

A. Alonso^{1,2}
N. Egúés Olazábal³
O. Ayo Martín⁴

Infección por virus de Epstein-Barr y esclerosis múltiple

¹ Departamento de Epidemiología
Harvard School of Public Health
Boston, MA (EE.UU.)

² Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública
Facultad de Medicina
Universidad de Navarra
Pamplona

³ Departamento de Medicina Preventiva y Gestión de la Calidad Hospitalarias
Hospital Virgen del Camino
Pamplona

⁴ Sección de Neurología
Complejo Hospitalario Universitario de Albacete
Albacete

Introducción. La esclerosis múltiple es la enfermedad neurológica discapacitante más frecuente en adultos jóvenes en nuestro medio. Sin embargo, su etiología permanece desconocida. Se ha postulado que podría estar causada por una interacción entre factores genéticos y ambientales. Particularmente el virus de Epstein-Barr podría representar un papel fundamental en la fisiopatología de la esclerosis múltiple.

Métodos. Se ha revisado la bibliografía más importante y reciente que trata sobre la relación entre el virus de Epstein-Barr y la esclerosis múltiple, tanto desde el punto de vista epidemiológico como de investigación básica.

Resultados. Resultados de estudios epidemiológicos, tanto retrospectivos como prospectivos, sugieren que la infección previa por el virus de Epstein-Barr se asocia a un mayor riesgo de desarrollar esclerosis múltiple en el futuro. Diversos mecanismos fisiopatológicos, incluyendo el mimetismo molecular y la activación inespecífica como consecuencia de la infección por el virus de Epstein-Barr, podrían mediar la asociación observada.

Conclusiones. Se puede considerar, basándose en la literatura publicada, que la infección por el virus de Epstein-Barr podría tener un papel causal en la etiología de la esclerosis múltiple. Quedan por dilucidar los mecanismos por los que se produciría este aumento de riesgo y estudiar las repercusiones que tendría esta circunstancia en la prevención y tratamiento de la esclerosis múltiple.

Palabras clave:
Esclerosis múltiple. Virus de Epstein-Barr. Infecciones. Epidemiología. Etiología.

Neurología 2006;21(0):0-0

Correspondencia:
Alvaro Alonso
Department of Epidemiology
Harvard School of Public Health
677 Huntington Avenue
Boston, MA 02115 (EE.UU.)
Correo electrónico: aalogut@alumni.unav.es

Recibido el
Aceptado el

Introduction. Multiple sclerosis is the most important disabling neurological disease in young adulthood in our environment. However, its etiology remains unknown. It has been proposed that multiple sclerosis is caused by an interaction of genetic and environmental factors. In particular, Epstein-Barr virus infection could play a fundamental role in the pathophysiology of multiple sclerosis.

Methods. We have reviewed the most recent and important bibliography, both from epidemiologic and basic research studies, dealing with the possible association between Epstein-Barr virus infection and multiple sclerosis.

Results. Retrospective and prospective epidemiologic studies suggest a direct association between Epstein-Barr virus infection and the risk of multiple sclerosis. Several physiopathologic mechanisms, including molecular mimicry and bystander activation, could be responsible for this association.

Conclusion. Based on the published evidence, Epstein-Barr virus infection can be considered to have a causal role in the etiology of multiple sclerosis. Further research should be conducted to elucidate the mechanisms underlying this association and to assess its potential for multiple sclerosis prevention and treatment.

Key words:
Multiple sclerosis. Epstein-Barr virus. Infections. Epidemiology. Etiology.

INTRODUCCIÓN

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad neurológica de probable patogenia autoinmune. Desde el punto de vista fisiopatológico se caracteriza principalmente por la activación de linfocitos CD4 autorreactivos¹. Estas células pasarían de la circulación sistémica al sistema nervioso central a través de una disrupción de la barrera hematoencefálica. Una vez allí, a través de la secreción de citoquinas, activarían otras líneas celulares, incluidos macrófagos y linfocitos B

productores de autoanticuerpos. En la anatomía patológica de la EM destacan la inflamación del sistema nervioso central, la desmielinización y el daño axonal^{2,3}.

La EM es la enfermedad neurológica discapacitante más frecuente en adultos jóvenes en nuestro medio, con una prevalencia estimada en España de 30 a 75 casos por cada 100.000 habitantes⁴⁻¹⁰, siendo más frecuente en mujeres que en hombres, con un máximo de incidencia en la tercera década de la vida. Su etiología continúa siendo un misterio. Aunque existen factores genéticos asociados al desarrollo de EM, principalmente algunos polimorfismos en el complejo HLA, es ampliamente reconocida la presencia de factores ambientales que influyen en su aparición¹¹⁻¹³. Así se ha descrito la asociación entre factores hormonales¹⁴, tabaquismo¹⁵ o dieta^{16,17} con el riesgo de EM. Sin embargo, entre los factores ambientales destaca la importancia que se le ha dado a las infecciones, especialmente por virus, como posibles agentes causales de EM. Esto es así, entre otras razones, por la similitud de su curso clínico y características patológicas con el de otras enfermedades neurológicas con un conocido sustrato infeccioso, como la panencefalitis diseminada aguda tras la infección por el virus del sarampión o encefalitis parainfecciosas en relación con microorganismos como el *Mycoplasma pneumoniae*. La lista de agentes propuestos en la etiología de la EM es larga, incluyendo el virus del sarampión, el virus herpes humano⁶, algunos retrovirus, virus JC y otros¹⁸, pero el agente para el que existe mayor evidencia, sin ninguna duda, es el virus de Epstein-Barr (VEB). En esta revisión, en primer lugar, describimos brevemente la microbiología del VEB, posteriormente abordamos los resultados de estudios epidemiológicos que han valorado la asociación entre la infección por VEB y la incidencia de EM, junto con sus posibles limitaciones. Por último realizamos un breve repaso a los potenciales mecanismos biológicos por los que la infección por VEB podría causar EM.

