios establecidos para considerar a una enfermedad derivada de dicho mecanismo.<sup>1</sup>

El *primer criterio* establece que debe haber una asociación epidemiológica entre un agente infeccioso y la enfermedad mediada por inmunidad. Como ya se mencionó antes, la mayoría de los pacientes del SGB reportan la presencia de una enfermedad infecciosa en las semanas precedentes a los síntomas neurológicos. Además, estudios de caso control que utilizan cultivos y técnicas serológicas han documentado constantemente una relación del SGB principalmente con *C. jejuni* y CMV.<sup>22</sup>

El *segundo criterio* establece que debe haber reacción inmune celular y humoral dirigida contra

antígenos del paciente. Se ha demostrado la presencia de anticuerpos dirigidos contra gangliósidos en muestras de suero de pacientes con el SGB en la fase aguda de la enfermedad. Los gangliósidos constituyen un subgrupo de glicoesfingolípidos que contienen ácido siálico y son abundantes en el tejido nervioso. La especificidad de los anticuerpos antigangliósidos está muy relacionada con la naturaleza de la infección precedente a la enfermedad; es decir, se presentan anticuerpos contra diferentes tipos de gangliósidos según si la infección fue con *C. jejuni* o CMV, como se verá más adelante. Contrario a lo que se observa en una respuesta con anticuerpos dirigida contra carbohidratos, el isotipo de los anticuerpos antigangliósidos encontrados en los pacientes con SGB no solamente es IgM, sino también IgA e IgG. Dichos anticuerpos se unen a la superficie de las células de Schwann, nodos de Ranvier y axones de los nervios periféricos, en donde llevan a cabo la opsonización, en la cual se desencadena una respuesta inmune mediada por complemento e intervienen la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo.<sup>23</sup> Por último, se han identificado células T activas en nervios afectados y en muestras de sangre de la fase aguda de pacientes con SGB. Estas células activas son del tipo CD4<sup>+</sup> y CD8<sup>+</sup>, y tienen receptor de antígeno de células T (TCR) del tipo  $\alpha\beta$  o  $\gamma\delta$ . Como ya se mencionó antes, las células T orquestan la respuesta inmune celular en el SGB, principalmente liberando citocinas con múltiples efectos proinflamatorios.<sup>24,25</sup>

El *tercer criterio* establece que se debe identificar el antígeno que provoca el mimetismo molecular. Esto comprende la demostración de reactividad cruzada de células T o anticuerpos con un antígeno microbiano, el cual proviene de un organismo que ha sido epidemiológicamente ligado a la enfermedad. Dicho antígeno debe ser purificado y químicamente caracterizado. Estudios serológicos y bioquímicos han demostrado que lipooligosacáridos de la pared celular de *C. jejuni* contienen estructuras que mimetizan gangliósidos. De hecho, se han encontrado anticuerpos antigangliósido del tipo IgG, IgM e IgA en pacientes de SBG que reconocen lipooligosacáridos de *C. jejuni* y esto es evidencia de que esos anticuerpos fueron inducidos por una infección con dicho microorganismo.<sup>26</sup>

Por último, el *cuarto criterio* establece que se debe reproducir la enfermedad en un modelo animal, ya sea por infección o inmunización, con el microorganismo desencadenante o antígenos purificados provenientes del mismo. El animal debe desarrollar una respuesta inmune cruzada con una especificidad similar a la vista en pacientes. Además, los síntomas clínicos y las características pato-

lógicas deben ser muy semejantes a las que se presentan en la enfermedad humana. Estudios animales han mostrado que la inmunización e infección con *C. jejuni* o lipooligosacáridos purificados resulta en una reacción cruzada antigangliósido.<sup>27,28</sup> Además, la inmunización con lipooligosacáridos resulta en una neuropatía con características clínicas, electrofisiológicas e histopatológicas muy semejantes a las que se encuentran en el SGB.<sup>29</sup>

### **SGB y *C. jejuni***

*C. jejuni* es un bacilo gramnegativo, espiral y flagelado. Está ampliamente distribuido en el medio ambiente, encontrándose en muchos mamíferos y frecuentemente como comensal en aves. Generalmente se piensa que los pollos son la fuente principal de la infección en humanos. Otras fuentes tales como el agua pueden ser significativas en varias partes del mundo. La infección en humanos puede ser asintomática, pero los síntomas más frecuentes son de gastroenteritis con diarrea. Algunas veces, especialmente en niños, se presenta una infección sistémica y una respuesta inmune.<sup>24</sup>

