

# Los anticuerpos séricos anti-mielina son predictores del desarrollo de esclerosis múltiple (EM) definida

Antimyelin antibodies as a predictor of clinically definite multiple sclerosis after a first demyelinating event. Berger T, Rubner P, Schautzer F y col. *New Engl J Med.* 2003;349:139-45.

## Objetivo

Predecir el riesgo de conversión a EM luego de un síndrome desmielinizante aislado (SDA) mediante el dosaje de anticuerpos séricos contra glicoproteína de mielina del oligodendrocito (MOG) y proteína básica de mielina (PBM).

## Diseño

Estudio de cohorte.

## Lugar

Departamentos de Neurología de la Universidad de Innsbruck y del County Hospital de Villach, Austria.

## Pacientes

103 pacientes que presentaron un SDA y que además mostraron hallazgos típicos en la resonancia magnética nuclear (RMN) y bandas oligoclonales en el LCR sugestivos de EM.

## Evaluación de factores pronósticos

Se dosaron al ingreso, anticuerpos contra MOG y PBM (por 2 investigadores separados ciegos al estado neurológico y la RMN). Los pacientes fueron evaluados al inicio y trimestralmente por al menos 12 meses, para la pesquisa de recaídas o progresión de la enfermedad. El período medio de seguimiento fue de 50,9 meses (rango 12-96). El evaluador fue ciego a la serología.

## Medición de resultados principales

Los pacientes fueron divididos en 3 grupos de acuerdo a los hallazgos serológicos. Se calculó el tiempo medio transcurrido a la primera recaída, el porcentaje de pacientes que recayeron y el riesgo de recaer para cada grupo (conversión a EM clínicamente definida).

## Resultados principales

1. Los grupos de pacientes con anticuerpos positivos para uno o ambos antígenos padecieron recaídas más frecuentes y precoces

( $p < 0,001$  con respecto a los seronegativos), (tabla 1).

2. El riesgo de conversión a EM clínicamente definida fue significativamente mayor para los grupos seropositivos para uno o ambos antígenos.

3. El grupo seropositivo para ambos antígenos mostró un significativo incremento del riesgo versus el grupo seropositivo para un solo antígeno, (tabla 2).

Tabla 1. Pacientes con recaídas y tiempo transcurrido hasta la primera recaída según anticuerpos.

	Negativos para Anti-MOG y Anti-PBM (N=39)	Positivos para Anti-MOG y negativos para Anti-PBM (N=42)	Positivos para Anti-MOG y Anti-PBM (N=22)
Pacientes con 1 recaída N (%)	9 (23)	35 (83) ¶	21 (95) ¶
Meses transcurridos hasta la primera recaída	45,1 ± 13,7	14,6 ± 9,6 ¶	7,5 ± 4,4 ¶ §

¶  $p < 0,001$  comparación entre pacientes seronegativos para Anti-MOG y Anti-PBM

§  $p = 0,002$  comparación entre pacientes positivos para Anti-MOG y negativos para Anti-PBM

Tabla 2. Riesgo para la conversión a EM clínicamente definida según anticuerpos

	Hazard ratio (IC95%) *	p
- anti MOG, - anti PBM	1,00	
+ anti MOG, - anti PBM	31,6 (9,5-104,5)	< 0,001
+ anti MOG, + anti PBM	76,5 (20,6-284,6)	< 0,001

## Conclusiones

En pacientes que padecieron un SDA, el hallazgo de anticuerpos séricos anti-MOG y anti-MBP predeciría en forma individual, rápida, precisa y a bajo costo la conversión a EM clínicamente definida.

Fuente de financiamiento: The Austrian Federal Ministry of Science

## Comentario

Berger y colaboradores <sup>1</sup> sugieren en este trabajo que pacientes que padecen un SDA y que presentan una respuesta humoral contra MOG y PBM, tienen un riesgo significativamente más alto de desarrollar EM que aquellos seronegativos o que muestran reactividad contra sólo una de las proteínas, proponiendo su uso para predecir el curso de la enfermedad.

Respaldan estos datos el estudio de Vojdani y col <sup>2</sup>, quienes encontraron que un alto porcentaje de pacientes con EM definida presentan anticuerpos contra PBM, MOG y alfa beta cristalina, sugiriendo que su búsqueda podría utilizarse para el diagnóstico de EM.

Hughes y col <sup>3</sup> demostraron que pacientes con EM muestran una respuesta antigénica contra secuencias polipeptídicas (similares a las de PBM y MOG) de *Acinetobacter* spp y *Pseudomonas aeruginosa*. Los mismos autores presentaron en la última reunión de la American Neurological Society <sup>4</sup> trabajos <sup>4</sup> que confirman esos hallazgos y que muestran una especificidad del 90% y una alta sen-

sibilidad para estos marcadores en pacientes con EM.

Tomados estos datos en conjunto, sería de esperar, que una vez validados con una población mayor de pacientes con EM y controlados con otras enfermedades de etiología inmune y sujetos sanos, pudiéramos contar con un marcador biológico de la enfermedad (actualmente el diagnóstico está basado en criterios).

**Conclusiones del comentador:** Si bien queda mucho trabajo por hacer para consolidar estas observaciones y conjeturas, la posibilidad de estratificar el riesgo de progresión de EM es una herramienta de enorme valor ya que el diagnóstico podría hacerse en forma más precoz y precisa -recordemos que la EM se sobrediagnostica en más del 25% en nuestro medio y el subdiagnóstico podría ser aún mayor-, podría contribuir a seleccionar más racionalmente a los pacientes tratables, la cuantificación de la respuesta humoral podría correlacionarse con la actividad silente de la enfermedad y contribuiría en la búsqueda de claves etiopatogénicas de la enfermedad.

Dr. Edgardo Cristiano [ Subjefe de Neurología Hospital Italiano de Buenos Aires ]

## Referencias

1. Antimyelin antibodies as a predictor of clinically definite multiple sclerosis after a first demyelinating event. Berger T et al. *New Engl J Med.* 2003;349:139-45.
2. Antibodies to myelin basic protein, myelin oligodendrocyte peptides, alpha-beta-crystallin, lymphocyte activation and cytokine production in patients with multiple sclerosis. Vojdani A et al. *J Intern Med.* 2003;254:363-74.
3. Antibody responses to *Acinetobacter* spp and *Pseudomonas aeruginosa* in multiple sclerosis: prospects for diagnosis using the myelin-acinetobacter-neurofilament antibody index. Hughes L et al. *Clin Diagn Lab Immunol.* 2001;8(6):1181-8
4. Presentación oral, American Neurological Society Meeting, 2003. *Ann Neurol.* 2003;54:Suppl 7.