

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO, O.D.**

“MARCADORES GENÉTICOS EN PACIENTES  
MESTIZO - MEXICANOS CON SÍNDROME  
CLÍNICAMENTE AISLADO Y EL RIESGO DE  
DESARROLLAR ESCLEROSIS MÚLTIPLE”

**TESIS DE POSGRADO**  
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
LA ESPECIALIDAD EN:  
**NEUROLOGÍA**  
PRESENTA  
**DR. MARCO ANTONIO OCHOA SOLÓRZANO**

**TUTOR DE TESIS:**  
DR. JULIO GRANADOS A.  
(JEFE DEL DEPTO. DE INMUNOLOGÍA INCMNSZ)  
**COTUTOR DE TESIS:**  
DRA. ROSALÍA VÁZQUEZ ALFARO  
(MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE NEUROLOGÍA  
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO)

**PROFESOR TITULAR DEL CURSO:**  
DR. RICARDO RAMOS RAMÍREZ

**2006**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## **AGRADECIMIENTOS:**

A Dios por permitirme estar donde estoy y donde siempre he querido estar....

A mis padres Guadalupe y Antonio, que si no fuera por ellos, no sería lo que soy en este momento, por su apoyo incondicional en todas las circunstancias, los amo...

A mis hermanas Anabel y Selene, así como a mis niñas Priscila, Anita y Angelie que me han otorgado su amor aún y cuando no he estado con ellas...

Paty, gracias por que coincidimos en el mejor momento de nuestras vidas, eres y serás por siempre la mujer de mi vida, te amo...

A mi amigo y tutor de tesis, Dr. Julio Granados que sin haberme conocido me brindo su apoyo, pilar importante de gran apoyo en mi tesis, gracias...

A mis amigos Sergio y Enrique, así como a Claudia y Norma, que de ellos he aprendido y obtenido su apoyo incondicional en todo momento...

A mis maestros que me guiaron a lo largo de estos tres años en mi carrera, Dr. Ricardo Ramos, Dra. Minerva López, Dr. Gil Playas, Dra. Rosalía Vázquez, Dr. Joel Orozco, Dr. Sergio Zenteno, Dr. Fco. Gómez.

A quienes estuvieron, y ahora ya no están conmigo: mis abuelos Rafael y Catalina, Adrián, Tito, Luisito y un gran sinfín de amigos que me hubieran querido ver realizado...

## ÍNDICE

### **MARCO TEÓRICO:**

1. ANTECEDENTES.....	1
2. EL SISTEMA HLA.....	3
2.1. HLA Y SELECCIÓN EN EL TIMO.....	8
2.2. DEFICIENCIA DE LAS MOLÉCULAS DE HLA.....	9
3. ESCLEROSIS MÚLTIPLE EN MÉXICO.....	12
3.1. HLA EN PACIENTES MEXICANOS CON RELACIÓN AL RESTO DEL MUNDO (EPIDEMIOLOGÍA GENÉTICA).....	17
4. SÍNDROME CLÍNICAMENTE AISLADO: PREDICCIÓN A ESCLEROSIS MÚLTIPLE.....	23
4.1. ANATOMÍA PATOLÓGICA.....	24
4.2. INMUNOLOGÍA.....	25
4.3. DIAGNÓSTICO.....	26
4.4. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS.....	32
4.5. VALORACIÓN PRONÓSTICA POR IRMN.....	37
4.6. PROCESO DE RECUPERACIÓN DEL SCA.....	38
4.7. TRATAMIENTO DEL SCA.....	39
<b>JUSTIFICACIÓN.....</b>	<b>43</b>
<b>HIPÓTESIS.....</b>	<b>44</b>
<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>45</b>
<b>CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....</b>	<b>46</b>
<b>CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....</b>	<b>47</b>

<b>MATERIAL Y MÉTODOS.....</b>	<b>148</b>
<b>RESULTADOS.....</b>	<b>50</b>
<b>DISCUSIÓN.....</b>	<b>60</b>
<b>CONCLUSIONES.....</b>	<b>62</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>64</b>

**MARCADORES GENÉTICOS EN PACIENTES MESTIZO -  
MEXICANOS CON SÍNDROME CLÍNICAMENTE  
AISLADO Y EL RIESGO DE DESARROLLAR  
ESCLEROSIS MÚLTIPLE**

**1.ANTECEDENTES:**

La Esclerosis Múltiple (EM) es una enfermedad neurológica grave para el adulto joven, ya que constituye una de las causas más frecuentes de discapacidad en Europa y Norteamérica. Aunque tradicionalmente se ha considerado una enfermedad desmielinizante inflamatoria crónica del Sistema Nervioso Central (SNC), de probable etiología autoinmune, algunas investigaciones han demostrado que puede afectar al axón desde una fase temprana. La mayor incidencia en mujeres, con una baja frecuencia entre esposos y familiares, así como ciertos grupos étnicos, la distribución geográfica coincidente con determinadas corrientes migratorias ha sustentado la posibilidad de la influencia de factores genéticos en su desarrollo <sup>(1)</sup>.

Múltiples líneas de evidencia apoyan el papel de factores genéticos en la susceptibilidad a EM. Primero, diferencias en la prevalencia de EM entre diferentes grupos étnicos que residen en el mismo ambiente; segundo, el riesgo de familiares de primer grado para desarrollar EM es de 3%-5%; tercero, estudios en gemelos de múltiples poblaciones median una concordancia del 31% en gemelos monocigóticos en contraposición a 5% en dicigóticos <sup>(2)</sup>.

Hasta ahora los genes del sistema HLA (*Human Leucocyte Antigens*, por sus siglas en inglés) han sido los marcadores genéticos más consistentes de esta predisposición <sup>(3)</sup>.

Por otro lado, algunos trabajos han encontrado relación entre determinados genes HLA y la evolución clínica o parámetros clínicos de la EM <sup>(4)</sup>.

**Existen diversas hipótesis para explicar la asociación de los genes HLA con enfermedades autoinmunes:** <sup>(3)</sup>

1. Semejanza molecular entre los antígenos de ciertos agentes exógenos y las moléculas de HLA.
2. El sistema HLA actúa como receptor de ciertos virus,
3. Los genes de la respuesta inmune están implicados en el control de las células T en la respuesta inflamatoria,
4. La asociación HLA-enfermedad refleja un desequilibrio de ligamiento entre un alelo HLA y el gen causante de la enfermedad.

La mayor incidencia en mujeres, con una baja frecuencia entre esposos, los agrupamientos en ciertos grupos étnicos y familiares de primer grado, la distribución geográfica coincidente con determinadas corrientes migratorias y la alta concordancia en gemelos monocigóticos, sustentaron la posibilidad de la influencia de factores genéticos en su desarrollo. Otros aspectos, como la etnia, la latitud, el género, las infecciones virales, el puerperio y los

traumatismos, hacen sugerir la participación de factores ambientales <sup>(5)</sup>.

## **2. EL SISTEMA HLA**

El sistema HLA (antígeno leucocitario humano), la versión humana del Complejo Principal de Histocompatibilidad (*Major Histocompatibility Complex*), se encuentra en el cromosoma 6, donde a la vez contiene alrededor de 200 genes, más de 40 de los cuales codifican antígenos leucocitarios (Fig. 1). El resto son genes que no están evolucionariamente relacionados con genes HLA por sí solos, sin embargo algunos están comprometidos con ellos funcionalmente. Muchos genes dentro de este complejo no tienen ninguna relación con la inmunidad <sup>(18)</sup>. Los genes HLA que están comprometidos en la respuesta inmune están en dos clases: **I** y **II**, los cuales son estructural y funcionalmente diferentes (Fig. 2). La clase I de genes codifica para la cadena alfa polipeptídica de las moléculas de clase I; la cadena beta de la clase I es codificada por un gen en el cromosoma 15, el gen de la beta<sub>2</sub>-microglobulina. La cadena alfa tiene cinco dominios: dos dominios péptido-ligando (alfa<sub>1</sub> y alfa<sub>2</sub>), un dominio similar a inmunoglobulina (alfa<sub>3</sub>), la región transmembrana, y la cola citoplásmica. Hay 20 genes de la clase I en la región HLA; tres de estos, HLA-**A**, **B**, y **C**, también llamada clásica, o clase I de genes, son los principales “actores en el teatro inmunológico” <sup>(19)</sup>.



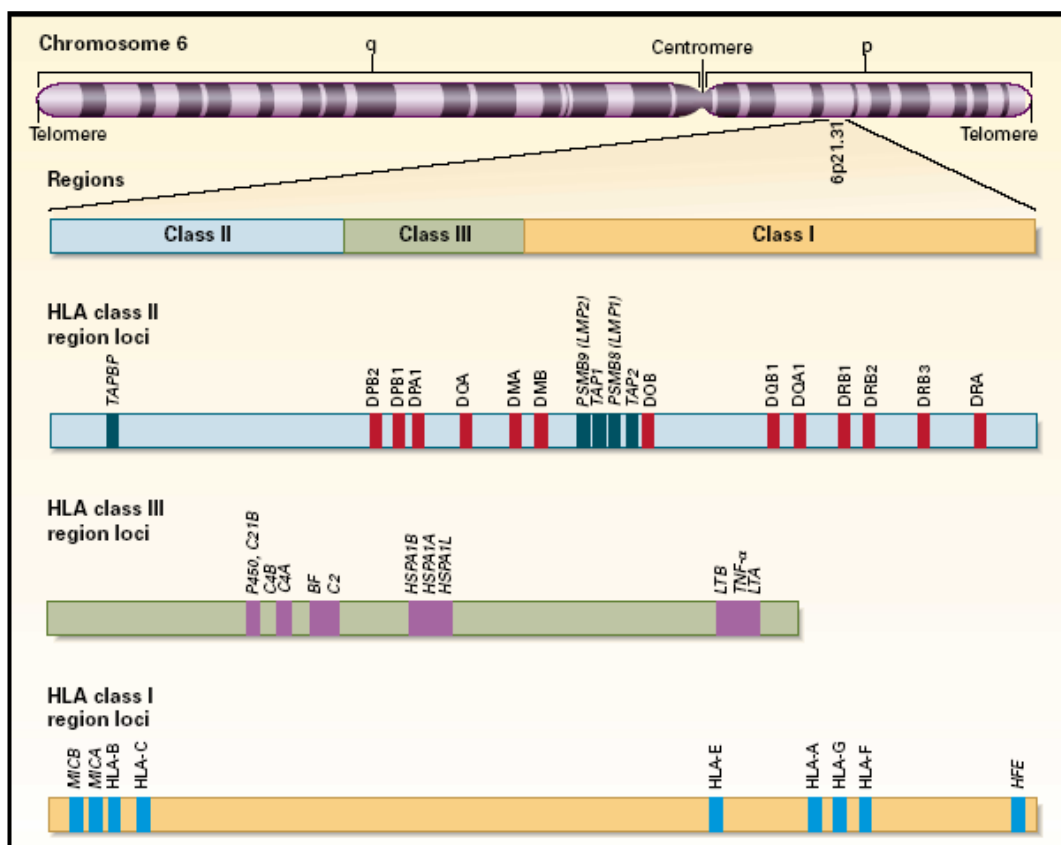


Figura 1. Localización y organización del complejo HLA en el cromosoma 6. [N Engl J Med 2000; 343(10)]

Los genes de clase II codifican para las cadenas alfa y beta de polipéptidos de las moléculas de clase II (Fig. 2). La designación de sus loci en el cromosoma 6 consiste de tres letras: la primera (D) indica la clase, la segunda (M, O, P, Q o R) la familia, y la tercera (A o B) la cadena (alfa o beta, respectivamente). Los genes individuales del sistema HLA son diferenciados por números arábigos, y la notación para las numerosas variantes alélicas de estos genes es un número precedido por un asterisco. Por ejemplo, HLA-DRB1\*0401, esto es para la variante alélica 0401 del gen 1, el cual codifica para la cadena beta de la clase molecular tipo II perteneciente a la familia R. Cada una de la clase de las cadenas II alfa y beta tiene cuatro dominios: el dominio de péptido-ligando

(alfa<sub>1</sub> o beta<sub>1</sub>), el dominio similar a inmunoglobulina (alfa<sub>2</sub> y beta<sub>2</sub>), la región transmembrana, y la cola citoplásmica (Fig. 2) <sup>(19)</sup>.

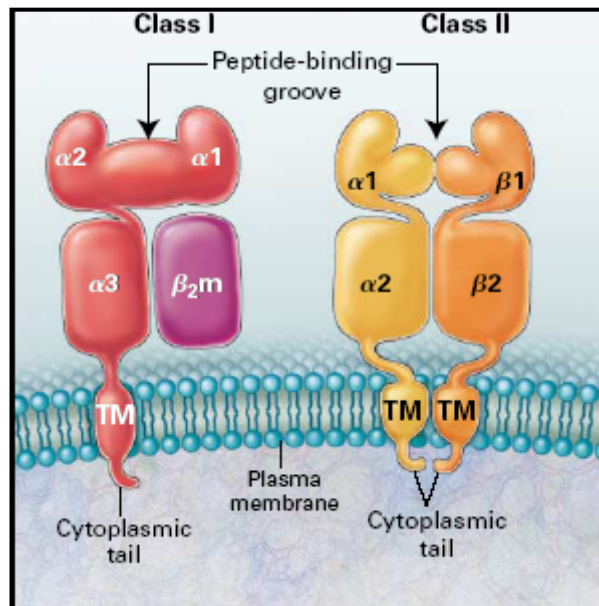


Figura 2. Estructura de las moléculas de clase I y II del HLA [N Engl J Med 2000; 343(10)]

Los genes de clase I son expresados por la mayoría de las células somáticas, sin embargo el nivel de expresión varía dependiendo el tejido. En contraste, los genes de clase II son normalmente expresados por un subgrupo de células inmunes que incluye células B, células T activadas, macrófagos, células dendríticas, y células epiteliales tímicas. En la presencia de interferón gamma, otros tipos de células pueden expresar moléculas de clase II del HLA. **La función de ambas clases de moléculas I y II es la presentación en corto de péptidos derivados de patógenos a las células T, proceso que inicia la respuesta inmune adaptativa** <sup>(19)</sup>.

Las células están equipadas de un sistema eficiente de limpieza de reciclaje y disposición de desechos (Fig. 3, panel A y B). La *ubiquitina*, una proteína especial, en ayuda de otras moléculas

especializadas, los *chaperones*, y las cadenas de polipéptidos, son alimentadas por medio de proteosomas, las cuales las degluten y las convierten en fragmentos muy pequeños. Los péptidos que se originan de los proteosomas son también degradados en aminoácidos en el citosol o transferidos dentro del retículo endoplásmico <sup>(20)</sup>.

