

Apuntes sobre mecanismos inmunopatológicos en el síndrome de Guillain-Barré

Cardoso-Suárez Tahimí,¹ Robinson-Agramonte María de los Ángeles²

RESUMEN

Las enfermedades desmielinizantes se caracterizan por ser procesos inflamatorios adquiridos, que afectan selectivamente la mielina del tejido nervioso central y periférico. Su ocurrencia en humanos incluye una variedad de procesos inflamatorios agudos y subagudos, entre los que se encuentran: la neuromielitis óptica, encefalomyelitis diseminada aguda y la polirradiculoneuropatía inflamatoria aguda o síndrome de Guillain-Barré (SGB). El mimetismo molecular entre agentes ambientales como *C. jejuni* y moléculas de nervios periféricos parece ser un elemento importante en la producción de esta enfermedad de perfil autoinmune. Quedan interrogantes como por qué en el SGB el daño axonal y de la mielina queda restringido al SNP y otras como el papel de los linfocitos T en la patogénesis del SGB.

Palabras clave: enfermedades desmielinizantes, mielina, neuromielitis óptica, síndrome de Guillain-Barré.

Rev Mex Neuroci 2006; 7(6): 599-603

Notes on immunopathological mechanisms in Guillain-Barré's syndrome

ABSTRACT

Demyelinating diseases are characterized for being acquired inflammatory processes, that selectively affect myelin of central and peripheral nervous weave. Its occurrence in humans includes a variety of acute and subacute inflammatory processes, between which are: optical neuromyelitis, acute disseminated encephalomyelitis and acute inflammatory polyradiculoneuropathy or Guillain-Barré's syndrome (GBS). Molecular mimicry between environmental agents as *C. jejuni* and molecules of peripheral nerves seems to be an important element in the production of this disease of autoimmune profile. There are left questions as why in the GBS the axonal and myelin damage is restricted to the NPS and others like lymphocytes T paper in the pathogenesis of GBS.

Key words: Demyelinating diseases, myelin, optical neuromyelitis, Guillain-Barré's syndrome.

Rev Mex Neuroci 2006; 7(6): 599-603

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades desmielinizantes se caracterizan por ser procesos inflamatorios adquiridos, que afectan selectivamente la mielina del tejido nervioso central y periférico. Su ocurrencia en humanos incluye una variedad de procesos inflamatorios agudos y subagudos, entre los que se encuentran: la neuromielitis óptica, encefalomyelitis diseminada aguda y la polirradiculoneuropatía inflama-

toria aguda o síndrome de Guillain-Barré (SGB). Las enfermedades prototipos en el SNC son la esclerosis múltiple, para el humano, y en animales la encefalomyelitis alérgica experimental, mientras que en el sistema nervioso periférico (SNP) son la polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica en humanos, y la neuritis alérgica experimental en animales.^{1,2}

El SGB es una enfermedad mediada por mecanismos inmunes que afectan fundamentalmente la mielina y los axones en el SNP, en la que se ha constatado depósitos de inmunoglobulina y complemento en la superficie de los axones y células de Schwann acompañado con infiltración de macrófagos y linfocitos T.³ Ésta es una enfermedad monofásica de curso agudo en la que la debilidad es mayor entre la segunda y la cuarta semanas del inicio de los síntomas. Los pacientes se recuperan espontáneamente y este proceso parece ser acelerado por tratamientos inmunomoduladores.⁴⁻⁷

El SGB consiste al menos en cuatro subtipos de neuropatías periféricas agudas: el subtipo más co-

1. Departamento de Medicina Natural y Tradicional.

2. Departamento de Neuroinmunología. Centro Internacional de Restauración Neurológica, Ciudad de la Habana, Cuba.

Correspondencia:

Dra. Tahimí Cardoso Suárez

Medicina Natural y Tradicional

Centro Internacional de Restauración Neurológica.

Ave. 25 No. 15805.

Cubanacán Playa.

