

Área patrocinada por:



Esclerosis Múltiple < Inicio Bienvenida Consejo Editorial

Artículos Originales



Posible etiología infecciosa de la esclerosis múltiple: herpesvirus humano 6 y *Chlamydomphila pneumoniae*

Miguel Guerrero Fernández¹, José Gutiérrez Fernández²

¹Servicio de Neurología, Hospital Universitario San Cecilio; ²Departamento de Microbiología, Universidad de Granada, Granada

- [Introducción](#)
- [Virus y enfermedades desmielinizantes del sistema nervioso central](#)
- [Infección y esclerosis múltiple](#)
- [Bacterias y autoinmunidad del sistema nervioso central](#)
- [Esclerosis múltiple y herpesvirus humano 6](#)
- [Esclerosis múltiple y *Chlamydomphila pneumoniae*](#)
- [Conclusiones](#)
- [Agradecimientos](#)
- [Bibliografía](#)

Introducción

La esclerosis múltiple es la enfermedad neurológica crónica más frecuente en adultos jóvenes en Europa y Norteamérica. Se caracteriza por un proceso inflamatorio desmielinizante del sistema nervioso central (SNC) que afecta al cerebro, nervios ópticos y médula espinal, siendo su etiología desconocida y su patogenia muy probablemente autoinmunitaria. Los estudios epidemiológicos han mostrado la existencia de un factor ambiental que sería imprescindible para la aparición de la enfermedad en sujetos genéticamente predispuestos. Este factor intervendría en la infancia, antes de los 15 años, probablemente en forma de una infección inaparente o de carácter banal.

En los últimos años se han comunicado los resultados de diferentes estudios que implican al virus del herpes humano 6 (VHH-6) y a una bacteria, *Chlamydomphila pneumoniae* (Cp), en la etiopatogenia de la esclerosis múltiple. Los investigadores no han llegado todavía a conclusiones definitivas y existe una amplia controversia sobre la validez de los resultados, lo que nos ha motivado a revisar el estado actual del tema, ya que, de confirmarse dicha asociación, podría tener importantes implicaciones diagnósticas y terapéuticas.

Virus y enfermedades desmielinizantes del sistema nervioso central

El papel que desempeñan los virus para producir desmielinización del sistema nervioso central (SNC) se conoce desde hace mucho tiempo. Existen dos enfermedades en seres humanos que son el prototipo de este fenómeno: la leucoencefalopatía multifocal progresiva producida por el virus JC (VJC) y la panencefalitis esclerosante subaguda secundaria al virus del sarampión. Ambas enfermedades son poco frecuentes en la práctica clínica habitual, y tienen una relación temporal muy remota entre el momento de la infección y el inicio de los síntomas, por lo que se considera que ambos están latentes en el tejido del SNC (encéfalo y médula espinal) mediante mecanismos de persistencia vírica no claramente establecidos todavía. La reactivación en el caso del VJC está en estrecha relación con un fallo grave de la función del sistema inmunitario, por lo que pacientes inmunodeprimidos de cualquier origen (sida, neoplasias, etc.) presentan con mayor frecuencia esta enfermedad. Existen más de diez clases de virus distintos que pueden inducir lesión de la sustancia blanca del SNC tanto en seres humanos como en animales (6) (Tabla 2).

Tabla 2. Virus asociados con desmielinización (5).

VIRUS	FAMILIA	HUÉSPED
Virus del sarampión	<i>Paramyxoviridae</i>	Hombre
Virus JC (VJC)	<i>Papovaviridae</i>	Hombre
HTLV-1	<i>Lentiviridae</i>	Hombre
Virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)	<i>Lentiviridae</i>	Hombre
Vacuna varicela	<i>Poxviridae</i>	Hombre
Virus herpes simple (VHS)	<i>Herpesviridae</i>	Hombre
Virus de la hepatitis del ratón	<i>Coronaviridae</i>	Ratón
Virus Theiler	<i>Picornaviridae</i>	Ratón
Virus del bosque Semliki	<i>Alfaviridae</i>	Ratón
Virus Sindbis	<i>Alfaviridae</i>	Ratón
Virus del moquillo canino	<i>Paramyxoviridae</i>	Perro
Virus visna	<i>Lentiviridae</i>	Oveja

HTLV-1: virus de la leucemia-linfoma de células T humanas de tipo 1.

Existen dos modelos experimentales de desmielinización inducida por virus en el ratón. Ambos modelos están producidos por virus ARN que pertenecen a familias diferentes, *Picornaviridae* para el virus de la encefalomielitis de Theiler (VEMT) y *Coronaviridae* para el virus de la hepatitis murino (VHM). Estas dos infecciones desmielinizantes producidas por virus animales muestran una luz sobre la interacción entre agente infeccioso, sustrato genético y regulación del sistema inmunitario para condicionar el curso evolutivo de la enfermedad.

La cepa de ratón preferida para inducir la encefalomielitis de Theiler (EMT) es la denominada SJL, que es también la más ampliamente utilizada en los estudios de encefalomielitis alérgica experimental (EAE), otro tipo de enfermedad desmielinizante inducida en los animales de laboratorio mediante inmunización con antígenos obtenidos del SNC. Sin embargo, el VHM requiere la inoculación en ratas C57/BL6 o BALB/c, pero no en el ratón SJL, que es resistente a esta infección, ya que carece de receptor celular para el VEMT.

El VEMT es un patógeno natural relativamente común en el ratón de laboratorio, pero la infección espontánea del SNC es rara; por ese motivo, la inducción experimental de la enfermedad requiere de la inoculación de virus dentro del cerebro del ratón, en animales jóvenes y preferentemente hembras, que son los más susceptibles. Existen cuatro cepas del virus que pueden inducir la enfermedad, dos de ellas muy neuropatógenas (GDVII y FA) y que producen una enfermedad monofásica de curso fatal, y otras dos atenuadas (BeAn y DA) que evolucionan de una forma bifásica, primero produciendo una encefalomielitis aguda con invasión de las neuronas seguida de una desaparición temporal del virus del SNC, para posteriormente reaparecer infectando células gliales (astrocitos y, fundamentalmente, microglia, pero apenas en oligodendrocitos). Por tanto, en aquellas cepas de ratones que son resistentes a la desmielinización, el sistema inmunitario es capaz de conseguir la eliminación completa y permanente del VEMT.

La encefalomielitis inicial por VEMT afecta a las neuronas del tálamo, hipotálamo, tronco del encéfalo y motoneuronas del asta anterior medular, que son el objetivo inicial del virus, mientras que la sustancia blanca, las meninges, los plexos coroideos o el epéndimo no están implicados, no encontrándose, por tanto, apenas desmielinización o inflamación del parénquima durante este período de la enfermedad. Durante esta fase se produce una reacción inflamatoria local en la zona del cerebro infectada por el VEMT, que posteriormente se sigue de una fase de diseminación hematogena del virus (viremia), con la consiguiente generación de inmunidad humoral (anticuerpos) e inmunidad celular (CD4+, CD8+) frente al mismo. A las dos a cuatro semanas de la infección se observa, en las cepas de ratones susceptibles, un cuadro de inflamación y desmielinización progresiva en la médula espinal que se correlaciona con la persistencia del virus, fundamentalmente en los macrófagos. Esta enfermedad se caracteriza porque la destrucción de la mielina no requiere la infección masiva del oligodendrocito.

Se han propuesto cuatro mecanismos para explicar la desmielinización por VEMT en el ratón: 1) oligodendrocitos infectados que son eliminados por el virus; 2) destrucción mediada por citocinas liberadas por células inflamatorias antivíricas de tipo CD4+ (Th1); 3) secreción mantenida de interferón gamma que mantiene una activación persistente de macrófagos y microglia; y 4) citólisis mediada por células CD8+ de oligodendrocitos infectados. De estos mecanismos, parece ser que el más probable es el segundo, ya que los ratones sensibles generan una vigorosa respuesta antivírica mediante células CD4+ y anticuerpos neutralizantes que, por razones todavía desconocidas, es incapaz de eliminar el VEMT del SNC.

Infección y esclerosis múltiple

La supuesta relación entre un agente infeccioso y la esclerosis múltiple ya fue anticipada en 1884 por Pierre Marie, neurólogo francés discípulo y sucesor de Charcot en la cátedra de París, llegando incluso a plantear la posibilidad de una futura vacuna contra la enfermedad (1). Sin embargo, para poder demostrar que un agente infeccioso está relacionado con una enfermedad humana debe cumplirse una serie de requisitos que estableció Koch, microbiólogo alemán del siglo XIX. Estos criterios se resumen en sus famosos postulados:

1º) El agente infeccioso se manifiesta en cada caso de la enfermedad en cuestión y en circunstancias que pueden justificar los cambios patológicos en el curso clínico de la enfermedad.

2º) No se manifiesta en otras enfermedades como un agente infeccioso fortuito y no patológico.

3º) Tras haber sido aislado por completo del cuerpo humano y repetidamente cultivado en cultivos puros, puede inducir nuevamente la enfermedad.

Si se cumplen estos postulados, la ocurrencia del agente infeccioso en la enfermedad no puede ser accidental, y por tanto, no puede considerarse otro tipo de relación entre éste y la enfermedad excepto la de agente causal de la misma.

Estos postulados no se han cumplido en su totalidad para ciertas enfermedades como la difteria y algunas otras infecciones bacterianas en seres humanos. Sin embargo, con la identificación de los virus, los postulados de Koch se volvieron anticuados e incluso, en ciertos casos, obsoletos. Primero, debido a la limitada sensibilidad de los medios de aislamiento, los virus casi nunca se aíslan en todos los casos de una enfermedad. En segundo lugar, los virus patógenos como el poliovirus o el herpesvirus a menudo se recuperan de personas no enfermas. En tercer lugar, los virus crecen en células vivas y, por tanto, no pueden crecer en cultivos puros, tal como fueron definidos por Koch. Y por último, cuando se introducen en animales de experimentación con frecuencia producen diferentes enfermedades.

Por estos motivos, Rivers resaltó la importancia de los estudios inmunológicos para demostrar una respuesta inmunitaria primaria durante la infección y estar seguro de que el virus no estaba fortuitamente presente en los

enfermos ni tampoco se recuperaba de forma accidental en los animales de experimentación. Sin embargo, en ciertas enfermedades neurológicas no es posible demostrar esta activación del sistema inmunitario, siendo ésta la razón por la que Gibbs y Johnson, en 1974, propusieron los siguientes criterios alternativos para relacionar virus e infecciones lentas: 1) debe existir consistencia en la transmisión de la enfermedad a los animales de experimentación o alguna consistencia en la recuperación de virus en cultivos celulares, y esta transmisión y recuperación deben confirmarse más de un laboratorio; 2) bien la transmisión seriada del proceso clínico patológico debe cumplirse utilizando material filtrado y diluciones seriadas para establecer la replicación del agente o bien el agente recuperable debe demostrarse de forma consistente en el tejido enfermo mediante microscopía electrónica, inmunofluorescencia u otros métodos, y debe demostrarse en las células apropiadas para explicar las lesiones; 3) los estudios paralelos de tejidos de sujetos normales o bien con otras enfermedades deben llevarse a cabo para establecer que el agente no es un saprofito o un contaminante (2).