EL VIRUS DE EPSTEIN-BARR

El VEB es un virus ADN de la familia herpesvirus¹⁹⁻²¹. La infección en humanos se transmite habitualmente a través de secreciones orales. Una vez que el virus alcanza la orofaringe se replica en esa zona, infectando los linfocitos B locales. El virus persiste en el organismo dentro de linfocitos B memoria, aunque tras la infección inicial se produce una reacción inmune tanto humoral (linfocitos B) como celular (linfocitos T) frente al microorganismo. La respuesta humoral frente a la infección por VEB tiene dos fases. Durante la fase aguda se produce anticuerpos IgM e IgG frente al antígeno de la cápside viral (*viral capsid antigen*, VCA) y frente a antígeno nuclear de Epstein-Barr (*Epstein Barr Nuclear Antigen*, EBNA) 2. Posteriormente, en la fase de latencia, en plasma se pueden detectar IgG anti-VCA e IgG anti-EBNA 1. Esto permite realizar estudios de seroprevalencia de la infección por VEB¹⁹. Existen otros anticuerpos frente al VEB como el antígeno temprano (*early antigen*, EA) y el antígeno de membrana.

En los países en desarrollo la mayoría de los niños se infectan en los 3 primeros años de vida y la seroprevalencia de anticuerpos frente al virus es del 100% en la primera década. En estos casos la infección por VEB normalmente es asintomática. Por contra, en países desarrollados la mitad de los niños son seronegativos cuando alcanzan los 10 años, adquiriendo la infección muchos de ellos durante la adolescencia o la juventud. La mitad de estas infecciones tardías darán síntomas y las más severas se manifestarán como mononucleosis infecciosa. Esta enfermedad se caracteriza por la presencia de fiebre, adenopatías y faringitis. Cerca del 5% de la población adulta de países desarrollados permanece sin infectar a lo largo de su vida¹⁹.

El VEB se ha implicado también en la etiología de otros trastornos: carcinoma nasofaríngeo, linfoma de Burkitt, enfermedad de Hodgkin y trastornos linfoproliferativos en pacientes inmunodeprimidos²¹.

RESULTADOS DE ESTUDIOS EPIDEMIOLÓGICOS

Una de las observaciones que contribuyó a despertar el interés por una posible asociación entre el VEB y la EM es el paralelismo existente entre la epidemiología de la mononucleosis infecciosa, principal manifestación clínica de la infección por VEB, y la EM. En la tabla 1 se resumen algunas características de ambos trastornos. Así, la edad de inicio es menor en mujeres que en hombres para las dos enfermedades, comparten características en su distribución geográfica

| Tabla 1 | Semejanzas entre la epidemiología de la mononucleosis infecciosa y de la EM | |
|---|---|--------------------------|
| | Esclerosis múltiple | Mononucleosis infecciosa |
| Edad de máxima incidencia | 25-34 | 15-24 |
| Edad al inicio | M < H | M < H |
| Geografía | | |
| Extremadamente raro en los trópicos | +++ | +++ |
| Gradiente norte-sur en las regiones templadas | +++ | +++ |
| Raro en Japón | +++ | +++ |
| Raro en esquimales | ++ | +++ |
| Asociación positiva con SSE | + | ++ |
| Incidencia en negros < caucásicos | + | ++ |
| Incidencia en asiáticos < blancos | ++ | ++ |

M: mujeres. H: hombres. SSE: status socioeconómico. Las cruces (+) indican el grado en el que esa característica está presente en la enfermedad correspondiente (desde +++, extremadamente característico, a +, algo característico).

y por razas y presentan un gradiente similar en función del nivel socioeconómico.

De hecho existen numerosos estudios que han mostrado que el riesgo de desarrollar EM es considerablemente mayor en aquellos individuos con antecedentes de mononucleosis infecciosa²²⁻²⁷. Por ejemplo, en un estudio de casos y controles anidado en la cohorte Nurses' Health Study, en los Estados Unidos, se observó que el riesgo de desarrollar EM era más del doble en mujeres que referían historia de mononucleosis infecciosa que en aquellas que no (*odds ratio* (OR): 2,1; intervalo de confianza (IC) al 95%: 1,5-2,9)²⁵. Más recientemente, Goldacre et al. en el Reino Unido han descrito un riesgo cuatro veces superior de ingreso hospitalario por EM después de 10 años de haber sido ingresado en un hospital por la presencia de mononucleosis infecciosa (riesgo relativo (RR): 4; IC 95%: 1,5-8,9)²⁷. Como consecuencia de estas observaciones, se ha propuesto que la infección tardía por VEB sería un factor etiológico no sólo en el desarrollo de mononucleosis infecciosa, sino también de EM²⁸.