En muchos países *C. jejuni* es la principal causa de gastroenteritis aguda. Por ejemplo, en Estados Unidos este microorganismo es la causa más común de gastroenteritis bacteriana, sobre pasando a *Salmonella* en la mayoría de los estudios. Se estima que más de 2.5 millones de casos ocurren cada año en los Estados Unidos. Con el desarrollo de mejores técnicas de cultivo y serológicas ha sido posible definir nuevas asociaciones de la infección con *Campylobacter* con varias enfermedades.<sup>30</sup>

*C. jejuni* es el agente microbiano más frecuentemente identificado en las infecciones que preceden al SGB. En una revisión de 14 series, el porcentaje de infección con *C. jejuni* fue de 4 a 66%.<sup>31</sup> En estudios de caso control la asociación con infección con *C. jejuni* varía entre 14 y 32%.<sup>22,32</sup>

Las infecciones con *C. jejuni* están asociadas con anticuerpos contra los gangliósidos GM1, GM1b, GD1a y GaINAc-GD1a.<sup>23</sup> Los autoanticuerpos más comunes asociados con el SGB son del tipo IgG contra los gangliósidos GM1, aunque como ya se mencionó, se presentan también anticuerpos de las clases IgM e IgA. Con respecto a este último, cabe destacar que en muchos casos pertenecen a la subclase IgA1, los cuales se producen en una respuesta inmune sistémica celular y humoral, y no solamente en una respuesta inmune de mucosas.<sup>33</sup>

Es evidente que se necesitan más estudios para comprender en su totalidad la propiedad que tiene el *C. jejuni* de inducir el SGB. Esta bacteria presenta muchas variantes genéticas, y se han identificado un gran número de cepas con base en su

antigenicidad (el sistema de Penner reconoce más de 70 serotipos y el de Lior más de 100) o a comparaciones directas de DNA.<sup>34</sup> A este respecto, es interesante que algunas cepas tales como la Penner O:19 y O:41 están asociadas con SGB, pero no con enteritis, lo que habla de que el desarrollo de esta enfermedad sea una consecuencia de propiedades especiales del organismo infectante.<sup>35-37</sup> Entre estas propiedades especiales destaca el contenido de glicolípidos de la pared bacteriana, ya que es algo inusual para una bacteria, algunas cepas de *C. jejuni* sintetizan ácido siálico y tienen glicosiltransferasas, lo que les permite la síntesis de secuencias de gangliósidos en sus lipopolisacáridos.<sup>24</sup>

### **SGB y CMV**

El CMV humano es un virus de DNA de doble cadena de la familia herpesvirus. Infecta entre 40 y 60% de la población general, y hasta 100% en algunas subpoblaciones o áreas geográficas. La infección de individuos inmunocompetentes con CMV raramente se asocia con síntomas clínicos severos y en la mayoría de los casos es asintomático, o puede presentarse como una infección del tracto respiratorio superior, neumonía o enfermedad semejante a gripe. En cambio, en individuos inmunocomprometidos puede causar varias enfermedades severas, las cuales incluyen mononucleosis, retraso mental, sordera, coriorretinitis, o enfermedades fatales como neumonía intersticial.<sup>38</sup>

El CMV es el agente viral más común que precede al SGB, presentándose una incidencia de entre 11 y 22% en varios estudios.<sup>32,39</sup> Los pacientes con SGB derivado de infección con CMV presentan un patrón clínico distinto al que se observa cuando el agente desencadenante es otro. Estos enfermos son significativamente más jóvenes, inicialmente tienen un curso severo indicado por una alta frecuencia de insuficiencia respiratoria y generalmente desarrollan daño a los nervios craneales y pérdida sensorial severa. Esto contrasta con los síntomas observados en el SGB asociado con *C. jejuni*, en el cual se presentan principalmente manifestaciones motoras.<sup>40</sup>