Existen varias líneas de investigación que apoyan la hipótesis de que la esclerosis múltiple pueda estar en relación con una posible infección: 1) los estudios epidemiológicos han indicado que hay un factor de exposición en la infancia en la génesis de la enfermedad; 2) los estudios de experimentación animal (virus Theiler, virus de la hepatitis del ratón) han mostrado que estos virus producen enfermedades con largos períodos de incubación, cursos oscilantes con remisiones y empeoramientos, con diversos mecanismos patogénicos de destrucción de la mielina; 3) los estudios con pacientes afectados de esclerosis múltiple de forma inconsistente han mostrado una relación con algunos virus o diversos microorganismos (1, 3) (Tabla 1).

Tabla 1. Virus supuestamente aislados en la esclerosis múltiple (modificado de Johnson 1994).

VIRUS AISLADO	MÉTODO	AÑO
Rabia	Encefalitis en ratón por inoculación de cerebro o sangre	1946/1964
Herpes simple	Cambios citopáticos en cultivos inoculados con homogeneizado cerebral Aislamiento del LCR durante el primer brote	1964 1989
Agente Carp	Descenso en PMN en ratones inoculados con tejido de esclerosis múltiple	1972
Parainfluenza	Cocultivos celulares de tejido cerebral con otras células	1972
Sarampión	Cambios citopáticos en células de riñón de mono inoculadas con cerebro	1972
V.de los simios 5	Formación de sincitio en cultivos MRC5	1978
CMV chimpancé	Inoculación a chimpancés recién nacidos con células cerebrales	1979
Coronavirius	Inoculación a la rata de cerebros frescos no congelados	1980
Virus SMON	Cambios citopáticos en MRC5 inoculadas con LCR	1982
Flavivirus	Inoculación de sangre a la rata	1982
HTLV-1	Identificación de ARN en células T del LCR	1986
Retrovirus LM7	Encontrado en líneas celulares leptomeníngicas del LCR	1989
VHH-6	Detección diferencial mediante PCR en placas cerebrales	1996

LCR: líquido cefalorraquídeo; PMN: polimorfonucleares; CMV: citomegalovirus; SMON: mieloopticoneuropatía subaguda; HTLV-1: virus de la leucemia-linfoma de células T humanas de tipo 1; HHV-6: virus del herpes humano 6; PCR: técnica de reacción en cadena de polimerasa.

La patogenia de la supuesta infección debe explicar: el desencadenamiento de la enfermedad, la aparición de los brotes y de las remisiones en los primeros años de la enfermedad, así como el desarrollo de la forma clínica conocida como esclerosis múltiple secundariamente progresiva, en la que se evidencia un deterioro neurológico independiente de los brotes al cabo de un tiempo de evolución. También habría que considerar en este esquema el papel que desempeñan los fármacos que se utilizan actualmente para tratar la esclerosis múltiple, como los corticoides, el interferón beta, el acetato de glatirámico (copolímero) y los inmunosupresores, de eficacia comprobada aunque parcial.

Es posible que exista un agente que desencadene la enfermedad en un sustrato inmunogenético de predisposición determinado, y que posteriormente el mismo agente u otro(s) agente(s) distinto(s) sean los responsables de la evolución de la misma. Recientemente se han propuesto dos teorías, denominadas "Hit-Hit" y "Hit-Run", que intentan explicar este fenómeno (4). Según la primera teoría, una o varias infecciones persistentes dentro del SNC producirían múltiples insultos (Hit-Hit) a lo largo del tiempo, con el consiguiente daño directo o indirecto de la mielina y/o los oligodendrocitos; si éste fuera el caso los estudios microbiológicos, podrían llegar a demostrar una relación entre el agente infeccioso y la esclerosis múltiple. Alternativamente, la segunda teoría propone que la desmielinización es el producto de una respuesta inmunitaria autorreactiva producida por una infección viral o microbiana periférica que desaparece (Hit-Run), siendo, por tanto, esta situación la más difícil de relacionar etiológicamente con la enfermedad.

Por eso, para determinar si un agente concreto, como el VHH-6 o Cp, es el verdadero responsable de la esclerosis múltiple hay que tener en cuenta los siguientes criterios que establecen una relación de asociación entre causa y efecto: 1) la causa siempre precede al efecto (relación temporal); 2) esta asociación causal aparece en los enfermos y no en los sujetos control (alto riesgo relativo, lo que indica una fuerte asociación); 3) cuando existe alta exposición al agente existe alto riesgo de enfermedad (gradiente biológico); 4) los estudios repetidos por diferentes grupos de investigación en distintos lugares dan los mismos resultados (son consistentes); 5) existe una explicación patogénica plausible y demostrable según el estado actual del conocimiento científico; 6) existe una sola enfermedad para una sola causa (especificidad biológica); 7) tiene que haber evidencia experimental, con un modelo animal que pueda servir de referencia; y 8) existe una relación causa/efecto ya establecida para una exposición similar (analogía biológica) (5).

Bacterias y autoinmunidad del sistema nervioso central

En la última década se han publicado numerosos trabajos basados en la hipótesis de que la respuesta autoinmunitaria

implicada en la esclerosis múltiple estaría relacionada con una infección bacteriana que desencadenaría o agravaría la enfermedad (7-10). Se ha argumentado la posibilidad de una estimulación antigénica compartida o cruzada, es decir, en la identidad "aparente" entre estructuras del SNC y de las bacterias comensales habituales del ser humano, especialmente del tracto respiratorio superior. En estos estudios se enfatiza que la edad en que se adquiere esta supuesta infección (infancia o adolescencia) puede ser esencial para desencadenar una respuesta inmunitaria aberrante.

La principal línea de defensa frente a las infecciones está constituida por barreras resistentes a los microorganismos, como la piel y las mucosas que recubren los diferentes tractos y órganos (respiratoria, digestiva, genitourinaria, conjuntiva, etc.). La segunda línea de defensa depende del reconocimiento de los componentes bacterianos más comunes por parte del sistema inmunitario, que está compuesto por diferentes moléculas y tipos celulares no específicos (complemento, leucocitos, monocitos y macrófagos) o específicos (inmunoglobulinas, linfocitos T y células plasmáticas).

Los mecanismos patogénicos de las bacterias están relacionados con la estructura microbiológica de la misma y los mecanismos de invasión, persistencia y toxicidad asociados. La doble capa lipídica de las bacterias gramnegativas (BGN) es susceptible a mecanismos que pueden lisar las membranas como el complemento y ciertos tipos de células citotóxicas; por el contrario, la destrucción de otro tipo de bacterias (grampositivas y micobacterias) requiere la participación de los fagocitos. La respuesta del sistema inmunitario frente a las bacterias puede producir daño tisular inmunomediado a través de diversos mecanismos clásicos como la liberación masiva de citocinas, que produce el shock séptico endotóxico, la reacción de Schwartzman con coagulación intravascular diseminada asociada o el fenómeno de Koch de necrosis cutánea. Sin embargo, recientemente se han puesto de manifiesto otros aspectos novedosos de gran interés sobre la respuesta defensiva generada por las infecciones bacterianas, como la existencia de superantígenos o proteínas del shock térmico. Los superantígenos bacterianos son epitopos de proteínas o glucolípidos que escapan a la "sinapsis inmunológica" de activación habitual, constituida por el complejo mayor de histocompatibilidad de clase II de la célula presentadora de antígeno y el receptor de la célula T.

Las proteínas de shock térmico (PST) son unas de las moléculas más conservadas de la biosfera y su síntesis se incrementa para proteger a células procariotas o eucariotas mediante la estabilización de proteínas, durante períodos de estrés producidos por infección bacteriana (especialmente con patógenos intracelulares como Cp), inflamación y otros agentes nocivos como traumatismos, quemaduras, golpe de calor, etc. Debido a estas funciones, son objetivos prominentes del sistema inmunitario normal y alterado (autoinmunidad), ya que se puede confundir la respuesta contra las PST del microorganismo con las propias PST (reacción cruzada).

Por último, según la "hipótesis de la higiene", existen numerosas observaciones epidemiológicas en las que se vincula el aparente aumento de enfermedades alérgicas y autoinmunitarias (entre ellas la esclerosis múltiple) en el mundo desarrollado con una disminución a la exposición de agentes infecciosos habituales en nuestro entorno, manifestado mediante una baja tasa de infecciones infantiles gracias a los avances higiénicos y sanitarios producidos durante este último siglo. Según esta teoría, las infecciones bacterianas y víricas al inicio de la vida dirigen al sistema inmunitario hacia una maduración de linfocitos de tipo Th1, contrarrestando a los Th2, que son los que favorecen los procesos alérgicos (11). Sin embargo, existen algunos estudios en EAE que demuestran justo lo contrario, es decir, si se mantiene protegido el entorno de laboratorio de los agentes infecciosos, la enfermedad autoinmunitaria no se desarrolla.

Esclerosis múltiple y herpesvirus humano 6

Aspectos microbiológicos

El virus del herpes humano 6 (VHH-6) es un virus que pertenece a la familia *Herpesviridae*, muy conocida por producir diferentes tipos de enfermedades en seres humanos y animales, como la varicela, el herpes zóster, la encefalitis herpética o la mononucleosis infecciosa (Figura 1). Se caracterizan por presentar una doble hebra de ADN rodeada de una cápside icosaédrica. Por fuera de ella hay un envoltorio con las glucoproteínas características. Tienen un tamaño que oscila entre los 100 nm y 200 nm de diámetro (12) (Figura 2).

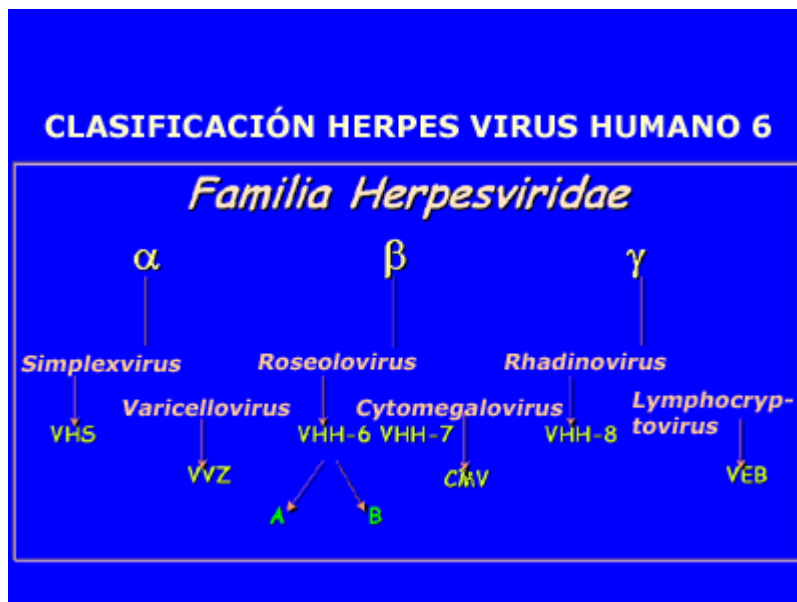


Figura 1. Clasificación taxonómica del VHH-6.