Sin embargo, esta asociación podría tener una explicación alternativa, fundamentándose en la existencia de algún factor común tanto para la infección tardía por VEB como para el desarrollo de EM. Así, la baja exposición a infecciones durante la infancia dificultaría la adquisición del VEB en el período en el que no causa enfermedad clínica y se asociaría a un mayor riesgo de mononucleosis infecciosa en el futuro. Por otro lado esa misma ausencia de infecciones durante la infancia provocaría cambios en el sistema inmune que facilitarían el desarrollo de EM en el futuro (lo que se ha venido a denominar «teoría higiénica»)^{29,30}. Entonces se podría pensar que aquellos individuos que todavía no han sido infectados por VEB cuando alcanzan la juventud son los que mayor riesgo tendrían de desarrollar EM. Eso sería porque estos sujetos son los que habrían tenido menor exposi-

ción a infecciones a lo largo de su vida y los que si la teoría de que es la ausencia de infecciones y no una infección concreta lo que causa EM es cierta tendrían más probabilidades de desarrollar EM.

Sin embargo, los datos procedentes de estudios sero-epidemiológicos contradicen la anterior hipótesis. En el año 2000 aparecía un metanálisis realizado por Ascherio y Munch en el que se recogía información sobre estudios publicados que hubieran evaluado la asociación entre marcadores serológicos de infección por VEB y el desarrollo de EM²⁸. En total se incluían ocho estudios de casos y controles, con un total de 1.005 casos y 1.060 controles. Entre los casos de EM el 99,7% tenían antecedentes de infección por VEB en comparación con 90,3% de los controles. La OR de EM entre los infectados con respecto a los que no presentaban signos de infección pasada era de 13,5 (IC al 95%: 6,3-31,4)²⁸. Sin embargo, los estudios considerados en este metanálisis poseen ciertas limitaciones metodológicas al incluir casos prevalentes y valorar la presencia de anticuerpos frente a VEB después de producirse el diagnóstico de EM. Por tanto no permiten determinar con seguridad la dirección en la asociación, es decir, distinguir entre un mayor riesgo de EM como consecuencia de la infección por VEB o un mayor riesgo de infección por VEB como consecuencia del desarrollo de EM.

Posteriormente para paliar estas limitaciones se realizaron tres estudios con muestras de suero recogidas antes del diagnóstico de EM que confirmaron la asociación entre niveles elevados de anticuerpos frente a VEB y el riesgo de EM (tabla 2). En los Nurses' Health Study I y II, donde se están siguiendo de manera prospectiva más de 200.000 mujeres en los Estados Unidos, un estudio de casos y controles anidado en estas cohortes mostró que entre 144 mujeres con EM y 288 controles sanos emparejados por edad, niveles

Tabla 2

Estudios epidemiológicos que han evaluado de manera prospectiva la asociación entre anticuerpos frente a VEB y el riesgo de EM

| Estudio | Diseño | Tamaño muestral* | Resultados principales |
|--|--|------------------|--|
| Nurses Health Study (EE.UU.), 2001 ³¹ | Casos y controles anidado en una cohorte | 18/36 | Niveles elevados de anticuerpos frente EBNA-1 y EBNA-2 se asocian a un mayor riesgo de desarrollar EM |
| Sundstrom et al. (Suecia), 2004 ³³ | Casos y controles anidado en una cohorte | 73/219 | Niveles elevados de anticuerpos frente EBNA-1 se asocian a un mayor riesgo de desarrollar EM. Niveles elevados de VCA en el período de 5 años antes del comienzo de los síntomas se asocia a un menor riesgo de desarrollar EM |
| Department of Defense (EE.UU.), 2005 ³⁴ | Casos y controles anidado en una cohorte | 83/166 | Niveles elevados de anticuerpos frente complejo EBNA, EBNA-1, VCA y EA-difuso se asocian a un mayor riesgo de EM |

Número de casos y controles. EA: *early antigen*. EBNA: Epstein-Barr nuclear antigen. EM: esclerosis múltiple. VCA: *viral capsid antigen*. VEB: virus de Epstein-Barr.

elevados de anticuerpos en suero frente al VEB (especialmente frente a EBNA-2) se asociaban a un mayor riesgo de sufrir EM³¹. Es interesante destacar que este riesgo era más evidente entre aquellos casos (18 de los 144 incluidos) en los que las muestras de sangre se habían recogido antes del diagnóstico de la enfermedad. Un análisis adicional de esta cohorte ha mostrado que la presencia de VEB en plasma, valorada mediante reacción en cadena de la polimerasa (*polymerase chain reaction*, PCR), se asocia a un mayor riesgo de EM, aunque al tratarse de un estudio de pequeño tamaño muestral (31 casos y 62 controles) las diferencias fueron no significativas: el RR de EM en aquellos con VEB en plasma comparado con aquellos sin VEB fue de 2,5 (IC al 95%: 0,8-7,8; $p = 0,12$)³².