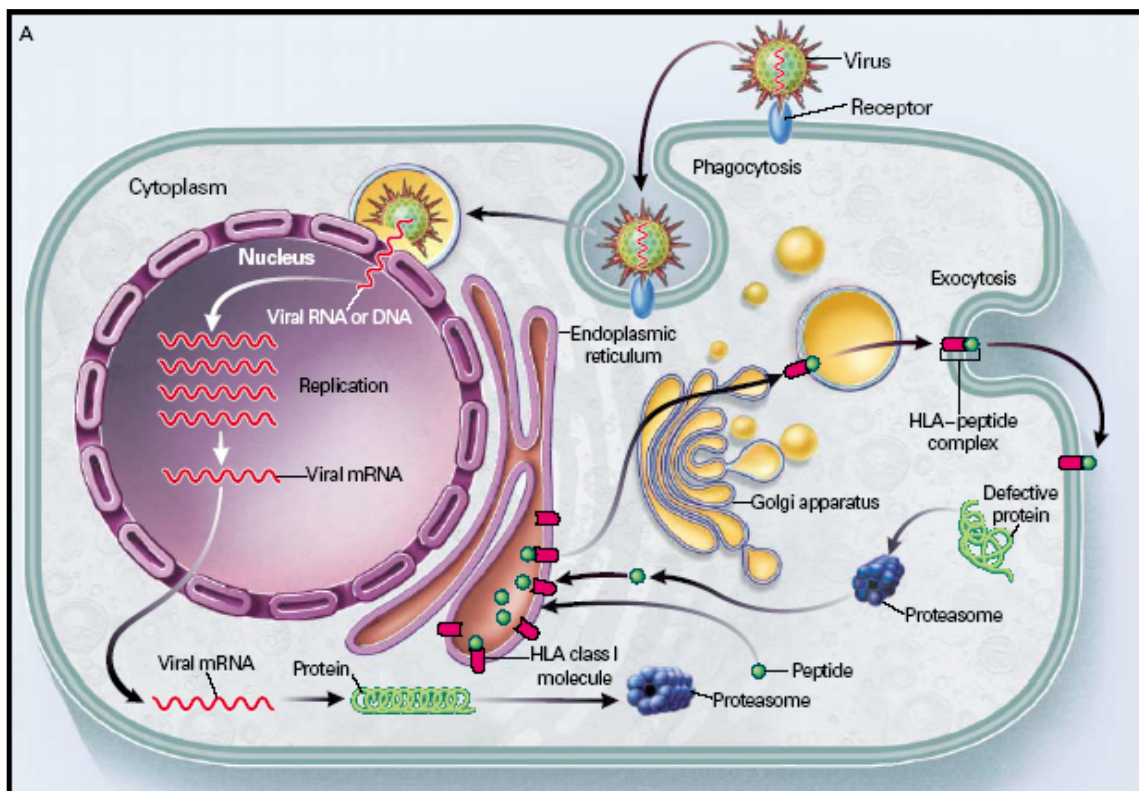


Figura 3 panel A. Procesamiento antigénico (Muestra la vía principal de generación de péptidos por medio de las moléculas de clase I del HLA. Las proteínas defectuosas o en forma de gusano en el citosol, son degradadas en péptidos por proteosomas. Los péptidos seleccionados son después transportados hacia el retículo endoplásmico, donde son cargados dentro de una molécula de clase I nuevamente sintetizada. En los tejidos infectados con un virus, las partículas virales son capturadas por células. El DNA viral o RNA entra al núcleo y se replica en él. El RNAm entra al citosol y es transcrito dentro de las proteínas. Algunas de estas proteínas son subsecuentemente degradadas en proteosomas, y los péptidos son deliberados hacia al retículo endoplásmico, donde son cargados a las moléculas de clase I para ser exportadas hacia la superficie de la célula) [N Engl J Med 2000; 343(10)].

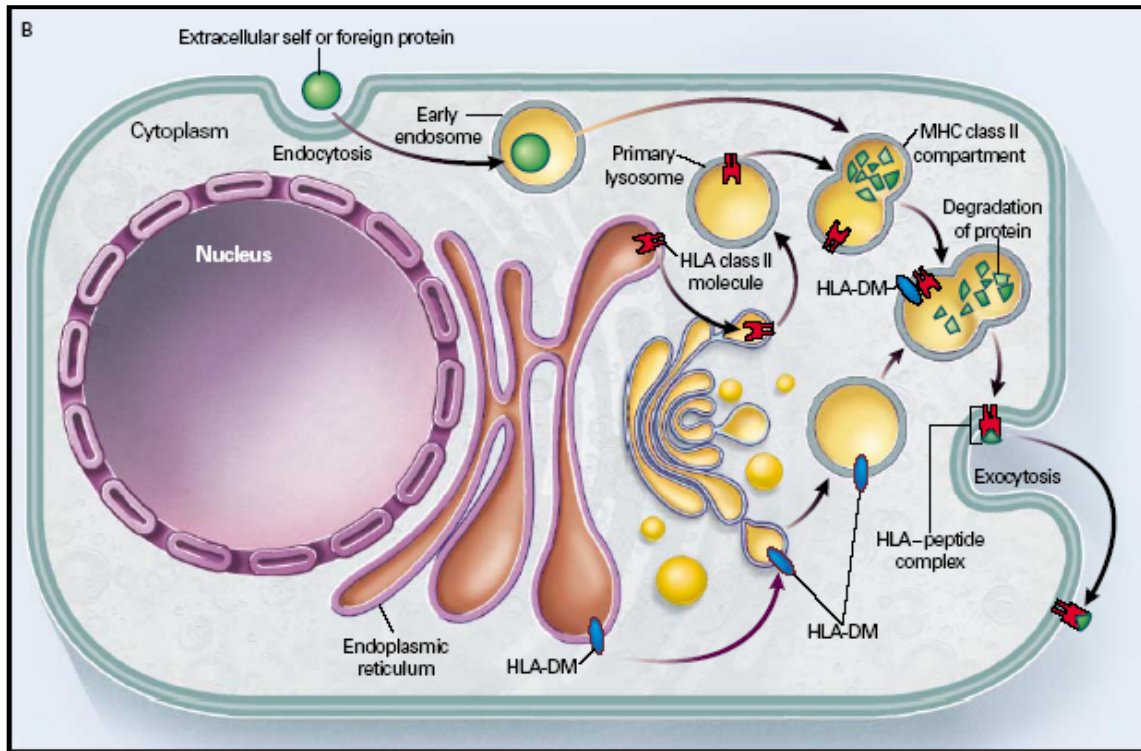


Figura 3 panel B. (Muestra el procesamiento de proteínas extracelulares. Las proteínas extrañas son capturadas por endocitosis o fagocitosis y secuestradas dentro de los endosomas. Las moléculas de clase II sintetizadas en el retículo endoplásmico son deliberadas por medio del aparato de Golgi hacia los lisosomas primarios, los cuales se unen con los endosomas para forma el compartimiento de clase II del Complejo Mayor de Histocompatibilidad. Las moléculas HLA-DM sintetizadas en el retículo endoplásmico son deliberadas hacia el compartimiento de clase II del MHC por vesículas transportadoras que ayudan a cargar los péptidos dentro de las moléculas de clase II. Los complejos péptido-HLA son después exportadas hacia la superficie celular). [N Engl J Med 2000; 343 (10)].

## **2.1. HLA Y SELECCIÓN EN EL TIMO.**

Los progenitores linfocitarios entran al timo y son programados para morir, a menos, que ellos reciban señales que los instruyan para diferenciarse. Estas señales emanan de una interacción que compromete el componente epitelial del timo y varias especies de moléculas, dos de las cuales son críticas: los receptores de células T y los correceptores CD4-CD8. Los ligandos para ambos son los complejos péptidos-HLA.

La molécula de receptor de las células T consiste de dos polipéptidos de cadenas alfa y beta, cada una de las cuales tiene un dominio variable y otro constante. En el dominio V (variable), el grado más alto de variabilidad de aminoácidos se concentra en tres segmentos: CDR1, CDR2 y CDR3. Los nombres de estas regiones se refieren al hecho de la molécula tridimensional, ellos forman asas que se proyectan en forma de dedos hacia el complejo péptido-HLA. La variabilidad de CDR1 y CDR2 se hereda a través de la línea germinal, mientras que para CDR3 se genera somáticamente durante la maduración de las células T. La capacidad del receptor de células T para discriminar entre las moléculas de clase I y II es muy refinada, por tal que el reemplazamiento de un aminoácido en el receptor de la región V alfa puede cambiar la especificidad del receptor de células T de una clase de HLA a otra <sup>(21)</sup>.

Durante una infección, las células T que se unen a complejos de moléculas HLA y péptidos extraños con alta afinidad se estimulan para iniciar una respuesta inmune. Sin embargo, las interacciones de alta afinidad entre los receptores de células T de las células

inmaduras en el timo siguen hacia la apoptosis, mientras que en la periferia esto resulta en proliferación celular. *Los mecanismos responsables para esta diferencia conductual permanecen sin identificarse.*

Una vez que ciento de más de 10,000 receptores son activados por una célula T ocurre la unión por medio de un ligando, la célula T se activa para diferenciarse tanto en una célula T CD8 citotóxica (si la unión a la molécula HLA es de clase I) o en una célula T CD4 helper (si la unión compromete a la molécula de HLA clase II). La actividad de la célula T helper incluye la producción de interferón gamma, a través de citocinas <sup>(22)</sup>.

## **2.2.DEFICIENCIA DE LAS MOLÉCULAS DE HLA.**

La mal función dramática del sistema HLA ocurre cuando sus genes faltan en su expresión, resultando en deficiencias de las moléculas del HLA clase I y II (“síndrome del linfocito desnudo”, en el cual “desnudo” se refiere al bajo nivel de moléculas de HLA sobre la superficie celular). Varios casos de deficiencias de HLA son, de hecho, no causadas por genes defectuosos de la clase I o II, sino por defectos en otros genes que tienen influencia sobre la expresión de moléculas de HLA sobre la superficie de las células <sup>(23)</sup>.

La deficiencia de la molécula de HLA clase I es causada por un defecto en los genes *TAP* (*transportador asociado con el procesamiento antigénico*), tanto *TAP1* o *TAP2*. En la ausencia tanto de las subunidades *TAP1* o *TAP2*, el aporte de péptidos hacia

las moléculas de clase I se detiene abruptamente, las moléculas con falta de péptidos vienen a ser inestables y son ineficientemente transportadas a través del aparato de Golgi, y sus números sobre la superficie celular disminuyen de 1 a 3% del nivel normal. Las consecuencias de esta reducción aparecen en la infancia tardía en la forma de infecciones bacterianas crónicas del tracto respiratorio, degradación progresiva del tejido pulmonar, y bronquiectasias, siguiendo a insuficiencia respiratoria <sup>(24-26)</sup>.

La deficiencia de la molécula de HLA clase II resulta de defectos en los genes que regulan la transcripción de los genes de clase II.

Estudios genéticos han mostrado que las personas que tienen ciertos alelos de HLA, tienen un riesgo más alto de enfermedades autoinmunes específicas que personas sin estos alelos (tabla 1) <sup>(27)</sup>.

**Tabla 1. Asociación entre la presencia de varios marcadores HLA y enfermedades autoinmunes.**

DISEASE	ASSOCIATED HLA MARKER*	RELATIVE RISK OF DISEASE†
Ankylosing spondylitis	B27	87.4
Reactive arthropathy, including Reiter's syndrome	B27	37.0
Rheumatoid arthritis	DR4	4.2
Behçet's syndrome	B51	3.8
Systemic lupus erythematosus	DR3	5.8
Insulin-dependent (type 1) diabetes mellitus	DR3	3.3
	DQB1*0201	2.4
	DR4	6.4
	DQB1*0302	9.5
	DR2	0.19
	DRB*1501‡	
	DRB*0101‡	
	DQB1*0602	0.15
Idiopathic Addison's disease	DR3	6.3
Graves' disease	DR3	3.7
Hashimoto's disease	DR11	3.2
Postpartum thyroiditis	DR4	5.3
Celiac disease	DR3	10.8
	DQB1*0201‡	
	DQA1*0501‡	
	DR7, 11	6.0–10.0
	DR7, DQB1*0201‡	
	DR11, DQA1*0501‡	
Dermatitis herpetiformis	DR3	15.9
Sicca syndrome	DR3	9.7
Myasthenia gravis	DR3	2.5
	B8	3.4
Idiopathic membranous glomerulonephritis	DR3	12.0
Goodpasture's syndrome	DR2	15.9
Multiple sclerosis	DR2	4.1
	DRB1*1501‡	
	DRB5*0101‡	
	DQB1*0602‡	
Pemphigus vulgaris (among Ashkenazi Jews)	DR4	14.4
Psoriasis vulgaris	Cw6	13.3
Birdshot retinochoroidopathy	A29	109.0



### **3.ESCLEROSIS MÚLTIPLE EN MÉXICO**

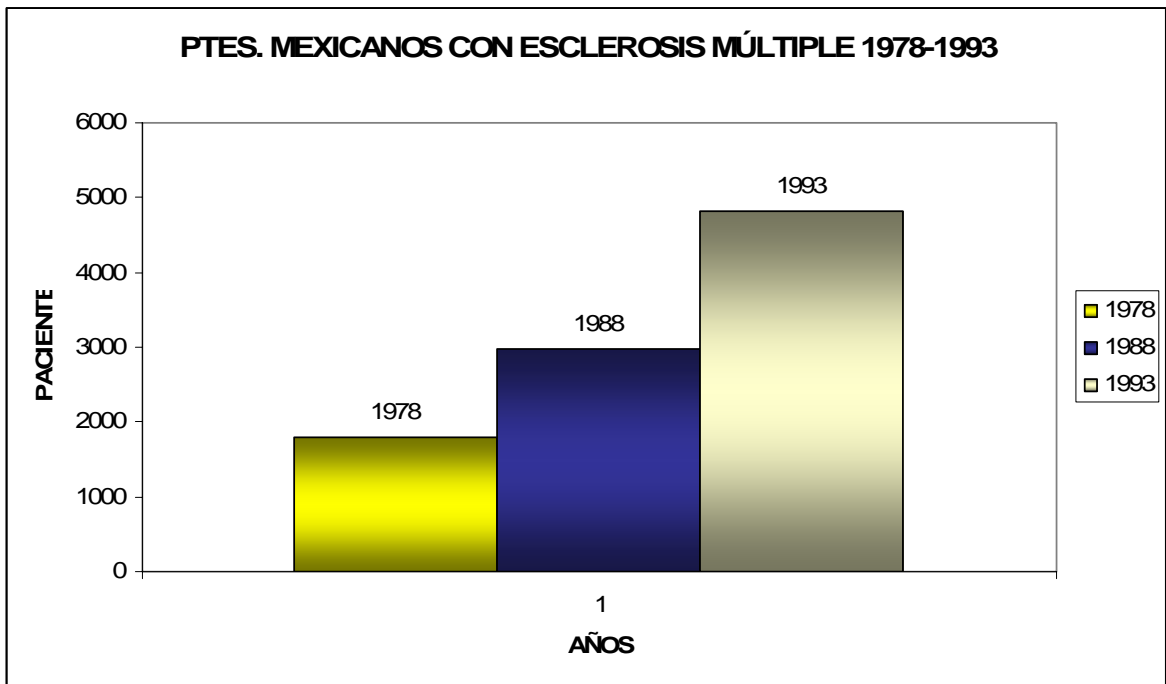
El primer estudio de esclerosis múltiple en México se llevó a cabo en 1970 en el Hospital 20 de Noviembre de la ciudad de México, perteneciente al Instituto Mexicano del Seguridad Social al Servicio de los Trabajadores del Estado (ISSSTE), en una población de burócratas y sus familias <sup>(6)</sup>.

