

11227  
5  
2g.



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

## FACULTAD DE MEDICINA

División de Estudios Superiores  
Hospital de Especialidades Centro Médico "La Raza"  
I. M. S. S.

SUBPOBLACION DE LINFOCITOS T  
EN POLIRRADICULONEURITIS  
SINDROME DE GUILLAIN-BARRE

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

*TESIS DE POSTGRADO*

Que para obtener el Título de la Especialidad de  
M E D I C I N A I N T E R N A  
p r e s e n t a  
DR. ADALBERTO ARCEO NAVARRO

Asesor: DR. ADOLFO CHAVEZ NEGRETE



**I.M.S.S.**

MEXICO, D. F.

1 9 9 1



Universidad Nacional  
Autónoma de México

UNAM



## **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 está 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.

## INDICE

ANTECEDENTES HISTORICOS .....	Pag. 1
INTRODUCCION .....	Pag. 3
JUSTIFICACION .....	Pag. 8
HIPOTESIS .....	Pag. 9
MATERIAL Y METODOS .....	Pag. 10
RESULTADOS .....	Pag. 12
DISCUSION .....	Pag. 22
CONCLUSIONES .....	Pag. 25
BIBLIOGRAFIA .....	Pag. 27

### ANTECEDENTES HISTORICOS

Aunque había sido reconocida por siglos la enfermedad que producía parálisis ascendente aguda, no fué sino hasta 1982 (1) que Osler hizo una descripción razonable de lo que mas tarde en 1916 Guillain, Barré y Strohl (2) publicaron en el Bulletin of the Society of Medicine of the Hospitals of Paris, al referir la historia de 2 infantes de la VI Armada Francesa, con un cuadro casracterístico. El nombre de Strohl con el tiempo desapareció en el epónimo.

Mas tarde Bradford, Bashford y Wilson en 1918 (3) reportaron la historia de 30 pacientes con un cuadro que llamaron Polineuritis Aguda Infecciosa, este último concepto fué retractado pero el nombre permaneció por años antes de su desaparición. Por mas de 40 años se especuló sobre el Síndrome de Guillain-Barré (SGB), mencionando algunas teorías dentro de las que se menciona la alérgica (4,5).

En aspectos patológicos, desde 1916 solo hubo reportes clínicos y dela naturaleza edematosa del proceso, se reportó también sobre la infiltración de células mononucleares en especímenes de autopsia en Francia y Alemania (6,7). Fué hasta 1949 con Haymaker y Kernohan (8) que expusieron 50 casos de autopsia de la Armada durante la II Guerra Mundial, concluyendo que el edema solo se ve en inicio, seguido de caída de las vainas de mielina y axones, reconocida como desmielinizante y que la infiltración linfocítica aparece hasta el 9no día.

En 1955 Waskman y Adams (9) describieron la Neuritis Alérgica Experimental (NAE) reportando con detalle los aspectos clínicos, de laboratorio y patológicos. Fué Prineas en 1972 (10) quién describió los cambios ultraestructurales en SGB puntualizando el mecanismo de desmielinización por fagocitos activados y la subsecuente recuperación, sus conclusiones fueron expresadas hasta 1981 (11).

En los Criterios Diagnósticos, en 1960 Osler y Sidell (12) publicaron un artículo controversial en el que objetan aspectos clínicos, con polineuritis con pérdida sensorial severa, afección intestinal o vesical o a nervio óptico con meningismo o aumento de células en LCR, estos autores estimularon una intensa investigación, en la que sientan los criterios actuales.

Posterior al incidente de la Influenza Porcina en EUA entre los años de 1976-1977 en que cientos de personas en todo el país posterior a ser vacunados desarrollaron el SGB, la Centers for Disease Control (CDC) y la National Institute of Allergy and Immunological Disorders urgieron a la NINCDS para promulgar lineamientos diagnósticos claros, estos criterios fueron generados en 1978 por Asbury y Cols (13).

Muchos son los cambios y avances que se han hecho en los últimos 10 a 15 años respecto al SGB, estudios electrofisiológicos que ayudan en el diagnóstico y pronóstico temprano, el reconocer factores circulantes por lo que se han realizado múltiples estudios multicéntricos de plasmaféresis que ha alterado dramáticamente el manejo de estos pacientes.

En términos de inmunopatogénesis, se ha sabido que no es un solo factor el implicado sino que es mas complejo de lo que previamente se había pensado, por lo que ha sido interés en este trabajo esclarecer alguna parte de este complejo rol en el que se vé la autoinmunidad envuelta para la producción de este síndrome.

## INTRODUCCION

El Síndrome de Guillain-Barré también conocido como Polineuropatía Inflamatoria Aguda o Polineuropatía Infecciosa, una entidad bien conocida especialmente por neurólogos, es una enfermedad inflamatoria adquirida de nervios periféricos y craneales, especialmente de raíces, plexos, troncos de nervios proximales y nervios distales intramusculares. Es la causa mas común de debilidad por affección a neurona motora inferior, que abarca todas las edades, sexos y cualquier raza, con un promedio de incidencia con rangos que varían de 0.4 a 1.7 por 100,000 habitantes (14,15).

El curso es agudo y monofásico (SGB), aunque en sus formas crónicas (Polineropatía Desmielinizante Inflamatoria Crónica -PDIC- y Polineuropatía Desmielinizante Crónica Residivante -PDCR-) puede ser lento y progresivo (16).

Las lesiones que se circunscriben a la mielina, están caracterizadas por una lesión inflamatoria con desmielinización segmentaria y colecciones multifocales de linfocitos al rededor de los vasos sanguíneos endoneurales, produciendose en algunos casos una extensa degeneración con pérdida axonal (11).

El criterio clínico del SGB ha sido ampliamente discutido, basándose su diagnóstico en características clínicas, mas otras que incluyen niveles elevados de proteínas y celularidad pobre en líquido cefalorraquídeo, cambios electrofisiológicos como marcada disminución de las velocidades de conducción, latencias distales prolongadas, dispersión de las respuestas evocadas y frecuente evidencia de bloqueos de la conducción, además los cambios patológicos mencionados (13,17).

