



Dr. Carlos Alberto Nuñez Álvarez
Laboratorio de Inmunología Humoral y Molecular.
Departamento de Inmunología y Reumatología,
INCMNSZ
carlos.nuneza@incmnsz.mx

Del horror autotoxíco, el terror de los autoanticuerpos y otros demonios.

Maestro, te he traído a mi hijo, que tiene un espíritu mudo. En cualquier momento el espíritu se apodera de él, lo tira al suelo, y el niño echa espuma por la boca, cruje los dientes y se queda rígido. Le pedí a tus discípulos que lo expulsaran, pero no pudieron.

Marcos 9,17-18

A principios del siglo XIX, Paul Ehrlich (Premio Nobel de Medicina y Fisiología 1908) propone que el sistema inmune estaba diseñado exclusivamente para combatir agentes hostiles externos y nunca contra componentes propios; sin embargo, una alteración del mismo provocaría una condición aberrante, que resultaría en un estado fisiológico fatal. A este daño lo denominó “*horror autotoxíco*”, por ello, el sistema inmune debería controlarse y solo generar antitoxinas (anticuerpos). Posteriormente, el mismo Ehrlich plantea la existencia de anti-autotoxinas, lo que hoy en día conocemos como autoanticuerpos naturales. Actualmente, se conoce la existencia del balance de mecanismos reguladores y efectores, que proporcionan tolerancia (capacidad para no generar una respuesta contra componentes propios), llevando al individuo a generar una respuesta autorreactiva de forma natural y controlada *versus* lo que ocurre en una enfermedad autoinmune, donde se desarrollan mecanismos de autorreactividad exacerbada y descontrolada contra antígenos propios (ADN, ARN, proteínas, etc.).

Desde el descubrimiento de los anticuerpos y durante décadas, su detección solo se realizaba con la finalidad de apoyar al diagnóstico en enfermedades infecciosas. Se conoce de manera histórica que la primera prueba con fines de apoyo diagnóstico fue realizada a principios del siglo XIX durante la pandemia de sífilis (*Treponema pallidum*) y que es vigente hasta nuestros días: el ampliamente conocido V.D.R.L (por sus siglas en inglés, *Veneral Disease Research Laboratory*). A mediados del siglo

pasado, fue cuando se comenzaron a desarrollar ensayos para la búsqueda de autoanticuerpos, integrando técnicas como la inmunohistoquímica y la inmunofluorescencia, inicialmente en cortes de tejido animal y actualmente empleando líneas celulares (v.g. HEP-2, HeLa, HEK, etc.). De allí, se originó lo que hoy conocemos como la inmunofluorescencia indirecta, considerada actualmente como el estándar de oro en la detección de anticuerpos anticelulares (anticuerpos contra componentes celulares; anteriormente denominados anticuerpos antinucleares) que son importantes en el diagnóstico de enfermedades autoinmunes generalizadas.

Existe cada vez más evidencia científica sobre la presencia de autoanticuerpos en estadios tempranos de diversas enfermedades autoinmunes. En paralelo, se han descrito en las últimas dos décadas más de un centenar de nuevos autoanticuerpos asociados a enfermedades neurológicas (nombres y abreviaturas raras como anti-Hu/ANNA-1, anti-Yo/PCA, anti-neuromielitis óptica, anti-NMDA, anti-MOG, anti-GAD, etc.) que permiten confirmar diagnósticos como encefalitis autoinmune, neuromielitis óptica, síndrome de *Stiff person* o persona rígida, Guillain-Barré, etc., y que anteriormente solo se diagnosticaban clínicamente, debido a que no se contaba con pruebas para la detección de autoanticuerpos específicos. Además, se debe tener en cuenta que el origen del estudio de estos autoanticuerpos se realizó en síndromes paraneoplásicos (síntomas de enfermedad autoinmune relacionada a un tumor). Sin embargo, su clasificación ha ido evolucionando, en base a su alta o mediana asociación con las neoplasias y si están dirigidos contra componentes internos de la neurona o los receptores en su superficie.

Desde el punto de vista clínico, las enfermedades neurológicas autoinmunes pueden resultar difíciles de diagnosticar y muestran con frecuencia cuadros clínicos diversos como confusión, convulsiones, cambios en la personalidad, alucinaciones visuales o auditivas, psicosis, agitación, ansiedad y depresión (en niños: deterioro cognitivo súbito, aislamiento, alteración del movimiento, irritabilidad) entre otros. Inclusive se debe diferenciar entre características neurológicas vs. psiquiátricas. Por ello, el inexorable cruce de la inmunología y la neurología ha generado el estudio de la neuroinmunología, la cual apunala el papel de los autoanticuerpos como parte medular de la fisiopatología de este tipo de enfermedades, aunado con el desarrollo de técnicas actuales de laboratorio (*immunoblot*, citometría de flujo, uso de líneas celulares modificadas, etc.) y de neuroimagen que permiten hoy en día

establecer diagnósticos de manera más temprana, lo que anteriormente era prácticamente imposible de abordar.

Desde hace más de 2000 años existen descripciones de algunas manifestaciones neurológicas; un ejemplo extraordinario es la epilepsia, que en la Grecia antigua se denominaba “*la enfermedad sagrada*”, pues se decía que era un castigo divino enviado a algunos mortales. Además, hay indicios de que muchos personajes de relevancia histórica posiblemente tuvieron esta manifestación (Hércules, Alejandro Magno, el profeta Ezequiel y varios personajes bíblicos, Julio Cesar, Isaac Newton, Napoleón, entre otros), ya que diversos escritos históricos con frecuencia los mencionan como “*poseídos por feroces demonios*”. Recientemente, en los Juegos Olímpicos de París 2024, se generó mucha expectación en torno a la participación de Celine Dion en la inauguración del evento, pues se sabe que padece el síndrome de la persona rígida (caracterizado por la presencia de anticuerpos anti-GAD), lo que prácticamente la ha llevado a interrumpir su exitosa carrera artística. De manera importante, existen publicaciones recientes sobre un aumento de estas enfermedades en la era post-COVID-19 e incluso cierta asociación con neoplásicas, quedando aun por dilucidar los mecanismos fisiológicos de causalidad o relación.

Finalmente, es imperativo tener presente la vida de estos personajes con este tipo de enfermedades neurológicas, pues sus padecimientos ofrecen importantes lecciones de un diagnóstico oportuno para nuestras generaciones futuras y así dar un buen tratamiento y mejorar la calidad de vida de los pacientes... o al menos, mitigar y entender a dichos demonios.

Referencias

- Shoenfeld Y, et al. Autoantibodies textbook. 2nd ed.
- Arbuckle MR, et al. *N Engl J Med*. 2003.
- Antonio Yusta-I. RIECS. 2022. DOI: <https://doi.org/10.37536/RIECS.2022.7.2.349>
- Sanchez-Larsen A, et al. Anti-NMDA-R encephalitis post-COVID-19: case report and proposed physiopathologic mechanism. DOI: 10.1016/j.nrl.2022.08.002