En este estudio se informó de una prevalencia de 1.6 x 100,000 habitantes, cifra equivalente en la actualidad a un número absoluto de 1,600 pacientes con EM en todo el país. <sup>(7,8)</sup>, en los que se informa de un aumento en el número de casos observados en esta importante institución y centro de concentración de pacientes neurológicos.

En México, tras el estudio de prevalencia de 1.6 x 100,000 llevado a cabo en este hospital, se han publicado otros dos estudios realizados en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco El primero <sup>(7)</sup>, que comprende un período de 10 años, de 1973 a 1992, muestra un aumento del 12% en los primeros 5 años y del 88% en los últimos 15 años, con un 62% representado en los últimos 5 años hasta ocupar, en 1990, una importante causa de admisión en esta institución.

El segundo estudio <sup>(8)</sup>, también realizado en esta misma institución, revela una frecuencia acumulada superior a 10 en el período comprendido entre 1984 y 1993. **(Gráfica 1)**

La cifra estimada por diferentes autores varía entres 1.5 y 13/100,000 habitantes, lo cual se atribuye a factores étnicos que sugieren que el mestizaje confiere cierto grado de protección <sup>(6)</sup>.



**Gráfica 1**

Tabla 2. Distribución geográfica de la EM en México.

Zona	Latitud	Estados	N.º casos	Porcentaje
Norte	24 a 30	Baja California		
		Sonora		
		Sinaloa	48	
		Chihuahua <sup>a</sup>	51	29,5%
		Coahuila		
		Nuevo León <sup>a</sup>		
		Tamaulipas		
Centro	18 a 24	Jalisco <sup>a</sup>	90	
		Nayarit		
		Aguascalientes		
		Michoacán		
		Morelos	105	
		Distrito Federal <sup>a</sup>	35	68,1%
		Puebla <sup>a</sup>		
		Querétaro		
		San Luis Potosí		
		Zacatecas		
		Tlaxcala		
		Veracruz		
		Sur <sup>b</sup>	15 a 18	Campeche
Chiapas				
Quintana Roo	8			2,4%
Yucatan				
Total		23 <sup>c</sup>	337	100%

Tabla 3. Manifestaciones clínicas de EM en pacientes mexicanos.

	Frecuencia
Fatiga	82%
Alteraciones cognitivas	25%
Depresión	60%
Euforia	17%
Ansiedad	39%
Neuritis óptica	56%
Campo visual	16%
Oftalmoplejía	33%
Diplopía	48%
Neuralgia trigeminal	5%
Nistagmo	26%
Mareo	52%
Vértigo	37%
Monoparesia	36%
Hemiparesia	40%
Paraparesia	55%
Cuadriparesia	16%
Espasticidad	47%
Movimientos anormales	15%
Monohipoestesia	31%
Hemihipoestesia	30%
Parahipoestesia	41%
Cuadrihipoestesia	11%
Signo de Lhermitte	20%
Dolor	25%
Parestesias	47%
Disartria	38%
Temblor cerebeloso	30%
Ataxia	47%
Disfunción vesical	49%
Disfunción intestinal	33%
Disfunción sexual	25%
Disautonomías	7%
Crisis convulsivas	8%

México es un país con más de 90 millones de habitantes y una mezcla racial variada, en su mayoría mestizos con grados variables de mezcla caucásica (española) e indígena. Aproximadamente 10 millones de habitantes son indígenas puros, con difícil acceso a la atención neurológica, en los cuales se desconoce la prevalencia de la enfermedad; otro número menor de habitantes conservan su origen caucásico puro producto de migraciones más recientes <sup>(5)</sup>.

En un estudio realizado por Velásquez-Quintana y cols. <sup>(5)</sup> acerca de la epidemiología de la EM en nuestro país, donde se incluyeron 337 pacientes entre 15 y 65 años de edad, se estudiaron tanto las características de migración, genética y ambiental involucradas en el desarrollo de EM. (Tabla 2), observándose mayor cantidad de pacientes afectados en la zona centro del país, seguida del norte y por último la zona sur; así como también se investigaron las manifestaciones clínicas más comunes de EM en dicha población mexicana (Tabla 3).

Los **Mestizo Mexicanos** tienen una proporción del 56% de genes de Indios Nativo-Americanos, 40% de población blanca a y 4% de genes Afro-Americanos. Un **Mestizo-Mexicano**, *es definido como aquel individuo nacido en México y es un descendiente de los habitantes nativos de tal región, y de individuos, principalmente españolizados de origen blanco o africano, o ambos, que llegaron a América durante el siglo XVI* <sup>(2)</sup>.

### **3.1.HLA EN PACIENTES MEXICANOS CON RELACIÓN AL RESTO DEL MUNDO (EPIDEMIOLOGÍA GENÉTICA).**

De acuerdo con estudios realizados en personas Mestizo-Mexicanas por Alvarado de la Barrera y cols <sup>(2)</sup>, de pacientes sanos y pacientes con EM definida, los alelos más frecuentes en Mestizos-Mexicanos sanos fueron el **DR8, DR7, DR4**. En 15 del total de 17 pacientes con EM definida estudiados, la presencia de **DR2** o **DR3** fue encontrada, ambos alelos fueron encontrados en 3 del total de los 17 pacientes. Alelos DQ fueron encontrados en pacientes controles. *DQB1\*0302, DQB1\*0301, DQB1\*0402* y *DQB1\*0201* fueron los alelos más encontrados en ambos grupos.

Los haplotipos más característicos encontrados en pacientes con EM fueron **DR2-DQ6** y **DR3-DQ2**.

La EM es rara en el trópico. Posee un definitivo patrón latitudinal, mucho más prevalente en el hemisferio norte a partir del Trópico de Cáncer y en el hemisferio sur por debajo del Trópico de Capricornio.

En América se ha comunicado una prevalencia de 35.5/100,000 por debajo del paralelo 37 y 68.8/100,000 por encima del paralelo 37 <sup>(9)</sup>.

Se ha demostrado en varios estudios realizados en población caucasoides que la frecuencia de HLA-A3, HLA-B7, y HLA-DW2 es significativamente más elevada en individuos afectados de EM que en individuos controles no afectados <sup>(10)</sup>. El modelo genético que explique el modo de transmisión de la susceptibilidad para desarrollar EM es aún incierto. Aparentemente, el modelo

multifactorial más los efectos epistáticos es el más probable. Otros loci de susceptibilidad fueron cartografiados sobre los cromosomas 2,3, 5, 11, 17 y X.

Aunque la causa de la EM se desconoce todavía, los resultados de los estudios epidemiológicos apoyan su etiología multifactorial, con una influencia de factores ambientales, posiblemente infecciosos que actuarían sobre una susceptibilidad genética, producida probablemente por varios genes independientes <sup>(11, 12,13)</sup>. (Tabla 4)

La EM es más frecuente en Europa, Estados Unidos, Canadá, Australia y Nueva Zelanda, con prevalencias, en general, mayores de 50/100,000 habitantes, y es rara en África, Sudamérica o el Lejano Oriente, con prevalencias menores de 5/100,000. En Estados Unidos de Norteamérica, donde no se han realizado muchos estudios epidemiológicos sobre la EM, las diferencias encontradas en la prevalencia norte-sur son importantes <sup>(14)</sup>. Por el contrario, en Canadá, donde la población se concentra en una latitud similar, la frecuencia de la EM es bastante homogénea.

En España también parece mantenerse este gradiente de prevalencia en relación con la latitud (Asturias 43° de latitud, prevalencia 65/100,000; Málaga 37°, prevalencia 53/100,000; La Palma 28°, prevalencia 42/100,000) <sup>(15)</sup>. Uria <sup>(3)</sup> y colaboradores, encontraron en la población española la presencia del alelo *DR2* como un marcador para el desarrollo de EM después de un episodio de NO, y sugirió como al *DR13 (DR6)* como un alelo protector.

En Europa, la EM es más prevalente en el norte, especialmente en Escandinavia o en el Reino Unido, y disminuye al acercarse al Mediterráneo. Dentro del mismo país también se han encontrado diferencias regionales considerables, como en Noruega, Reino Unido o Suiza. En el Lejano y Medio Oriente las tasas de prevalencia son bajas, incluso en latitudes donde corresponderían zonas de alto riesgo, como ocurre en Japón encontrándose mayor cantidad de *HLA-DPB1* y *DRB*<sup>(57)</sup>.

Estas diferencias geográficas y el gradiente de frecuencia según la latitud se han interpretado inicialmente como un apoyo de la etiología ambiental; pero, por el contrario, otros lo ven como un apoyo de la etiología genética, y argumentan que existen diferencias étnicas que justifican ese gradiente; así, por ejemplo, en Europa y Estados Unidos la frecuencia de la EM reflejaría la descendencia de origen escandinavo de las poblaciones. Aunque las diferencias geográficas se pretendieran justificar por las migraciones de las poblaciones escandinavas, lo que no quedaría claro es si lo que diseminaron esas migraciones y propagó la EM fue un gen o un germen. En conclusión, no parece haber una única razón, sea genética o ambiental, que justifique estas diferencias geográficas, sino que probablemente la explicación sea una combinación de ambas<sup>(16)</sup>.

La EM es mucho más frecuente en poblaciones de raza blanca caucasiana que en las de raza negra u oriental. Dentro de la raza caucasiana existen grupos étnicos mucho más vulnerables, como los escandinavos. A causa de esa mayor vulnerabilidad de la población escandinava se ha elaborado la teoría de que la



distribución geográfica de la EM sería una consecuencia de las expediciones de los vikingos en la Edad Media, que habrían distribuido los genes entre las poblaciones nativas; en el siglo XIX, las emigraciones desde el norte de Europa diseminarían de nuevo esos genes. La resistencia racial a la enfermedad explicaría las bajas frecuencias en ciertas zonas geográficas como África o Asia. También las resistencias étnicas explicarían que ciertos grupos tengan frecuencias mucho menores dentro de zonas con altas prevalencias, como los lapones, esquimales, gitanos, indios americanos, aborígenes australianos o maoríes neozelandeses.

Dentro de las poblaciones de raza negra, la EM es muy rara en África, pero aumenta de frecuencia entre los negros afroamericanos, aunque éstos tienen la mitad de prevalencia que los americanos de raza blanca. La explicación a estas diferencias puede ser tanto por la mezcla genética de los afroamericanos con la raza blanca, como por la influencia de los diferentes factores ambientales a los que se someten al trasladarse a América <sup>(17)</sup>. Las diferencias étnicas no sólo afectan a la frecuencia, sino también a la manifestación clínica de la EM. En asiáticos es mucho más frecuente la neuromielitis óptica de Devic, y en el líquido cefalorraquídeo se detectan con menos frecuencia la elevación de IgG y bandas oligoclonales.

En los estudios epidemiológicos hay unanimidad en que la EM es mucho más frecuente en mujeres, independientemente de la etnia de la población estudiada. De forma global, la proporción mujer/varón es aproximadamente 2/1, aunque difiere según la edad de comienzo; en los casos de inicio en la juventud la proporción en

mujeres es aún mayor, cercana al 3/1, pero en los de comienzo tardío, por encima de 50 años, la proporción de varones es mayor incluso que la de mujeres. No se conoce una explicación convincente para esta mayor frecuencia de la EM en mujeres, como ocurre también en otras enfermedades autoinmunes; se ha especulado que se deba a una interacción entre factores hormonales y la inmunidad, o que tenga relación con la preponderancia de ciertos alelos HLA en la población femenina, como el DR2<sup>(16)</sup>.

**Tabla 4. HLA Y ESCLEROSIS MÚLTIPLE EN DIVERSAS POBLACIONES DEL MUNDO**

<b>POBLACIÓN ESTUDIADA</b>	<b>HLA IDENTIFICADO</b>
<b>MESTIZO-MEXICANOS</b>	HLA-DR6, A3, B27, DR2, DR8, DR7, DR4
<b>JAPÓN</b>	HLA-DR6
<b>EUROPA OCCIDENTAL</b>	HLA-DRB1*1501 HLA-DQA1*0102 HLA-DQB1*0602
<b>ISLAS CANARIAS Y TURQUÍA</b>	HLA-DR4
<b>AFRO-BRASILEÑOS</b>	HLA-DQB1*1501
<b>SUIZA</b>	HLA-A3*0301
<b>AFROAMERICANOS</b>	HLA-DQB1*0602 HLA-DQA1*0102 HLA-DRB1*1501 HLA-DRB1*1503 HLA-DRB1*1101
<b>COLOMBIA</b>	HLA-DRB*1101

#### **4. SÍNDROME CLÍNICAMENTE AISLADO: PREDICCIÓN A ESCLEROSIS MÚLTIPLE.**

En 85% de los pacientes que posteriormente desarrollarán EM, el inicio es con un episodio subagudo o agudo de un **trastorno neurológico asociado con una sola lesión de la sustancia blanca, esta presentación es conocida como Síndrome Clínicamente Aislado (SCA), y engloba manifestación de neuritis óptica, síndrome medular o síndrome de tallo.**<sup>(28)</sup>

Cuando los pacientes se presentan con un SCI, los clínicos se encuentran con muchas preguntas: **¿Es el SCA asociado a un trastorno diferente a esclerosis múltiple? ¿Cuál es la posibilidad que una persona desarrolle esclerosis múltiple? ¿Si se desarrolla la esclerosis múltiple que tanta será la discapacidad? ¿Cómo deberá ser valorado el paciente (IRMN, análisis de LCR u otras pruebas)? ¿Los pacientes deberán ser tratados para la recuperación del SCA o para retrasar el desarrollo de esclerosis múltiple?**

La presencia y número de lesiones en IRMN tiene un efecto sobre el curso del padecimiento; el riesgo de tener un segundo episodio que defina la enfermedad es más alto en aquellos pacientes con IRMN anormal al inicio <sup>(28)</sup>.