Más recientemente, Sundström et al. valoraron, también de manera prospectiva, el riesgo de EM asociado a los niveles de anticuerpos frente a VEB en Västerbotten (Suecia)³³. Al analizar 73 casos de EM con suero recogido antes del diagnóstico de la enfermedad y 219 controles emparejados observaron una asociación clara y estadísticamente significativa entre los niveles de anticuerpos anti-EBNA-1 y el riesgo de EM. Curiosamente, los niveles de anticuerpos anti-VCA en el período de 5 años antes del comienzo de los síntomas se asociaban de manera inversa con el riesgo de EM, pero no hay una explicación clara para este fenómeno. En el Nurses' Health Study, mencionado previamente, los niveles de VCA no se asociaban de manera prospectiva al riesgo de desarrollar EM.

Por último, datos procedentes del Department of Defense Serum Repository en los Estados Unidos muestran resultados similares. Este estudio investigó los niveles de anticuerpos anti-VEB en 83 casos de EM y 166 controles miembros del ejército o reservistas de los Estados Unidos que tenían muestras de suero recogidas antes del diagnóstico. Los autores observaron que aquellos individuos con niveles elevados de anticuerpos frente al complejo EBNA y EBNA-1 tenían un mayor riesgo de desarrollar EM³⁴. Además, en este estudio se observó una interesante relación temporal entre los niveles de anticuerpos frente a VEB y el riesgo de EM. Así, antes de la edad de 20 años no existían diferencias entre casos y controles en cuanto a los niveles de estos anticuerpos, pero posteriormente se producía una elevación importante entre los casos, mientras que los controles continuaban con niveles bajos. Concretamente, un aumento de cuatro veces de los niveles de anticuerpos anti-EBNA-1 se asociaba a un riesgo tres veces superior de desarrollar EM comparado con aquellos en los que niveles se mantenían constantes (RR: 3; IC al 95%: 1,2-7,3). Esta observación era independiente de la edad a la que se producía el diagnóstico de EM, lo cual sugiere la existencia de una «edad de susceptibilidad». Dado que la mayor parte de los individuos ya presentaban signos serológicos de infección por VEB, el aumento en los niveles de anticuerpos no se debe probablemente a una nueva infección por el VEB, sino que podría explicarse por una infección por otro microorganismo que modifica la respuesta inmune frente al VEB o una

infección por una cepa de VEB diferente, aunque estas hipótesis son totalmente especulativas.

Un apoyo adicional al papel del VEB en la etiología de la EM viene de un estudio realizado en casos pediátricos. En ese trabajo Alotaibi et al. encontraron que la seroprevalencia frente a VEB entre 30 casos de EM en menores de 18 años (media de edad en el primer brote 12 años) era significativamente mayor que entre controles de la misma edad³⁵. Este estudio da consistencia a la hipótesis de VEB como agente implicado en el origen de la EM porque corrobora que es la infección por VEB lo que aumenta el riesgo también en población infantil y no la ausencia de infecciones en la infancia. De hecho, si esto último fuera cierto, los resultados esperables en este estudio habrían sido un mayor riesgo de EM entre aquellos sin evidencias serológicas de infección por VEB.

Se ha comprobado también que en pacientes con EM establecida los periodos de enfermedad activa se asocian a signos de reactivación de la infección por VEB. Así, la detección de ADN frente a VEB en plasma y de IgM o IgA anti-EA se asoció con la presencia de brotes o de progresión en la enfermedad en 19 pacientes con EM clínicamente definida seguidos durante 1 año³⁶. Un reciente trabajo ha presentado resultados similares³⁷. Asimismo, un estudio mostró que los niveles de IgG anti-EBNA en pacientes con primeros síntomas de EM eran significativamente superiores en comparación con controles sanos³⁸. En resumen, estos resultados sugieren que el VEB no sólo tendría un papel en el origen de la EM, sino también en su curso clínico. No obstante, existe al menos un trabajo que no ha encontrado relación entre niveles de anticuerpos anti-VEB y la presencia de exacerbaciones de EM³⁹.

Se pueden realizar diversas críticas a la hipótesis de la relación causal entre VEB y EM. En primer lugar es posible pensar que la asociación observada no se limite a la seropositividad frente a VEB, sino que se extienda también a otros virus. Sin embargo, la mayor parte de los estudios que han evaluado diferentes virus y su posible relación con la EM no ofrecen apoyo a esta teoría^{40,41}. Únicamente para el virus herpes humano 6 existen resultados de algunos trabajos que sugieren su implicación en la etiología de la EM^{33,42-44}, aunque los resultados no son en absoluto definitivos. Además en los trabajos anteriormente mencionados se estudió también la seropositividad a otros virus (citomegalovirus, virus herpes simple, virus varicela zoster), no encontrándose ninguna asociación.