Entre las posibles explicaciones para la asociación entre la infección con CMV y el SGB, se incluye la estimulación de respuestas inmunes hacia glicoconjungados o péptidos virales semejantes a los que se encuentran en la mielina o en las células de Schwann. En apoyo a esto, se ha reportado el hallazgo de anticuerpos contra el gangliósido GM2 en muchos pacientes del SGB derivado de infección con CMV.<sup>41-44</sup> Por otra parte, existen secuencias homólogas de aminoácidos entre la proteína P0 de la mielina y proteínas de varios virus que desencadenan el SGB, entre ellos el CMV.<sup>45-47</sup> Cualquiera que sea el factor desencadenante, se presenta una res-

puesta inmune celular y humoral que conduce a la presentación clínica del SGB.

## **SGB y otros patógenos**

Varios estudios indican que puede haber una infección con el virus de Epstein Barr precedente al SGB en 8 a 13% de los pacientes. Esos pacientes generalmente tienen una mayor cuenta de células en líquido cefalorraquídeo y una mayor incidencia de falla respiratoria, pero en otros aspectos clínicos no difieren de otros casos de SGB.<sup>22,48,49</sup>

Además del CMV y del virus del Epstein Barr, otros virus podrían ser desencadenantes del SGB, como el virus de la hepatitis C, que además se asocia con múltiples enfermedades mediadas por autoinmunidad.<sup>50</sup> Varios casos reportados en la literatura sugieren que la infección con el virus de la varicela-zoster podría ser otro factor precedente del SGB.<sup>51,52</sup> Por último, es interesante el hallazgo de la asociación de infección con el HIV-1 y el SGB. Un estudio mostró que en Tanzania la prevalencia del HIV-1 en pacientes con SGB es de 30.5%. Los pacientes seropositivos tuvieron un mayor daño neurológico y una mayor tasa de mortalidad en comparación con los pacientes de SGB seronegativos para HIV-1. Sin embargo, dicha asociación no fue encontrada en ningún paciente de una población europea.<sup>53</sup>

Se ha obtenido evidencia de una infección con *Mycoplasma pneumoniae* en 5% de los pacientes con SGB. Esos pacientes generalmente son más jóvenes, pero no difieren en otros aspectos de otros casos de SGB.<sup>22</sup>

En un estudio se encontró que la infección con *Haemophilus influenzae* precede la presentación del SGB en 13% de pacientes japoneses. En dichos pacientes se encontraron anticuerpos antigangliósido semejantes a los que se presentan en el SGB relacionado con *C. jejuni*.<sup>54</sup>

## **SGB y vacunas**

Varios estudios reportan la presentación de enfermedades autoinmunes precedidas de vacunación contra algún patógeno. En el caso del SGB, podría ser que la asociación más clara de esta enfermedad con dicho evento desencadenante sea la vacunación contra la rabia y la influenza.

Así, no existe duda de que la vacuna contra la rabia, preparada de tejido cerebral infectado de animales adultos, propicia un mayor riesgo de inducir SGB. Esto probablemente se deba a la contaminación de dicha vacuna con antígenos de mielina.<sup>55</sup>

En un estudio en el que se revisó la base de datos del Sistema de Reportes de Eventos Adversos por Vacunación (VAERS, por sus siglas en inglés) de los Estados Unidos se encontró que entre 1991 y 1999

se presentaron 382 casos del SGB precedidos por vacunación contra la influenza. Podría ser que la proteína P2 que se encuentra en las vacunas preparadas con fluido alantoídeo de embriones de pollo pudiera ser el blanco contra la respuesta inmune humoral y celular observada en los pacientes del SGB que fueron vacunados contra la influenza.<sup>56</sup>

## **CONCLUSIONES**

La evidencia antes discutida parece implicar, casi con seguridad, al mimetismo molecular como el mecanismo neuropatogénico subyacente al SGB. De hecho, en ocasiones se considera a dicha enfermedad como un modelo que ayudaría a comprender los fenómenos que desencadenan otras enfermedades autoinmunes relacionadas con una infección previa.