En un estudio realizado en el Reino Unido <sup>(29)</sup> acerca de la historia natural de la enfermedad de un grupo de pacientes, el porcentaje de quienes desarrollan EM (incluyendo aquellos con y sin anormalidad en el estudio inicial de IRMN) fue de 43% a 5 años, 59% a 10 años y 68% a 14 años. Los síntomas que se presentaron

al inicio no afectaron la frecuencia de conversión a una EM definida, pero las lesiones en IRMN al inicio fueron fuertemente predictivas del diagnóstico y el número de lesiones se relacionaron con el tiempo de recaída y la discapacidad subsecuente; 43 de los 86 pacientes fueron valorados: análisis de LCR fue analizado al inicio al igual que IRMN de cerebro durante el período de seguimiento. En este grupo, el riesgo estimado a 15 años de EM fue de 40% (95%, IC 32-52%). En 60% de los pacientes, la EM ocurrió dentro de los 3 años. De los factores presentes al inicio, aquellos pacientes que tuvieron signos de inflamación en el LCR (pleocitosis o bandas oligoclonales, o ambos) tuvieron un 49% (38-65%) de riesgo de EM comparado con aquellos quienes no tuvieron ningún dato anormal en LCR (23%). Similarmente, la recurrencia de NO fue asociado con un riesgo alto del desarrollo de EM. En 30 pacientes con neuritis óptica aislada, la IRMN realizada entre los 19-31 años después del inicio mostró lesiones sugerentes de enfermedad desmielinizante en 20 de los pacientes, aún y cuando ningún signo de EM había ocurrido.

#### **4.1. ANATOMÍA PATOLÓGICA**

Existen unos cuantos estudios sobre los cambios patológicos que ocurren en el SCA; la mayoría de ellos son enfocados sobre las formas más agresivas de desmielinización inflamatoria como la esclerosis concéntrica de Baló, enfermedad de Marburg, enfermedad de Schilder y la encefalomiелitis diseminada aguda (EDA). Un estudio de anatomía patológica realizado por Lucchinetti et al <sup>(34)</sup>, mostró heterogeneidad en lesiones activamente

desmielinizadas. Sin embargo todos tuvieron infiltrados inflamatorios de linfocitos T, segregados en cuatro patrones diferentes de acuerdo a la distribución de la pérdida de la mielina, la geografía y extensión de la placa, el patrón de destrucción del oligodendrocito, y depósito de complemento e inmunoglobulinas.

En resumen, las anormalidades patológicas tanto en la sustancia blanca como en la gris en EM, en conjunto con estudios de IRMN es compatible con anormalidades patológicas similares presentes, en un grado mucho menor en pacientes con SCA.

#### **4.2. INMUNOLOGÍA**

Una respuesta anormal de células B (mostrada por bandas oligoclonales de IgG en el LCR) se detecta en cerca de 2/3 de los pacientes con SCA, mejor documentado en pacientes con NO, incrementando el riesgo del desarrollo de EM. Además, las células encontradas en el LCR de pacientes con SCA secretan anticuerpos contra la proteína básica de mielina (PBM) y anticuerpos contra proteínas fosfolípidicas en mayor porcentaje que en casos controles, y el número de células detectadas son asociadas con actividad de la enfermedad <sup>(35)</sup>.

Estudios en pacientes con SCA sugieren que puede existir una activación sistémica de células T reactivas a mielina, las cuales secretan citocinas Th-1 proinflamatorias. Esta activación ha sido asociada con actividad inflamatoria en lesiones que refuerzan con gadolinio en IRMN <sup>(36)</sup>.

Anticuerpos contra la proteína de mielina del oligodendrocito (MOG) y anticuerpos contra la proteína básica de mielina (MBP) fueron medidas en muestras séricas de 103 pacientes <sup>(37)</sup> en

pacientes con SCA, bandas oligoclonales en LCR, y hallazgos positivos en IRMN. Una enfermedad definida como recaída se observó en nueve (23%) de 39 pacientes seronegativos, con un tiempo medio de recaída a 45 meses. Un segundo episodio ocurrió después de un tiempo medio de 7 meses en 21 (95%) de 22 pacientes positivos para ambos anticuerpos y después de una media de 15 meses en 35 (83%) de 42 pacientes positivos para anticuerpos contra MOG. Otro estudio reportó concentraciones séricas altas de anticuerpos contra MOG en pacientes con SCA comparados con controles <sup>(38)</sup>.

Con base a estos estudios, existen candidatos potenciales predictores para el desarrollo de EM; ***hasta el momento no se ha validado ningún marcador inmunológico que vaya a predecir el desarrollo de EM en pacientes con SCA.***

#### **4.3. DIAGNÓSTICO**

La sospecha clínica de desmielinización es alta cuando una persona joven tiene un episodio consistente con daño a los tractos de la sustancia blanca; sin embargo, muchas enfermedades causan episodios similares, por lo que se tiene que hacer el diagnóstico diferencial como SCA en el inicio de EM (Tabla 5). El diagnóstico en pacientes con SCA (EM, otro trastorno neurológico, o solo SCA) es una decisión clínica y debe ser hecha por un neurólogo experimentando en los diagnósticos diferenciales de relevancia.

En la presentación de **Neuritis Óptica**, ***definida como una condición clínica que usualmente se presenta como pérdida***

***unilateral de la visión, en forma subaguda, dolorosa, la cual progresa en unos cuantos días a 2 semanas***, existen muchas causas diferentes de desmielinización inflamatoria, (tabla 6 y 7) <sup>(39)</sup>.

La Neuritis Óptica **(NO)** es el SCA mejor estudiado. Uno de los estudios de seguimiento a largo plazo de pacientes con NO fue hecho en la Universidad de Lund (Suecia) <sup>(30)</sup>, donde 86 pacientes con NO aguda monosintomática fueron reclutados entre 1969 y 1981 y seguidos hasta el diagnóstico de EM. De los 86 pacientes, 33 desarrollaron EM, 3 murieron, y 50 continuaron con NO aislada. En 60% de los pacientes la EM ocurrió a los 3 años.

La Neuritis Óptica Aguda puede ser considerada como un trastorno neurológico individual o puede ser considerada como la manifestación inicial de Esclerosis Múltiple. La Neuritis Óptica es el síntoma inicial en aproximadamente 25% de los pacientes; en la población mexicana con base a un estudio multicéntrico realizado por Velásquez-Quintana en el año 2003, se reportó a la NO en un 56% como manifestación inicial, mientras que un 65% de los pacientes con EM experimentan NO en alguna ocasión durante el curso de la enfermedad. Es claro que muchos pacientes con NO sufren de una enfermedad generalizada del SNC que evolucionará a EM clínicamente definida, mientras que también es claro que otros no evolucionarán a este cuadro <sup>(5)</sup>.

Los datos sobre el pronóstico en SCA y EM no tratados son disponibles de tres pruebas: North American Optic Neuritis Treatment Trial **(ONTT)** <sup>(31)</sup>; Controlled High Risk Subjects Avonex Multiple Sclerosis Prevention Study **(CHAMPS)** <sup>(32)</sup>; y Early



Treatment of Multiple Sclerosis study **(ETOMS)** <sup>(33)</sup>. La probabilidad de un segundo episodio durante el período de estudio fue de 16.7% en ONTT, 38% en CHAMPS, y 45% en ETOMS.

En relación a **mielitis transversa**, ésta incluye distintas definiciones de las cuales la más aceptada la define como una ***paraparesia aguda que se desarrolla en un máximo de 4 semanas, con hallazgos sensitivos bilaterales y disfunción esfinteriana, con un nivel sensitivo segmentario espinal, un curso no progresivo y sin evidencia clínica o por laboratorio de compresión medular espinal*** <sup>(40-42)</sup>. La denominación de mielitis y mielopatía transversa ha sido usada en forma intercambiable en la neurología, sin embargo describen entidades diferentes. La mielopatía transversa aguda, incluye entidades tanto inflamatorias (idiopática, relaciones a enfermedad multisistémica) como no inflamatorias (compresiva y no compresiva). Sin embargo hasta el 16.5% de las mielopatías transversas sobretodo inflamatorias tienen una causa idiopática, y de ésta es donde han partido la mayoría de los criterios sobretodo con el fin de englobarla en alguna entidad (Tabla 8).

**Tabla 5. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE ESCLEROSIS MÚLTIPLE**

<b>Genético</b>	Malformación cerebrovascular, Vasculopatía cerebrotiniana hereditaria, Paraparesia espástica hereditaria, Degeneración espinocerebelosa (Ataxias hereditarias), Enfermedades lisosomales, Enfermedades mitocondriales, Deficiencia nutricional, Acidemia orgánica, Enfermedades peroxisomales, Enfermedad de Wilson.
<b>Infecciosas</b>	Virales (sarampión, herpes, HIV, rubéola) Bacterianas (Brucella y espiroquetas)
<b>Inflamatoria</b>	Enfermedad de Behcet, Enfermedades de la colágena, Miastenia gravis, Neurosarcoidosis
<b>Metabólico</b>	Deficiencia de vitamina B12, deficiencia de ácido fólico, deficiencia de vitamina E
<b>Neoplasias</b>	Linfoma intravascular, Cáncer metastático, Síndromes paraneoplásicos, Neoplasia primaria del SNC
<b>Psiquiátrico</b>	Trastorno conversivo
<b>Estructural</b>	Quistes aracnoideos, Aracnoiditis, Malformación de Arnold Chiari, Herniación discal o espondilosis, <i>Syrinx</i> , Malformación Vascular
<b>Tóxico</b>	Óxido nitroso, Mielinolisis pontina y extrapontina, Leucoencefalopatía postquimioterapia, Mielopatía postradiación, Toxicidad por Cloroquinol, intoxicación por tricloetileno
<b>Vascular</b>	Síndrome antifosfolípidos, CADASIL, Enfermedad Cerebrovascular, Vasculopatía retroclocular de Susac, Migraña, Vasculitis
<b>Misceláneas</b>	Síndrome de Fatiga Crónica, Neuroretinitis, Neuropatía periférica, Plexopatía lumbosacra o braquial, Histiocitosis sistémica
<b>Variantes</b>	Variantes de esclerosis múltiple

<b>Tabla 6. SÍNTOMAS Y SIGNOS TÍPICOS DE NEURITIS ÓPTICA</b>
<p><b><u>SÍNTOMAS TÍPICOS</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dolor periocular y al movimiento ocular</li> <li>• Dolor ocular que precede a los síntomas visuales</li> <li>• Pérdida visual progresiva en unos cuantos días a dos semanas</li> <li>• Fosfenos o fotopsias provocado por el movimiento ocular</li> <li>• Mejoría espontánea en la visión</li> <li>• Efecto Pulfrich (percepción errónea de la trayectoria de los objetos en movimiento)</li> </ul>
<p><b><u>SIGNOS TÍPICOS</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Agudeza visual disminuida</li> <li>• Visión a los colores disminuida</li> <li>• Sensibilidad al contraste disminuida</li> <li>• Defecto campimétrico de cualquier tipo</li> <li>• Defecto pupilar aferente relativo</li> <li>• Papilitis o no (retrobulbar)</li> <li>• Retina periférica y mácula normal</li> <li>• Periflebitis o uveítis retiniana (en algunos casos)</li> </ul>

<b>Tabla 7. SIGNOS Y SÍNTOMAS DE ALARMA O ATÍPICOS EN LA NEURITIS ÓPTICA</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Atrofia óptica en la presentación sin neuritis óptica previa o esclerosis múltiple</li> <li>• Papiledema severa con reacción vítrea</li> <li>• Hemorragia del disco óptico</li> <li>• Pérdida bilateral de la visión</li> <li>• Historia previa de neoplasia</li> <li>• Pacientes africanos o afrocaribeños con visión menor de 6/12 y sin recuperación</li> <li>• Pérdida de la visión sin percepción de luz ni una pronta recuperación</li> <li>• Pérdida no dolorosa de la visión menor de 6/60 sin recuperación</li> <li>• Dolor persistente o severo por más de 2 semanas desde el inicio</li> <li>• Pérdida progresiva de la visión por más de 2 semanas desde el inicio de los síntomas visuales</li> <li>• Ausencia de recuperación en más de 3 semanas después del inicio de los síntomas visuales</li> <li>• Deterioro de la visión después de la suspensión de los corticoesteroides</li> </ul>

**Tabla 8. CRITERIOS PARA MIELITIS TRANSVERSA**

<b>CRITERIOS STÁNDAR PARA MIELITIS TRANSVERSA AGUDA IDIOPÁTICA</b>	<b>CRITERIOS PROPUESTOS PARA MIELITIS TRANSVERSA AGUDA COMPLETA</b>	<b>CRITERIOS PROPUESTOS PARA MIELITIS TRANSVERSAL PARCIAL AGUDA</b>
<p>Disfunción autonómica, motora o sensitiva atribuible a la médula espinal</p> <p>Signos y/o síntomas bilaterales (no necesariamente simétricos), nivel sensitivo claramente definido</p> <p>Exclusión de otras causas incluyendo otras formas de enfermedad desmielinizante (no historia de neuritis óptica, no lesiones cerebrales sugerentes de EM; considerar: pruebas de inmunidad, potenciales evocados, otras pruebas)</p> <p>Inflamación dentro de la médula espinal demostrada por pleocitosis en LCR o índice de IgG elevado reforzamiento con gadolinio</p>	<p>Debilidad simétrica moderada o severa y disfunción autonómica (vesical) atribuible a la médula espinal</p> <p>Nivel sensitivo simétrico Progresión a un nadir entre 4hrs y 21 días</p> <p>Lo mismo</p> <p>Evidencia de inflamación por LCR o IRMN dentro de la médula espinal o puede no estar presente</p>	<p>Disfunción motora y/o sensitiva leve atribuible a la médula espinal, bilateral o unilateral; si el déficit severo se presenta hay asimetría marcada</p> <p>Signos o síntomas sensitivos referibles a un nivel sensitivo o heminivel o lesión en IRMN típica de mielitis Progresión a un nadir entre 4hrs y 21 días</p> <p>Lo mismo</p> <p>Evidencia de inflamación por LCR o IRMN dentro de la médula espinal o puede no estar presente</p>

La IRMN es de investigación crucial en la diferenciación del SCA que compromete tanto el encéfalo, la médula espinal o tallo cerebral y de otras lesiones estructurales. Históricamente, la demostración de diseminación clínica en espacio y tiempo de un proceso desmielinizante inflamatorio ha sido, en la ausencia de otras enfermedades, el estándar de oro para el diagnóstico. Estudios de IRMN han demostrado que en 50-70% de los pacientes con SCA presentan anomalías en la secuencia T2 en la sustancia blanca <sup>(43-45)</sup> mientras que pacientes sin anomalías en IRMN tienen un mejor pronóstico y la mayoría no desarrollará EM clínicamente definida, por lo menos durante el tiempo de seguimiento de los pacientes (por arriba de 14 años).