Otra objeción a esta hipótesis es que podría haber algún factor genético asociado simultáneamente a una resistencia a la infección por VEB y el riesgo de desarrollar EM. Aunque no es posible desechar por completo esta explicación, existen datos que juegan en su contra. Así, en individuos adultos con seronegatividad al VEB (y que se podrían considerar «resistentes» a la infección) la prevalencia de HLA-DR15, el factor genético más fuertemente asociado con el riesgo de EM, es similar a la población general⁴⁵. Es difícil que después de la

multitud de estudios genéticos en EM exista un factor genético aún desconocido que pudiera explicar la asociación tan fuerte entre la infección por VEB y el desarrollo de EM.

Finalmente cabría pensar que existe algún factor genético asociado a la adquisición de infección tardía por VEB y el riesgo de desarrollar EM. Los resultados del estudio de Alotaibi et al., que encontraron un mayor riesgo de EM en niños infectados por VEB que en los no infectados, contradicen esta hipótesis³⁵.

En resumen, los resultados de estudios epidemiológicos muestran una fuerte asociación entre la infección por VEB y el desarrollo de EM. Esta asociación no parece deberse a la existencia de un factor de confusión o algún otro sesgo y, por tanto, podría considerarse causal*. Sin embargo, la presencia de infección por VEB en el 90% de la población sana y la existencia de algunos casos de EM seronegativos a VEB sugieren que la infección por VEB no es una causa suficiente ni necesaria.

POSIBLES MECANISMOS BIOLÓGICOS EN LA ASOCIACIÓN VEB-EM

Aunque los resultados de estudios epidemiológicos apuntan a un potencial papel causal de la infección por VEB en la etiología de EM, no está claro el mecanismo fisiopatológico por el que el virus produciría la enfermedad. El VEB no se ha podido identificar en las lesiones de EM en el sistema nervioso central o en el líquido cefalorraquídeo de pacientes enfermos^{46,47}, por lo que es poco probable que el patógeno tenga un efecto directo en el sistema nervioso. Como se ha comentado anteriormente, desde el punto de vista fisiopatológico la EM se caracteriza por una activación de linfocitos CD4 autorreactivos. En este contexto se han propuesto dos posibles mecanismos principales que podrían explicar cómo el VEB puede inducir la aparición de EM: *a)* la existencia de mimetismo molecular (*molecular mimicry*), es decir, la activación de células autorreactivas debido a reactividad cruzada entre autoantígenos y agentes externos, y *b)* una activación inespecífica (*bystander activation*), por la cual se asume que las células autorreactivas se activan debido a sucesos inespecíficos que ocurren durante la infección¹.

Mimetismo molecular

En general se habla de mimetismo molecular cuando se produce una respuesta inmune frente a péptidos o determinantes antigénicos compartidos por agentes infecciosos y

por el propio organismo⁴⁸. En individuos sanos existen linfocitos T y B con capacidad de responder a antígenos propios. Si durante una infección se produce una reacción cruzada entre esas células autorreactivas y el agente infeccioso los linfocitos se activarían y serían capaces de atravesar la barrera hematoencefálica causando una reacción inflamatoria en el caso de que reconocieran algún antígeno propio. Entre otros antígenos, la proteína básica de la mielina (*myelin basic protein*) se ha propuesto como una de las responsables de la reactividad cruzada⁴⁹. Recientemente se ha mostrado *in vitro* que linfocitos T procedentes de pacientes con EM reconocían simultáneamente péptidos procedentes del VEB y de la proteína básica de la mielina unidos a su correspondiente molécula HLA^{50,51}. Además, en líquido cefalorraquídeo de un paciente con EM se han detectado linfocitos T CD4+ con reactividad cruzada tanto al VEB como a la proteína básica de la mielina⁵². Finalmente, diversos estudios ha encontrado que las bandas oligoclonales presentes en líquido cefalorraquídeo de algunos pacientes con EM tienen especificidad para proteínas del VEB, sugiriendo que la respuesta inmune frente a este virus puede representar un papel en la etiología de la EM^{53,55}.

Activación inespecífica

La activación inespecífica del sistema inmune como consecuencia de infecciones virales se ha propuesto como otro posible mecanismo por el que las infecciones podrían causar EM¹. Esa activación inespecífica puede producirse como consecuencia de la producción de citoquinas o por la presencia de superantígenos. No está claro cómo el VEB causaría EM a través de esta vía.

Otros mecanismos

La proteína alfa-B cristalina es una proteína de estrés térmico (*heat-shock protein*) que se ha identificado como un posible autoantígeno responsable de la respuesta inmune por linfocitos T en las lesiones de EM⁵⁶. Observaciones recientes sugieren que la infección de linfocitos B por diferentes virus, particularmente el VEB, provoca la expresión de alfa-B cristalina y la presentación de esta molécula a linfocitos T CD4+ a través del HLA-DR. En humanos esta proteína no se expresa en los tejidos linfoides ni en el timo y como consecuencia los linfocitos T circulantes pueden no ser tolerantes a la misma. Así estos linfocitos T se activarían al reconocer la proteína alfa-B cristalina en la superficie de los linfocitos B infectados por VEB. Si se dan las circunstancias para que estos linfocitos T activados accedan al sistema nervioso central se produciría un ataque contra las células gliales que expresan alfa-B cristalina⁵⁷.