La presencia de eventos que preceden al síndrome son frecuentes, los

mas comunes son infecciones virales, pero no son esenciales para diagnóstico, por otro lado una gran cantidad de alteraciones incluyendo infecciones virales (citomegalovirus, Ebstein-Barr virus y virus de la Inmunodeficiencia Humana) (18), vasculitis (Lupus Eritematoso Sistémico), procedimientos quirúrgicos, hipersensibilidad a drogas, enfermedades malignas (Enfermedad de Hodgkin y linfoma) así como vacunas preceden a un SGB, aunque muchos de estos antecedentes pueden aumentar o suprimir algunos de los componentes de la respuesta inmune facilitando el mecanismo de lesión.

En un esfuerzo por puntualizar los criterios clínicos diagnósticos, la National Institute of Neurological and Communicative Disorder and Stroke (NINCDS), publicó un documento al respecto (13,14).

Aunque algunos hallazgos histológicos han orientado que el SGB sea secundario a una infección viral primaria, la hipótesis mas importante está representada por una reacción inmunológica desencadenada por una reciente exposición a un agente externo (19). Esta respuesta inmunopatológica, ha tenido considerable evidencia en favor al modelo experimental del síndrome, denominado Neuritis Alérgica Experimental (NAE) provocada por la inyección intradérmica de nervio periférico en adyuvante completo de Freund (9). Este fenómeno se fundamenta en el hallazgo de tres proteínas básicas P0, P1 y P2, que forman el 70% de la mielina del sistema Nervioso Periférico (SNP) y que a su vez son inmunógenas, siendo la P2, con propiedades neuritogénicas para producir NAE y participar en la respuesta inmune de los humanos (20,21). Aunque no han sido establecidas las similitudes que existen entre la NAE y el SGB, desde el punto de vista clínico, electrofisiológico, morfológico e inmunológico son indistinguibles (9,21).

Esta respuesta está manifestada por: la circulación de linfoblastos,

elevación de inmunoglobulinas en el suero y en el LCR, autoanticuerpos contra eritrocitos y circulación de complejos inmunes (22,23,24,25,26).

Melnick en 1963 (27) fué el primero en demostrar anticuerpos antineurales en el suero de pacientes portadores de SGB, encontrando 19 de 38 pacientes y solo 6 de 198 con otras enfermedades neurológicas. Sin embargo, la presencia de anticuerpos antineurales con otras neuropatías de origen no inmune como la diabetes mellitus, crea la posibilidad de que estos anticuerpos sean la representación de una respuesta secundaria a la lesión nerviosa más que un factor causante primario.

En 1969, Cook demostró que dos terceras partes del suero de pacientes con SGB tenían propiedades desmielinizantes in vitro siendo la fracción 19S la principal (IgM), demostrando que si bién la actividad de la inmunoglobulina puede ser un epifenómeno es también posible que juegue un papel importante en la patogénesis de la enfermedad (23) al ser estimulados específicamente por glucoproteínas asociadas a mielina (GAM) (28). Los anticuerpos antimielina se han demostrado órgano específico, mas no especie específico. En años recientes se ha puesto atención al estudio de anticuerpos contra glucoproteínas de bajo peso molecular y glucolípicos acídicos llamados sulfoglucuronil glucolípidos de los que el el mas importante el glucuronil-3-sulfato paraglobósido (29) demostrados por cromatografía de membrana delgada con una alta especificidad (30).

Por otro lado Feasby ha producido desmielinización en nervio ciático de rata, seguido de la inyección intraneural de suero de pacientes con SGB (31) e in vitro en cultivo de tejidos (32,33).

La importancia del papel humoral en la patogénesis del SGB ha sido enfatizado por la respuesta favorable a la plasmáféresis de un tipo de neuropatía crónica recidivante (34), sin embargo, aunque es razonable



pensar que los autoanticuerpos son removidos de la circulación con este procedimiento, otras posibilidades han sido consideradas, como son los complejos inmunes, factores reguladores o citotóxicos liberados por linfocitos T sensibilizados, todos ellos susceptibles a depurarse con el procedimiento.

La presencia de complejos inmunes circulantes fué encontrada en el 40% de los pacientes con SGB (35), demostrandose un material con una sedimentación intermedia (9S-17S). Posteriormente Tachovsky usando células Raji, encontró complejos inmunes en 5 de 11 pacientes con SGB (36); sin embargo, la circulación de complejos solubles antígeno-anticuerpo han sido encontradas en el suero de muchos padecimientos y en otros sueros sin evidencia de lesión orgánica. Además han sido demostrados en especímenes de biopsia, inmunoglobulinas y productos de activación del complemento (37,38).

Ha sido la inmunidad celular quizá, la que más apoyo ha recibido en la patología del SGB, aunque los leucocitos en la fase aguda de la enfermedad pueden incrementarse, es un hallazgo habitual linfocitopenia. Ha sido demostrado también la sensibilización de estos linfocitos a preparaciones crudas de mielina de nervio periférico, por medio de inhibición de migración de macrófagos en tubo capilar (MIF) o por incorporación de timidina tritiada en cultivo mixto de linfocitos, prueba formal de esto ha sido presentada al inyectar células T CD4 reactivas a P2. produciendose NAE en Ratas Lexis (39,40). Sin embargo, no ha sido posible hasta el presente resolver la controversia de la respuesta de linfocitos a la proteína básica de mielina P2. Se han encontrado células T CD4 autorreactivas en SNP (41) y se ha demostrado que los macrófagos son las células predominantes en el SNP de ratas con NAE (42) y que hay un aumento local de mastocitos (43).

Goust, ha sugerido que existe un desequilibrio en las subpoblaciones de linfocitos T (44), que no fué confirmado por su estudio. En un

estudio previo de nuestro departamento se encontró la existencia de linfocitopenia tanto de linfocitos "activos", como totales en aquellos pacientes portadores de el SGB en forma grave, no así en los que presentaron un cuadro menos severo (24).

Hughes y Cols. (45), encontraron que la población total de linfocitos T por medio de anticuerpos monoclonales no se modifica pero al separarles por subpoblaciones encontraron disminución de los linfocitos T supresores/citotóxicos con aumento en la relación CD4/CD8; sugiriendo el desarrollo de autoinmunidad hacia antígenos de mielina de nervio periférico o células de Schwan, como ha sido invocado el fenómeno para la Esclerosis Múltiple y otros padecimientos autoinmunes.