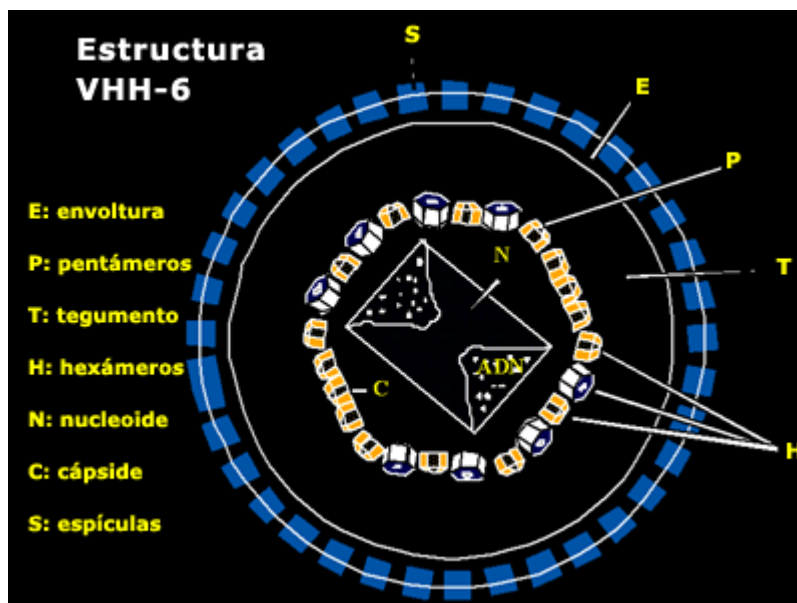


Figura 2. Características morfológicas del VHH-6.

Una característica de los virus de esta familia es que pueden producir una infección precoz (en la infancia) con un período largo de latencia (de años de duración) y reactivarse en situaciones relacionadas con una reducción de la actividad del sistema inmunitario. El ejemplo típico sería la infección infantil denominada varicela, que produce una afectación dérmica que se resuelve, aunque el virus permanece de forma latente en los ganglios de las raíces dorsales sensitivas de los nervios, de forma que cuando se reactiva produce una lesión característica localizada del nervio sensitivo y de la piel que este inerva, denominada herpes zóster.

El aislamiento del VHH-6 se realizó por primera vez en 1986 a partir de la sangre de seis enfermos con trastornos linfoproliferativos. Existen dos variantes, denominadas A y B, que difieren en tropismo celular y patogenicidad. El VHH-6 es capaz de infectar diversos tipos celulares, como linfocitos CD4, células CD8, células NK, oligodendrocitos (células productoras de la mielina del SNC) y microglia (células de defensa del SNC) (Figura 3). La patogenia del virus probablemente se relaciona con diversos mecanismos: efecto citopático destructor de la célula infectada, inducción de citocinas (mediadores inflamatorios), efectos inmunosupresores y efectos sobre otros virus (transactivación). Como todos los herpes virus, tras la infección primaria permanece latente en diferentes tipos de células como las del epitelio salival, linfocitos CD4, monocitos y células del sistema nervioso (Figura 4). Las infecciones posteriores son el resultado de reactivaciones, muy frecuentes en enfermos inmunodeprimidos, aunque también pueden aparecer en sujetos sanos por mecanismos poco claros. La epidemiología de la infección por el VHH-6 difiere según la variante: el VHH-6B es endémico y se adquiere en la primera infancia (seroconversión entre 6 meses y 2 años), recuperándose fácilmente de la saliva de los niños infectados. Sin embargo, el VHH-6A no se detecta de forma significativa hasta la edad adulta y se asocia con las reactivaciones del virus.

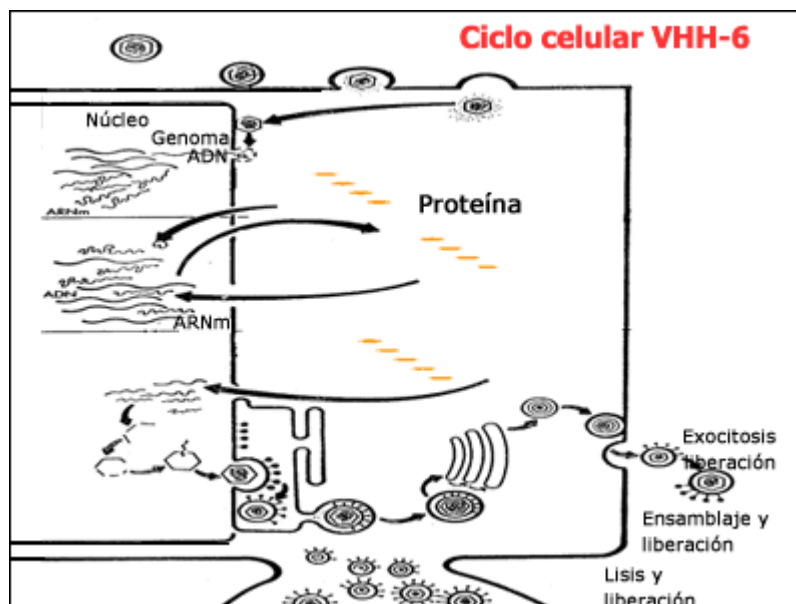


Figura 3. Ciclo de replicación del herpesvirus en células (tomado y modificado parcialmente de Murray, P.R. y cols. (Eds.), Microbiología médica. Mosby-Year Book Europe Ltd, Madrid 1992).

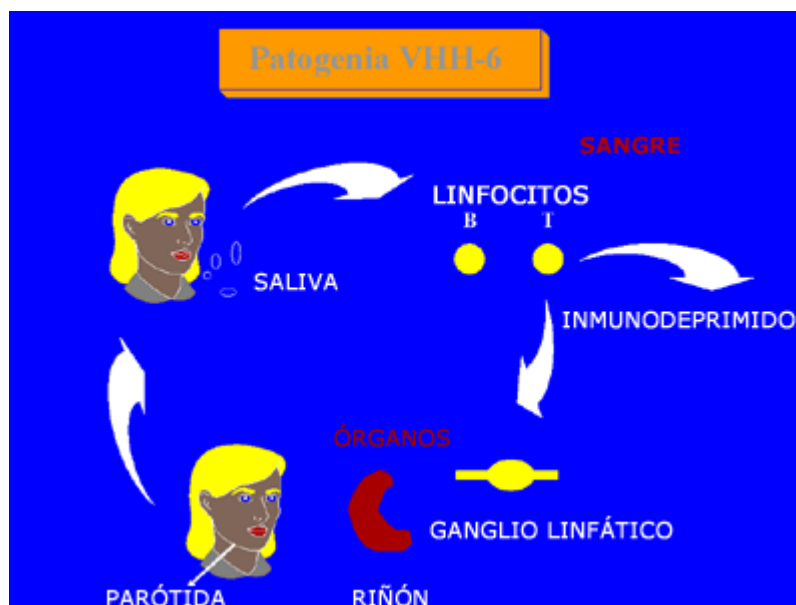


Figura 4. Patología del ciclo infeccioso del VHH-6.

Antecedentes históricos

La posible relación entre el VHH-6 y la esclerosis múltiple apareció por primera vez en 1993 cuando el grupo de Luppi, hematólogos pertenecientes a la Universidad italiana de Módena, publicaron un estudio en el que detectaron ADN vírico en muestras de saliva y células mononucleares de sangre periférica de dos pacientes con trastornos linfoproliferativos y uno con esclerosis múltiple (13).

Apenas unos meses más tarde, este mismo grupo publicó un trabajo con muestras de suero de 126 enfermos de esclerosis múltiple y 500 controles sanos donde se investigó la presencia de anticuerpos frente al virus mediante una técnica de inmunofluorescencia. Este grupo también analizó la detección de ADN vírico en células mononucleares de sangre periférica mediante la técnica de PCR (reacción en cadena de polimerasa) en 31 enfermos y 24 sujetos sanos de este mismo grupo. Los resultados mostraron una tasa de anticuerpos anti-VHH-6 significativamente mayor en los pacientes que en los controles y la PCR fue positiva en un enfermo y un control, que tras la realización de Southern blot mostró que el paciente con esclerosis múltiple tenía un alto valor inesperado de secuencias víricas con respecto al sujeto sano (14).

En enero de 1994, un grupo de investigadores alemanes de la Universidad de Berlín comunicó su experiencia en un número variable de diferentes pacientes con distintos tipos de enfermedades neurológicas (21 con esclerosis múltiple, 19 con parálisis facial y siete con síndrome de Guillain-Barré), comparando los resultados con un grupo control de 16 sujetos. Estudiaron muestras simultáneas de suero y líquido cefalorraquídeo (LCR) mediante la técnica de PCR para

detectar el VHH-6, completando los análisis con la técnica de ELISA para detección de anticuerpos antivíricos. Encontraron que tres de 21 pacientes con esclerosis múltiple (14%) tenían ADN vírico en LCR, pero no en la muestra de suero correspondiente, mientras que las determinaciones de todos los pacientes con parálisis facial o síndrome de Guillain-Barré, así como las de los controles, eran negativas. El estudio de anticuerpos mostró que los títulos séricos frente al VHH-6 estaban significativamente aumentados en los enfermos con esclerosis múltiple, frente a las otras dos enfermedades neurológicas o los controles (15).

En agosto de 1995, se publicó, en la prestigiosa revista *Proceedings of the National Academy of Sciences* norteamericana, el artículo crucial de Challoner. En este trabajo, realizado con material procedente de 86 cerebros de pacientes con esclerosis múltiple y controles, pudieron demostrar que un fragmento de 341 nucleótidos idéntico en un 99,4% al gen principal de unión del ADN del VHH-6 estaba presente en más del 70% de los enfermos y los controles, siendo por tanto un virus habitual del cerebro humano. Mediante secuenciación del ADN se estableció que en 36 de los 37 (97,2%) casos y controles se detectó VHH-6 variante B de tipo 2. Otros virus herpéticos, retrovirus y virus del sarompión apenas fueron detectados. Además, se realizaron técnicas de inmunohistoquímica con anticuerpos monoclonales contra la proteína del virus 101K y frente a la proteína de unión del ADN p41; los investigadores observaron que había un tinte selectivo de los núcleos de los oligodendrocitos en los enfermos con esclerosis múltiple, pero no en los controles, así como una tinción más frecuente en las placas que en la sustancia blanca normal. Las neuronas de la sustancia gris adyacentes a las placas de los enfermos mostraron una tinción citoplasmática prominente, aunque también se encontró expresión del virus en algunos controles. Por este motivo, los autores concluyeron que podía haber una asociación entre el VHH-6 y la etiopatogenia de la esclerosis múltiple (16).