Pender, por otro lado, ha propuesto un nuevo mecanismo por el cual el VEB podría producir enfermedades autoinmunes, incluyendo la EM⁵⁸. Según esta hipótesis habría algunos linfocitos B autorreactivos que serían infectados de

* Por causa de un episodio de enfermedad concreto entendemos aquel suceso, condición o característica que fue necesario para que la enfermedad se produjera en el momento en el que lo hizo, manteniendo fijas el resto de las condiciones. En otras palabras, una causa de una enfermedad es un suceso, condición o característica que precede un episodio de enfermedad y sin el cual la enfermedad no habría ocurrido de ninguna manera o se habría producido más tarde en el tiempo (Rothman KJ, Greenland S. Causation and causal inference. En: Rothman KJ, Greenland S, editores. Modern epidemiology. Filadelfia: Lippincott Williams & Wilkins, 1998: p. 7-28). Asimismo, por causa suficiente entendemos el conjunto de sucesos o condiciones mínimas que inevitablemente producen la enfermedad.

manera persistente por el VEB. Estos linfocitos, en individuos genéticamente predispuestos y como consecuencia de la síntesis de proteínas antiapoptóticas codificadas a partir del VEB no serían eliminados en el proceso homeostático habitual de los linfocitos B. Posteriormente estos linfocitos infectados de manera persistente por el VEB migrarían y se alojarían en el tejido diana (el sistema nervioso central, en el caso de la EM). En circunstancias normales si se produjera una activación de linfocitos T CD4+ autorreactivos (frente a antígenos en el sistema nervioso central, por ejemplo) la respuesta del sistema inmune sería producir la apoptosis de esas células. Sin embargo, si existen linfocitos B autorreactivos en el tejido diana de la enfermedad autoinmune éstos lanzarán una señal coestimuladora sobre los linfocitos T e impedirán su eliminación, desencadenando el proceso patológico que llevaría a la EM.

Finalmente hay que recordar, como hemos apuntado previamente, que la infección por VEB no parece ser una causa suficiente para el desarrollo de EM ya que el 90% de la población general es seropositiva. Es posible que la interacción con factores genéticos, como polimorfismos en el HLA, coinfecciones por otros virus, incluidos retrovirus⁵⁹, o sobreinfecciones por otras cepas de VEB, influyan en el riesgo de desarrollar EM.

En conclusión, parecen existir abundantes pruebas para considerar la infección por VEB como una posible causa (no suficiente) de EM. La investigación futura debería dirigirse, por un lado, a demostrar de manera más clara el papel exacto que la infección por VEB desempeña en la etiología de la EM y, por otro, a valorar si la prevención o el tratamiento de esta infección puede tener repercusiones en la incidencia y el pronóstico de la EM.

AGRADECIMIENTOS

Alvaro Alonso ha sido financiado por becas de la Fundación Fulbright y de la Fundación MMA para la Investigación Médica.

Agradecemos al doctor Alberto Ascherio (Departamentos de Nutrición y Epidemiología, Harvard School of Public Health, Boston, EE.UU.) sus comentarios a una versión previa del manuscrito.