Sin embargo, hay todavía muchas preguntas por responder y hechos por explicar. Por ejemplo, no todas las personas que se infectan con *C. jejuni* desarrollan el SGB. A este respecto, es evidente que la presentación de una enfermedad autoinmune postinfecciosa depende en gran medida del fondo genético de los individuos. El desarrollo de estudios en más poblaciones de las analizadas hasta ahora ayudaría, al menos en parte, a resolver esta duda, además de que se obtendría una mejor estimación de la incidencia del SGB inducido por dicho microorganismo o por otros con los que se le ha relacionado. A nivel molecular, aunque se han conducido varios estudios para tratar de comprender el papel que tienen ciertas moléculas relacionadas con la inmunidad en el desarrollo de la enfermedad, como el sistema HLA,<sup>57-59</sup> falta más información.

Por otra parte, es evidente que se obtendrá una mayor comprensión de las enfermedades postinfecciosas cuanto más se conozca al agente desencadenante. Por este motivo, es importante estandarizar los reactivos (principalmente los anticuerpos monoclonales) y los procedimientos que se utilizan en los diferentes estudios en que se analizan dichos agentes. También, ayudaría mucho el obtener una caracterización fenotípica y genotípica de tales microorganismos. Afortunadamente se conoce ya la secuencia completa del DNA de *C. jejuni*.<sup>60</sup> Esto permitirá la identificación de factores que determinan el potencial neuropatogénico de las diferentes cepas de dicho microorganismo y la generación de cepas mutantes que permitan investigar varios aspectos del mimetismo molecular.

Finalmente, el desarrollo de modelos animales para las enfermedades en las que interviene el mimetismo molecular sería de gran ayuda. Dichos modelos existen ya para el SGB desencadenado por

*C. jejuni*<sup>27-29</sup> y permitirán probar *in vivo* estrategias de terapia contra tal enfermedad.