Sin embargo, apenas un año más tarde, Sanders y cols. realizaron un estudio similar, analizando cinco virus de la familia *Herpesviridae* (herpes simple, varicela zóster, virus de Epstein-Barr, citomegalovirus y VHH-6), ya que consideraron que todos ellos son capaces de persistir en estado de latencia dentro del SNC. Para ello, y mediante la técnica de PCR, investigaron la presencia de ADN vírico de forma diferencial en placas de desmielinización activas e inactivas, sustancia blanca normal y sustancia gris de cerebros de enfermos con esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson o bien enfermedades no neurológicas que habían fallecido. En el 57% de los cerebros de enfermos con esclerosis múltiple detectaron ADN del VHH-6 frente al 43% de los controles, así como en el 32% de las placas de desmielinización activas frente al 17% de las placas inactivas. Hallaron también mayor positividad para otros virus herpéticos (herpes simple y virus varicela zóster) en sujetos con esclerosis múltiple frente a los controles, pero ninguno de estos datos alcanzó significación estadística, por lo que finalizaron el artículo concluyendo que la posible asociación era incierta (17).

En diciembre de 1997, un grupo de investigadores pertenecientes a los National Institutes of Health (NIH) de EE.UU. publicó en la revista *Nature* los resultados de un estudio serológico, en el que demostraron un incremento significativo de la tasa de anticuerpos séricos de tipo IgM frente al antígeno precoz (p41/38) del VHH-6, así como la presencia del genoma vírico en suero mediante técnica de PCR, en 15 de 50 enfermos con esclerosis múltiple frente a ninguno de los 47 controles con otras enfermedades neurológicas (18).

Investigaciones recientes

La situación se mantuvo en un equilibrio inestable entre partidarios y contrarios a la participación del VHH-6 en la esclerosis múltiple hasta el año 2000, cuando salieron a la luz unos importantes trabajos de investigadores norteamericanos que han añadido más interés a la controversia. Soldan y cols. analizaron la respuesta inmunitaria celular frente al VHH-6 (las cepas 6A -U1102- y 6B -Z29-) y frente a VHH-7 (H7SB) y compararon la respuesta linfoproliferativa de 18 pacientes con esclerosis múltiple y 21 controles sanos. Encontraron que el 71% y el 31% de los controles tuvo una respuesta proliferativa frente a la variante VHH-6B y VHH-6A respectivamente, mientras que el 67% y el 78% de los enfermos mostró una respuesta frente a las mismas variantes, resultando significativa la diferencia con respecto a la variante VHH-6A, pero no frente a la variante VHH-6B o el VHH-7 (19).

Estos mismos investigadores comunicaron unos meses más tarde la distribución tisular del VHH-6 en pacientes con esclerosis múltiple y controles sanos. Estudiaron la presencia del virus en diferentes tipos de fluidos corporales, como el suero, la saliva, la orina y linfocitos de sangre periférica. Observaron un aumento significativo de la frecuencia de ADN en el suero de los pacientes con esclerosis múltiple, y además detectaron secuencias víricas en la orina de un subgrupo de ellos. Asimismo, la variante del virus implicada fue la VHH-6A, que consideran específicamente neurotrópica, por lo que concluyeron que puede contribuir al proceso de la enfermedad (20).

Otro estudio realizado por Knox y cols. con muestras de tejido del SNC obtenido de autopsias de once de pacientes con esclerosis múltiple puso de manifiesto que existían células activamente infectadas con VHH-6 en el 73% de los enfermos, localizándose el virus de forma preferente en aquellas zonas con desmielinización activa. En el mismo artículo, los autores comunicaron los resultados de la técnica de cultivo del virus VHH-6 a partir de muestras de sangre de 41 enfermos con esclerosis múltiple y 61 controles sanos. Encontraron que el 54% de los pacientes presentó infección activa por el VHH-6 frente a ningún control, y que los enfermos con virus detectable en sangre eran significativamente más jóvenes y con menor tiempo de evolución que el resto (21).

Los estudios clínicos más importantes publicados se resumen en la Tabla 3. Es necesario llevar a cabo una valoración crítica de los trabajos en función de una serie de limitaciones: 1) VHH-6 es un virus que se adquiere precozmente en la infancia (variante B) y permanece desde entonces en el organismo (linfocitos), por lo que los estudios serológicos en adultos detectan reactivación en vez de infección primaria; 2) no está clara la implicación de las diferentes variantes con la enfermedad (aunque trabajos recientes apuntan a que se trata de la variante A) y las técnicas serológicas de rutina actuales no permiten diferenciarlas; 3) las técnicas de cultivo celular (aislamiento de virus) y de PCR no están estandarizadas, por lo que diferentes laboratorios pueden obtener distintos resultados según los métodos que utilicen; 4) el tipo de muestras recogidas y las técnicas utilizadas no han sido homogéneas: algunos utilizan sólo LCR, otros únicamente tejido cerebral procedente de autopsias, a veces solamente se determinan de anticuerpos o ADN por separado; 5) la selección de los pacientes en ocasiones no ha sido bien definida (¿esclerosis múltiple remitente-recurrente o esclerosis múltiple progresiva secundaria?) o no se ha caracterizado bien el momento de la extracción (¿estaban en brote? ¿tenían actividad por resonancia?) y no se ha correlacionado con parámetros

inmunológicos del LCR.

Tabla 3. Estudios clínicos publicados sobre la supuesta relación entre VHH-6 y esclerosis múltiple.

Autores	Población	Muestras	Técnicas	Resultados
Merelli (22)	56 EM	CMS, autopsias	PCR	+
Martin (23)	26 EM/39 OEN	S, LCR	PCR	-
Nielsen (24)	189 EM /190 OC	S	Ig	-
Mayne (25)	32 EM/70EN/17 OC	CMS	PCR	?
Ongradi (26)	6 EM/6 OEN	S, LCR	Ig	+
Goldberg (27)	13 EM/16 OEN/14 OC	S, CMS, LCR	PCR	-
Ablashi (28)	21 EM/35 SFC/20 OEN/28 OC	S, CMS	Ig, PCR, cultivo	↑IgG, IgM. DNA en EM y SFC
Álvarez (29)	102 EM/102 OC	CMS	PCR	↑ VHH6, pero no otros virus
Blumberg (30)	8 EM/25 OEN/6 OC	Autopsias	PCR, IHQ	↑ VHH6 en OGD de placas
Ferrante (31)	22 EM/16 OC	CMS	PCR	-
Hay (32)	EM, OC	CMS	PCR	-
Kim (33)	34 EM/6 MTI/2 NO/20 OC	CMS	PCR	7+/27- EM; 2+/4- MIT; 0/0 OC (variante A)
Rotola (34)	20 EM	CMS	PCR (ARNm)	-
Taus (35)	25 EM/7 EM?/9 OEN	S, LCR, CMS	Ig, PCR	-
Ferrante (36)	30 EM	CMS	PCR	?
Locatelli (37)	47 EM/30 NO	S, LCR	PCR	+
Knox (38)	99 EM/80 OC	CMS	PCR	+
Tomsone (39)	113 EM + OEN/150 OC	S, CMS	PCR	+
Alvarez-Lafuente (40)	103 EM/43 OC	S, CMS	PCR	+(14%; todos variante A)
Alvarez-Lafuente (41)	102 EM/102 OC	S, CMS	PCR	+
Berti (42)	149 EM/34 OEN/36 OC	S, CMS, LCR	PCR	+
Caselli (43)	EM, OEN, OC	S	Ig	+(prevalencia 87% frente a 43%, con títulos ↑)
Cirone (44)	22 EM/16 OC	Células T, S, LCR	Ig, PCR, test proliferación linfocitos	-
Gutiérrez (45)	41 + 27 EM/31 OEN	S, LCR	Ig, PCR	?
Rodríguez Carnero (46)	23 EM/23 OC	LCR	PCR	-
Tejada-Simon (47)	EM, OC	S, LCR	Ig, PCR	+
Al-Shammari (48)	24 EM/13 OEN/20 OC	S	PCR	-
Cermelli (49)	13 EM/13 OEN/12 OC	Autopsias	PCR	+
Chapenko (50)	26 EM/21 OEN/150 OC	CMS, S	PCR, Ig	+
Goodman (51)	5 EM	Autopsias	PCR, IHQ	+

LCR: líquido cefalorraquídeo; S: sangre (suero o plasma); CMS: células mononucleares sangre periférica; SNC: sistema nervioso central; IHQ: inmunohistoquímica; EM: esclerosis múltiple; EM?: sospecha de esclerosis múltiple; MTI: mielitis transversa idiopática; NO: neuritis óptica; OEN: otras enfermedades neurológicas; SFC: síndrome fatiga crónica; OC: otros controles no neurológicos; PCR: técnica de reacción en cadena de polimerasa; ARN: ácido desoxirribonucleico; Ig: inmunoglobulinas (anticuerpos); OGD: oligodendrocitos; (-): resultados negativos (no asociación); (+): resultados positivos (existe asociación); (?): resultados no concluyentes.

Esclerosis múltiple y *Chlamydomphila pneumoniae*

Aspectos microbiológicos

La familia *Chlamydiaceae* incluye los géneros, *Chlamydia* y *Chlamydomphila*, siendo las especies de interés clínico humano *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydomphila psittaci* y *Chlamydomphila pneumoniae*; esta última, conocida desde hace sólo veinte años, se denominó inicialmente como agente TWAR. Poseen material genético de tipo ADN y ARN, presentando una pared celular y ribosomas similares a las bacterias gramnegativas. Son microorganismos intracelulares obligados, ya que carecen de la capacidad de síntesis de compuestos energéticos, por lo que tienen que aprovechar la maquinaria bioquímica de la célula a la que infectan. Debido a esta característica, para poder recuperarla en el laboratorio se requieren células especiales susceptibles de infección (52-55).