Sin embargo, más tarde, Lisak (46) encontró disminución de linfocitos T4 cooperadores con incremento en la relación CD4/CD8 sugiriendo una posible recutación celular a órganos linfoides o incluso hacia los tejidos neurales interesados como había sido demostrado por Olsson y Cols (47,48,49,50) en la NAE.

tomando en consideración los dos trabajos previos que son controversiales, decidimos realizar un estudio en pacientes con SGB para tratar de aclarar los resultados dicotómicos referidos por estos autores.

### JUSTIFICACION

Ya que los trabajos de Hughes (45) y Lisak (46) son los únicos antecedentes de las subpoblaciones de linfocitos en el SGB y estos son contradictorios en sus hallazgos, esto se explique por la heterogeneidad de los grupos estudiados ya que no se apegan estrictamente a los Criterios de Asbury (14). Por otro lado no se tomó en consideración la gravedad del paciente como se encontró en un estudio previo por nuestro departamento (24). Mas aun, una de las características de Lisak fué el estudio de enfermos posterior a la terapia esteroidea (27) o a la plasmaféresis que modifican de alguna forma el comportamiento linfocitario (31) durante el desarrollo de el padecimiento.

Por lo anterior se decidió realizar un estudio en pacientes con SGB, apegados a los criterios de la NINCDS para la determinación de Subpoblaciones de Linfocitos analizando el estado de gravedad y terapéutica a la que fueron sometidos.

## HIPOTESIS

En un estudio previo por nuestro departamento (24) y haciendo una valoración cuidadosa de los pacientes dió como resultado clínico la separación de dos grupos:

a) Aquellos que cursaron un padecimiento severo, con ataque importante a los músculos respiratorios, una progresión más crónica y en muchos casos secuelas neurológicas y

b) Un grupo de pacientes que evolucionaron sin insuficiencia respiratoria, curso menos prolongado y frecuentemente sin déficit neurológico.

Fué también un hecho conocido que existió un desequilibrio inmunológico, incluyendo linfocitopenia T, no demostrándose las subpoblaciones de linfocitos, pero si su relación con el complejo Principal de Histocompatibilidad HLA-DR3.

### **HIPOTESIS I:**

La alteración numérica de la Subpoblación de Linfocitos T, está asociada a un fenómeno autoinmune, manifestado por estimulación o supresión de los Linfocitos T y B, por definir en el SGB.

### **HIPOTESIS II:**

Se encontrará una respuesta de Inmoglobulinas en relación a la estimulación o supresión de células T.

### **HIPOTESIS III:**

Estos hallazgos inmunológicos tienen una relación con el estado clínico del paciente.

## MATERIAL Y METODOS

### **ESTUDIO DE POBLACIÓN:**

Pacientes con Síndrome de Guillain-Barré.

El diagnóstico de SGB se establecerá en base a los criterios clínicos, de laboratorio y electrofisiológicos establecidos por la NINCDS (13), dividiéndose en dos grupos:

a) El Grupo I que está constituido por pacientes de cualquier edad, que cursen con insuficiencia respiratoria y que desde el punto de vista clínico y electrofisiológico sea de evolución grave. La administración de esteroides no será excluyente, pero se tomará en cuenta para los resultados inmunológicos y evolución clínica. Estos parámetros serán descritos en la forma especial que para tal efecto se elaboró.

b) El Grupo II, está constituido por pacientes cuyo rango de edades será el mismo y su carácter clínico independientemente de afección o no de pares craneales será sin insuficiencia respiratoria, no siendo excluyente hallazgos electrofisiológicos de mal pronóstico o de severa lesión neural. Todos ellos serán seleccionados de hospitales de el Instituto Mexicano de el Seguro Social.

### **ESTUDIO DE LABORATORIO:**

Se solicitará a cada paciente de ambos grupos los siguientes parámetros:

1) Biometría Hemática Completa, con valor especial al número absoluto de linfocitos, que se repetirá cada semana.

2) El Líquido Cefalorraquídeo se tomará de preferencia y en condiciones estériles después de las 48 horas de haberse iniciado el

el curso clínico y no mas allá del 5to. día, con especial interés en las proteínas (albúmina) y células.

3) 10 ml de sangre periférica heparinizada, para la terminación de linfocitos según la técnica descrita (ver adelante) por medio de Anticuerpos Monoclonales para CD3, CD4 y CD8.

4) Determinación de inmunoglobulinas IgG, IgM e IgA por técnica de nefelometría o inmunodifusión radial, con 3 ml de sangre periférica para suero, según técnica convencional.

5) A cada paciente se le realizará estudio electrofisiológico con aparato francés AMPAR para determinar unidad motora, velocidad de conducción y latencia distal.

El estudio clínico del paciente lo realizará un médico internista y un neurólogo, siendo el químico realizado por un químico farmacobiólogo.

Los Anticuerpos Monoclonales serán proporcionados por el Instituto de Investigaciones Inmunológicas de la Secretaría de salud y su técnica consiste en: se separarán células mononucleares de sangre periférica por centrifugación en un gradiente de Ficoll-Ipaque (Linfoprep) a 4°C, suspendidos al  $8 \times 10^6$ /ml e incubados con antisuero monoclonal CD3 (Ortho) que marca el 100% de los Linfocitos T periféricos, CD4 que marca células cooperadoras y CD8 que marca células T supresor/citotóxicas, a 4°C por 30 min. Después de ser lavadas doblemente en solución salina estabilizante, las células fueron incubadas por 30 minutos con IgG2 antimurina marcada con fluoresceína. Después de el lavado se contó la proporción de células fluorescentes entre al menos 200 linfocitos con un microscopio Leitz Orthoplan. (45).

Serán tomados Serán tomados como controles 50 sujetos sanos, que oscilarán entre las edades de los pacientes. Todos ellos se analizarán por el método estadístico de la T de Student.

## RESULTADOS

Se estudiaron 17 pacientes con SGB que reunieron los criterios diagnósticos establecidos y dentro de los 15 días siguientes al inicio de la sintomatología, fueron 15 hombres y 2 mujeres, con edad promedio de 23 años, rango de 1 a 66 años. Las características clínicas se describen en la tabla I.