BIBLIOGRAFÍA

- Sospedra M, Martín R. Immunology of multiple sclerosis. *Annu Rev Immunol* 2005;23:683-747.
- Kornek B, Storch MK, Weissert R, Wallstroem E, Steffler A, Olsson T, et al. Multiple sclerosis and chronic autoimmune encephalomyelitis. A comparative quantitative study of axonal injury in active, inactive, and remyelinated lesions. *Am J Pathol* 2000;157:267-76.
- Bruck W. Clinical implications of neuropathological findings in multiple sclerosis. *J Neurol* 2005;252 Suppl 3:III/10-III/4.
- Mallada J. Epidemiología de la esclerosis múltiple en España. Datos de incidencia y prevalencia. *Rev Neurol* 1999;29:864-7.
- Mallada-Frechín J, Matías-Guiu J, Martín R, López-Arlandis JM, Camacho-Cuartero JM, Beltrán I, et al. Prevalencia de esclerosis múltiple in el área sanitaria de Alcoi. *Rev Neurol* 2000;30:1131-4.
- Casquero P, Villoslada P, Montalbán X, Torrent M. Frequency of multiple sclerosis in Menorca, Balearic islands, Spain. *Neuroepidemiology* 2001;20:129-33.
- García-Gallego A, Morera-Guitart J. Prevalencia y características de esclerosis múltiple en el área sanitaria de la Marina Alta. *Rev Neurol* 2002;34:732-7.
- Hernández MA. Epidemiology of multiple sclerosis in the Canary Islands (Spain): a study on the island of La Palma. *J Neurol* 2002;249:1378-81.
- Modrego PJ, Pina MA. Trends in prevalence and incidence of multiple sclerosis in Bajo Aragon, Spain. *J Neurol Sci* 2003;216:89-93.
- Aladro Y, Alemany MJ, Pérez-Vieitez MC, Amela R, Conde M, Reyes MP, et al. Prevalence and incidence of multiple sclerosis un Las Palmas, Canary Islands, Spain. *Neuroepidemiology* 2005;24:70-5.
- Murray TJ. Searching for a cause of multiple sclerosis. En: Murray TJ, editor. *Multiple sclerosis: the history of a disease*. New York: Demos, 2005; p. 229-318.
- Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodríguez M, Weinshenker BG. Multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2000;343:938-52.
- Ascherio A, Munger K. Multiple sclerosis. En: Nelson LM, Tanner CM, Van Den Eeden SK, McGuire VM, editors. *Neuroepidemiology. From principles to practice*. New York, NY: Oxford University Press, 2004; p. 188-222.
- Alonso A, Jick SS, Olek MJ, Ascherio A, Jick H, Hernán MA. Recent use of oral contraceptives and the risk of multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2005;62:1362-5.
- Hernán MA, Jick SS, Logroscino G, Olek MJ, Ascherio A, Jick H. Cigarette smoking and the progression of multiple sclerosis. *Brain* 2005;128:1461-5.
- Zhang SM, Hernán MA, Olek MJ, Spiegelman D, Willett WC, Ascherio A. Intakes of carotenoids, vitamin C, and vitamin E and multiple sclerosis risk among two large cohorts of women. *Neurology* 2001;57:75-80.
- Munger KL, Zhang SM, O'Reilly E, Hernán MA, Olek MJ, Willett WC, et al. Vitamin D intake and incidence of multiple sclerosis. *Neurology* 2004;62:60-5.
- Gilden DH. Infection causes of multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2005;4:195-202.
- Rickinson AB, Kieff E. Epstein-Barr Virus. En: Knipe DM, Howley PM, editors. *Fields' Virology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001:2575-627.
- Straus SE, Cohen JI, Tosato G, Meier J. Epstein-Barr virus infections: biology, pathogenesis, and management. *Ann Intern Med* 1993;118:45-58.
- Cohen JI. Epstein-Barr virus infection. *N Engl J Med* 2000;343:481-92.
- Lindberg C, Andersen O, Vahlne A, Dalton M, Runmarker B. Epidemiological investigation of the association between infectious mononucleosis and multiple sclerosis. *Neuroepidemiology* 1991;10:62-5.
- Martyn CN, Cruddas M, Compston DA. Symptomatic Epstein-Barr virus infection and multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1993;56:167-8.