La síntesis anormal intratecal de IgG, definida como 2 o más bandas oligoclonales (BOG) en el LCR sin las bandas correspondientes en el suero, son encontradas en el 60-70% de los pacientes con SCA y es asociada con un alto riesgo de desarrollar EM.

#### **4.4.CRITERIOS DIAGNÓSTICOS**

Varios criterios han sido propuestos para el uso de IRMN como un método diagnóstico. En 1988, Paty y colaboradores <sup>(46)</sup>, sugirieron la presencia de cuatro o más lesiones, o tres lesiones, de las cuales una es periventricular como diagnóstico de EM. Estos criterios han sido estudiados prospectivamente en SCA, mostrando una alta sensibilidad pero relativamente baja especificidad. Fazekas y colaboradores <sup>(47)</sup>, emplearon los siguientes criterios: una lesión infratentorial, una lesión periventricular, o una lesión de más de 6mm. Estudios retrospectivos de estos criterios en pacientes con

EM establecida han mostrando tanto una alta sensibilidad como especificidad; sin embargo estos criterios son menos útiles en estudios prospectivos o cuando son aplicados a pacientes quienes se presentan con un SCA <sup>(48)</sup>.

En 1997, Barkhof y colaboradores desarrollaron criterios para la valoración por IRMN con el fin de mejorar la predicción desde SCA a EM clínicamente definida <sup>(49)</sup>. Estos fueron basados en un modelo de cuatro criterios: presencia de por lo menos una lesión yuxtacortical, por lo menos una lesión que refuerza con gadolinio, por lo menos una lesión infratentorial, y tres o más lesiones periventriculares. La presencia de por lo menos tres de los cuatro criterios fue mostrada como un predictor más exacto que los criterios de Paty y Fazekas en el desarrollo de EM. Los criterios de Barkhof fueron posteriormente modificados por Tintoré y colegas <sup>(50)</sup>, quienes permitieron nueve lesiones en T2 en lugar de una lesión que refuerza con gadolinio; los criterios modificados fueron también predictivos en pacientes con SCA. (Tabla 9)

Se ha estudiado de forma prospectiva la predicción de desarrollo de Esclerosis Múltiple Clínicamente Definida (EMCD) en los síndromes clínicos aislados, comparando los criterios de Barkhof con el resto de los criterios. Los propuestos por Paty y Fazekas tienen similar valor, mientras que los de Barkhof-Tintoré se han mostrado ligeramente superiores, sobre todo en cuanto a su especificidad <sup>(51)</sup>.

En un estudio con un seguimiento medio de 28 meses, sólo el 7% de los síndromes clínicos aislados que no cumplían en IRMN criterios de Barkhof desarrollaba una EMCD <sup>(50)</sup>. Otro estudio prospectivo ha mostrado que, comparando el diagnóstico de esclerosis múltiple de acuerdo con los nuevos criterios a un año,

respecto al diagnóstico de EMCD a tres años, los nuevos criterios presentan una sensibilidad y una especificidad del 83% <sup>(52)</sup>. Recientemente, intentando afinar aún más, se ha señalado que en los síndromes clínicos aislados de tronco, la especificidad de estos criterios es menor que en otras afectaciones clínicas iniciales <sup>(53)</sup>.

En cuanto a la diseminación radiológica en el tiempo, la aparición de una lesión captante de gadolinio a los tres meses tiene, a los tres años, una especificidad del 95% y una sensibilidad del 58% de desarrollo de EMCD, mientras que una nueva lesión en T2 a los seis meses presenta una especificidad del 92% y una sensibilidad del 74% <sup>(54)</sup>.

Recientemente, un subcomité de la Academia Americana de Neurología ha establecido (con un grado de evidencia de tipo A) que como diseminación en espacio, en un síndrome clínico aislado, tres o más lesiones en RMN predicen en más de un 80% una esclerosis múltiple definida en 7-10 años. Respecto a la diseminación en el tiempo y con el mismo grado de evidencia, nuevas lesiones en T2 o nuevas lesiones captantes de gadolinio predicen una esclerosis múltiple definida <sup>(55)</sup>.

Los criterios de Poser <sup>(56)</sup>, fueron introducidos en 1983 poco después del surgimiento de la RMN, empleando criterios para diseminación en **tiempo y espacio**, utilizando tanto consideraciones clínicas como paraclínicas, clasificándose en: Esclerosis Múltiple Clínicamente Definida, Esclerosis Múltiple apoyada por laboratorio, Esclerosis Múltiple Clínicamente Probable y Esclerosis Múltiple apoyada por laboratorio (Tabla 10).

**Tabla 9. CRITERIOS USADOS PARA ESCLEROSIS MÚLTIPLE BASADO EN IRMN**

<b>Barkhof</b>	<p>Tres de las siguientes deben estar presentes:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Una lesión que refuerza tras gadolinio o 9 lesiones hiperintensas en secuencia T2 (<b>Barkhof-Tintoré</b>)</li> <li>2. Por lo menos una lesión yuxtacortical</li> <li>3. Por lo menos una lesión infratentorial</li> <li>4. Por lo menos tres lesiones periventriculares</li> </ol>
<b>Fazekas</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Por lo menos cuatro lesiones hiperintensas en T2 más una de las siguientes:</li> <li>2. Lesión mayor o igual 6mm (por lo menos una lesión infratentorial o una lesión periventricular)</li> <li>3. Lesión menor de 6mm (por lo menos una lesión infratentorial y una lesión periventricular)</li> </ol>
<b>Paty</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Por lo menos cuatro lesiones hiperintensas en T2 mayor o igual a 3mm, o</li> <li>2. Por lo menos tres lesiones, de las cuales por lo menos una es periventricular y es mayor o igual a 6mm.</li> </ol>



**Tabla 10. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS CLÍNICOS Y  
PARACLÍNICOS DE POSER PARA ESCLEROSIS MÚLTIPLE**

	NÚMERO DE RECAÍDAS	EVIDENCIA CLÍNICA (MÁS DE UNA LESIÓN)	EVIDENCIA PARACLÍNICA (MÁS DE UNA LESIÓN)	LCR ANORMAL
<b>ESCLEROSIS MÚLTIPLE CLÍNICAMENTE DEFINIDA</b>				
I.	2	2		
II.	1	1	1	
<b>ESCLEROSIS MÚLTIPLE DEFINIDA APOYADA POR LABORATORIO</b>				
I.	2	1 <i>o</i>	1	+
II.	1	2		+
III.	1	1 <i>y</i>	1	+
<b>ESCLEROSIS MÚLTIPLE CLÍNICAMENTE PROBABLE</b>				
I.	2	1		
II.	1	2		
III.	1	1 <i>y</i>	1	
<b>ESCLEROSIS MÚLTIPLE APOYADA POR LABORATORIO</b>	2	0	0	+

#### **4.5. VALORACIÓN DEL PRONÓSTICO POR MEDIO DE IRMN DE SCA A CONVERSIÓN A ESCLEROSIS MÚLTIPLE**

Investigar el valor predictivo de la IRMN a largo plazo es crucial, ya que la mayoría de los estudios han sido realizados en seguimientos a corto plazo en relación a SCA y conversión a EM. Existen pocos cambios en la discapacidad en los estudios a corto plazo, lo cual impide la investigación de la relación entre discapacidad y la IRMN. Cuatro estudios han sido publicados (tabla 11), con hallazgos de IRMN de grupos de pacientes con SCA con un intervalo de seguimiento de 5 años. Las poblaciones estudiadas son de neuritis óptica y de otros SCA (tallo cerebral y mielitis) <sup>(28)</sup>.

<b>Tabla 11. ESTUDIOS A LARGO PLAZO DE PACIENTES CON SCA</b>				
<b>ESTUDIO</b>	<b>TIPO SCI</b>	<b>NÚM. PACIENTES</b>	<b>DURACIÓN DEL SEGUIMIENTO (AÑOS)</b>	<b>PTES. CON DESARROLLO DE EMCD (%)</b>
Brex et al. 2002	Mixto	71	14	68
Grupo de Estudio de Neuritis Óptica 2003	Neuritis óptica	388	10	38
Minneboo et al 2004	Mixto	42	8	62
Tintoré et al 2004	Mixto	136	6.5	46

En general, los pacientes con neuritis óptica parecen tener un riesgo mucho menor para conversión a EMCD que pacientes con otro SCA, aún y después de seguimiento a 10 años, probablemente porque la incidencia de lesiones en IRMN son mucho menores para neuritis óptica que para síndromes de tallo o para síndromes

medulares <sup>(58,59)</sup>. En contraste, el índice de conversión es más alto en poblaciones mixtas, pero no se aproxima al 100%, aún y después de un seguimiento a largo plazo, sugiriendo que aún y cuando los eventos desmielinizantes ocurren fuera del nervio óptico, ellos pueden mantenerse en un curso monofásico y que existen datos paraclínicos mayores para predecir la diseminación en espacio. Cuando la IRMN no muestra signos de anormalidad, la conversión a EMCD es poco probable pero posible; esto podría ser explicado porque el SCA puede ser el primer episodio de desmielinización.

#### **4.6.PROCESO DE RECUPERACIÓN DEL SCA**

La función en la unidad del complejo *axón-oligodendrocito*<sup>(60)</sup> puede ser parte de la explicación del inicio de los síntomas y la recuperación. Además, dada la capacidad de la plasticidad del SNC y adaptación funcional, la recuperación clínica puede no resultar de la reparación estructural dentro de la lesión primaria sola. Con la mielinización intacta y los axones preservados, el mecanismo de recuperación envuelve el retiro de mediadores inflamatorios y la recuperación del déficit funcional. La exposición más prolongada a mediadores inflamatorios, altera ambas estructuras y por tanto produce desmielinización persistente y daño axonal. La recuperación puede ocurrir a través de tres mecanismos <sup>(61)</sup>:

1. Remielinización,
2. Desarrollo de conducción continua a través de canales de sodio que se desarrollan a lo largo del segmento desmielinizado y,
3. Plasticidad cortical.

En pacientes con NO, la recuperación es relacionada a los hallazgos en IRMN, tanto por la localización y extensión de la anomalía. Lesiones grandes o largas (trayecto del nervio óptico) localizadas en el canal óptico han sido asociadas con una pobre recuperación visual.

La IRMN con gadolinio parece ser más sensible en la detección de NO aguda; sin embargo, lesiones en el canal o sobre segmentos más largos del nervio óptico fueron predictivas de una pobre visión al inicio y por tanto no fueron predictivos de buena recuperación.

#### **4.7. TRATAMIENTO DEL SCA**

Muchos pacientes con SCA leve se recuperarán espontáneamente sin la necesidad de tratamiento específico. Los corticoesteroides son usados cuando los síntomas son funcionalmente incapacitantes o cuando el paciente no mejora espontáneamente. El SCA que más ha sido estudiado en pruebas control-aleatorizadas es la neuritis óptica. El estudio ONTT (Optic Neuritis Treatment Trial, por sus siglas en inglés) <sup>(31)</sup>, mostró que el tratamiento con un curso de 3 días de metilprednisolona IV y después 11 días de prednisona oral fue asociado con una recuperación más rápida de la visión comparado con placebo.

Después de 1 año, la visión no fue diferente entre el grupo con tratamiento activo y el placebo <sup>(62)</sup>. Un estudio doble ciego, prueba placebo controlado de inmunoglobulina intravenosa en 68 pacientes con NO aguda no mostró ningún efecto del tratamiento sobre la visión durante un seguimiento a 6 meses <sup>(63)</sup>. El estudio ONTT no valoró si el tratamiento retardaba la conversión a EM, pacientes tratados con metilprednisolona IV y prednisona oral tuvieron un riesgo más bajo de desarrollar EMCD sobre los siguientes 2 años que los pacientes placebo (9% vs. 17%).

Dos estudios, doble ciego, placebo-controlado de IFN beta-1a en pacientes con SCA y una IRMN anormal encontraron una asociación entre el tratamiento con IFN beta-1a y un retraso en el desarrollo de EMCD <sup>(32,33)</sup>. En el estudio CHAMPS (Controlled High Risk Subjects Avonex MS Prevention Study, por sus siglas en inglés) <sup>(64)</sup>, el desarrollo de EMCD fue más común en pacientes con lesiones que reforzaron gadolinio al inicio del padecimiento; el efecto del tratamiento fue también más largo en este subgrupo de pacientes. El seguimiento en el ETOMS <sup>(65)</sup> (Early Treatment of Multiple Sclerosis, por sus siglas en inglés) y del CHAMPS no fue lo suficientemente largo como para valorar si el tratamiento retardó el desarrollo de incapacidad irreversible. Sin embargo, en el estudio ETOMS, una dosis baja, semanalmente de IFN beta-1a (avonex) redujo la pérdida tisular a 2 años en cerca del 30%.

Una prueba con acetato de glatiramer está también en progreso en pacientes con SCA. Inmunoglobulina intravenosa ha sido estudiada en pruebas placebo-controladas en 91 pacientes que se presentaron como un primer episodio de desmielinización

sospechada; después de 1 año de tratamiento activo, los pacientes fueron menos probables a desarrollar EMCD, sin embargo el tamaño de la muestra y el corto seguimiento limitaron la interpretación de este estudio <sup>(61)</sup>.

Existen evidencias de que los pacientes con SCA y una IRMN anormal se encuentran en probabilidad de desarrollar EMCD, y que el IFN beta retarda el desarrollo de la enfermedad, sin embargo el efecto a largo plazo es desconocido. Muchos pacientes con un SCA y lesiones en IRMN desarrollan EM pero con un curso benigno, con poco o ninguna discapacidad por los siguientes 10 a 14 años <sup>(58)</sup>. Además, no todos estos pacientes tendrán recaídas. Estudios de la historia natural del SCA han mostrado que muchos pacientes experimentan un curso benigno a largo plazo de EM, especialmente si estuvieron libres de discapacidad 5 años después del inicio del SCA <sup>(66)</sup>.