De los 17 pacientes 10 presentaron Insuficiencia Respiratoria que correspondieron al Grupo I, fueron 9 hombres y 1 mujer con edad promedio de 32.2 años (1-66) todos estos requirieron intubación endotraqueal y ventilación mecánica, 3 de los cuales recibieron terapia esteroidea y todas medidas de sostén y manejo de complicaciones. El Grupo II, constó de 7 pacientes, 6 hombres y 1 mujer, con edad promedio de 10.5 años (2-17), significativamente más jóvenes que los del primer grupo (Figs. 1,2,3).

De todos los pacientes, 6 presentaron antecedente respiratorio, 9 enteral y 2 con ambos, los pacientes No. 4 y 11 habían tenido 2 y 11 años antes respectivamente un cuadro de SGB, otro paciente No.8, 2 semanas antes tuvo un cuadro de varicela y finalmente el paciente No. 10, 1 mes antes había sido inmunizado con vacuna antirrábica. Los pares craneales más afectados fueron el III (en 2 pacientes), IV (1), V (1), VI (1), VIII (3), X (1), XI (1) y XII (en 3).

La estancia hospitalaria osciló entre 1 semana y 3 meses, siendo menor de 1 mes en 11 pacientes, de 1 mes en 5, y tres meses en 1 (Fig. 4).

Las Complicaciones observadas más frecuentes fueron, Infecciones respiratorias en 6 pacientes, como laringotraqueítis, neumonías, atelectasias y un absceso pulmonar en el único paciente que murió y

correspondió al Grupo I, además Crisis Convulsivas en 2 pacientes, Encefalopatía Anoxoischémica en 1, Disautonomías en 5, Paro Cardiorespiratorio en 2, Diabetes Insípida en 1, Infecciones de Vías Urinarias en 1 y Estado de Coma en 1 paciente (Fig. 5).

Las subpoblaciones de linfocitos, como se muestra en la Tabla II, presentó una disminución significativa de los Linfocitos Totales (CD3) de  $59.2 \pm 8.7$  en el Grupo I vs  $70.0 \pm 10.0$  de los controles ( $p < 0.050$ , no así en el Grupo II con  $67.2 \pm 3.7$  vs  $70.0 \pm 10.0$  de los controles ( $p = NS$ ). Los Linfocitos Cooperadores (CD4) también disminuyeron significativamente en el Grupo I con  $36.6 \pm 11.1$  vs  $50.0 \pm 10.0$  de los controles ( $p < 0.05$ ), con una disminución de  $41.5 \pm 16.5$  vs  $50.0 \pm 10.0$  en el Grupo II ( $p = NS$ ). Los Linfocitos Supresores (CD8) tanto en el Grupo I con  $24.9 \pm 7.2$  vs  $20.0 \pm 10.0$  y en el Grupo II  $28.2 \pm 3.9$  vs  $20.0 \pm 10.0$  de el control ( $p = NS$ ). Con lo anterior se obtuvo una consecuente disminución en la Relación CD4/CD8 que fué de  $1.37 \pm 0.8$  vs  $2.5 \pm 0.3$  de el Grupo I y el control respectivamente y  $1.49 \pm 0.5$  en el Grupo II ambos con ( $p < 0.05$ ) significancia estadística (Figs. 6 y 7).

Las Subpoblaciones de Linfocitos en todos los pacientes estudiados -- mostraro un comportamiento similar con disminución no significativa de los CD3 de  $62.2 \pm 8.5$  vs  $70.0 \pm 10.0$ , una disminución significativa de los CD4 de  $38.6 \pm 13.3$  vs  $50.0 \pm 10.0$  con una  $p < 0.05$ , y CD8 de  $26.2 \pm 6.1$  vs  $20.0 \pm 10.0$  sin cambios significativos, la Relación CD4/CD8 disminuyó significativamente de  $1.5 \pm 0.6$  vs  $2.5 \pm 0.3$  con una  $p < 0.05$ .

Las Inmunoglobulinas en ambos grupos tuvieron un incremento en la IgG e IgA pero sin significancia estadística con promedio de  $1667 \pm 617$  para valores control de  $1382 \pm 593$  de IgG, con  $465 \pm 265$  para controles de  $254.5 \pm 181.5$  de IgA y  $310 \pm 52$  para controles de  $276 \pm 158$  de IgM (Fig. 8).

En relación a los Linfocitos totales determinados semanalmente,



solo el paciente No. 4 presentó linfocitopenia absoluta de 364 y 411 en dos determinaciones, mostrando el resto de pacientes rangos normales en este parámetro.

Finalmente se realizó estudio electromiográfico en 7 pacientes en los que se observaron datos característicos de desmielinización como en todos latencias distales prolongadas (mayor de 125% del límite superior al normal) y velocidad de conducción disminuida (menos de el 80% de el límite inferior al normal), con potenciales de membrana alterados y solo un caso mostró datos de denervación severa.

Tabla I

**CARACTERISTICAS CLINICAS**  
**SINDROME DE GUILLAIN - BARRE**

(n)	SEXO/EDAD	MESES ESTANCIA	ANTECEDENTES GASTRO/RESP.	PARES CRANEALES	INSUFICIENCIA RESPIRATORIA	TRAT.
* 1	M / 59	1	+ / -	XII	+	MPDN, DEX.
* 2	M / 1	3	- / +	X	+	—
* 3	F / 33	1	+ / -	—	+	—
* 4	M / 66	1 ⊙	- / +	—	+	—
5	M / 17	-1	- / -	—	—	MPDN, PDN
6	M / 10	-1	- / -	III, IV, V, VI VII, XI, XII	—	DEX
II * 7	M / 39	-1	+ / -	VII, XII	+	—
* 8	M / 14	-1	- / +	—	+	—
9	F / 2	-1	- / -	—	—	—
* 10	M / 58	-1	- / +	III, VII	+	—
* 11	M / 20	1	- / -	XII	+	DEX
* 12	M / 30	1	- / +	—	+	MPDN
* 13	M / 2	-1	- / +	—	+	—
14	M / 12	-1	+ / +	—	—	—
15	M / 15	-1	+ / -	—	—	—
16	M / 15	-1	- / -	—	—	—
17	M / 3	-1	+ / +	—	—	—