24. Haahr S, Koch-Henriksen N, Moller-Larsen A, Eriksen LS, Andersen HM. Increased risk of multiple sclerosis after late Epstein-Barr virus infection: a historical prospective study. *Mult Scler* 1995;1:73-7.
25. Hernán MA, Zhang SM, Lipworth L, Olek MJ, Ascherio A. Multiple sclerosis and age at infection with common viruses. *Epidemiology* 2001;12:301-6.
26. Haahr S, Plesner AM, Vestergaard BF, Hollsberg P. A role of late Epstein-Barr virus infection in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 2004;109:270-5.
27. Goldacre MJ, Wotton CJ, Seagroatt V, Yeates D. Multiple sclerosis after infectious mononucleosis: record linkage study. *J Epidemiol Community Health* 2004;58:1032-5.
28. Ascherio A, Munch M. Epstein-Barr virus and multiple sclerosis. *Epidemiology* 2000;11:220-4.
29. Bach JF. The effect of infections on susceptibility to autoimmune and allergic diseases. *N Engl J Med* 2002;347:911-9.
30. Ponsonby AL, van der Mei I, Dwyer T, Blizzard L, Taylor B, Kemp A, et al. Exposure to infant siblings during early life and risk of multiple sclerosis. *JAMA* 2005;293:463-9.
31. Ascherio A, Munger KL, Lennette ET, Spiegelman D, Hernán MA, Olek MJ, et al. Epstein-Barr virus antibodies and risk of multiple sclerosis: a prospective study. *JAMA* 2001;286:3083-8.
32. Wagner HJ, Munger KL, Ascherio A. Plasma viral load of Epstein-Barr virus and risk of multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2004;11:833-4.
33. Sundstrom P, Juto P, Wadell G, Hallmans G, Svenningsson A, Nystrom L, et al. An altered immune response to Epstein-Barr virus in multiple sclerosis. A prospective study. *Neurology* 2004;62:2277-82.
34. Levin LI, Munger KL, Rubertone MV, Peck CA, Lennette ET, Spiegelman D, et al. Temporal relationship between elevation of Epstein-Barr virus antibody titers and initial onset of neurological symptoms in multiple sclerosis. *JAMA* 2005;293:2496-500.
35. Alotaibi S, Kennedy J, Tellier R, Stephens D, Banwell B. Epstein-Barr virus in pediatric multiple sclerosis. *JAMA* 2004;291:1875-9.
36. Wandinger K-P, Jabs W, Siekhaus A, Bubel S, Trillenber P, Wagner HJ, et al. Association between clinical disease activity and Epstein-Barr virus reactivation in multiple sclerosis. *Neurology* 2000;55:178-84.
37. Hollsberg P, Kusk M, Bech E, Hansen HJ, Jakobsen J, Haahr S. Presence of Epstein-Barr virus and human herpesvirus 6B DNA in multiple sclerosis patients: associations with disease activity. *Acta Neurol Scand* 2005;112:395-402.
38. Villoslada P, Juste C, Tintore M, Llorens V, Codina G, Pozo-Rosich P, et al. The immune response against herpesvirus is more prominent in the early stages of MS. *Neurology* 2003;60:1944-8.
39. Buljevac D, van Doornum GJ, Flach HZ, Groen J, Osterhaus AD, Hop W, et al. Epstein-Barr virus and disease activity in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2005;76:1377-81.
40. Cremer NE, Johnson KP, Fein G, Likosky WH. Comprehensive viral immunology of multiple sclerosis. II. Analysis of serum and CSF antibodies by standard serologic methods. *Arch Neurol* 1980;37:610-5.
41. Myhr K-M, Riise T, Barrett-Connor E, Myrmed H, Vedeler C, Gronning M, et al. Altered antibody pattern to Epstein-Barr virus but not to other herpesviruses in multiple sclerosis: a population based case-control study from western Norway. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1998;64:539-42.
42. Soldan SS, Berti R, Salem N, Secchiero P, Flamand L, Calabresi PA, et al. 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;3:1394-7.
43. Álvarez-Lafuente R, de las Heras V, Bartolomé M, Picazo JJ, Arroyo R. Relapsin-remitting multiple sclerosis and human herpesvirus 6 active infection. *Arch Neurol* 2004;61:1523-7.
44. Clark D. Human herpesvirus type 6 and multiple sclerosis. *Herpes* 2004;11:112A-9A.
45. Jabs WJ, Paulsen M, Wagner HJ, Kirchner H, Kluter H. Analysis of Epstein-Barr virus (EBV) receptor CD21 on peripheral B lymphocytes of long-term EBV- adults. *Clin Exp Immunol* 1999;116:468-73.
46. Hilton DA, Love S, Fletcher A, Pringle JH. Absence of Epstein-Barr virus RNA in multiple sclerosis as assessed by in situ hybridisation. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1994;57:975-6.
47. Morre SA, van Beek J, De Groot CJA, Killestein J, Meijer CJLM, Polman CH, et al. Is Epstein-Barr virus present in the CNS of patients with MS? *Neurology* 2001;56:692.
48. Albert LJ, Inman RD. Molecular mimicry and autoimmunity. *N Engl J Med* 1999;341:2068-74.
49. Wucherpfennig KW, Strominger JL. Molecular mimicry in T cell-mediated autoimmunity: viral peptides activate human T cell clones specific for myelin basic protein. *Cell* 1995;80:695-705.
50. Lang HLE, Jacobsen H, Ikemizu S, Andersson C, Harlos K, Madsen L, et al. A functional and structural basis for TCR cross-reactivity in multiple sclerosis. *Nat Med* 2002;3:940-3.
51. Wekerle H, Hohlfeld R. Molecular mimicry in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2003;349:185-6.
52. Holmoy T, Kvale EO, Vartdal F. Cerebrospinal fluid CD4+ T cells from a multiple sclerosis patient cross-recognize Epstein-Barr virus and myelin basic protein. *J Neurovirol* 2004;10:278-83.
53. Bray PF, Luka J, Bray PF, Culp KW, Schlight JP. Antibodies against Epstein-Barr nuclear antigen (EBNA) in multiple sclerosis CSF, and two pentapeptide sequence identities between EBNA and myelin basic protein. *Neurology* 1992;42:1798-804.
54. Rand KH, Houck H, Denslow ND, Heilman KM. Epstein-Barr virus nuclear antigen-1 (EBNA-1) associated oligoclonal bands in patients with multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2000;173:32-9.
55. Cepok S, Zhou D, Srivastava R, Nessler S, Stei S, Büssow K, et al. Identification of Epstein-Barr virus proteins as putative targets of the immune response in multiple sclerosis. *J Clin Invest* 2005;115:1352-60.
56. Van Noort JM, van Sechel AC, Bajramovic JC, El Ouagmiri M, Polman CH, Lassmann H, et al. The small heat-shock protein alpha B-crystallin as candidate autoantigen in multiple sclerosis. *Nature* 1995;375:798-801.
57. Van Sechel AC, van Stipdonk MJB, Persoon-Deen C, Geutskens SB, van Noort JM. EBV-Induced expression and HLA-DR-restricted presentation by human B cells of (alpha)B-crystallin, a candidate autoantigen in multiple sclerosis. *J Immunol* 1999;162:129-35.
58. Pender MP. Infection of autoreactive B lymphocytes with EBV, causing chronic autoimmune diseases. *Trends Immunol* 2003;24:584-8.
59. Haahr S, Munch M. The association between multiple sclerosis and infection with Epstein-Barr virus and retrovirus. *J Neurovirol* 2000;6:S76-S9.