La Habana, Cuba

Correo electrónico: tahimi@neuro.ciren.cu

mún, la polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria aguda (PDIA); la neuropatía axonal motora aguda (NAMA); la neuropatía axonal sensorial y motora aguda (NASMA), en la que se añade la afectación sensorial; y el síndrome de Fisher consistente en oftalmoplejía, ataxia y arreflexia con lesión de pares craneales.^{8,9}

Aproximadamente 66% de los pacientes con SGB tienen algún antecedente de infección viral o bacteriana, vacunación, intervención anestésica o quirúrgica en las dos a tres semanas que anteceden al inicio de la enfermedad, mientras que 28% de los pacientes ha tenido infección reciente por el *Campylobacter jejuni*.¹⁰⁻¹² En estos últimos casos es muy frecuente el subtipo axonal de SGB.¹³⁻¹⁶

MECANISMOS PATOGENÉTICOS EN EL SGB

Desde el punto de vista fisiopatológico, los diferentes subtipos del SGB parecen precipitados por infecciones donde ciertos autoanticuerpos provocan un daño estructural y funcional en el SNP.^{17,18}

En los eventos moleculares involucrados en la patogénesis del SGB participan mecanismos inmunes que implican células y anticuerpos contra constituyentes de la mielina del SNP, que parecen diferir en algunos aspectos entre el subtipo PDIA y los subtipos de compromiso fundamentalmente axonal (NAMA, NASMA y síndrome de Fisher).¹⁴ En todos los subtipos parece ser relevante la participación de autoanticuerpos contra componentes de la

mielina del SNP, y se sugiere que su acción tiene lugar por reactividad cruzada entre epitopos bacterianos que enlazan la membrana de células de Schwann por mimetismo molecular.^{19,20}

POSIBLES MECANISMOS EN PDIA

La apariencia histológica del subtipo PDIA es semejante a la neuritis autoinmune experimental, cuyo mecanismo predominante es la respuesta mediada por células T CD4+ contra péptidos de proteína de la mielina P0, P2 y PMP22.²¹ Una de las hipótesis es la disregulación de las células T. Una vez activadas, por mecanismos no bien comprendidos, estas células son capaces de atravesar la barrera hematoneural donde reaccionan de forma cruzada con antígenos presentes en el endoneuro. La célula T activada libera citoquinas activadoras de macrófagos, los cuales serían dirigidos contra antígenos en la superficie de las células de Schwann. La invasión inicial de la membrana de la célula de Schwann sería consecuencia de la acción de metaloproteinasas de la matriz, radicales oxidantes y otros mediadores liberados por los macrófagos activados, lo cual correlaciona con la afectación tisular y clínica.²²⁻²⁴

Otra alternativa que no excluye la considerada previamente es la unión de los anticuerpos a la superficie de la célula de Schwann seguido de la activación del sistema del complemento, con el consecuente daño celular y disolución vesicular de la mielina.²²