*El seguimiento con mayor ventaja u oportunidad de tratamiento es desconocido. Se ha cuestionado si estos pacientes debe realizárseles estudios de IRMN en forma frecuente, y si estos muestran nuevas lesiones, debe ofrecérseles tratamiento modificadores de la enfermedad. Estudios de seguimiento a largo plazo son necesarios para dirigir en forma adecuada esta pregunta. Si el tratamiento después de un primer ataque tiene mucho mayor efecto que el tratamiento tardío hasta que ocurre un segundo episodio, es desconocido. Los criterios tradicionales para el tratamiento en muchos países es un segundo episodio <sup>(61)</sup>. (Tabla 12).*

**Tabla 12. RAZONES A FAVOR Y EN CONTRA DEL USO DE MEDICAMENTOS MODIFICADORES DE LA ENFERMEDAD EN PACIENTES CON SCA**

<b>A FAVOR</b>	<b>EN CONTRA</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• SCA severo con discapacidad persistente</li> <li>• Criterios por IRMN para EM (diseminación en tiempo y espacio)</li> <li>• Retardar el tiempo de la siguiente recaída</li> <li>• Tratamiento oportuno ofrece una mejor oportunidad de beneficio a largo plazo.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SCA leve con recuperación</li> <li>• IRMN normal o pocas lesiones</li> <li>• No se conoce si la incapacidad es prevenida a largo plazo</li> <li>• Tratamiento oportuno deberá incluir a pacientes que a pesar de éste han tenido un curso benigno a largo plazo</li> </ul>

## **JUSTIFICACIÓN**

La Esclerosis Múltiple sigue siendo una enfermedad incapacitante en todo el mundo, hasta el momento no existe un marcador bioquímico exacto que vaya a predecir sobretodo el tratamiento a largo plazo y la incapacidad en los pacientes que debutan con un SCA.

La relación existente entre SCA y EM ha sido claramente especificada y los avances diagnósticos ahora proveen una predicción confiable del riesgo de EM.

Hasta la fecha no se han realizado en población mexicana estudios que muestren alguna correlación entre Síndrome Clínicamente Aislado y el desarrollo de Esclerosis Múltiple con base a la tipificación molecular del *HLA* de estos pacientes comparado con casos históricos de pacientes Mestizo-Mexicanos con Esclerosis Múltiple Clínicamente Definida.



## **HIPÓTESIS**

Se ha sugerido que existe asociación entre el Síndrome Clínicamente Aislado (SCA) con los alelos DR8, DR7 y DR4 del sistema HLA en pacientes mestizos mexicanos, comparados con pacientes con Esclerosis Múltiple Clínicamente Definida (EMCD).

La detección exacta de los pacientes en estadios tempranos de la esclerosis múltiple, conlleva a alto riesgo para la conversión a Esclerosis Múltiple Clínicamente Definida, esto es crucial cuando nuevos tratamientos están emergiendo ayudando a prevenir o por lo menos postponer el desarrollo futuro de EMCD.

El encontrar la presencia de alelos HLA en pacientes mestizo-mexicanos con SCA que son compatibles con HLA de pacientes con EMCD podría ayudar a prevenir o incluso instaurar tratamiento temprano con el fin de evitar la discapacidad permanente que conlleva la enfermedad hasta en el 90% de los casos.

## **OBJETIVOS**

### **GENERAL:**

1. Determinar el riesgo de desarrollar EM en pacientes con SCA que tengan los alelos DR15, DR8, DR7 y DR4 en pacientes mestizos mexicanos.
2. Determinar si los alelos DR15, R7 y DR4 en pacientes mestizos mexicanos con SCA influyen o predicen el desarrollo de Esclerosis múltiple.

### **ESPECÍFICO:**

1. Identificar el SCA más frecuente entre la población estudiada.
2. Determinar si existe asociación entre los tipos y/o subtipos de alelos de los pacientes con Síndrome Clínicamente Aislado y casos históricos de pacientes mexicanos con Esclerosis Múltiple.
3. Identificar otros factores predisponentes ya conocidos para el desarrollo de EMCD (presencia de bandas oligoclonales en LCR, lesiones concluyentes de EM por IRMN).

## **CRITERIOS DE INCLUSIÓN:**

- A) Diagnóstico de neuritis óptica aguda unilateral con síntomas visuales por más de 48hrs basado en examen clínico (agudeza visual, campimetría, colorimetría, así como funduscopía).
  
- B) Sin existencia de más lesiones desmielinizantes basadas en los criterios de *Barkhof-Tintoré* por IRMN (por lo menos 9 lesiones hiperintensas en IRMN secuencia T2; o una lesión que refuerza con gadolinio, por lo menos una lesión infratentorial, por lo menos una lesión yuxtacortical y por lo menos tres lesiones periventriculares).
  
- C) Sin evidencia de Esclerosis Múltiple Clínicamente definida o una enfermedad sistémica con cualquier repercusión oftalmológica.
  
- D) Desarrollo de disfunción sensitiva, motora o autonómica atribuible a la médula espinal.
  
- E) Inflamación dentro de la médula espinal demostrada por pleocitosis en LCR o IgG elevada o reforzamiento con gadolinio.

## **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:**

- A) Pacientes de otra nacionalidad y que no tengan descendencia de mestizos.
  
- B) Antecedente de neuritis óptica en el ojo afectado o documentarse otra enfermedad con afección ocular multisistémica o monofásica (infeccioso, traumático, neoplásico, vascular).
  
- C) Se excluyen otros procesos medulares (historia previa de radiación, déficit clínico con distribución arterial, lesiones compresivas, evidencia clínica o sexológica de enfermedad del tejido conectivo, mielitis infecciosa, mielitis sugerente de esclerosis múltiple).
  
- D) Se excluyen otros procesos con afección a tallo cerebral (isquémicos, infecciosos, neoplásicos).

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

Se incluyeron un total de 19 pacientes, 9 hombres y 10 mujeres en un período de 1 año dentro del Servicio de Neurología del Hospital General de México, O.D. Este es un estudio de casos y controles, definido como casos aquellos que al momento de su ingreso presentaban datos clínicos de Síndrome Clínicamente Aislado de acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión; como pacientes control aquellos mestizo-mexicanos sanos no relacionados pareados por etnicidad.

### **Extracción de DNA.**

Se aisló DNA genómico a partir de sangre venosa periférica mediante la técnica de expulsión salina modificada, precipitado con etanol y resuspendido en agua destilada estéril a una concentración final de 0.1-1.0 ug/ul.

### **Tipificación de HLA.**

Se realizó la tipificación de HLA-DRB1 genérico mediante reacción en cadena de polimerasa con oligonucleótidos específicos de secuencia (PCR-SSO) (Amplicor, Hoffmann La Roche, Basel, Switzerland). La tipificación de HLA de alta resolución se realizó mediante hibridación del DNA amplificado con PCR-SSP. La información acerca de la secuencia de HLA-DRB1 se obtuvo del 12<sup>o</sup>. Taller Internacional de Histocompatibilidad.

### **Análisis Estadístico.**

Se compararon las frecuencias génicas mediante tablas de contingencia de 2x2 y prueba de chi cuadrada. Se calculó razón de momios para la enfermedad en los portadores de alelos específicos.

Las comparaciones de frecuencias alélicas entre los subgrupos se realizaron utilizando el paquete estadístico EPIINFO statistical package (Version 5.0; USD incorporated 1990, Stone Mountain, Georgia). Todos los valores de p fueron corregidos por la prueba de Yates para múltiples comparaciones. Se consideró como estadísticamente significativo al valor de  $p < 0.05$ .

## **RESULTADOS**

Se incluyeron 19 pacientes con diagnóstico de Síndrome Clínicamente Aislado (Neuritis Óptica, Mielitis, Síndrome de Tallo), 10 de los cuales fueron del sexo femenino y 9 del sexo masculino, atendidos durante un año en el servicio de Neurología del Hospital General de México (Tabla 1, Gráfico 1).

De los 19 pacientes 10 presentaron neuritis óptica, 7 pacientes con mielitis y 2 con Síndrome de Tallo.

La edad promedio en el grupo de pacientes fue de  $29 \pm 9$  años, con un rango de 17 a 52 años.

**Tabla 1. Características generales de pacientes con SCA.**

<b>SEXO</b>	<b>EDAD años</b>	<b>ORIGINARIO</b>	<b>SÍNDROME NEUROLÓGICO</b>
MASCULINO	30	EDO. VERACRUZ	NEURITIS ÓPTICA
MASCULINO	20	EDO. OAXACA	NEURITIS ÓPTICA
MASCULINO	33	DISTRITO FEDERAL	NEURITIS ÓPTICA
FEMENINO	35	EDO. MÉXICO	NEURITIS ÓPTICA
MASCULINO	19	EDO. MÉXICO	SX. DE TALLO
FEMENINO	24	DISTRITO FEDERAL	MIELITIS
FEMENINO	34	DISTRITO FEDERAL	MIELITIS
FEMENINO	17	EDO. MÉXICO	MIELITIS
FEMENINO	19	DISTRITO FEDERAL	NEURITIS ÓPTICA
FEMENINO	52	EDO. MÉXICO	NEURITIS ÓPTICA
FEMENINO	45	EDO. GUANAJUATO	NEURITIS ÓPTICA
FEMENINO	18	DISTRITO FEDERAL	SX. DE TALLO
FEMENINO	24	DISTRITO FEDERAL	MIELITIS
MASCULINO	25	DISTRITO FEDERAL	MIELITIS
MASCULINO	38	DISTRITO FEDERAL	MIELITIS
FEMENINO	21	DISTRITO FEDERAL	NEURITIS ÓPTICA
MASCULINO	36	HIDALGO	MIELITIS
MASCULINO	32	EDO. DE MÉXICO	NEURITIS ÓPTICA
MASCULINO	30	EDO. DE MÉXICO	NEURITIS ÓPTICA



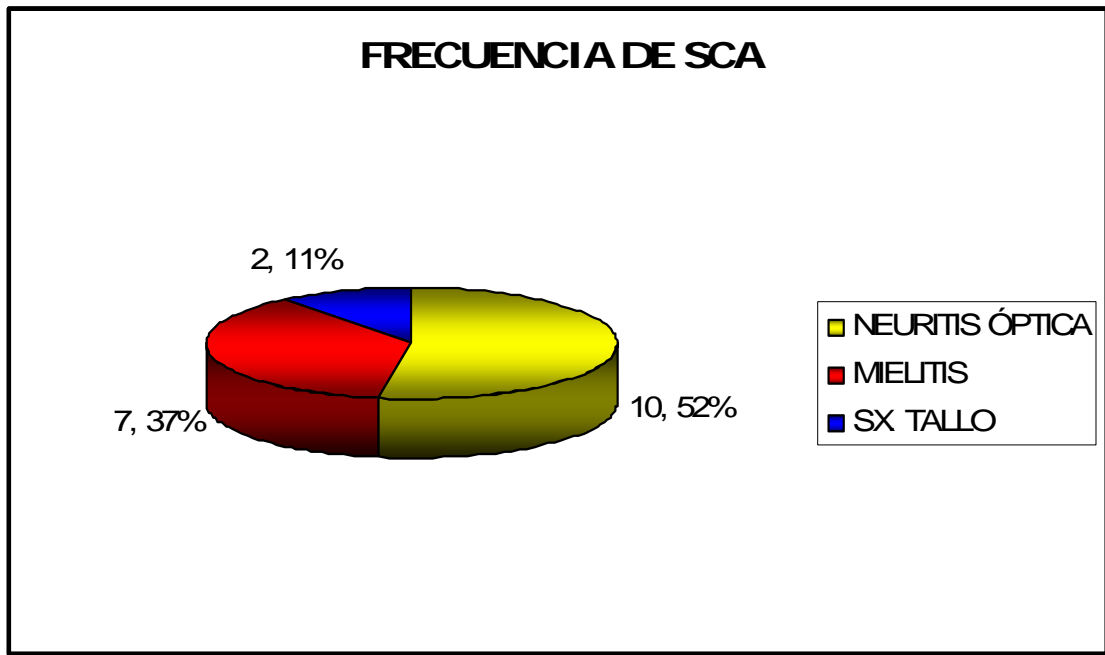


Gráfico 1. Frecuencia de SCA en pacientes mestizo-mexicanos.

En la tabla 2 se muestran los resultados de los alelos de HLA-DRB1 en el grupo de pacientes con SCA en relación al tipo de presentación.

De los pacientes con el alelo HLA-DRB1\*04, 8 presentaron neuritis óptica y sólo dos pacientes tuvieron el alelo HLA-DRB1\*15.

De los 7 pacientes que presentaron mielitis los alelos más frecuentes fueron el HLA-DRB1\*08 Y HLA-DRB1\*15.

**TABLA 2. Alelos de HLA-DRB1 en el grupo de pacientes con SCA.**

<b>SÍNDROME NEUROLÓGICO</b>	<b>ALELOS HLA</b>
Neuritis Óptica	DR15, DR4
Neuritis Óptica	DR4, DR4
Neuritis Óptica	DR15, DR3
Neuritis Óptica	DR4, DR4
Neuritis Óptica	DR8, DR4
Neuritis Óptica	DR8, DR4
Neuritis Óptica	DR15, DR4
Neuritis Óptica	DR15, DR14
Neuritis Óptica	DR11, DR14
Mielitis	DR3, DR11
Mielitis	DR14, DR1
Mielitis	DR15, DR8
Mielitis	DR8, DR15
Mielitis	DR15, DR11
Mielitis	DR1, DR8
Sx. Tallo	DR8, DR14
Sx. Tallo	DR7, DR4

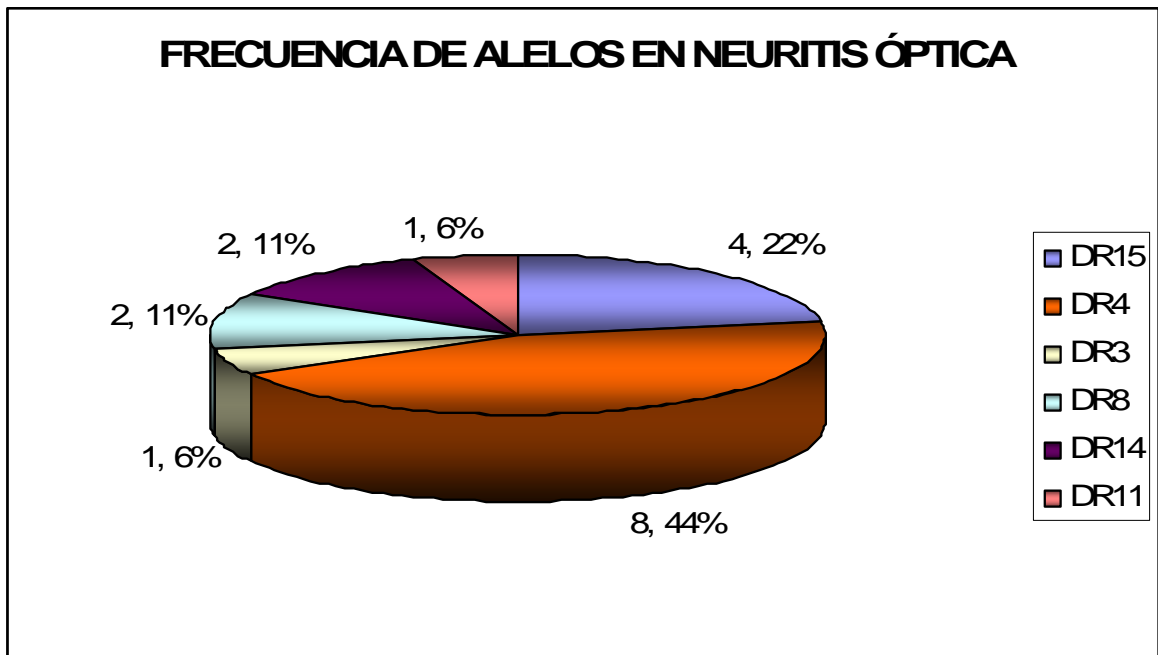


Gráfico 2. Alelos encontrados en pacientes con Neuritis Óptica.