Estos microorganismos poseen un ciclo replicativo complejo y característico y existen dos formas que participan en él: el cuerpo extracelular elemental (CE) y el cuerpo intracelular reticulado (CR). El primero tiene un tamaño de entre 0,2 µm y 0,4 µm que se adapta bien para sobrevivir en el medio extracelular, puesto que carece de actividad metabólica y replicativa. El CE constituye la forma infectiva de Cp, que se transmite de persona a persona porque es muy resistente a factores ambientales, y puede adherirse a células susceptibles de tipo epitelial, en las que penetra mediante endocitosis. El paso de CE a CR y viceversa requiere un ciclo celular, que en el caso de Cp dura de dos a cuatro días (Figuras 5 y 6). En menos de ocho horas, tras haber entrado en la célula infectada, el CE se reorganiza en CR adaptados para sobrevivir en el medio intracelular y multiplicarse mediante división binaria. El CR tiene un

diámetro de entre 0,6 μm y 1,2 μm , obtiene los nutrientes del citoplasma de la célula a la que infecta a través de unas porinas, es frágil y sensible a los agentes externos ambientales, y tras la división genera numerosos replicantes que están dentro de la membrana del cuerpo de inclusión (visibles al microscopio óptico), pudiendo llegar a ocupar gran parte de la célula infectada. A las 24 horas, los cuerpos reticulados se condensan y forman cuerpos elementales que están todavía dentro de la inclusión intracelular; cuando ésta se rompe se vuelve a iniciar el ciclo, infectando células adyacentes o distantes.

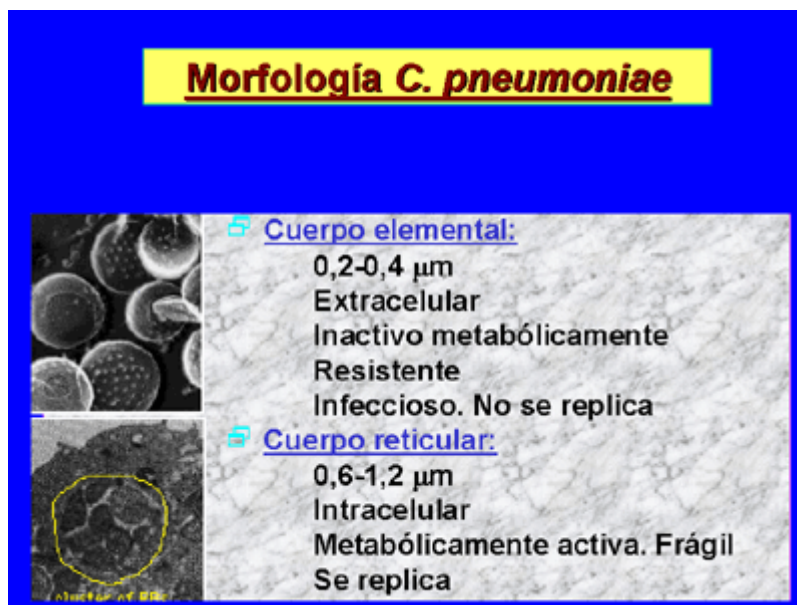


Figura 5. Características morfológicas de *C. pneumoniae*.

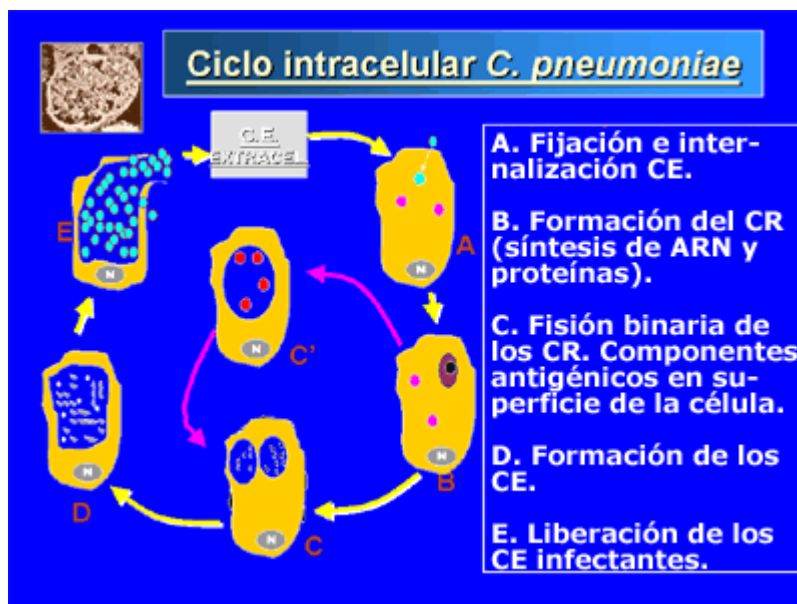


Figura 6. Ciclo intracelular de *C. pneumoniae*.

En determinadas condiciones ambientales y dependiendo del agente infeccioso, el ciclo puede detenerse de forma temporal o permanentemente en la fase de CR, que ahora se denomina cuerpo persistente (CP): se trata de un CR más grande que se divide lentamente por un menor número de porinas. En esta situación se expresan menos antígenos bacterianos, por lo que pueden considerarse estos cambios como una adaptación de la bacteria al hospedador para evitar el sistema inmunitario. Los CP se han observado tanto *in vivo*, en infecciones de lugares accesibles al sistema inmunitario para evadir al mismo, como *in vitro*, cuando existe penicilina o ausencia de aminoácidos azufrados en el medio. Esto tiene repercusiones diagnósticas y terapéuticas: falsos negativos del inmunodiagnóstico por menos antígenos bacterianos; falsos negativos del cultivo celular por menor viabilidad del CP; y peor respuesta al tratamiento antibiótico por pérdida de porinas.

Los antígenos de Cp son complejos y parcialmente conocidos; entre ellos destacan dos grupos: glucolipídicos y proteicos. El lipopolisacárido, en su oligosacárido central, posee uniones específicas 1-8 del ácido octulopiranosónico; carece de polisacárido O y el lípido A es poco tóxico. Entre los antígenos proteicos destacan la proteína mayor o principal de la membrana externa (ME), en inglés MOMP, que es específica de especie y serotipo, y el complejo de la

ME (en inglés Omc), que también es específico de especie y tiene un peso molecular de 98 kDa en Cp. Además, existen proteínas de secreción como las proteínas del cuerpo de inclusión (Inc). Las células infectadas expresan abundante lipopolisacárido y proteínas de secreción y los CE contienen, además, abundantes proteínas estructurales (MOMP y Omc). Todos estos determinantes antigénicos son importantes, ya que la respuesta de anticuerpos específicos dirigidos frente a ellos, en sangre o LCR, de pacientes infectados por Cp nos permitirá detectar la infección mediante estudios inmunológicos.

Los datos sobre la epidemiología de este microorganismo proceden fundamentalmente de estudios realizados mediante técnicas de detección de anticuerpos, e indican que las infecciones primarias comienzan a ocurrir en la infancia tardía, alcanzando el pico máximo en adultos jóvenes, aunque persiste el riesgo de reinfección durante toda la vida. La tasa de seroprevalencia, es decir, el porcentaje de adultos que tienen anticuerpos (IgG) frente a Cp, alcanza el 40% en diferentes partes del mundo.

Existen brotes epidémicos de neumonía y otras infecciones respiratorias en grupos de personas que conviven estrechamente (por ejemplo, dentro de comunidades) y donde los vehículos de transmisión son aerosoles colonizados con CE. Se conoce poco la patogenia de la infección por Cp; se sabe que comienza por el tracto respiratorio superior (mucosas nasal, orofaríngea y senos) y persiste en muchas personas como un parásito oportunista asintomático a lo largo de su vida. Sin embargo, en algunos casos, el microorganismo es transportado a sitios alejados (tal vez a través de macrófagos), puesto que existen datos que demuestran la replicación de éste en las arterias y membranas sinoviales de las articulaciones. La proteína de la membrana externa de Cp es capaz de generar una respuesta inmunitaria cruzada con proteínas humanas y producir autoinmunidad, lo que constituye un ataque aberrante del sistema inmunitario contra células y órganos de nuestro organismo (Figura 7).



Figura 7. Patogenia del ciclo infeccioso de *C. pneumoniae*.

El diagnóstico de esta infección es difícil, incluso hoy día, debido a una falta de estandarización de la metodología de laboratorio, a que no existen medios de cultivos celulares disponibles para uso de rutina en los hospitales y a que no se han desarrollado pruebas genéticas comerciales para estudios de PCR. Por tanto, el diagnóstico de rutina se basa retrospectivamente en la demostración de anticuerpos, habitualmente mediante inmunofluorescencia indirecta, en muestras de suero (o LCR) extraídas al inicio de la supuesta infección y en fase convaleciente.

Antecedentes históricos

La revista *Medical Hypotheses* publicó en 1983 un trabajo de Perlmutter y Darvish cuyo título era "Posible relación de *Chlamydia* con la esclerosis múltiple", en el que se especulaba que la bacteria podría estar implicada en la patogenia de esta enfermedad (56).

En 1996, investigadores del Instituto Haartman de la Universidad de Helsinki (Finlandia) publicaron un artículo firmado por Koskiniemi en la revista *European Neurology* sobre infecciones del SNC asociadas a *Chlamydia pneumoniae* (Cp), denominación antigua de la bacteria hoy conocida como *Chlamydothila*. En ese trabajo epidemiológico, tras analizar las infecciones del SNC de una población de 3 millones de habitantes mediante técnicas serológicas (detección de anticuerpos), se detectaron 263 casos de neuroinfección, de los que en 15 enfermos era debida al contacto o reactivación reciente por Cp. De este grupo de pacientes, en nueve casos no detectaron ningún otro agente infeccioso asociado y se observó una alta tasa de morbilidad (siete pacientes con secuelas) y se produjo un fallecimiento (57).

Apenas dos años más tarde, apareció un trabajo en *Neurology*, publicación oficial de la Academia Americana de Neurología, firmado por Sriram, neurólogo de la Universidad Vanderbilt de Nashville (EE.UU.) y dos patólogos del mismo centro (58). En esa comunicación se presentó el intrigante caso de un enfermo diagnosticado de esclerosis múltiple en 1996 con una evolución rápidamente progresiva y refractaria a tratamientos. Se trataba de un paciente de

24 años atendido en abril de 1996 en la clínica de esclerosis múltiple de ese centro para el control de su enfermedad; sus síntomas habían comenzado el 26 de enero de ese año, cuando notó adormecimiento en la pierna y el brazo izquierdos, presentando progresión en cinco días hasta completar un síndrome de hemilesión medular de Brown-Séquard con retención urinaria. La resonancia magnética realizada mostró lesiones hiperintensas en T2 localizadas en la médula cervical asociadas a diversas imágenes con captación de contraste en regiones periventriculares de ambos hemisferios cerebrales. Los cultivos microbiológicos del LCR no mostraron crecimiento bacteriano alguno. La debilidad de los miembros izquierdos mejoró parcialmente tras un pulso de metilprednisolona intravenosa durante cinco días. Al mes y medio, el paciente presentó visión doble en la mirada hacia la derecha y ataxia; se trató la recurrencia con nuevo pulso de corticoides intravenosos, con lo cual el paciente mejoró hasta ser capaz de volver a trabajar, aunque a tiempo parcial. En la primera semana de abril presentó un nuevo empeoramiento consistente en ataxia de la marcha, neuritis óptica del ojo derecho, visión doble y blefaroespasma derecho, con una incapacidad grave, ya que requería apoyo para caminar como máximo 100 metros. En este momento se inició tratamiento con interferón beta-1b subcutáneo a días alternos, al que se asoció plasmaféresis (cinco ciclos) y azatioprina a dosis de 50 mg/8 horas debido al empeoramiento neurológico, consiguiéndose con este esquema terapéutico una moderada mejoría de la marcha y la visión.