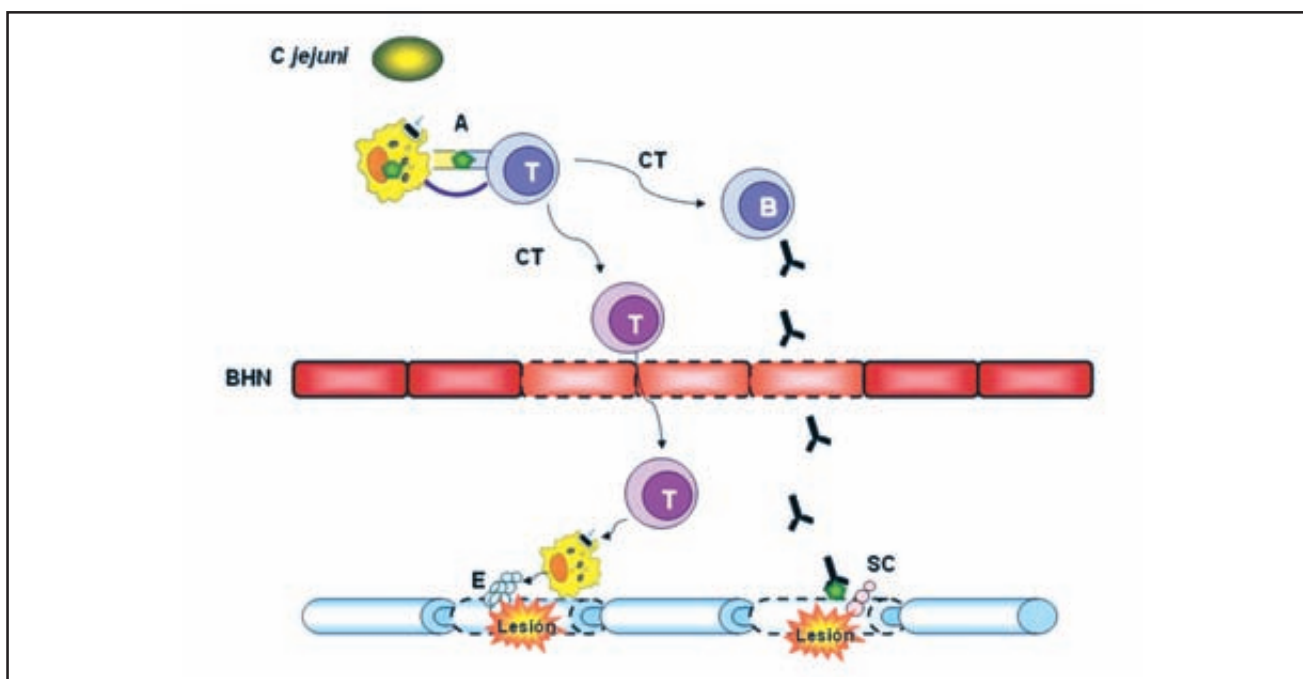


Figura 1. Mecanismos inmunes en PDIA. A: Antígeno de *C. jejuni*. CT: Citoquinas. BHN: Barrera hemato-neural. SC: sistema del complemento. E: enzimas, intermediarios reactivos de oxígeno y nitrógeno.

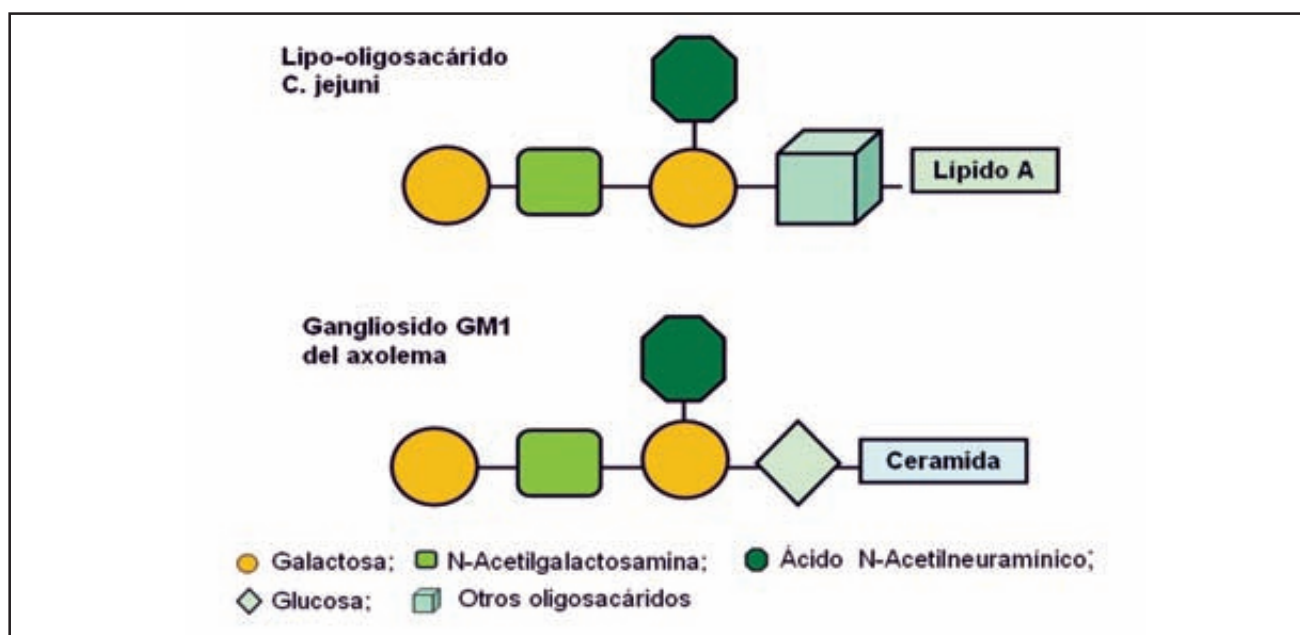


Figura 2. Similitud entre lipo-oligosacárido de *C. jejuni* y GM1.