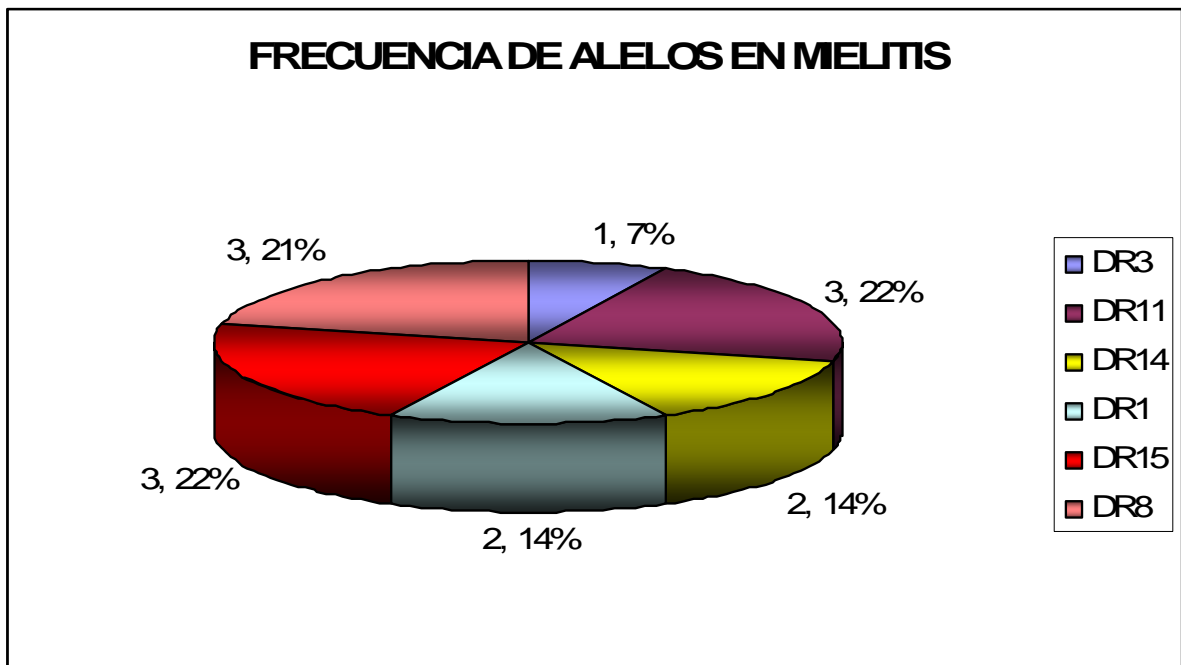
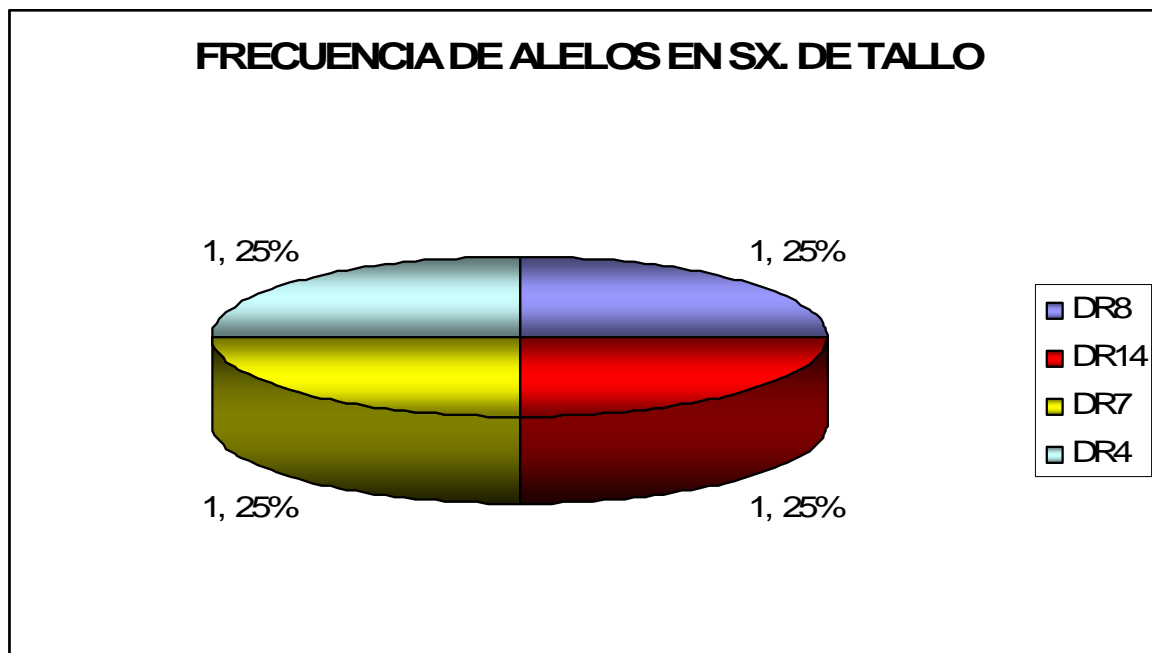


Gráfico 3. Alelos encontrados en pacientes con Mielitis.



**Gráfico 4. Alelos encontrados en pacientes con Síndrome de Tallo.**

En la tabla 3 se muestran los resultados del HLA-DRB1 de los pacientes mestizos mexicanos quienes fueron clasificados como SCA, comparados con el HLA-DRB1 de un grupo control pareado por etnicidad. Los resultados del HLA para los controles (Tabla 4) se obtuvieron en un estudio separado con la misma técnica<sup>67</sup> que fue aplicada en el presente estudio en el grupo de pacientes.

El alelo más frecuente en el grupo de pacientes con SCA fue el HLA-DRB1\*04 (fg .263) comparado con el grupo control (fg .237), aunque esta diferencia no es estadísticamente significativa.

La frecuencia génica del alelo HLA-DRB1\*08 en el grupo de pacientes fue de .210 comparado con el grupo control .165, (RM 1.33 IC .51 -3.38  $p = .51$ ), aunque esta diferencia no es estadísticamente significativa.

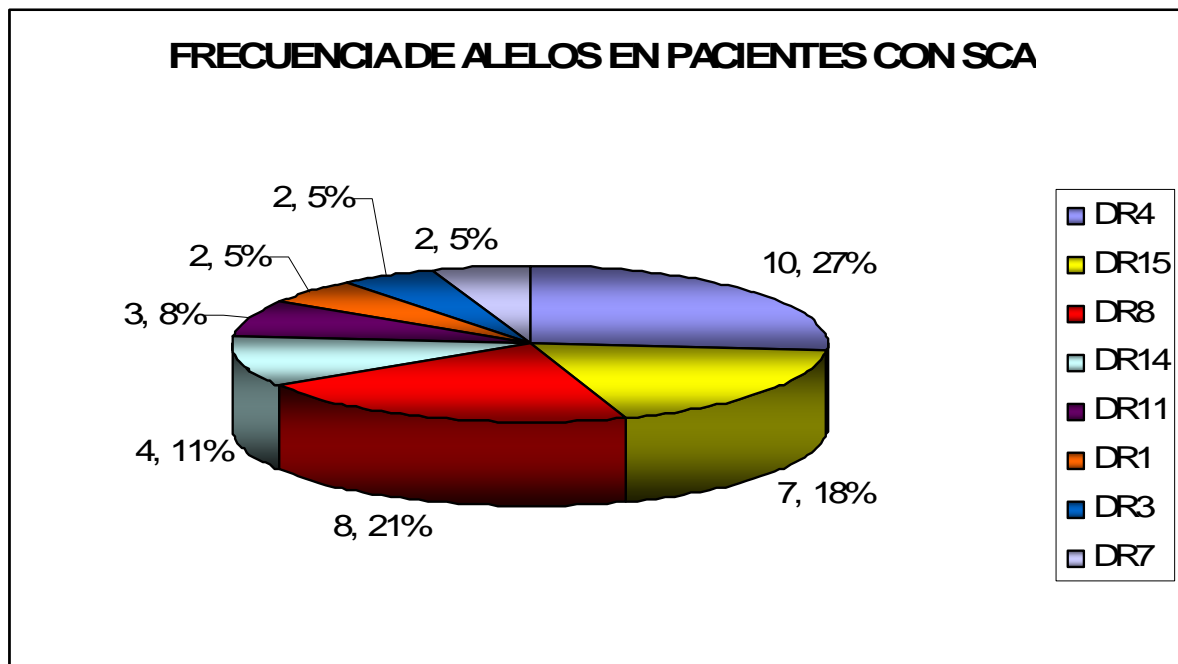
El único alelo que mostró una diferencia estadísticamente significativa es el alelo HLA-DRB1\*15 (fg .184) comparado con el grupo control (fg .090) RM 3.21 IC 1.06-9.54  $p = .03$ .

Se observa asimismo una disminución en la frecuencia génica del alelo HLA-DRB1\*07 en el grupo de pacientes comparado con el grupo control (fg .052 vs. .111, RM .44 IC 0.07-2.09  $p = 0.38$ ) aunque esta diferencia no es estadísticamente significativa.

**Tabla 3. Frecuencia génica de alelos de HLA-DRB1 en pacientes Mestizo-Mexicanos con SCA comparado con Controles sanos.**

HLA-DR	Pacientes con SCA		Controles		RM (95% IC	P
	(N=38) (n= 19)	fg	(N= 198) (n= 99)	fg		
DR4	10	.263	47	.237	NS	NS
DR15	7	.184	13	.090	3.21 (1.06-9.54)	0.03
DR8	8	.210	33	.165	1.33 (0.51-3.38)	0.51
DR14	4	.105	21	.105	NS	NS
DR11	3	.078	20	.100	NS	NS
DR1	2	.052	10	.050	NS	NS
DR3	2	.052	11	.055	NS	NS
DR7	2	.052	22	.111	0.44 (0.07-2.09)	0.38

SCA: Síndrome Clínicamente Aislado, RM razón de momios, IC intervalo de confianza.



**Gráfico 5. Alelos en pacientes mestizo-mexicanos con SCA.**

**Tabla 4. Distribución de las frecuencias de los alelos HLA-DRB1 en controles mexicanos mestizos.**

Especificidad subtipo DRB1	Número (%) de alelos (n=99)	Fg
*04	47 (23.7)	
*0407	21 (10.6)	0.106
*0404	9 (4.5)	0.045
*0403	4 (2)	0.020
*0411	3 (1.5)	0.015
*0402	2 (1)	0.010
*0405	2 (1)	0.010
*0410	2 (1)	0.010
*0401	1 (0.5)	0.005
*0406	1 (0.5)	0.005
*0408	1 (0.5)	0.005
*0409	1 (1)	0.010
*08	33 (16.5)	
*0802	30 (15)	0.150
*0804	3 (1.5)	0.015
*07	22 (11.1)	
*0701	22 (11.1)	0.111
*14	21 (10.9)	
*1402	7 (3.5)	0.035
*1401	6 (3)	0.030
*1406	3 (1.5)	0.015
*1407	3 (1.5)	0.015
*1403	2 (1)	0.010
*11	20 (10)	
*1101	12 (6)	0.060
*1104	4 (2)	0.020
*1102	3 (1.5)	0.015
*1103	1 (0.5)	0.005
*15	13 (6.5)	
*1501	9 (4.5)	0.045
*1502	3 (1.5)	0.015
*1503	1 (0.5)	0.005

**Tabla 14 (continuación). Distribución de las frecuencias de los alelos HLA-DRB1 en controles mexicanos mestizos.**

---

*03	11 (5.5)	
*03011	9 (4.5)	0.045
*0302	1 (0.5)	0.005
*0303	1 (0.5)	0.005
*01	10 (5)	
*0101	7 (3.5)	0.035
*0103	3 (1.5)	0.015
*13	10 (5)	
*1301	4 (2)	0.020
*1302	4 (2)	0.020
*1305	2 (1)	0.010
*16	5 (2.5)	
*1602	3 (1.5)	0.015
*1601	2 (1)	0.010
*09	3 (1.5)	
*0901	3 (1.5)	0.015
*12	2 (1)	
*1201	2 (1)	0.010
*10	1 (0.5)	
*1001	1 (0.5)	0.005

---



## **DISCUSIÓN**

Los factores de riesgo genético que predisponen al desarrollo de esclerosis múltiple son incompletamente entendidos. De los factores de riesgo potencial identificados a la fecha, la neuritis óptica ha sido la más frecuentemente asociada con el desarrollo futuro de esclerosis múltiple.

En este estudio de casos y controles, donde se incluyeron 19 pacientes con Síndrome Clínicamente Aislado, se observó como presentación más frecuente neuritis óptica, seguido de mielitis transversa y por último en menor frecuencia, síndrome de tallo, comparado con estudios previos<sup>5</sup>, la neuritis óptica se presenta en un 56% como manifestación inicial, mientras que un 65% de los pacientes con esclerosis múltiple la experimentarán en alguna ocasión durante el curso de la enfermedad.

El alelo HLA-DRB1\*04 fue el más frecuente en los Síndrome Clínicamente Aislado (frecuencia génica .263), sin embargo al compararlo con el grupo control la diferencia no fue significativa desde el punto de vista estadístico debido a la alta incidencia en la población mexicana.

Por otro lado, el alelo HLA-DRB1\*15 mostró un riesgo relativo estadísticamente significativo (frecuencia génica .184, *RM* 3.21 *IC*: 1.06-9.54;  $p= 0.03$ ) que si bien pudiera corresponder a un subgrupo que posteriormente desarrollará esclerosis múltiple, sugiriendo que diferentes clases de HLA a los previamente reportados en mestizo-mexicanos con esclerosis múltiple clínicamente definida tienen diferentes papeles en la susceptibilidad para esclerosis múltiple, confirmando la heterogeneidad de la enfermedad como un concepto emergente en esclerosis múltiple.