En la última semana de junio de 1996, el paciente presentó una nueva recurrencia con ataxia de la marcha, visión doble, paraparesia grave y debilidad importante del brazo izquierdo, alteraciones a las que se asociaron en los días siguientes disartria y disfagia; por esta razón fue ingresado para tratamiento inmunosupresor con ciclofosfamida. Una nueva punción lumbar realizada en este momento mostró un LCR con pleocitosis moderada (35 leucocitos/mm³; 90% linfocitos), hiperproteinorraquia leve (154 mg/dL) y bandas oligoclonales presentes; se cursaron cultivos, determinaciones serológicas (IgG e IgM) y de PCR simultáneas de sangre y LCR para detectar infección por Cp. Cuando se detectaron títulos altos de Ig frente a Cp, así como el aislamiento del germen en el LCR, se interrumpió el tratamiento con ciclofosfamida (había recibido 3,9 gramos en tres dosis) y se inició tratamiento con antimicrobianos. El enfermo presentó una mejoría en todas las funciones neurológicas en el semestre siguiente, aunque quedó una ataxia de miembros leve, nistagmo en mirada lateral extrema y signos de piramidismo bilateral, pudiendo volver al trabajo en mayo de 1997.

Cuando al año siguiente (1999) este mismo autor publicó, en *Annals of Neurology*, los resultados positivos de la investigación de Cp en una serie de 37 pacientes con esclerosis múltiple frente a un grupo control de 27 enfermos, la polémica sobre la posible intervención de este agente infeccioso en la desmielinización del SNC estaba ya servida (59).

Estudios recientes

Tras la publicación del trabajo de Sriram en 1998 han aparecido más de 50 artículos sobre esta cuestión; unos son aportaciones originales cuyo objetivo es comprobar los hallazgos del investigador norteamericano, incluso con las mismas muestras que éste utiliza; otros se remiten a realizar una crítica más o menos fundamentada. En la Tabla 4 se resumen los hallazgos de los estudios clínicos más relevantes.

Tabla 4. Estudios clínicos sobre la supuesta relación de *C. pneumoniae* con la esclerosis múltiple.

Autores	Población	Muestras	Técnicas	Resultados
Boman (60)	48 EM/51 OEN	LCR	PCR, cultivo, Ig	-
Layh-Schmitt (61)	10 + 20 EM	LCR	PCR	7+/23-
Treib (62)	22 EM	LCR y S	Ig, PCR	Ig 8+/22- ; PCR 2+/8-
Ke (63)/Hammerschlag (64)	25 EM/16 OEN	Autopsia	PCR, cultivo	-
Pucci (65)	24 EM/7 OEN	LCR y CMS	PCR	-
Morré (66)	10 EM/10 controles; 18 EM/30 OEN	Autopsia; LCR	PCR	-
Krametter (67)	94 EM/63 OEN	LCR y S	Ig	? síntesis intratecal Ig
Gutiérrez-Fdez (68)	31 EM/116 OC	S	Ig	? anti-MOMP
Gieffers (69)	58 EM/47 OEN/10 OC	LCR y CMS	PCR, cultivo	? Cp + SNC en EM y OEN
Yao (70)	17 EM/14 OEN	LCR	BO	+
Derfuss (71)	58 EM/62 OEN	LCR y S	Ig	? síntesis intratecal Ig
Sotgiu (72)	32 EM/30 OEN	LCR	PCR, Ig, BO	? PCR+
Kaufman (73)	30 EM/22 OEN u OC	LCR	PCR	?
Saiz (74)	5 EM/15 EM/20 OEN	LCR	PCR	-
Hao (75)	66 EM/25 OEN	LCR y S	PCR, cultivo, Ig	?
Sriram (76)	17 EM/17 OEN	LCR	PCR, cultivo	+
Sriram (77)	10 EM/14 OEN	LCR	PCR, cultivo	+
Munger (78)	141EM+EM?/ 62407OC	S	Ig	+
Chatzipanagiotou (79)	70 EM/30 OEN	LCR	PCR, Ig, cultivo	-

LCR: líquido cefalorraquídeo; S: sangre (suero o plasma); CMS: células mononucleares sangre periférica; BO: bandas oligoclonales en LCR frente a Cp; EM: esclerosis múltiple; EM?: sospecha de esclerosis múltiple; OEN: otras enfermedades neurológicas; OC: otros controles no neurológicos; PCR: técnica de reacción en cadena de polimerasa; Ig: inmunoglobulinas (anticuerpos); (-): resultados negativos (no asociación); (+): resultados positivos (existe asociación); (?): resultados no concluyentes.

Además de los estudios clínicos en pacientes con esclerosis múltiple ya mencionados, hay que reseñar algunas publicaciones con experimentación animal o de biología molecular que sugieren la posibilidad de que Cp esté involucrada en procesos de autoinmunidad del sistema nervioso central (Tabla 5).

Tabla 5. Estudios experimentales o de biología molecular sobre Cp y esclerosis múltiple.

Autor	Tipo estudio	Resultados
Lenz (80)	EAE	Respuesta cruzada PBM con Ag de Cp
Yamaguchi (81)	Celular	Cp induce diferenciación de macrófagos
Wizel (82)	Celular	Cp induce CD8+ CTL e IFN gamma
Du (83)	EAE	Cp es neurotrópica y empeora la EAE

EAE: encefalomiелitis alérgica experimental; PBM: proteína básica de mielina; Ag: antígenos; CD8+ CTL: linfocitos CD8+; IFN: interferón.

A la hora de valorar tan diferente número de trabajos es conveniente tener en cuenta una serie de hechos: 1) Cp es una bacteria intracelular cuya patogenia y, por tanto, la respuesta del sistema inmunitario del hospedador no se rigen por los mecanismos habituales en otro tipo de agentes infecciosos; 2) Cp es difícil de recuperar e identificar, las técnicas microbiológicas de detección directa (cultivo celular y PCR) no están estandarizadas, existiendo importantes diferencias en cuanto a sensibilidad y especificidad entre los distintos laboratorios; 3) el tipo de muestras recogidas y las técnicas utilizadas no han sido homogéneas: algunos utilizan sólo LCR, otros únicamente tejido cerebral procedente de autopsias, a veces solamente se determinan anticuerpos o ADN por separado, algunas muestras se han mantenido congeladas a -20 °C (lo que las inhabilita para este tipo de estudios), etc.; 4) la selección de los pacientes en ocasiones no ha sido bien definida (¿esclerosis múltiple remitente-recurrente o esclerosis múltiple progresiva secundaria?), no se ha caracterizado bien el momento de la extracción (¿estaban en brote? ¿tenían actividad por resonancia magnética?) o no se ha correlacionado con parámetros inmunológicos del LCR; y 5) se nota la carencia de trabajos de ciencia básica que correlacionen infección por Cp y desmielinización, así como estudios de colaboración para estandarizar métodos entre los diferentes laboratorios que trabajan sobre este tema.

Conclusiones

Falta en la literatura revisada un estudio con un número suficiente de pacientes y muestras, prospectivo, controlado, que utilice la combinación de diversas técnicas microbiológicas en un mismo caso, y en el que se valore si el paciente con esclerosis múltiple está en fase activa o inactiva de la enfermedad y se analice simultáneamente sangre y LCR con técnicas estandarizadas.

Si se demostrara que el VHH-6 o Cp están verdaderamente relacionados con la esclerosis múltiple se podría: 1) diagnosticar mejor la enfermedad mediante un marcador biológico; 2) predecir la evolución de la enfermedad, estableciendo un pronóstico; 3) tratar a los enfermos con fármacos antiinfecciosos y controlar el efecto de los mismos; y 4) plantear la posibilidad de un tratamiento preventivo mediante una vacuna.

Agradecimientos

Este estudio fue financiado por becas de la Junta de Andalucía, la Consejería de Educación y Ciencia (grupo de investigación "Estudio de los agentes infecciosos relacionados con procesos clínicos de causa desconocida") y la Consejería de Salud (proyecto "Posible papel del virus del herpes humano tipo 6 y *Chlamydomphila pneumoniae* como desencadenante de las recidivas clínicas de los sujetos con esclerosis múltiple"), así como por la Universidad de Granada (proyecto "Participación del virus del herpes humano tipo 6 en las recidivas clínicas de los sujetos con esclerosis múltiple") y por el Fondo de Investigaciones Sanitarias del Instituto de Salud Carlos III (proyecto "Esclerosis múltiple, herpes virus humano tipo 6 y *Chlamydomphila pneumoniae*. Análisis de la posible asociación de la reactivación infecciosa con las recidivas de la enfermedad").

Bibliografía

1. Johnson, R.T. *The virology of demyelinating diseases*. Ann Neurol 1994; 36(Supl.): 54-60.
2. Johnson, R.T. *Viral Infections of the Nervous System*. Lippincott-Raven, Philadelphia 1998.
3. Johnson, R.T. *Demyelinating diseases*. Sillabi AAN 2002.
4. Scarisbrick, I.A., Rodriguez, M. *Hit-Hit and hit-Run: Viruses in the playing field of multiple sclerosis*. Curr Neurol Neurosci Rep 2003; 3(3): 265-271.
5. Bradford-Hill, A.B. *The environment and disease: Association and causation*. Proc R Soc Med 1965; 58: 295-300.
6. Stohlman, S.A., Hinton, D.R. *Viral induced demyelination*. Brain Pathol 2001; 11(1): 92-106.
7. Agius, M.A., Kirvan, C.A., Schafer, A.L., Gudipati, E., Zhu, S. *High prevalence of anti-alpha-crystallin antibodies in multiple sclerosis: Correlation with severity and activity of disease*. Acta Neurol Scand 1999; 100 (3): 139-147.