⊙ DEFUNCION

MPDN (METILPREDNISOLONA), DEX (DEXAMETAZONA), PDN (PREDNISONA)

\* GRUPO I

Fig 1

PACIENTES ESTUDIADOS  
SINDROME DE GUILLAIN BARRE

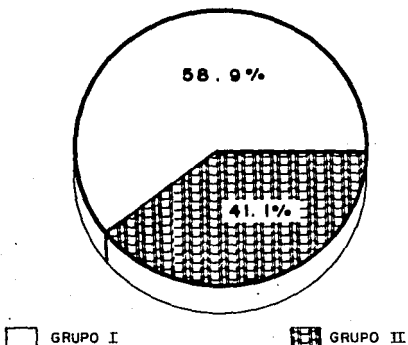
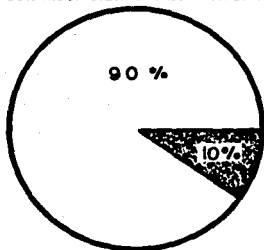


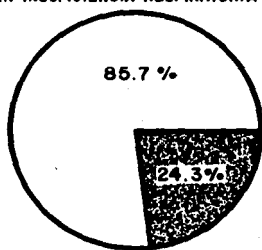
Fig. 2

DISTRIBUCION POR SEXO

**GRUPO I**  
**CON INSUFICIENCIA RESPIRATORIA**



**GRUPO II**  
**SIN INSUFICIENCIA RESPIRATORIA**



□ MASCULINOS  
▣ FEMENINOS

Fig. 3

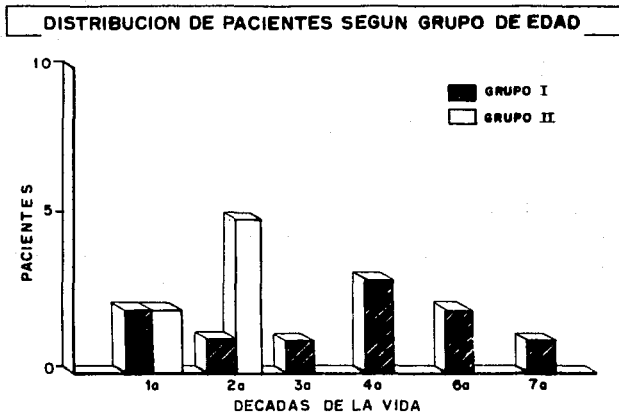


Fig. 4

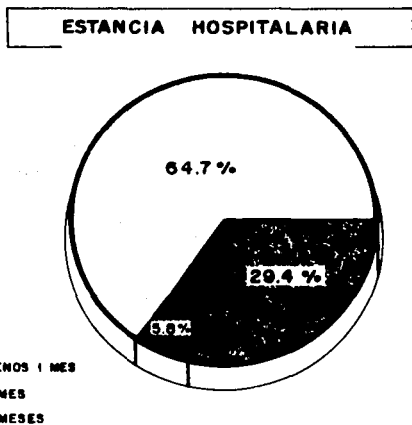


Fig. 5

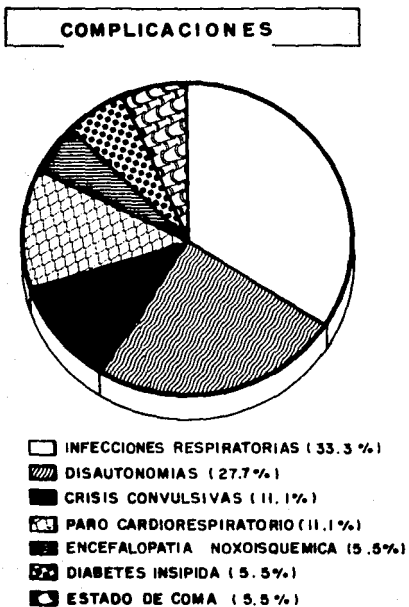


Tabla II

SUBPOBLACIONES DE LINFOCITOS T  
SINDROME DE GUILLAIN-BARRE

	(n)	CD3	CD4	CD8	CD4 / CD8
GRUPO I	10	59.2 ± 8.7 *	36.6 ± 11.1 *	24.9 ± 7.2	1.3 ± 0.8 *
GRUPO II	7	67.2 ± 3.7	41.5 ± 16.5	28.2 ± 3.9	1.4 ± 0.5 *
SGB	17	62.2 ± 8.5	38.6 ± 13.3 *	26.2 ± 6.1	1.5 ± 0.6 *
CONTROL	50	70.0 ± 10.0	50.0 ± 10.0	20.0 ± 10.0	2.5 ± 0.3

\* P < 0.05

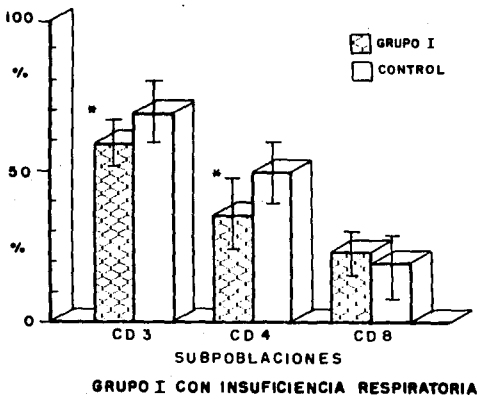
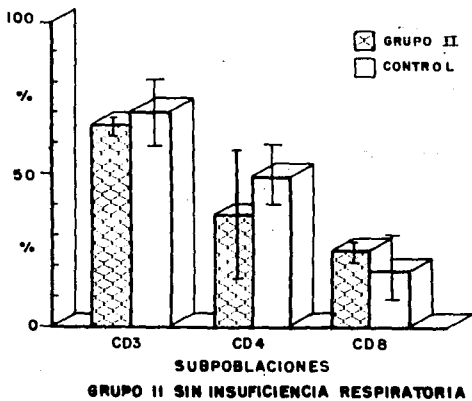