Se observó reducción importante de la frecuencia del HLA-DRB1\*07 y \*08 que comparado con estudios en población mexicana con esclerosis múltiple clínicamente definida estos han sido los alelos más frecuentemente aislados, sin embargo, el tamaño de la muestra estudiada es relativamente pequeño y posteriores estudios son necesarios para dirigir con mayor certeza y concluir la alta susceptibilidad para el desarrollo en población mexicana a esclerosis múltiple.

## **CONCLUSIONES**

Los genes clase II del MHC caracterizan un subgrupo de pacientes con síndrome clínicamente aislado HLA-DRB1\*15 positivos que tienen riesgo de desarrollar un cuadro pleno de esclerosis múltiple.

A la fecha, la influencia genética más consistentemente observada para esclerosis múltiple se origina de un gen o genes ligados al Complejo Principal de Histocompatibilidad en el cromosoma 6p21 y asociados con haplotipos de DR2 <sup>(68)</sup>.

Los datos de este estudio, aunque fue una muestra de pacientes reducida, se correlacionan con los datos de otros investigadores, sugiriendo la existencia de bases genéticas comunes como manifestación temprana para el desarrollo de esclerosis múltiple.

Como se ha mencionado, no existe un marcador inmunológico 100% específico que pueda predecir el desarrollo futuro de esclerosis múltiple en pacientes cuya manifestación inicial es Síndrome Clínicamente Aislado, considerándose como mejor

predictor el seguimiento de los pacientes, y obviamente, entre más tiempo se de el seguimiento mayor es el riesgo de diagnosticar esclerosis múltiple clínicamente definida.

El seguimiento con mayor ventaja u oportunidad de tratamiento es desconocido. Se ha cuestionado si estos pacientes debe realizárseles estudios de IRMN en forma frecuente, y si estos muestran nuevas lesiones, deba ofrecérseles tratamiento modificadores de la enfermedad. Estudios de seguimiento a largo plazo son necesarios para dirigir en forma adecuada esta pregunta. Si el tratamiento después de un primer ataque tiene mucho mayor efecto que el tratamiento tardío hasta que ocurre un segundo episodio, es desconocido.

El índice de conversión de Síndrome Clínicamente Aislado a esclerosis múltiple es más alto en poblaciones mixtas, pero no se aproxima al 100%, aún y después de un seguimiento a largo plazo, sugiriendo que aún y cuando los eventos desmielinizantes ocurren fuera del nervio óptico, ellos pueden mantenerse en un curso monofásico y que existen datos paraclínicos mayores para predecir la diseminación en espacio.

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. Kelly MA, Cavan DA, Penny MA, Mijovic CH, Jenkins D, Morrissey S et al. The influence of HLA-DR and –DQ alleles on progression to multiple sclerosis following a clinically isolated syndrome. *Hum Immunol* 1993; 37:185-91.
2. Alvarado BC, Zuñiga RJ, Ruíz MJ, Estañol B, Granados J, Llorente L. HLA class II genotypes in Mexican Mestizos with familial and nonfamilial multiple sclerosis. *Neurology* 2000; 55:1897-1900.
3. Uría DF. HLA y esclerosis múltiple. Estudios en la población española. *Rev Neurol* 2000; 31(11):1066-1070.
4. Oksenberg JR, Hauser SL. New insights into the immunogenetics of multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol* 1997; 10:181-5.
5. Velásquez QM, Macías MA, Rivera VO, Lozano ZJ. Esclerosis múltiple en México: un estudio multicéntrico. *Rev Neurol* 2003; 36(11):1019-1022.
6. Maza M, García J, Bernal J, Fuentes M. Revisión de la epidemiología de la esclerosis múltiple en México. *Rev Neurol* 2000; 31(5):494-495.
7. González O, Sotelo J. Is the frequency of multiple sclerosis increasing in Mexico? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995; 59:528-530.
8. Corona T, Rodríguez JL, Otero E, Staff L. Multiple sclerosis in Mexico. Hospital cases at the National Institute of Neurology. *Neurología* 1996.
9. Rendón RM, Rudick RA. Multiple sclerosis and related conditions. In Joynt RJ, ed. *Clinical Neurology*. Vol. 3. Philadelphia: JB Lippincott Company: 1993.

10. Olerup O, Hillert J. HLA class II-associated susceptibility in multiple sclerosis: a critical evaluation. *Tissue Antigens* 1991; 38: 1-15.
11. Willer CJ, Ebers GC. Susceptibility to multiple sclerosis: interplay between genes and environment. *Curr Opin Neurol* 2000; 13:241-47.
12. Chataway J, Feakes R, Corradu F, Gray J, Deans J, Fraser M, et al. The genetics of multiple sclerosis: principles, background and updated results of the United Kingdom systematic genome screen. *Brain* 1998; 121:1869-87.
13. Hogancamp WE, Rodríguez M, Weinshenker BG. The epidemiology of multiple sclerosis. *Mayo Clin Proc* 1997; 72:871-78.
14. Hernán MA, Olek MJ, Ascherio A. Geographic variation of MS incidence in two prospective studies of US women. *Neurology* 1999; 53:1711-18.
15. Matías-Guiu J, Fernández O. Epidemiología de la esclerosis múltiple en España. Barcelona-Philadelphia: Prous Science; 2001.
16. Uría DF. Epidemiología genética de la esclerosis múltiple. *Rev Neurol* 2002; 35(10):979-984.
17. Ebers GC, Sadovnick AD. The role of genetic factors in multiple sclerosis susceptibility. *J Neuroimmunol* 1994; 54:1-17.
18. Forbers SA, Trowsdale J. The MHC quarterly report. *Immunogenetics* 1999; 50:152-9.
19. Mackay I, Rosen FS. The HLA System. *N Engl J Med* 2000;343(10)
20. Falk K, Rötzschke O, Stevanovic S, Jung G, Rammensee HG. Allele-specific motifs revealed by sequencing of self peptides eluted from MHC molecules. *Nature* 1991; 351:290-6.

21. Sebzda E, Mariathasan S, Ohteki T, Jones R, Bachmann MF, Ohashi PS. Selection of the T cell repertoire. *Annu Rev Immunol* 1999; 17:829-74.
22. Viola A, Lanzavecchia A. T cell activation determined by T cell receptor number and unable thresholds. *Science* 1996; 273:104-6.
23. Mackay I, Rosen FS. The HLA System. *N Engl J Med* 2000; 343(11).
24. Raghavan M. Immunodeficiency due to defective antigen processing: the molecular basis for type 1 bare lymphocyte syndrome. *J Clin Invest* 1999; 103:595-6.
25. Furukawa H, Murata S, Yabe T, et al. Slyce acceptor site mutation of the transporter associated with antigen processing 1 gene in human bare lymphocyte syndrome. *J Clin Invest* 1999; 103:755-8.
26. de la Salle H, Zimmer J, Fricker D, et al. HLA class I deficiencies due to mutations in subunit 1 of the peptide transporter TAP1. *J Clin Invest* 1999; 103:9-13.
27. Thorsby E. Invited anniversary review: HLA associated diseases. *Hum Immunol* 1997; 53:1-11.
28. Miller D, Barkhof F, Montalban X, Thompson A, Filippi M. Clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis, part I: natural history, pathogenesis, diagnosis, and prognosis. *Lancet Neurol* 2005; 4:281-288.
29. Brex PA, Ciccarelli O, O'Riordan JI, et al. A longitudinal study of abnormalities on MRI and disability from multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2002; 346:158-64.

30. Nilsson P, Larsson EM, Maly SP, Perfekt R, Sandberg WM. Predicting the outcome of optic neuritis-evaluation of risk factors after 30 years of follow up. *J Neurol* (in press).
31. Beck RW, Creary PA, Trobe JD, et al. The effect of corticosteroids for acute optic neuritis on the subsequent development of multiple sclerosis. *N Engl J Med* 1993; 329:1764-69.
32. Jacobs L, Beck R, Simon J, et al. Intramuscular interferon beta-1a therapy initiated during the first demyelinating event in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2000; 343:898-904.
33. Comi G, Filippi M, Barkhof F, et al. Effect of early interferon treatment on conversion to definite multiple sclerosis. *Lancet* 2001; 357; 1576-82.
34. Lucchinetti C, Bruck W, Parisi J, Scheithauer B, Rodriguez M, Lassmann H. Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: Implications for the pathogenesis of demyelination. *Ann Neurol* 2000; 47:707-17.
35. Sellebjerg F, Jensen CV, Christiansen M. Intrathecal IgG synthesis and autoantibody secreting cells in multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* 2000; 108:207-15.
36. Jensen J, Langkilde AR, Fenster C, et al. CD4 T cell activation and disease activity ant onset of multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* 2004; 149:202-209.
37. Berger T, Rubner P, Schautzer F, et al. Antimyelin antibodies as a predictor of clinically definite multiple sclerosis alter a firs demyelinating event. *N Engl J Med* 2003; 349:139-45.



38. Gaertner SM, de Graaf KL, Greve B, Weissert R. Antibodies against glycosylated native MOG are elevated in patients with multiple sclerosis. *Neurology* 2004; 62:2092-2094.
39. Hickman SJ, Dalton CM, Miller DH, Plant GT. Management of acute optic neuritis. *Lancet* 2002; 360:1953-62.
40. Berman M, Feldman S, Alter M, et al. Acute transverse myelitis: incidence and etiologic considerations. *Neurology* 1981; 31:966-71.
41. Jeffrey DR, Mandler RN, Davis LE. Transverse myelitis. Retrospective analysis of 33 cases with differentiation of cases associated with multiple sclerosis and parainfectious events. *Arch Neurol* 1993; 50:532-35.
42. Transverse myelitis consortium working group. Proposed diagnostic criteria and nosology of acute transverse myelitis. *Neurology* 2002; 59:499-505.
43. Jacobs L, Kinkel PR, Kinkel WR. Silent brain lesions in patients with isolated idiopathic optic neuritis: a clinical and nuclear magnetic resonance imaging study. *Arch Neurol* 1986; 43:452-55.
44. Ormerod IE, Bronstein A, Rudge P, et al. Magnetic resonance imaging in clinically isolated lesions of the brainstem. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1986; 49:737-43.
45. Miller DH, McDonald WI, Brlumhardt LD, et al. Magnetic resonance imaging in isolated non-compressive spinal cord syndromes. *Ann Neurol* 1987; 22:714-23.
46. Paty DW, Oger JJ, Kastrukoff LF, et al. MRI in the diagnosis of MS: a prospective study with comparison of clinical evaluation, evoked potentials, oligoclonal band, and CT. *Neurology* 1988; 38: 180-85.

47. Fazekas F, Offenbacher H, Fuchs S, et al. Criteria for an increased specificity of MRI interpretation in elderly subjects with suspected multiple sclerosis. *Neurology* 1988; 38: 1822-1825.
48. Tas MW, Barkhof F, van Walderveen MA, Polman CH, Hommes OR, Valk J. The effect of gadolinium on the sensitivity and specificity of MR in the initial diagnosis of multiple sclerosis. *Am J Neuroradiol* 1995; 2:259-64.
49. Barkhof F, Filippi M, Miller DH, et al. Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Brain* 1997; 120:2059-69.
50. Tintoré M, Rovira A, Martínez MJ, et al. Isolated demyelinating syndromes: comparison of different MRI criteria to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Am J Neuroradiol* 2000; 21:702-06.
51. Tintoré M, Rovira A, Río J, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: Application in first demyelinating episode. *Neurology* 2003; 60:27-30.
52. Dalton CM, Brex PA, Miszkiel KA, et al. Application of the New McDonald Criteria to patients with clinically isolated syndromes: The role of a follow-up MRI. *J Neurol Neurosurg Neuropsychiatry* 2001; 70:390-393.
53. Sastre-Garriga, J., Tintoré, M., Rovira, A. y cols. Specificity of Barkhof criteria in predicting conversion to multiple sclerosis when applied to clinically isolated brainstem syndromes. *Arch Neurol* 2004; 61: 222-224.

54. Dalton, CM, Brex, PA, Miszkiel, KA et al. New T2 lesions enable an earlier diagnosis of multiple sclerosis in clinically isolated syndromes. *Ann Neurol* 2003; 53: 673-676.
55. Frohman EM, Goodin DS, Calabresi PA et al. The utility of MRI in suspected MS. *Neurology* 2003; 61: 602-611.
56. Poser C, Paty D, Scheinberg L, McDonald W, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol* 1983; 13: 227-231.
57. Fukazawa T, Yamasaki K, Ito H, Kikuchi S, Minohara M, Horiuchi I. Both the HLA-DPB1 and DRB1 alleles correlate with risk for multiple sclerosis in Japanese: clinical phenotypes and gender as important factors. *Tissue Antigens* 2000; 55:199-205.
58. Optic Neuritis Study Group. High-and low- risk profiles for the development of multiple sclerosis within 10 years after optic neuritis. *Arch Ophthalmol* 2003; 121:944-49.
59. Tintoré M, Rovira A, Rio J. Is optic neuritis more benign than other first attacks in multiple sclerosis? *Ann Neurol* 2005; 57:210-215.
60. Compston A, Coles A. Multiple Sclerosis. *Lancet* 2002; 359:1221-31.
61. Millar D, Barkhof F, Montalban X, Thompson A, Filipi M. Clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis, part 2: non-conventional MRI, recovery processes, and management. *Lancet Neurol* 2005; 4:341-348.
62. Beck RW, Cleary PA. Optic neuritis treatment trial: one –year follow-up results. *Arch Ophthalmol* 1993; 111:773-75.

63. Roed HG, Langkilde A, Sellebjerg F, et al. The effect of IVIG treatment on visual outcome after acute optic neuritis (ON): a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Neurology* 2004; 62(suppl 5): A261.
64. CHAMPS Study Group. MRI predictors of early conversion to clinically definite MS in the CHAMPS placebo group. *Neurology* 2002; 59:998-1005.
65. Filippi M, Rovaris M, Inglese M, et al. Interferon beta-1a for brain atrophy tissue loss in patients at presentation with syndromes suggestive of multiple sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 1489-96.
66. Pittock SJ, McClelland RL, Mayr WT, et al. Clinical implications of benign multiple sclerosis: a 20 year population-based follow-up study. *Ann Neurol* 2004; 56:303-306.
67. De Leo C, Castelán N, López M, González N, Weckmann AL, Melín-Aldana H, Vargas-Alarcón G, Bordes J, Alarcón-Segovia D, Granados J, Ramírez E, Lisker R. HLA class I and class II alleles and haplotypes in Mexican Mestizos Established from serological typing of fifty families. *Human Biology* 1997; 69(6):809-818.
68. Oksenberg JR, Seboun E, Hauser SL. Genetics of demyelinating disease. *Brain Pathol* 1996; 6:289-302.