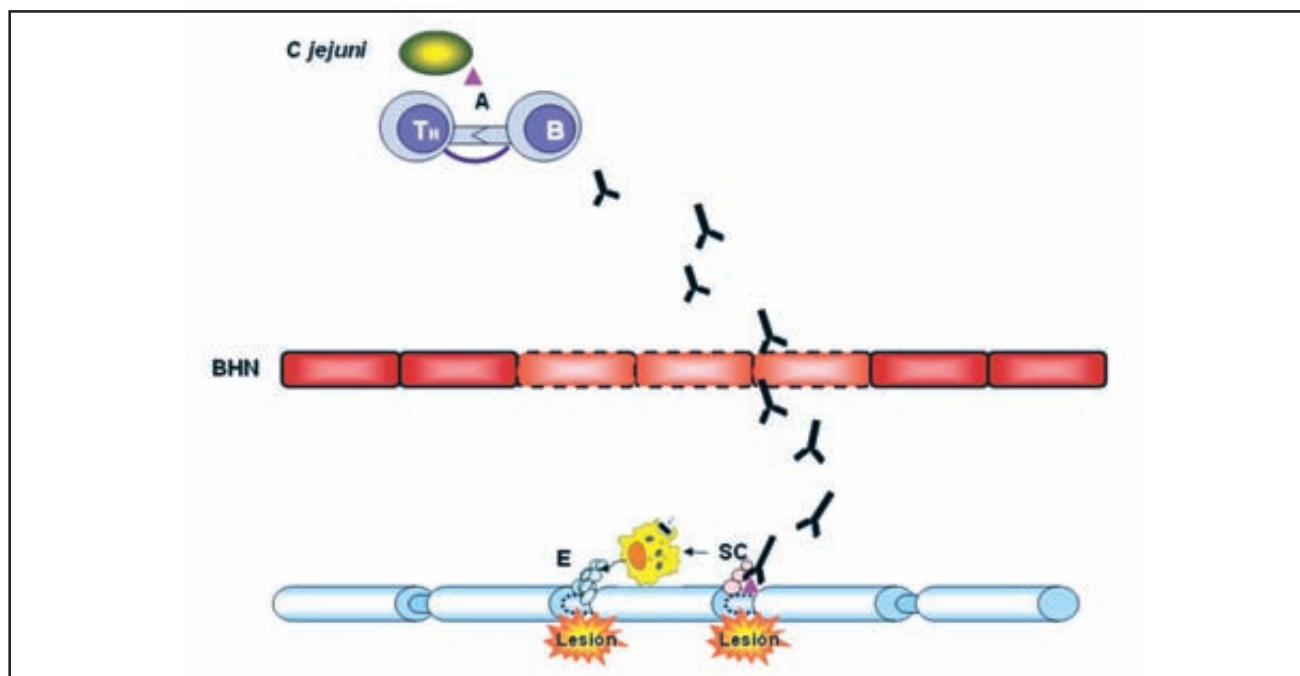


Figura 3. Mecanismos inmunes en NAMA y NASMA. A: Antígeno de *C. jejuni*, CT: Citoquinas, BHN: Barrera hemato-neural, SC: sistema del complemento, E: enzimas, intermediarios reactivos de oxígeno y nitrógeno.

La figura 1 representa los mecanismos inmunes referidos en PDIA. Un *epitopo de una proteína bacteriana* es presentado por un macrófago a la célula T, la cual, una vez activada, penetran el endotelio, reconoce un antígeno de reacción cruzada y libera citoquinas que activa macrófagos endoneurales. Los macrófagos activados liberan enzimas, intermediarios reactivos de oxígeno y nitrógeno, con lo que se

invade, y finalmente lesiona la mielina. También la célula T activada libera citoquinas que contribuyen a una mayor producción por las células B de anticuerpos, los cuales cruzan la barrera ya afectada e interactúan con epitopos de reacción cruzada en células de Schwann, se induce la actividad del sistema del complemento, con lesión consecuente de la célula de Schwann.⁹