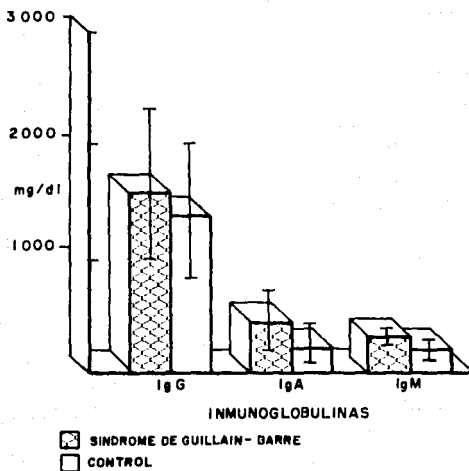
Fig. 7



\*  $P < 0.05$

Fig. 8

### INMUNOGLOBULINAS





## DISCUSION

El Síndrome de guillain-Barré entidad clinicopatológica bien conocida (13,51), en la que inicialmente se pensó fuera causada de forma infecciosa (3), luego alérgica (4) y actualmente se sabe que la autoinmunidad juega un papel muy importante en su génesis (19) y que tanto la inmunidad humoral (27) con formación de anticuerpos contra antígenos localizados en la mielina, complejos antígeno-anticuerpo circulantes (35) así como la inmunidad celular están implicados (39,40).

En esta última se han detectado linfocitos T circulantes activados, linfocitos CD4 autoreactivos localizados a la mielina (41) y que estos tienen una interrelación con los macrófagos a los que se les ha considerado presentadores únicos de el CMH clase II y que actúan en combinación con los primeros al producir linfoquinas y otras substancias solubles como el factor de necrosis tumoral (FNT) para la quimiotaxis de otras células para la destrucción de las vainas de mielina (42,43).

Ya que en la literatura solo existen dos trabajos, el de Hughes y Cols (45) y el de Lisak y Cols (46), en relación al estado de los linfocitos T y sus subpoblaciones y estos son controversiales, nosotros realizamos este trabajo en el que al igual que Lisak encontramos unadiminución significativa de los CD3 y CD4, no así en los CD8, con una consecuente disminución de la Relación CD4/CD8 esto en el Grupo I de pacientes con insuficiencia respiratoria como un cuadro mas severo (24). Esta situación de severidad y su relación con imbalance de las subpoblaciones, básicamente disminución de CD3 y CD4 no se había reportado previamente.

Por otro lado aunque hubo una disminución en los CD3 y CD4 en el Grupo II esta no fué significativa que concuerda con el estado de gravedad y afección neurológica de los pacientes.

Los cambios encontrados en nuestro estudio pueden explicarse como sigue: Se ha demostrado que linfocitos CD4 sensibilizados a la proteína P2 de mielina producen NAE (39,40). Antes de iniciados los signos clínicos, la mayoría de las células T expresan el fenotipo CD4 que permanece hasta el día 12 a 13 y solo posterior al pico de la enfermedad y la recuperación presentan el CD8, el mecanismo de como los CD4 se reclutan en el SNP no es conocido pero se ha visto involucrado a la citoquina gama-interferon (52). Estas células interaccionan con las células presentadoras de el antígeno del CMH clase II (macrófagos) que se encuentran en gran número en la zona (53). estas además de ser presentadoras de el antígeno son las células mas predominantes, sirven en la fase de amplificación y efecto de la enfermedad al causar daño por fagocitosis a la vaina de mielina (54,55) y generar grandes cantidades de metabolitos de el ácido araquidónico y radicales libres de oxígeno que además de tóxicos actúan como quimiotácticos y aumentan la permeabilidad vascular (56,57).

Este reclutamiento de CD4 en el SNP explicarían la disminución presentada de los mismos en sangre periférica observada en nuestro estudio, con una disminución consecutiva de los linfocitos totales CD3, siendo más importante y significativa en el Grupo I concordando la mayor extensión de afección al SNP.

Los cambios encontrados en las Inmunoglobulinas como era de esperarse hubo incremento de las cifras de IgG e IgA no asi de IgM como se ha reportado previamente (23), que están en favor de un incremento de anticuerpos y de complejos antígeno-anticuerpo circulantes, aunque estos hallazgos no tuvieron significancia estadística.

Dentro de los hallazgos clínicos cabe mencionar que el Grupo I de pacientes mas severamente afectados correspondió a sujetos de mayor edad en relación al Grupo II, lo que sucedió en relación a su mayor afección

inmunológica, probablemente por la mayor exposición a antígenos exógenos. Esto no concuerda con los estudios epidemiológicos previamente reportados, es de enterarse que esto está en relación a una diferencia en el estado inmunológico de los sujetos de cada grupo, pero por el momento no tenemos explicación para el hallazgo y habrá que realizar mayores estudios al respecto.

Finalmente también mencionar que aunque hubo 3 pacientes de el Grupo I y 2 de el Grupo II tratados con esteroides, estos no tuvieron diferencias en los parámetros estudiados al resto de la población como también ya se ha referido en relación al efecto terapéutico limitado de los esteroides en esta entidad, aunque todavía hay autores trabajando en este campo.

### CONCLUSIONES

1) El SGB es una enfermedad mediada inmunológicamente, en la que intervienen tanto factores humorales como celulares (27,39,40) (Fig. 9).

2) Los linfocitos CD4 circulantes se encuentran deprimidos significativamente probablemente se explique por su reclutamiento en el SNP jugando uno de los papeles de estímulo positivo, reguladores de el mecanismo de autoinmunidad en esta entidad, aunque aun faltarían mayores estudios mas directos para demostrarlo.

3) Los linfocitos CD3 totales se encontraron concomitantemente bajos al igual que la Relación CD4/CD8.

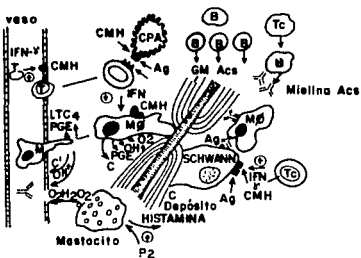
4) No se comprobó ninguna función de los CD8 en la patogenia de esta entidad, concordando con otros estudios (46,58).

5) Las Inmunoglobulinas IgG e IgA tuvieron una elevación que concuerda con un incremento en la producción de anticuerpos.