8. Bajramovic, J.J., Plomp, A.C., Goes, A., Koevoets, C., Newcombe, J., Cuzner, M.L. y cols. *Presentation of alpha B-crystallin to T cells in active multiple sclerosis lesions: An early event following inflammatory demyelination.* J Immunol 2000; 164(8): 4359-4366.
9. van Noort, J.M., Bajramovic, J.J., Plomp, A.C., van Stipdonk, M.J. *Mistaken self, a novel model that links microbial infections with myelin-directed autoimmunity in multiple sclerosis.* J Neuroimmunol 2000; 105(1): 46-57.
10. Zugel, U., Kaufmann, S.H. *Role of heat shock proteins in protection from and pathogenesis of infectious diseases.* Clin Microbiol Rev 1999; 12(1): 19-39.
11. Yazdanbakhsh, M., Kremsner, P.G., van Ree, R. *Allergy, parasites, and the hygiene hypothesis.* Science 2002; 296(5567): 490-494.
12. Braun, D.K., Dominguez, G., Pellett, P.E. *Human herpesvirus 6.* Clin Microbiol Rev 1997; 10(3): 521-567.
13. Luppi, M., Marasca, R., Barozzi, P., Ferrari, S., Ceccherini-Nelli, L., Batoni, G. y cols. *Three cases of human herpesvirus-6 latent infection: Integration of viral genome in peripheral blood mononuclear cell DNA.* J Med Virol 1993; 40(1): 44-52.
14. Sola, P., Merelli, E., Marasca, R., Poggi, M., Luppi, M., Montorsi, M. y cols. *Human herpesvirus 6 and multiple sclerosis: Survey of anti-HHV-6 antibodies by immunofluorescence analysis and of viral sequences by polymerase chain reaction.* J Neurol Neurosurg Psychiatry 1993; 56(8): 917-919.
15. Wilborn, F., Schmidt, C.A., Brinkmann, V., Jendroska, K., Oettle, H., Siegert, W. *A potential role for human herpesvirus type 6 in nervous system disease.* J Neuroimmunol 1994; 49(1-2): 213-214.
16. Challoner, P.B., Smith, K.T., Parker, J.D., MacLeod, D.L., Coulter, S.N., Rose, T.M. y cols. *Plaque-associated expression of human herpesvirus 6 in multiple sclerosis.* Proc Natl Acad Sci USA 1995; 92(16): 7440-7444.
17. Sanders, V.J., Felisan, S., Waddell, A., Tourtellotte, W.W. *Detection of herpesviridae in postmortem multiple sclerosis brain tissue and controls by polymerase chain reaction.* J Neurovirol 1996; 2(4): 249-258.
18. Soldan, S.S., Berti, R., Salem, N., Secchiero, P., Flamand, L., Calabresi, P.A. y cols. *Association of human herpes virus 6 (HHV-6) with multiple sclerosis: Increased IgM response to HHV-6 early antigen and detection of serum HHV-6 DNA.* Nat Med 1997; 3(12): 1394-1397.
19. Soldan, S.S., Leist, T.P., Juhng, K.N., McFarland, H.F., Jacobson, S. *Increased lymphoproliferative response to human herpesvirus type 6A variant in multiple sclerosis patients.* Ann Neurol 2000; 47(3): 306-313.
20. Akhyani, N., Berti, R., Brennan, M.B., Soldan, S.S., Eaton, J.M., McFarland, H.F. y cols. *Tissue distribution and variant characterization of human herpesvirus (HHV)-6: Increased prevalence of HHV-6A in patients with multiple sclerosis.* J Infect Dis 2000; 182(5): 1321-1325.
21. Knox, K.K., Brewer, J.H., Henry, J.M., Harrington, D.J., Carrigan, D.R. *Human herpesvirus 6 and multiple sclerosis: Systemic active infections in patients with early disease.* Clin Infect Dis 2000; 31(4): 894-903.
22. Merelli, E., Bedin, R., Sola, P., Barozzi, P., Mancardi, G.L., Ficarra, G. y cols. *Human herpes virus 6 and human herpes virus 8 DNA sequences in brains of multiple sclerosis patients, normal adults and children.* J Neurol 1997; 244(7): 450-454.
23. Martin, C., Enbom, M., Soderstrom, M., Fredrikson, S., Dahl, H., Lycke, J. y cols. *Absence of seven human herpesviruses, including HHV-6, by polymerase chain reaction in CSF and blood from patients with multiple sclerosis and optic neuritis.* Acta Neurol Scand 1997; 95(5): 280-283.
24. Nielsen, L., Larsen, A.M., Munk, M., Vestergaard, B.F. *Human herpesvirus-6 immunoglobulin G antibodies in patients with multiple sclerosis.* Acta Neurol Scand Suppl 1997; 169: 76-78.
25. Mayne, M., Krishnan, J., Metz, L., Nath, A., Auty, A., Sahai, B.M. y cols. *Infrequent detection of human herpesvirus 6 DNA in peripheral blood mononuclear cells from multiple sclerosis patients.* Ann Neurol 1998; 44(3): 391-394.
26. Ongradi, J., Rajda, C., Marodi, C.L., Csiszar, A., Vecsei, L. *A pilot study on the antibodies to HHV-6 variants and HHV-7 in CSF of MS patients.* J Neurovirol 1999; 5(5): 529-532.
27. Goldberg, S.H., Albright, A.V., Lisak, R.P., Gonzalez-Scarano, F. *Polymerase chain reaction analysis of human herpesvirus-6 sequences in the sera and cerebrospinal fluid of patients with multiple sclerosis.* J Neurovirol 1999; 5(2): 134-139.
28. Ablashi, D.V., Eastman, H.B., Owen, C.B., Roman, M.M., Friedman, J., Zabriskie, J.B. y cols. *Frequent HHV-6*

- reactivation in multiple sclerosis (MS) and chronic fatigue syndrome (CFS) patients.* J Clin Virol 2000; 16(3): 179-191.
29. Alvarez, R., Cour, I., Kanaan, A., Benedicto, M., Martin-Estefania, C., Arroyo, R. y cols. *Detection of viral genomes of the Herpesviridae family in multiple sclerosis patients by means of the polymerase chain reaction (PCR).* Enferm Infecc Microbiol Clin 2000; 18(5): 223-228.
 30. Blumberg, B.M., Mock, D.J., Powers, J.M., Ito, M., Assouline, J.G., Baker, J.V. y cols. *The HHV6 paradox: Ubiquitous commensal or insidious pathogen? A two- step in situ PCR approach.* J Clin Virol 2000; 16(3): 159-178.
 31. Ferrante, P., Mancuso, R., Pagani, E., Guerini, F.R., Calvo, M.G., Saresella, M. y cols. *Molecular evidences for a role of HSV-1 in multiple sclerosis clinical acute attack.* J Neurovirol 2000; 6 Supl. 2: 109-114.
 32. Hay, K.A., Tenser, R.B. *Leukotropic herpesviruses in multiple sclerosis.* Mult Scler 2000; 6(2): 66-68.
 33. Kim, J.S., Lee, K.S., Park, J.H., Kim, M.Y., Shin, W.S. *Detection of human herpesvirus 6 variant A in peripheral blood mononuclear cells from multiple sclerosis patients.* Eur Neurol 2000; 43(3): 170-173.
 34. Rotola, A., Caselli, E., Cassai, E., Tola, M.R., Granieri, E., Luca, D.D. *Novel human herpesviruses and multiple sclerosis.* J Neurovirol 2000; 6(Supl. 2): 88-91.
 35. Taus, C., Pucci, E., Cartechini, E., Fie, A., Giuliani, G., Clementi, M. y cols. *Absence of HHV-6 and HHV-7 in cerebrospinal fluid in relapsing- remitting multiple sclerosis.* Acta Neurol Scand 2000; 101(4): 224-228.
 36. Ferrante, P., Mancuso, R., Cavarretta, R., Pagani, E., Filippi, M., Comi, G. y cols. *A clinical neuroradiological and virological longitudinal study to verify the role of virus in inducing relapses in multiple sclerosis patients: preliminary results.* En: Hommes, O.R., Clanet, M., Wekerle, H. (Eds.). Genes and viruses in multiple sclerosis. Elsevier, Amsterdam, New York 2001: 97-108.
 37. Locatelli, G., Malnati, M.S., Franciotta, D., Furlan, R., Comi, G., Martino, G. y cols. *Detection of humanherpes virus 6 by quantitative real-time PCR in serum and cerebrospinal fluid of patients with multiple sclerosis.* En: Hommes, O.R., Clanet, M., Wekerle, H. (Eds.). Genes and viruses in multiple sclerosis. Elsevier, Amsterdam, New York 2001: 153-161.
 38. Knox, K.K., Brewer, J.H., Carrigan, D.R. *Active human herpesvirus six viremia in patients with multiple sclerosis.* En: Hommes, O.R., Clanet, M., Wekerle, H. (Eds.). Genes and viruses in multiple sclerosis. Elsevier, Amsterdam, New York 2001: 185-194.
 39. Tomsone, V., Logina, I., Millers, A., Chapenko, S., Kozireva, S., Murovska, M. *Association of human herpesvirus 6 and human herpesvirus 7 with demyelinating diseases of the nervous system.* J Neurovirol 2001; 7(6): 564-569.
 40. Alvarez-Lafuente, R., Martin-Estefania, C., de Las Heras, V., Castrillo, C., Picazo, J.J., Varela de Seijas, E. y cols. *Active human herpesvirus 6 infection in patients with multiple sclerosis.* Arch Neurol 2002; 59(6): 929-933.
 41. Alvarez-Lafuente, R., Martin-Estefania, C., de Las Heras, V., Castrillo, C., Cour, I., Picazo, J.J. y cols. *Prevalence of herpesvirus DNA in MS patients and healthy blood donors.* Acta Neurol Scand 2002; 105(2): 95-99.
 42. Berti, R., Brennan, M.B., Soldan, S.S., Ohayon, J.M., Casareto, L., McFarland, H.F. y cols. *Increased detection of serum HHV-6 DNA sequences during multiple sclerosis (MS) exacerbations and correlation with parameters of MS disease progression.* J Neurovirol 2002; 8(3): 250-256.
 43. Caselli, E., Boni, M., Bracci, A., Rotola, A., Cermelli, C., Castellazzi, M. y cols. *Detection of antibodies directed against human herpesvirus 6 U94/REP in sera of patients affected by multiple sclerosis.* J Clin Microbiol 2002; 40(11): 4131-4137.
 44. Cirone, M., Cuomo, L., Zompetta, C., Ruggieri, S., Frati, L., Faggioni, A. y cols. *Human herpesvirus 6 and multiple sclerosis: A study of T cell cross- reactivity to viral and myelin basic protein antigens.* J Med Virol 2002; 68(2): 268-272.
 45. Gutierrez, J., Vergara, M.J., Guerrero, M., Fernandez, O., Piedrola, G., Morales, P. y cols. *Multiple sclerosis and human herpesvirus 6.* Infection 2002; 30(3): 145-149.
 46. Rodriguez Carnero, S., Martinez-Vazquez, C., Potel Alvarelllos, C., Alvarez Fernandez, M., Prieto Gonzalez, J.M., Noya Garcia, M. y cols. *Lack of human herpesvirus type 6 DNA in CSF by nested PCR among patients with multiple sclerosis.* Rev Clin Esp 2002; 202(11): 588-591.