POSIBLES MECANISMOS EN NAMA Y NASMA

En NAMA se observa compromiso de raíces ventrales, mientras que en NASMA se comprometen las raíces ventrales y dorsales, con invasión de macrófagos y lesión axonal. Evidencias experimentales sugieren que los macrófagos atacan los axones al nivel de los nodos de Ranvier, probablemente dirigidos por sus receptores Fc que median la unión de anticuerpos contra antígenos de gangliósidos en el axolema, donde lesionan de forma importante los axones, dejando casi intactas las vainas de mielina.¹⁴

El lipo-oligosacárido de la pared bacteriana de algunas cepas de *Campylobacter jejuni* contiene estructuras similares a los gangliósidos del axolema (Figura 2),²⁵ su inyección en conejos induce una neuropatía similar a la NAMA. Por otra parte, se han identificado anticuerpos contra gangliósidos en pacientes con NAMA (GM1, GM1b, GD1a, GalNac-GD1a), NASMA (GM1, GM1b, GD1a) y síndrome de Fisher (GQ1b, GT1a).^{9,26}

Existe evidencia convincente de que la asociación entre infección por *C. jejuni* y SGB está relacionada por reactividad cruzada entre epitopos en el oligosacárido de la pared bacteriana y en los gangliósidos.^{25,27,28}

La infección por *C. jejuni* induce respuesta inmune adaptativa hacia los antígenos del *Campylobacter*, incluidos los lipo-oligosacáridos de la pared. Bajo la influencia de factores relacionados con el huésped son producidos altos títulos de anticuerpos cruzados antigangliósidos. Estos anticuerpos se unen a las membranas de las superficies de células de Schwann y a axones induciendo la activación del sistema del complemento y conduciendo macrófagos activados contra las células de Schwann y axones.^{29,30} Las células T producen citoquinas que modifican la permeabilidad de la barrera hemato-neural.

La figura 3 representa los mecanismos inmunes en NAMA, NASMA y el síndrome de Fisher. Epitopos de lipo-oligosacárido de la pared bacteriana similares a gangliósidos del axolema estimulan a las células B productoras de anticuerpos que reaccionan de manera cruzada a antígenos del axolema, los cuales activan el sistema del complemento, dirigen macrófagos al ataque del espacio periaxonal con lo cual bloquean la conducción o causan degeneración axonal.^{9,15}

CONCLUSIÓN

El mimetismo molecular entre agentes ambientales como *C. jejuni* y moléculas de nervios periféricos parece ser un elemento importante en la producción de esta enfermedad de perfil autoinmune. La respuesta antipéptido mediada por células T, así

como la respuesta cruzada de anticuerpos a estructuras de oligosacáridos de membrana participan en la patogénesis del SGB. Quedan interrogantes como por qué en el SGB el daño axonal y de la mielina queda restringido al SNP y otras como el papel de los linfocitos T en la patogénesis del SGB, aunque se ha ganado en consenso sobre la participación de estos mecanismos, eventos inmunopatológicos, que con aspectos en común, muestran a su vez, diferencias para cada uno de los subtipos del SGB. La participación de anticuerpos antigangliósidos en los subtipos axonales de la enfermedad (NAMA, NASMA y síndrome de Fisher), también ha sido demostrada en esta entidad. No obstante estas consideraciones, más estudios deben conducirse en el sentido de lograr una mayor comprensión en la neuropatología de la enfermedad.