6) Los pacientes con afección mas severa (Grupo I) tienen mayor depresión de sus cifras de CD3 y CD4 y está en relación a su edad, lo que demuestra un mal pronóstico.

Fig. 9

## MECANISMOS PROPUESTOS DE FISIOPATOGENIA SINDROME DE GUILLAIN-BARRE



CMH = COMPLEJO MAYOR DE HISTOCOMPATIBILIDAD

CPA = CELULA PRESENTADORA DE ANTIGENO

Mφ = MACROFAGO

Tc = LINFOCITO COOPERADOR

B = LINFOCITO B

Acs = ANTICUERPOS

INF $\gamma$  = INTERFERON $\gamma$

Ag = ANTIGENO

C = COMPLEMENTO

LTC<sub>4</sub> = LEUCOTRIENO 4

PGE = PROSTAGLANDINAS E

### BIBLIOGRAFIA

- 1) Osler W.:The principles and practice of medicine. New York: Appleton, 1982:777-778.
- 2) Guillain G., Barré J.A., Strohl A.:Sur un Syndrome de radiculonévrite avec hyperalbuminose du liquide céphalorachidien sans réaction cellulaire: remarques sur les caractères cliniques et graphiques des réflexes tendineux. Bull Soc Med Hosp Paris 1916;40:1462-1470.
- 3) Bradford J.R., Bashford E.F., Wilson J.A.:Acute infective polyneuritis. Quart J Med 1919;12:88-103.
- 4) Bannwarth A.:Chronische lymphocytäre Meningitis, entzündliche Polyneuritis und "Rheumatismus": Ein Beitrag zum Problem "Allergie und Nervensystem" in zwei Teilen. Arch Psychiatr 1941;113:284-376.
- 5) Furtado D.:Pathogénie du syndrome de Guillain-Barré. Monatsschr Psychiatr Neurol 1950;119:264-273.
- 6) Pette H., Kornyei S.:Zur Histologie und Pathogenese der akuten Formen der Landry'schen Paralyse. Z Gesamte Neurol Psychiatr 1930;128:390-412.
- 7) Alojouanine T., Thurel R., Hornet T., Budin G.:La polyradiculonévrite aiguë généralisée avec diplopie faciale et paralysie terminale des muscles respiratoires et avec dissociation albuminocytologique: étude anatomique. Rev Neurol (Paris) 1936;65:681-697.
- 8) Haymaker W., Kernohan J.W.:The Landry-Guillain-Barré syndrome: a clinical pathologic report of 50 fatal cases and a review of the literature. Medicine 1949;28:59-141.
- 9) Waksman B.H., Adams R.D.:Allergic Neuritis: An experimental disease of rabbits induced by the injection of peripheral nervous tissue and adjuvants. J Exp Med 1955;102:213-235.
- 10) Prineas J.W.:Acute idiopathic polyneuritis: an electronmicroscope study. Lab Invest 1972;26:133-147.
- 11) Prineas J.W.:Pathology of the Guillain-Barré syndrome. Ann Neurol 1981;9(suppl):S6-S19.

- 12) Osler L.D., Sidell A.D.:The Guillain-Barré syndrome: the need for exact diagnostic criteria. *N Engl J Med* 1960;262:964-969.
- 13) Asbury A.K., Arnason B.G., Karp H.R., Mc Farlin D.E.:Criteria for -- diagnosis of Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol* 1978;3:565-566.
- 14) Asbury A.K., Arnason B.G. and Adams R.D.:The inflammatory lesion in idiopathic polyneuritis: its role in pathogenesis. *Medicine* 1969;48: - 173-215.
- 15) Milton Alter, MD, PhD.:the epidemiology of Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol* 1990;27(suppl):S7-S12.
- 16) Prineas J.W., Mc Leud J.G.:Chronic Relapsing Polineuritis. *J Neurol - Sc* 1976;27:427-458.
- 17) Asbury A.K.:Diagnostic considerations in Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol* 1981;9(suppl):1-5.
- 18) Grafe M., Wiley C.A.:Spinal cord and peripheral nerve pathology in -- AIDS: the roles of cytomegalovirus and human immunodeficiency virus. *Ann Neurol* 1989;25:561-566.
- 19) Arnason B.G.W.:Inflamatory polyradiculoneuropathies. Peripheral Neuro pathies Philadelphia, Saunders 1975, c-56-1110.
- 20) Kadlubowski M., Hughes A.C., Grogson N.A.:Experimental allergic neuritis in the lewis rat: Characterization of the activity of peripheral myelin and its mayor basic protein P2. *brain Res* 1980;184:439-454
- 21) Carlo D.J., Karkhanis Y.D., Bailey PLJ., et al.:Experimental allergic neuritis: evidence for the involvement of the P0 and P2 proteins. *Brain Res* 1975;88:580-584.
- 22) Cook S.D., Dowling P.C., Whiteker J.N.:The Guillain-Barré syndrome re lationship of circulating immunocytes to diseases activity. *Arch Neurol* 1970;22:470-474.
- 23) Cook S.D., Dowling P.C., Whiteker J.N.:Serum immunoglobulins in the Guillain-Barré syndrome. *Neurol (minneap)* 1970;20:403.
- 24) Gorodesky C., Varela B., Chávez Negrete A., and Martínez J.:HLA-DR an tigens in mexican patients with Guillain-Barré syndrome. *J Neuroimmunol* 1983;4:1-7.

