

# DESMIELINIZACIÓN Y DEGENERACIÓN AXONAL EN LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE

## Introducción

O. Fernández

La esclerosis múltiple (EM) es la enfermedad neurológica crónica más frecuente en adultos jóvenes en Europa y Norteamérica. Su etiología es desconocida y se caracteriza por la aparición de lesiones focales en la sustancia blanca, en las que lo más llamativo es la pérdida de mielina con grado

restos de mielina en distintas fases de digestión, pérdida de oligodendrocitos, con degradación de las vainas de mielina y grados variables de degeneración axonal. En las lesiones crónicas existe poca actividad inflamatoria, pero se produce una pérdida importante de vainas de mielina y de oligoden-



variable de degeneración axonal. Las lesiones agudas presentan un infiltrado inflamatorio importante, preferentemente de linfocitos T, linfocitos B y macrófagos, donde aparecen

drocitos; asimismo, en muchas ocasiones, los axones desmielinizados se muestran degenerados, con formaciones de redes de prolongaciones astrocitarias.

La EM se expresaría en sujetos genéticamente predispuestos sobre los que incidiría un factor ambiental desconocido; así, aparecerían células T autorreactivas que, tras un período de latencia de 10-20 años, serían reactivadas por un factor sistémico o local, mediante un mecanismo de mimetismo molecular o por estimulación a través de superantígenos virales o bacterianos. Una vez activadas, estas células T pasan selectivamente la barrera hematoencefálica y encuentran a una célula presentadora de antígeno que expresa en su superficie el antígeno responsable de la EM en el contexto de

---

*Servicio de Neurología. Complejo Hospitalario Universitario Carlos Haya. Málaga, España.*

*Correspondencia: Dr. Óscar Fernández. Servicio de Neurología. Complejo Hospitalario Universitario Carlos Haya. Avda. Carlos Haya, s/n. E-29010 Málaga. E-mail: ofernand@hch.sas.cica.es*

*Conferencia de inauguración del Seminario 'Desmielinización y degeneración axonal en la esclerosis múltiple', celebrado en el marco de la UIMP en Santander, del 21 al 25 de junio de 1999.*

© 2000, REVISTA DE NEUROLOGÍA

una molécula HLA clase II y de las moléculas coestimuladoras. Una vez constituido el complejo trimolecular, las células T, que son de fenotipo colaborador CD<sub>4</sub> tipo 1 (Th1), producen citocinas pro-inflamatorias (interferón  $\gamma$ , TNF  $\alpha$ , IL-2, IL-1) y quimiocinas, que inducen la proliferación clonal de células T, atraen a los macrófagos y a la microglía, y los activan, con lo que se pone en marcha la inflamación. Linfocitos T colaboradores tipo 2 (Th2) liberan citocinas antiinflamatorias (IL4, IL10, TGF  $\beta$ ), que tienden a regular a la baja el estado pro-inflamatorio del sistema inmune y, además, inducen la proliferación de células B, así como la consecuente elaboración de anticuerpos por éstas. El equilibrio entre las distintas citocinas y sus concentraciones determina en gran medida el sentido de la reacción inmune de todo el proceso. Además, los linfocitos T supresores (CD<sub>8+</sub>) producen la disminución de la proliferación de los linfocitos T colaboradores, así como la inhibición de su activación; de este modo, contribuyen a la contrarregulación de la inflamación.

La desmielinización puede producirse por mecanismos celulares y humorales. Entre los mecanismos celulares destaca el ataque directo a los oligodendrocitos por los linfocitos T citotóxicos, que no tienen restricción MHC y están presentes en las lesiones; pero, además, los oligodendrocitos podrían ser dañados como espectadores inocentes de la reacción inflamatoria, donde las células T activadas producen TNF $\beta$  o linfo toxina, que induce la apoptosis de los oligodendrocitos, y las perforinas, que dan lugar a un aumento del calcio intracelular, la formación de poros en los oligodendrocitos y su muerte. Los macrófagos estimulados también producen sustancias potencialmente tóxicas como las proteincinasas, radicales libres, NO y TNF $\alpha$  y  $\beta$ , que podrían desempeñar un papel en la desmielinización. Los mecanismos humorales están presentes en la EM, ya que la alteración de la barrera hematoencefálica permitiría el paso de los anticuerpos circulantes al sistema nervioso central. En los pacientes con EM se encuentran anticuerpos anti-MBP y anti-MOG. Los anticuerpos producirían la desmielinización mediante la activación del complemento, que pondría en marcha el complejo de ataque a la membrana, y la atracción de los macrófagos que liberarían las sustancias tóxicas ya mencionadas.

Los mecanismos patogénicos de la destrucción axonal no se conocen bien, aunque aparentemente el grado de destrucción axonal estaría relacionado con la intensidad del proceso inflamatorio en las lesiones activas de desmielinización, tanto agudas como crónicas. Este modelo patogénico de la EM basado en la inmunidad celular mediada por células T resulta el más

aceptado actualmente, aunque datos inmunopatológicos recientes sugieren una patogenia heterogénea, que daría lugar a un espectro inmunopatogénico de la enfermedad, el cual puede explicar, en parte, las distintas respuestas a los tratamientos inmunomoduladores de los pacientes de EM y podría ayudar a elegir mejor los tratamientos según el subgrupo al que perteneciera el paciente.

Todos estos aspectos básicos se analizaron en el seminario de la Universidad Internacional Menéndez Pelayo de Santander titulado 'Desmielinización y degeneración axonal en la esclerosis múltiple', celebrado en junio de 1999. En dicho seminario se trató de obtener respuestas a preguntas prácticas que nos planteamos los investigadores básicos y los neurólogos clínicos con respecto a aspectos concretos del tratamiento de esta enfermedad, como: el momento de iniciar el tratamiento, el tipo de tratamiento a utilizar según el momento evolutivo de la enfermedad o según la forma clínica, las dosis de los fármacos utilizados, las posibilidades de combinación de los mismos y los métodos para evaluar la respuesta terapéutica y de seguimiento clínico de los pacientes. Se revisaron los conocimientos patogénicos que permiten el desarrollo de nuevas formas de tratamiento y se llegó a las conclusiones que resumo a continuación: 1. Probablemente los pacientes de EM, como grupo, están siendo infratratados en la actualidad. 2. Los datos aportados por la Neuropatología (degeneración axonal precoz) y la resonancia magnética (atrofia precoz) indican que, con toda probabilidad, el tratamiento debe ser más precoz que en la actualidad, al menos en determinados pacientes. 3. La RM puede considerarse como una herramienta de extensión de la exploración neurológica. 4. Existe consenso unánime en cuanto a la utilidad de la RM en el diagnóstico directo y diferencial en la EM. 5. No existe consenso unánime en cuanto al hecho de cuándo debe repetirse un estudio de RM, pero basándonos en las mejores evidencias disponibles podría utilizarse como herramienta útil para tomar decisiones terapéuticas en casos seleccionados. 6. Debemos buscar mejores evidencias que las disponibles (un marcador biológico o de RM) que nos permita tomar decisiones terapéuticas con base más sólida, mientras tanto debemos guiarnos por el buen sentido clínico.

Con este seminario, y gracias a la colaboración y apoyo de la Universidad Internacional Menéndez Pelayo (UIMP), la Fundación Española de Esclerosis Múltiple (FEDEM) cumple con uno de sus objetivos más importantes: estimular y promover la investigación de esta enfermedad en todos sus procesos para mejorar las posibilidades terapéuticas y rehabilitadoras de los pacientes afectados de EM.