

# NARCOLEPSIA: EVIDENCIA DE UNA ETIOLOGÍA AUTOINMUNE

Por: Andrea González Ceballos

La narcolepsia es un trastorno crónico del sueño con una prevalencia estimada de 1/2,000 personas, y el rango de edad más común de inicio de los síntomas es entre los 10-20 años (Scammell, T. 2015). La narcolepsia se ha clasificado en dos tipos: el tipo 1 sucede por una pérdida extensiva de neuronas hipotalámicas que producen orexina, y además se acompaña de cataplejas, mientras que el tipo 2 es de causa desconocida, y cursa con todos los otros síntomas de la narcolepsia excepto las cataplejas.

## Características clínicas

La narcolepsia es una enfermedad en la cual los pacientes presentan somnolencia severa durante el día, que puede ser tan grave que les imposibilite realizar sus tareas normales sin quedarse dormidos. Además, los pacientes padecen de episodios de catapleja; parálisis total de todos los músculos voluntarios. Estos episodios normalmente se desencadenan por emociones fuertes, y progresan desde la cara y el cuello, hasta afectar todos los músculos voluntarios menos los de la respiración. Estos episodios sólo duran de 1-2 minutos, pero mucha gente padece de periodos prolongados de bajo tono muscular después de sufrir un episodio catapléjico (Scammell, T. 2015).

Otros trastornos asociados a la narcolepsia son la parálisis del sueño y las alucinaciones al momento que el paciente se está quedando dormido (hipnagógicas), o cuando ya se está despertando (hipnopómpicas). Los pacientes con narcolepsia tienen un sueño nocturno fragmentado, pero en contraste con otros trastornos del sueño, al amanecer sí se sienten frescos y bien descansados. Además, las personas con narcolepsia tienen una tendencia a subir de peso, padecen comúnmente de depresión y tienen mayor prevalencia de otros trastornos del sueño, tales como la apnea obstructiva del sueño, mioclonos nocturno, sonambulismo y desórdenes del comportamiento REM (Scammell, T. 2015).

## Patología y características neurobiológicas

Las orexinas son pequeños neurotransmisores peptídicos producidos únicamente por un cúmulo de células especializadas en el hipotálamo lateral que están activas durante el día. La orexina promueve la vigilia en diferentes neuronas en la corteza y la pre-corteza basal. La pérdida en las neuronas productoras de orexina (NPO) resulta en una actividad inconsistente de las regiones activadoras del cerebro, lo cual afecta los periodos de vigilia. Las orexinas tienen una función importante en activar aquellas neuronas que inhiben el sueño REM, por lo cual una carencia de las mismas lleva al paciente a tener una gran cantidad de episodios de sueño REM durante el día.

Las orexinas también promueven la activación de neuronas en el hipotálamo y en la médula espinal que secretan norepinefrina, serotonina, dopamina e histamina. La disminución en activación de neuronas secretoras de estos neurotransmisores pueden contribuir a la depresión y obesidad, así como otras irregularidades en el metabolismo energético (Scammell, T. 2015).

En cuanto a la catapleja, se cree que las emociones fuertes activan vías de la corteza prefrontal y de la amígdala que inhiben las áreas del cerebro encargadas de inhibir el sueño REM y la parálisis muscular. Con la pérdida de orexina, no se puede regular la ac-

tivación de sueño REM e inhibición de los músculos voluntarios, lo cual resulta en episodios de catapleja. Estos mecanismos neurobiológicos se ilustran en la siguiente imagen, extraída del artículo de Thomas E. Scammell (2015):

## Etiología y asociación con la autoinmunidad

La etiología de la narcolepsia ha permanecido un misterio por muchos años, sin embargo, recientemente se ha reportado evidencia que puede indicar que la narcolepsia es una enfermedad autoinmune. Por ejemplo, en diferentes estudios se ha comprobado que, a pesar de su gran cercanía a las NPO, las neuronas productoras de hormona concentradora de melanina, y las neuronas productoras de dinorfina o pentaxina no se ven afectadas en lo absoluto por este padecimiento (Partinen, M. et al. 2014). Esta información nos indica que las NPO son destruidas selectivamente por algún proceso patológico, cuya naturaleza no se conoce bien aún, pero se han establecido factores genéticos de mucha importancia.