ESTA TERCIA NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

- 25) Dowling P.C., Cook S.D., Whitaker J.N.:Cold Agglutinin positive Guillain-Barré syndrome. trans Am Neurol Assoc 1970;95:234-235.
- 26) Dowling P.C., Cook S.D.:Circulating complex in neurologic diseases. J Neuropathol Exp Neurol 1972;31:161.
- 27) Melnick S.C.:Thirty eight cases of the Guillain-Barré syndrome and in immunological study. Brit Med J 1963;1:368-373.
- 28) Latov N., Hays A.P., Sherman W.H.:Peripheral neuropathy and anti-MAG antibodies. CRC Crit rev Neurobiol 1988;3:301-332.
- 29) Ilyas A.A., Quarler R.H., MacIntosh T.D., et al.:IgM in human neuropathy related to paraproteinemia binds to a carbohydrate determinant in the myelin-associated glycoprotein and to a ganglioside. Proc Natl Acad Sci USA 1984;81:1225-1229.
- 30) Ilyas A.A., Willison H.J., Quarles R.H., et al.:Serum antibodies to gangliosides in Guillain-Barré syndrome. Ann Neurol 1988;23:440-447.
- 31) Feasby T.E., Hahn A.F., Gilbert J.J.:Passive transfer of demyelinating activity in Guillain-Barré polyneuropathy. Neurology 1980;30:363.
- 32) Cook S., Dowling P.C., Murray M.R., Whitaker J.N.:Circulating demyelinating factors in acute idiopathic polyneuropathy:myelinotoxic antibody in the Guillain-Barré syndrome. Arch Neurol 1971;24:136-144.
- 33) Dubois-Dalq M., Buyse G., Gorse F.:the action of Guillain-Barré syndrome serum on myelin: a tissue culture and electron microscopic analysis. J Neurol Sci 1971;13:67-83.
- 34) Seil F.J.: tissue culture studie of demyelinating diseases: a critical review. Ann Neurol 1979;6:252-261.
- 35) Dowling P.C., Whitaker J.N., Cook S.D.:Physical properties of sera in certain neurologic disorders. Neurology (minneapolis) 1970;20:402.
- 36) Tachovsky T.C., Koprowsky H., Lisak R.P.:Circulating immune complexes in Multiple Sclerosis and other neurological diseases.
- 37) Luigten J.A.F.M., Baart D.E.A., Faille-Kuyper E.H.:the occurrence of IgM and complement factors along myelin sheaths of peripheral nerves an immunohistological study of the Guillain-Barré syndrome. J Neurol Sci 1972;15:219-224.



- 38) Nyland H., Maitre R., Mork S.:Immunological characterization of sera/ nerve biopsies from patients with Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol* 1981;9(suppl);S80-S86.
- 39) Linington C., Isumo S, Suzuki M., et al.:A permanent rat T cell line that mediates experimental allergic neuritis in the Lewis rat in vivo *J Immunol* 1984;133:1946-1950.
- 40) Rostami A., Burns J.B., Brown M.J., et al.:Transfer of experimental - allergic neuritis with P2-reactive T-cell-lines. *Cell Immunol* 1985;91 354-361.
- 41) Nomura K., Hamuguchi K., Ohno R., et al.:Cell-mediated immunity to bovine P2 protein and neurotogenic synthetic peptide in experimental allergic neuritis. *J Neuroimmunol* 1987;15:25-35.
- 42) Craggs R.I, King R.H.M., Thomas P.K.:The effect of supression of macrophage activity on the development of experimental allergic neuritis. *Acta Neuropathol (Berl)* 1984;62:316-323.
- 43) Brosnan C.F., Lyman W.D., Tansey F.A., Carter T.H.:Quantitation of mast cells in experimental allergic neuritis. *J Neuropathol Exp Neurol* 1985;44:196-203.
- 44) Goust J.M., Chenais F.C., Hames C.G., Fudenberg H.H.:Abnormal T Cell Subpopulation and circulating immune complexes in the Guillain-Barré syndrome and Multiple Sclerosis. *Neurology* 1978;42:421-425.
- 45) Hughes R.A.C., Aslan S., and Gray A.A.:Lymphocyte subpopulations and suppressor cell activity in acute polyradiculoneuritis (Guillain-Barré syndrome). *Clin Exp Immunol* 1983;51:448-454.
- 46) Lisak R.P., Zweiman B., guerrero F., Moskovitz A.R.:Circulating T-Cell Subsets in Guillain-Barré Syndrome. *J Neuroimmunol* 1985;8:93-101.
- 47) Olsson T.R., Holmdahl L., Klaverskos and Forsum V.:Ia-expressing cell and T lymphocytes of different subsets in peripheral nerve tissue during experimental allergic neuritis in Lewis rats. *Scand J Immunol* 1983;18:339-343.
- 48) Ota K., Irie H., Takahashi K.:T cell subsets and Ia-positive cells in the sciatic nerve during the course of experimental allergic neuritis *J Neuroimmunol* 1987;13:283-292.

- 49) Hughes R.A.C., Atkinson P.F., Gray I.A., Taylor W.A.:Major histocompatibility antigens and lymphocyte subsets during experimental allergic neuritis in the Lewis rat. *J Neurol* 1987;234:390-395.
- 50) Strigard K., Brismar T., Olsson T., et al.:T-Lymphocyte subsets, functional deficits, and morphology in sciatic nerve during experimental allergic neuritis. *Muscle Nerve* 1987;10:329-337.
- 51) Osler L.D., Sidell A.D.:the Guillain-Barré syndrome: the need for exact diagnostic criteria. *N Engl J Med* 1960;262:964-969.
- 52) Hartung H.P., Schäfer B., Heininger K., et al.:The role of interferon-gamma in the pathogenesis of experimental autoimmune disease of the peripheral nervous system. *Ann Neurol* 1990;27:247-257.
- 53) Wekerle H., Schawab M., Linington C., Meyermann R.:Antigen presentation in the peripheral nervous system: Schwann cells present endogenous myelin autoantigens to lymphocytes. *Eur J Immunol* 1986;16:1551-1557.
- 54) Lampert P.W.:Mechanisms of demyelination in experimental allergic neuritis:electron microscopic studies. *Lab Invest* 1969;20:127-138.
- 55) Ballin R.H.M., Thomas P.K.:Electron microscope observations on demyelination and remyelination in experimental allergic neuritis. I. Demyelination. *J Neurol Sci* 1969;8:1-18.
- 56) Hartung H.P., Schäfer B., Heninger K., et al.:The role of macrophages and eicosanoids in the pathogenesis of experimental allergic neuritis *Brain* 1988;111:1039-1059.
- 57) Hartung H.P., Schäfer B., Heininger K., Toyka K.V.:Suppression of experimental autoimmune neuritis by the oxygen radical scavengers superoxide dismutase and catalase. *Ann Neurol* 1988;23:453-460.
- 58) Strigard K, Olsson T., Larsson P., et al.:Modulation of experimental allergic neuritis in rats by in vivo treatment with monoclonal anti T cell antibodies. *J Neurol Sci* 1988;83:283-291.