## REFERENCIAS

1. Ang CW, Jacobs BC, Laman JD. The Guillain-Barré syndrome: a true case of molecular mimicry. *Trends Immunol* 2004; 25(2): 61-6.
2. Puga-Torres S, Padrón-Sánchez A, Bravo-Pérez R. Síndrome de Guillain Barré. *Rev Cubana Med Milit* 2003; 32(2): 137-42.
3. Anthony DC, Frosch MP, De Girolami U. Guillain-Barré syndrome (acute inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy). Kumar V, Abbas AK, Fausto N, eds. *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease*, 7<sup>th</sup> ed. Saunders Elsevier Science; 2005. p. 1331.
4. Shields RW Jr., Wilbourn AJ. Demyelinating disorders of the peripheral nervous system. Goetz CG, ed. *Goetz: Textbook of Clinical Neurology*, 2<sup>nd</sup> ed. Saunders Elsevier Science; 2003, p. 1083-90.
5. Griffin JW. Peripheral neuropathies. Arend WP, Armitage JO, Drazen JM, Gill GN, Griggs RC, Powell DW, Scheld WM, eds. *Goldman: Cecil Textbook of Medicine*, 22<sup>nd</sup> ed. W.B. Saunders Company; 2004, p. 2379-80.
6. Hahn AF. Guillain Barré syndrome. *Lancet* 1998; 352(9128): 635-41.
7. Ávila-Funes JA, Mariona-Montero VA, Melano-Carranza E. Síndrome de Guillain-Barré: Etiología y patogénesis. *Rev Invest Clin* 2002; 54(4): 357-63.
8. Kiefer R, Kieseir BC, Stoll G, Hartung HP. The role of macrophages in immune-mediated damage to the peripheral nervous system. *Prog Neurobiol* 2001; 64(2): 109-27.
9. Press R, Ozenci V, Kouwenhoven M, Link H. Non-T<sub>H</sub>1 cytokines are augmented systematically early in Guillain-Barré syndrome. *Neurology* 2002; 58(3): 476-8.
10. Créange A, Bélec L, Clair B, Degos JD, Raphaël JC, Gherardi RK. Circulating transforming growth factor beta 1 (TGFβ1) in Guillain-Barré syndrome: decreased concentrations in the early course and increase with motor function. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 64(2): 162-5.
11. Kieseier BC, Kiefer R, Gold R, Hemmer B, Willison HJ, Hartung HP. Advances in understanding and treatment of immune-mediated disorders of the peripheral nervous system. *Muscle Nerve* 2004; 30(2): 131-56.
12. Albert LJ, Inman RD. Molecular mimicry and autoimmunity. *N Engl J Med* 1999; 341(27): 2068-74.
13. Croxford JL, Olson JK, Anger HA, Miller SD. Initiation and exacerbation of autoimmune demyelination of the central nervous system via virus-induced molecular mimicry: implications for the pathogenesis of multiple sclerosis. *J Virol* 2005; 79(13): 8581-90.
14. Trujillo JR, Ramírez-Rodríguez C. Mimetismo molecular en el síndrome del complejo demencial del SIDA. *Rev Mex Neuroci* 2000; 1(3): 8-11.
15. Trujillo JR, Navia B, Benowitz L, MacLane MF, Worth J, Lee TH, Essex M. Evaluation of autoantibodies to human brain proteins in patients with AIDS dementia complex. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1994; 7(2): 103-8.
16. Trujillo JR, Navia BA, McLane MF, Worth J, Lucey DR, Lee TH, Essex M. Higher levels of anti-HIV-1 envelope antibodies in cerebrospinal fluid of patients with AIDS dementia complex. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1996; 12(1): 19-25.
17. Trujillo JR, McLane MF, Lee TH, Essex M. Molecular mimicry between human immunodeficiency virus type 1 gp120 V3 loop and human brain proteins. *J Virol* 1993; 67(12): 7711-15.
18. Trujillo JR, McLane MF, de la Monte S, Navia B, Brain JD, Essex M. Molecular mimicry in HIV-1 neuropathogenesis: human antibodies that bind to gp120 V3 loop and human brain proteins. *J Neurovirol* 1996; 2: 21.
19. Trujillo JR, Rogers RA, Brain JD. Shared antigenic epitopes on the V3 loop of HIV-1 gp120 and proteins on activated human T-cells. *Virology* 1998; 246(1): 53-62.
20. Trujillo JR, McLane MF, Essex M. Molecular mimicry between the V3 loop of HIV-1 gp120 and the neuronal protooncogene N-Myc. *Neurology* 1994; 44(Suppl 2): S396.
21. Trujillo JR, Essex M, Brain JD. HIV-1 Molecular mimicry and neuronal apoptosis. *J Neurovirol* 2000; 6: 257.
22. Jacobs BC, Rothbarth PH, van der Meché FG, Herbrink P, Schmitz PI, de Klerk MA, van Doorn PA. The spectrum of antecedent infections in Guillain-Barré syndrome: a case-control study. *Neurology* 1998; 51(4): 1110-15.
23. Willison HJ, Yuki N. Peripheral neuropathies and anti-glycolipid antibodies. *Brain* 2002; 125(12): 2591-2625.
24. Hughes RA, Hadden RD, Gregson NA, Smith KJ. Pathogenesis of Guillain-Barré syndrome. *J. Neuroimmunol* 1999; 100(1-2): 74-97.
25. Ben-Smith A, Gaston JS, Barber PC, Winer JB. Isolation and characterization of T lymphocytes from sural nerve biopsies in patients with Guillain-Barré syndrome and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 61(4): 362-8.
26. Ang CW, Laman JD, Willison HJ, Wagner ER, Endtz HP, De Klerk MA, Tio-Gillen AP, van den Braak N, Jacobs BC, van Doorn, PA. Structure of *Campylobacter jejuni* lipopolysaccharides determines anti-ganglioside specificity and clinical features of Guillain-Barré and Miller Fisher patients. *Infect Immun* 2002; 70(3): 1202-8.
27. Ang CW, De Klerk MA, Endtz HP, Jacobs BC, Laman JD, van der Meché FG, van Doorn PA. Guillain-Barré syndrome and Miller Fisher syndrome-associated *Campylobacter jejuni* lipopolysaccharides induce anti-GM<sub>1</sub> and anti-GQ<sub>1b</sub> antibodies in rabbits. *Infect Immun* 2001; 69(4): 2462-9.
28. Goodyear CS, O'Hanlon GM, Plomp JJ, Wagner ER, Morrison I, Veitch J, Cochrane L, Bullens RW, Molenaar PC, Conner J, Willison HJ. Monoclonal antibodies raised against Guillain-Barré syndrome-associated *Campylobacter jejuni* lipopolysaccharides react with neuronal gangliosides and paralyze muscle-nerve preparations. *J Clin Invest* 1999; 104(6): 697-708.
29. Yuki N, Yamada M, Koga M, Odaka M, Susuki K, Tagawa Y, Ueda S, Kasama T, Ohnishi A, Hayashi S, Takahashi H, Kamijo M, Hirata K. Animal model of axonal Guillain-Barré syndrome induced by sensitization with GM1 ganglioside. *Ann Neurol* 2001; 49(6): 712-20.
30. Tauxe RV. Epidemiology of *Campylobacter jejuni* infections in the United States and other industrialized nations. Nachamkin I, Blaser MJ, Tompkins LS (Eds.). *Campylobacter jejuni: Current Status and Future Trends*. Washington, DC: American Society for Microbiology; 1992, p. 9-19.