Más del 98% de las personas con narcolepsia tipo 1, y 50% de las personas con narcolepsia tipo 2, tienen una mutación específica en el antígeno leucocitario humano (HLA): el locus HLA-DQB1\*06:02. Esta fuerte asociación entre el padecimiento y el HLA, se observa en múltiples enfermedades au-

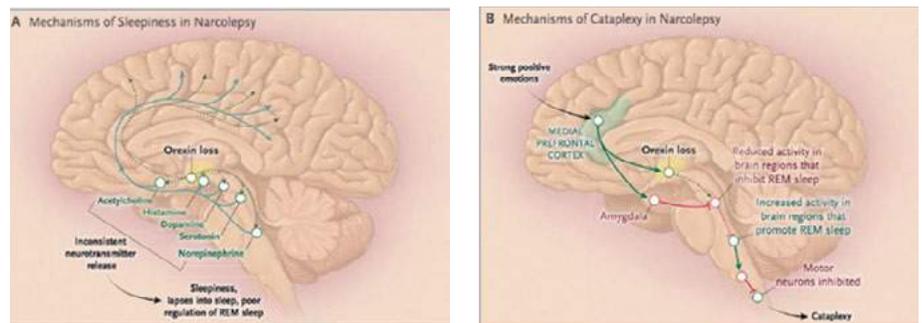


Figura 1. (A) Las neuronas productoras de orexina promueven el estado de vigilia al estimular diferentes neuronas activadoras en la corteza, la médula espinal y la base del cerebro. La deficiencia de orexina resulta en una inconsistencia en el mantenimiento de los estados de vigilia, y la promoción de sueño REM. (B) Las emociones positivas activan vías de señalización de la corteza prefrontal y la amígdala que inhiben las áreas cerebrales encargadas de inhibir el sueño REM. La falta de orexina resulta en una incapacidad para inhibir esta señalización de la amígdala, lo cual resulta en episodios de catapleja.

## Referencias:

- Partinen, M., Kornum, B.R., Plazzi, G., et. al. (2014). Narcolepsy as an autoimmune disease: the role of H1N1 infection and vaccination. *The Lancet Neurology*, 13(6), 600-613. Recuperado el 27 de agosto del 2018, en: <https://www.clinicalkey.es/#!/content/journal/1-s2.0-S1474442214700754>
- Scammell, T. (2015). Narcolepsy. *The New England Journal of Medicine*, 373(27), 2654-2662. Recuperado el 4 de septiembre del 2018, en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra1500587>

toinmunes. El producto de este gen es un complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) que presenta un péptido específico de las NPO a los receptores de los linfocitos T CD4+. En consecuencia, las células CD4+ inician una respuesta inflamatoria que culmina en la destrucción de las NPO. La teoría de la orexina como un autoantígeno se evidenció en artículos que reportaron que había reactividad de células T CD4+ contra epítomos de la orexina en pacientes con narcolepsia, así como presencia de anticuerpos anti-orexina (Partinen, M. et al. 2014).

Otras variaciones en HLA-DQ, HLA-DP y HLA tipo I también contribuyen a la susceptibilidad genética, así como polimorfismos en otros genes tales como TCRA, TCRB, P2RY11, EIF3G, ZNF365, IL10RB-IFNAR1, CTSH, TNFSF4, todos los cuales tienen funciones inmunitarias (Partinen, M. et al. 2014).

**Se ha observado que el inicio de los síntomas de la narcolepsia sucede más comúnmente a finales de primavera, lo cual indica que pueden estar desencadenados por infecciones invernales.**

En pacientes con narcolepsia se han encontrado cuentas altas de anticuerpos contra la antiestreptolisina O después del comienzo de la enfermedad, lo cual sugiere a las infecciones estreptocócicas como posibles causantes. En un estudio se observó que los niños que desarrollaron narcolepsia tuvieron una prevalencia hasta cinco veces más alta de infecciones de garganta estreptocócicas previas al comienzo de la enfermedad. La evidencia más fuerte de que la narcolepsia puede ser causada por un proceso autoinmune se observó en el verano del 2010, cuando se registró un aumento dramático de casos de narcolepsia, después de que el invierno anterior (2009-2010) fue la pandemia de influenza H1N1. Se descubrió que un epítomo (pHA1275-287) de la hemaglutinina 1 de H1N1 es similar a epítomos antigénicos de la orexina, lo cual pudo desencadenar un proceso autoinmune por mimetismo molecular. Es decir, las infecciones por H1N1 generaron una potente respuesta inmune que llevó a las células T a reaccionar no sólo contra pHA1275-287, sino también contra el epítomo similar de la orexina por reactividad cruzada, y finalmente a atacar a las NPO y destruirlas (Partinen, M. et al. 2014).