47. Tejada-Simon, M.V., Zang, Y.C., Hong, J., Rivera, V.M., Killian, J.M., Zhang, J.Z. *Detection of viral DNA and immune responses to the human herpesvirus 6 101-kilodalton virion protein in patients with multiple sclerosis and in controls.* J Virol 2002; 76(12): 6147-6154.
48. Al-Shammari, S., Nelson, R.F., Voevodin, A. *HHV-6 DNAemia in patients with multiple sclerosis in Kuwait.* Acta Neurol Scand 2003; 107(2): 122-124.
49. Cermelli, C., Berti, R., Soldan, S.S., Mayne, M., D'ambrosia, J.M., Ludwin, S.K. y cols. *High frequency of human herpesvirus 6 DNA in multiple sclerosis plaques isolated by laser microdissection.* J Infect Dis 2003; 187(9): 1377-1387.
50. Chapenko, S., Millers, A., Nora, Z., Logina, I., Kukaine, R., Murovska, M. *Correlation between HHV-6 reactivation and multiple sclerosis disease activity.* J Med Virol 2003; 69(1): 111-117.
51. Goodman, A.D., Mock, D.J., Powers, J.M., Baker, J.V., Blumberg, B.M. *Human herpesvirus 6 genome and antigen in acute multiple sclerosis lesions.* J Infect Dis 2003; 187(9): 1365-1376.
52. Grayston, J.T. *Chlamydia pneumoniae (TWAR).* En: Mandell, G.L., Douglas, R.G., Bennett, J.E. (Eds.). Principles and practice of infectious diseases. Churchill Livingstone, New York 1995: 1696-1701.
53. Jones, R.B. *Chlamydial diseases. Introduction.* En: Mandell, G.L., Douglas, R.G., Bennett, J.E. (Eds.). Principles and practice of infectious diseases. Churchill Livingstone, New York 1995: 1676-1679.
54. Kuo, C.C., Jackson, L.A., Campbell, L.A., Grayston, J.T. *Chlamydia pneumoniae (TWAR).* Clin Microbiol Rev 1995; 8(4): 451-461.
55. Stamm, W.E. *Chlamydial infections.* En: Braunwald, E., Fauci, A.S., Kasper, D.L. y cols. (Eds.). Harrison's Principles of Internal Medicine. McGraw Hill, 2001.
56. Perlmutter, L.J., Darvish, M. *Possible relationship of Chlamydia to multiple sclerosis.* Med Hypotheses 1983; 12(2): 95-98.
57. Koskiniemi, M., Gencay, M., Salonen, O., Puolakkainen, M., Farkkila, M., Saikku, P. y cols. *Chlamydia pneumoniae associated with central nervous system infections.* Eur Neurol 1996; 36(3): 160-163.
58. Sriram, S., Mitchell, W., Stratton, C. *Multiple sclerosis associated with Chlamydia pneumoniae infection of the CNS.* Neurology 1998; 50(2): 571-572.
59. Sriram, S., Stratton, C.W., Yao, S., Tharp, A., Ding, L., Bannan, J.D. y cols. *Chlamydia pneumoniae infection of the central nervous system in multiple sclerosis.* Ann Neurol 1999; 46(1): 6-14.
60. Boman, J., Roblin, P.M., Sundstrom, P., Sandstrom, M., Hammerschlag, M.R. *Failure to detect Chlamydia pneumoniae in the central nervous system of patients with MS.* Neurology 2000; 54(1): 265.
61. Layh-Schmitt, G., Bendl, C., Hildt, U., Dong-Si, T., Juttler, E., Schnitzler, P. y cols. *Evidence for infection with Chlamydia pneumoniae in a subgroup of patients with multiple sclerosis.* Ann Neurol 2000; 47(5): 652-655.
62. Treib, J., Haass, A., Stille, W., Maass, M., Stephan, C., Holzer, G. y cols. *Multiple sclerosis and Chlamydia pneumoniae.* Ann Neurol 2000; 47(3): 408; discusión: 409-411.
63. Ke, Z., Lu, F., Roblin, P., Boman, J., Hammerschlag, M.R., Kalman, B. *Lack of detectable Chlamydia pneumoniae in brain lesions of patients with multiple sclerosis.* Ann Neurol 2000; 48(3): 400.
64. Hammerschlag, M.R., Ke, Z., Lu, F., Roblin, P., Boman, J., Kalman, B. *Is Chlamydia pneumoniae present in brain lesions of patients with multiple sclerosis?* J Clin Microbiol 2000; 38(11): 4274-4276.
65. Pucci, E., Taus, C., Cartechini, E., Morelli, M., Giuliani, G., Clementi, M. y cols. *Lack of Chlamydia infection of the central nervous system in multiple sclerosis.* Ann Neurol 2000; 48(3): 399-400.
66. Morre, S.A., De Groot, C.J., Killestein, J., Meijer, C.J., Polman, C.H., Van der Valk, P. y cols. *Is Chlamydia pneumoniae present in the central nervous system of multiple sclerosis patients?* Ann Neurol 2000; 48(3): 399.
67. Krametter, D., Niederwieser, G., Berghold, A., Birnbaum, G., Strasser-Fuchs, S., Hartung, H.P. y cols. *Chlamydia pneumoniae in multiple sclerosis: Humoral immune responses in serum and cerebrospinal fluid and correlation with disease activity marker.* Mult Scler 2001; 7(1): 13-18.
68. Gutierrez-Fernandez, J., Linares-Palomino, J., Fernandez-Sanchez, F., Guerrero-Fernandez, M., Lopez Espada, C., Ros-Diez, E. y cols. *The presence of anti-Chlamydia pneumoniae antibodies in peripheral*

- vascular and neurological disorders. Rev Neurol 2001; 32(6): 501-505.
69. Gieffers, J., Pohl, D., Treib, J., Dittmann, R., Stephan, C., Klotz, K. y cols. *Presence of Chlamydia pneumoniae DNA in the cerebral spinal fluid is a common phenomenon in a variety of neurological diseases and not restricted to multiple sclerosis.* Ann Neurol 2001; 49(5): 585-589.
 70. Yao, S.Y., Stratton, C.W., Mitchell, W.M., Sriram, S. *CSF oligoclonal bands in MS include antibodies against Chlamydomphila antigens.* Neurology 2001; 56(9): 1168-1176.
 71. Derfuss, T., Gurkov, R., Then Bergh, F., Goebels, N., Hartmann, M., Barz, C. y cols. *Intrathecal antibody production against Chlamydia pneumoniae in multiple sclerosis is part of a polyspecific immune response.* Brain 2001; 124(Pt 7): 1325-1335.
 72. Sotgiu, S., Piana, A., Pugliatti, M., Sotgiu, A., Deiana, G.A., Sgaramella, E. y cols. *Chlamydia pneumoniae in the cerebrospinal fluid of patients with multiple sclerosis and neurological controls.* Mult Scler 2001; 7(6): 371-374.
 73. Kaufman, M., Gaydos, C.A., Sriram, S., Boman, J., Tondella, M.L., Norton, H.J. *Is Chlamydia pneumoniae found in spinal fluid samples from multiple sclerosis patients? Conflicting results.* Mult Scler 2002; 8(4): 289-294.
 74. Saiz, A., Marcos, M.A., Graus, F., Vidal, J., Jimenez de Anta, M.T. *No evidence of CNS infection with Chlamydia pneumoniae in patients with multiple sclerosis.* J Neurol 2001; 248(7): 617-618.
 75. Hao, Q., Miyashita, N., Matsui, M., Wang, H.Y., Matsushima, T., Saida, T. *Chlamydia pneumoniae infection associated with enhanced MRI spinal lesions in multiple sclerosis.* Mult Scler 2002; 8(5): 436-440.
 76. Sriram, S., Stratton, C.W., Yao, S., Bannan, J.D., Mitchell, W.M. *Association of multiple sclerosis with Chlamydia pneumoniae: Demonstration of the 16S rRNA gene and immunoreactivity of CSF cationic antibodies against C. pneumoniae antigens.* Genes and viruses in multiple sclerosis. Elsevier, 2001: 221-229.
 77. Sriram, S., Yao, S.Y., Stratton, C., Calabresi, P., Mitchell, W., Ikejima, H. y cols. *Comparative study of the presence of Chlamydia pneumoniae in cerebrospinal fluid of patients with clinically definite and monosymptomatic multiple sclerosis.* Clin Diagn Lab Immunol 2002; 9(6): 1332-1337.
 78. Munger, K.L., Peeling, R.W., Hernan, M.A., Chasan-Taber, L., Olek, M.J., Hankinson, S.E. y cols. *Infection with Chlamydia pneumoniae and risk of multiple sclerosis.* Epidemiology 2003; 14(2): 141-147.
 79. Chatzipanagiotou, S., Tsakanikas, C., Anagnostouli, M., Rentzos, M., Ioannidis, A., Nicolaou, C. *Detection of Chlamydia pneumoniae in the cerebrospinal fluid of patients with multiple sclerosis by combination of cell culture and PCR: No evidence for possible association.* Mol Diagn 2003; 7(1): 41-43.
 80. Lenz, D.C., Lu, L., Conant, S.B., Wolf, N.A., Gerard, H.C., Whittum-Hudson, J.A. y cols. *A Chlamydia pneumoniae-specific peptide induces experimental autoimmune encephalomyelitis in rats.* J Immunol 2001; 167(3): 1803-1808.
 81. Yamaguchi, H., Haranaga, S., Widen, R., Friedman, H., Yamamoto, Y. *Chlamydia pneumoniae infection induces differentiation of monocytes into macrophages.* Infect Immun 2002; 70(5): 2392-2398.
 82. Wizel, B., Starcher, B.C., Samten, B., Chroneos, Z., Barnes, P.F., Dzuris, J. y cols. *Multiple Chlamydia pneumoniae antigens prime CD8(+) Tc1 responses that inhibit intracellular growth of this vacuolar pathogen.* J Immunol 2002; 169(5): 2524-2535.
 83. Du, C., Yao, S.Y., Ljunggren-Rose, A., Sriram, S. *Chlamydia pneumoniae infection of the central nervous system worsens experimental allergic encephalitis.* J Exp Med 2002; 196(12): 1639-1644.

[\[Índice de artículos\]](#)

[\[Inicio Página\]](#)

© 2004 Prous Science. All rights reserved.
Envíe sus comentarios al [Webmaster](#)