31. Hughes RAC, Rees JH. Clinical and epidemiologic features of Guillain-Barré syndrome. *J Infect Dis* 1997; 176(Suppl 2): S92-S98.
32. Winer JB, Hughes RA, Anderson MJ, Jones DM, Kangro H, Watkins RP. A prospective study of acute idiopathic neuropathy II. Antecedent events. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988; 51(5): 613-18.
33. Koga M, Yuki N, Takahashi M, Saito K, Hirata K. Close association of IgA anti-ganglioside antibodies with antecedent *Campylobacter jejuni* infection in Guillain-Barré and Fisher's syndromes. *J Neuroimmunol* 1998; 81(1-2): 138-43.
34. Patton CM, Wachsmuth IK, Evans GM, Kiehlbauch JA, Plikaytis BD, Troup N, Tompkins L, Lior H. Evaluation of 10 methods to distinguish epidemic-associated *Campylobacter* strains. *J Clin Microbiol* 1991; 29(4): 680-8.
35. Kuroki S, Saida T, Nukina M, Haruta T, Yoshioka M, Kobayashi Y, Nakanishi H. *Campylobacter jejuni* strains from patients with Guillain-Barré syndrome belong mostly to Penner serogroup 19 and contain beta-N-acetylglucosamine residues. *Ann Neurol* 1993; 33(3): 243-7.
36. Goddard EA, Lastovica AJ, Argent AC. *Campylobacter* 0:41 isolation in Guillain-Barré syndrome. *Arch Dis Child* 1997; 76(6): 526-8.
37. Lastovica AJ, Goddard EA, Argent AC. Guillain-Barré syndrome in South Africa associated with *Campylobacter jejuni* O:41 strains. *J Infect Dis* 1997; 176(Suppl 2): S139-S143.
38. Yurochko AD, Huang ES. Immunological methods for the detection of human cytomegalovirus. J Sinclair (Ed.). *Methods in molecular medicine*, Vol. 33: Cytomegalovirus Protocols. Humana Press Inc; 2000, p. 1.
39. Boucquey D, Sindic CJ, Lamy M, Delmee M, Tomasi JP, Laterre EC. Clinical and serological studies in a series of 45 patients with Guillain-Barré syndrome. *J Neurol Sci* 1991; 104(1): 56-63.
40. Visser LH, van der Meché FG, Meulstee J, Rothbarth PP, Jacobs BC, Schmitz PI, van Doorn PA. Cytomegalovirus infection and Guillain-Barré syndrome: the clinical, electrophysiologic, and prognostic features. Dutch Guillain-Barré Study Group. *Neurology* 1996; 47(3): 668-73.
41. Khalili-Shirazi A, Gregson N, Gray I, Rees J, Winer J, Hughes R. Antiganglioside antibodies in Guillain-Barré syndrome after a recent cytomegalovirus infection. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 66(3): 376-9.
42. Irie S, Saito T, Nakamura K, Kanazawa N, Ogino M, Nukasawa T, Ito H, Tamai Y, Kowa H. Association of anti-GM2 antibodies in Guillain-Barré syndrome with acute cytomegalovirus infection. *J Neuroimmunol* 1996; 68(1-2): 19-26.
43. Jacobs BC, van Doorn PA, Groeneveld JH, Tio-Gillen AP, van der Meché FG. Cytomegalovirus infections and anti-GM2 antibodies in Guillain-Barré syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 62(6): 641-3.
44. Yuki N, Tagawa Y. Acute cytomegalovirus infection and IgM anti-GM2 antibody. *J Neurol Sci* 1998; 154(1): 14-17.
45. Adelmann M, Linington C. Molecular mimicry and the autoimmune response to the peripheral nerve myelin PO glycoprotein. *Neurochem Res* 1992; 17(9): 887-91.