Además, durante la pandemia de H1N1 se utilizó una marca específica de vacuna

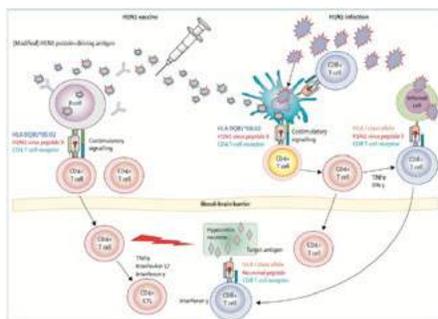


Figura 2. En este modelo un péptido de H1N1 denominado "X" es presentado a las células T CD4+ a través del CMH del gen DQB1\*06:02. Este péptido se refiere exclusivamente al antígeno modificado en la fabricación de la vacuna Pandemrix, ya que el riesgo de narcolepsia sólo se ha asociado con esta marca de vacuna. Posteriormente, las células CD4+ activan a las CD8+, las cuales también reconocen el péptido viral "Y" por su cuenta en caso de infección. Las células CD4+ y CD8+ activadas cruzan la barrera hematoencefálica y se infiltran hacia el hipotálamo hasta las neuronas productoras de hipocretina. La destrucción de estas neuronas es mediada por citocinas proinflamatorias o por las células CD8+ citotóxicas.

(Pandemrix) en regiones de Europa como Escandinavia. En estas regiones, el número de casos de narcolepsia aumentó hasta 12 veces, con el comienzo de los síntomas de 1-2 meses después de la vacunación, pero únicamente en niños y adolescentes con el gen DQB1\*06:02 (Scammell, T. 2015). Es importante mencionar que no existen reportes del desarrollo de esta enfermedad con ninguna otra marca de vacuna contra la influenza, probablemente porque el adyuvante contenido en Pandemrix era muy potente.

En conclusión, la combinación del locus DQB1\*06:02, la edad joven y un estímulo inmune en particular, como la infección estreptocócica o por influenza H1N1 o la estimulación inmune por la vacunación, resultan en un alto incremento al riesgo de padecer narcolepsia. En la siguiente imagen, extraída del artículo de Markku Partinen et al. (2014) se esquematizan los mecanismos hipotéticos que asocian la infección por H1N1 y la vacunación, con el desarrollo de la enfermedad autoinmune:

### Diagnóstico

El diagnóstico es aparente a partir de una buena historia clínica, así como niveles bajos de orexina-A en el líquido cerebroespinal. Sin embargo, para confirmar el diagnóstico es necesario realizar una polisomnografía nocturna (PN) y un examen de latencia múltiple del sueño (LMS). El examen de PN revela un sueño ligero y fragmentado, con transición muy rápida a sueño REM. En el examen de LMS el paciente debe tomar una siesta de 20 minutos cada 2 horas durante un día. Los Px con narcolepsia se quedan dormidos en menos de 8 minutos (lo normal es 15 minutos o más), y tienen sueño REM durante al menos 2 de estas siestas diurnas (Scammell, T. 2015).

### Tratamiento

La somnolencia durante el día se controla con fármacos que promueven la vigilia como el modafinil, el metilfenidato, y la dextroanfetamina, los cuales reducen la recaptura y promueven la liberación de dopamina. La norepinefrina y la serotonina suprimen el sueño REM, y los antidepresivos bloquean la recaptura de estos neurotransmisores, reduciendo el sueño REM y las cataplexias. Algunos antidepresivos comunes para tratar la cataplejía son la venlafaxina y clomipramina (Scammell, T. 2015).

Además, las personas con narcolepsia deben considerar hacer modificaciones a su estilo de vida. Por ejemplo, el padecer esta enfermedad aumenta de 3-5 veces más el riesgo de sufrir accidentes de vehículos. Los pacientes pueden decidir tomar estimulantes antes de manejar, manejar sólo por periodos cortos de tiempo, o no manejar en lo absoluto. La glucosa inhibe las NPO y activa las células productoras de hormona concentradora de melanina, que tiene efectos depresores en el SNC. Las personas con narcolepsia deben evitar consumir carbohidratos a altas velocidades, para disminuir la somnolencia postprandial en la tarde (Scammell, T. 2015).

### Conclusión

A pesar de los avances que ya se han logrado en el entendimiento de esta enfermedad, aún hay un largo camino por recorrer para poder definir y comprobar la etiología y la fisiopatología de la destrucción de las NPOs. Los avances que se logren a través de las investigaciones que ya se están realizando, podrían confirmar la teoría del proceso autoinmune, y establecer una base para el desarrollo mejores tratamientos y tal vez hasta una cura. Se ha buscado desarrollar un tratamiento con orexina, que sería una terapia ideal, pero aún no se ha conseguido que esta molécula cruce la barrera hematoencefálica. El desarrollo de moléculas pequeñas que funcionen como antagonistas de la orexina podría ser un tratamiento óptimo que ayude a los pacientes a controlar por completo los síntomas de la enfermedad y mejorar su calidad de vida (Scammell, T. 2015).