REFERENCIAS

1. Lucchinetti C. The spectrum of idiopathic inflammatory demyelinating disease. Am Academy of Neurology. Syllabi on CD ROM. 2000. Ref Type: Electronic Citation.
2. Onuki M, Ayers MM, Bernard CC, Orian JM. Axonal degeneration is an early pathological feature in autoimmune-mediated demyelination in mice. Microsc Res Tech 2001; 52: 731-9.
3. Ho TW, et al. Human autoimmune neuropathies. Annu Rev Neurosci 1998; 21: 187-226.
4. Stojkovic T, Dubucquoi S. The use of intravenous immunoglobulins in neurology. Rev Neurol (Paris) 2005; 161: 781-94.
5. Van Doorn PA. Treatment of Guillain-Barre syndrome and CIDP. J Peripher Nerv Syst 2005; 10: 113-27.
6. Green DM. Advances in the management of Guillain-Barre syndrome. Curr Neurol Neurosci Rep 2002; 2: 541-8.
7. Zhang G, et al. Anti-ganglioside antibody-mediated neuronal cytotoxicity and its protection by intravenous immunoglobulin: implications for immune neuropathies. Brain 2004; 127: 1085-100.
8. Hadden RD, Cornblath DR, Hughes RA. Electrophysiological classification of Guillain-Barré syndrome: a reappraisal. Ann Neurol 1998; 44: 780-8.
9. Hughes RA, Cornblath DR. Guillain-Barre syndrome. Lancet 2005; 366: 1653-66.
10. Guillain-Barre syndrome: an Italian multicentre case-control study. Guillain-Barre Syndrome Study Group. Neurol Sci 2000; 21: 229-34.
11. McCarthy N, Giesecke J. Incidence of Guillain-Barre syndrome following infection with Campylobacter jejuni. Am J Epidemiol 2001; 153: 610-14.
12. Haber P, et al. Guillain-Barre syndrome following influenza vaccination. JAMA 2004; 292: 2478-81.
13. Ogawara K, et al. Anti-GM1b IgG antibody is associated with acute motor axonal neuropathy and Campylobacter jejuni infection. J Neurol Sci 2003; 210: 41-5.
14. Kuwabara S, et al. Differences in membrane properties of axonal and demyelinating Guillain-Barre syndromes. Ann Neurol 2002; 52: 180-7.

15. Goodfellow JA, et al. Overexpression of GD1a ganglioside sensitizes motor nerve terminals to anti-GD1a antibody-mediated injury in a model of acute motor axonal neuropathy. *J Neurosci* 2005; 25: 1620-8.
16. Kuwabara S, et al. Does *Campylobacter jejuni* infection elicit «demyelinating» Guillain-Barre syndrome? *Neurology* 2004; 63: 529-33.
17. Willison HJ, Yuki N. Peripheral neuropathies and anti-glycolipid antibodies. *Brain* 2002; 125: 2591-625.
18. Kwa MS, et al. Autoimmunoreactivity to Schwann cells in patients with inflammatory neuropathies. *Brain* 2003; 126: 361-75.
19. Hafer-Macko, CE, et al. Immune attack on the Schwann cell surface in acute inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Ann Neurol* 1996; 39: 625-35.
20. Yuki N, et al. Carbohydrate mimicry between human ganglioside GM1 and *Campylobacter jejuni* lipooligosaccharide causes Guillain-Barre syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 11404-9.
21. Gabriel CM, Hughes RAC, Moore SE, Walsh FS. Induction of experimental neuritis with peripheral myelin protein 22. *Brain* 1998; 121: 1895-902.
22. Putzu GA, et al. Immunohistochemical localization of cytokines, C5b-9 and ICAM-1 in peripheral nerve of Guillain-Barre syndrome. *J Neurol Sci* 2000; 174: 16-21.
23. Creange A, et al. Matrix metalloproteinase-9 is increased and correlates with severity in Guillain-Barre syndrome. *Neurology* 1999; 53: 1683-91.
24. Sharshar T, et al. MMP-9 correlates with electrophysiologic abnormalities in Guillain-Barre syndrome. *Neurology* 2002; 59: 1649-51.
25. Ang CW, Jacobs BC, Laman JD. The Guillain-Barre syndrome: a true case of molecular mimicry. *Trends Immunol* 2004; 25: 61-6.
26. Gong Y, et al. Localization of major gangliosides in the PNS: implications for immune neuropathies. *Brain* 2002; 125: 2491-506.
27. Godschalk PC, et al. The crucial role of *Campylobacter jejuni* genes in anti-ganglioside antibody induction in Guillain-Barre syndrome. *J Clin Invest* 2004; 114: 1659-65.
28. Yuki N, Odaka M. Ganglioside mimicry as a cause of Guillain-Barre syndrome. *Curr Opin Neurol* 2005; 18: 557-61.
29. Cavanna B, et al. Anti-GM(2) IgM antibody-induced complement-mediated cytotoxicity in patients with dysimmune neuropathies. *J Neuroimmunol* 2001; 114: 226-31.
30. Wanschitz J, Maier H, Lassmann H, Budka H, Berger T. Distinct time pattern of complement activation and cytotoxic T cell response in Guillain-Barre syndrome. *Brain* 2003; 126: 2034-42.