46. Khalili-Shirazi A, Hughes RA, Brostoff SW, Linington C, Gregson N. T cell response to myelin proteins in Guillain-Barré syndrome. *J Neurol Sci* 1992; 111(2): 200-3.
47. Linington C, Lassmann H, Ozawa K, Kosin S, Mongan L. Cell adhesion molecules of the immunoglobulin supergene family as tissue-specific autoantigens: induction of experimental allergic neuritis (EAN) by P0 protein-specific T cell lines. *Eur J Immunol* 1992; 22(7): 1813-17.
48. Dowling PC, Cook SD. Role of infection in Guillain-Barré syndrome: laboratory confirmation of herpesviruses in 41 cases. *Ann Neurol* 1981; 9(Suppl): S44-S55.
49. Hadden RD, Karch H, Hartung HP, Zielasek J, Weissbrich B, Schubert J, Weishaupt A, Cornblath DR, Swan AV, Hughes RA, Toyka KV. Preceding infections, immune factors, and outcome in Guillain-Barré syndrome. *Neurology* 2001; 56(6): 758-65.
50. Lacaille F, Zylberberg H, Hagege H, Roualdes B, Meyrignac C, Chousterman M, Girot R. Hepatitis C associated with Guillain-Barré syndrome. *Liver* 1998; 18(1): 49-51.
51. Roccatagliata L, Uccelli A, Muraldo A. Guillain-Barré syndrome after reactivation of varicella-zoster virus. *N Engl J Med* 2001; 344(1): 65-6.
52. Sanders EA, Peters AC, Gratana JW, Hughes RA. Guillain-Barré syndrome after varicella-zoster infection. Report of two cases. *J Neurol* 1987; 234(6): 437-9.
53. Howlett WP, Vedeler CA, Nyland H, Aarli JA. Guillain-Barré syndrome in northern Tanzania: a comparison of epidemiological and clinical findings with western Norway. *Acta Neurol Scand* 1996; 93(1): 44-9.
54. Mori M, Kuwabara S, Miyake M, Noda M, Kuroki H, Kanno H, Ogawara K, Hattori T. *Haemophilus influenzae* infection and Guillain-Barré syndrome. *Brain* 2000; 123(10): 2171-8.
55. Hemachudha T, Griffin DE, Chen WW, Johnson RT. Immunologic studies of rabies vaccination-induced Guillain-Barré syndrome. *Neurology* 1988; 38(3): 375-8.
56. Geier MR, Geier DA, Zahalsky AC. Influenza vaccination and Guillain-Barré syndrome small star, filled. *Clin Immunol* 2003; 107(2): 116-21.
57. Adams D, Gibson JD, Thomas PK, Batchelor JR, Hughes RA, Kennedy L, Festenstein H, Sachs J. HLA antigens in Guillain-Barré syndrome. *Lancet* 1977; 2(8036): 504-5.
58. Latovitzki N, Suciu-Foca N, Penn AS, Olarte MR, Chutorian AM. HLA typing and Guillain-Barré syndrome. *Neurology* 1979; 29(5): 743-5.
59. Rees JH, Vaughan RW, Kondeatis E, Hughes RA. HLA-class II alleles in Guillain-Barré syndrome and Miller-Fisher syndrome and their association with preceding *Campylobacter jejuni* infection. *J Neuroimmunol* 1995; 62(1): 53-7.
60. Parkhill J, Wren BW, Mungall K, Ketley JM, Churcher C, Basham D, Chillingworth T, Davies RM, Feltwell T, Holroyd S, Jagels K, Karlyshev AV, Moule S, Pallen MJ, Penn CW, Quail MA, Rajandream MA, Rutherford KM, van Vliet AH, Whitehead S, Barrell BG. The genome sequence of the food-borne pathogen *Campylobacter jejuni* reveals hypervariable sequences. *Nature* 2000; 403(6770): 665-8.

