

EL LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO EN LAS ENFERMEDADES DESMIELINIZANTES.

Carlos Oehninger Gatti *

El análisis inmunoproteico del líquido cefalorraquídeo (LCR) es un paso fundamental para el diagnóstico de Esclerosis Múltiple, a la vez que para la exclusión de otras patologías similares.

Debe ser obtenido por punción lumbar no traumática –realizada por un médico con experiencia-, rápidamente centrifugado, y si no se procesa de inmediato, mantenido en cadena de frío. Su análisis se debe efectuar en forma “nativa”, no concentrado, y en paralelo con el suero sanguíneo, a los efectos de correlacionar los índices específicos de albúmina (Ab) e Inmunoglobulinas (Igs) y perfiles proteicos característicos de síntesis intratecal de Igs.

El análisis del LCR contribuye además a dar respuestas patogénicas en la Esclerosis Múltiple (EM) a la vez que proporcionar valor predictivo o negativo en la transformación de un Síndrome Clínico Aislado (SCA) en EM clínicamente definida (CD).

Como es sabido, el LCR está contenido en un compartimento (espacio subaracnoideo y cavidades ventriculares) en conexión o en continuidad con el espacio extracelular del cerebro y médula, y a través de este, con el espacio intracelular. En función de ello, las alteraciones generadas por procesos inflamatorios y/o desmielinizantes deben, necesariamente, traducirse en su composición e inmunología, incluso aquellas topografiadas en áreas corticales lejanas de las cavidades señaladas (zonas poco expresivas). No obstante, la habitual ubicación de las lesiones de desmielinización, sobre todo las periventriculares, y el grado de alteración de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica (BHE) facilitan su detección.

El análisis del LCR es de gran relevancia para el diagnóstico de EM y ha sido incluido como parámetro fundamental en los Criterios Diagnósticos de Charles Poser, tanto en las formas “biológica definida” como “probable”, y más recientemente en el diagnóstico positivo y diagnóstico diferencial por el grupo de Consenso de Terapéutica de EM ⁽¹⁾, que recomienda enérgicamente un resultado positivo antes de comenzar el tratamiento inmunomodulador.

Ha sido igualmente revalorado en los criterios de McDonald, tanto del año 2001 como en su Revisión en 2005 ⁽²⁾. De acuerdo con este último criterio, el LCR es indicador de EM cuando existen bandas oligoclonales de IgG o IgM o el Índice de IgG es mayor de 0.7, siempre y cuando el conteo de glóbulos blancos no exceda $50 \times 10^6/L$.

Debe afirmarse, sin embargo, que el análisis del LCR/suero (clearance) en forma exclusiva, no permite concluir de manera inequívoca el diagnóstico de EM, ya que otras patologías inflamatorias y/o infecciosas pueden arrojar resultados similares. Por ello, debe ser analizado en el contexto general clínico del paciente y valorado en conjunto con los hallazgos de la resonancia magnética (RM) y eventualmente con la identificación de lesiones silentes mediante el uso de los potenciales evocados, especialmente los visuales.

El perfil licuoral en la EM fue inicialmente postulado por Kabat, Laterre y Lowenthal, y reactualizado por Tourtellotte, y por el consenso europeo sobre LCR en EM en 1994. A partir de estos postulados, muchos han sido los investigadores que han aportado nuevas ideas y procedimientos inmunoquímicos para la caracterización bioquímica y definición de un perfil desmielinizante más definido.

* Profesor Agregado en el Instituto de Neurología del Hospital de Clínicas de la Universidad de la República O del Uruguay; Jefe de Neuroinmunología y Coordinador de la Sección de Enfermedades Desmielinizantes.

Si bien no existe aún un test específico de laboratorio para el diagnóstico de EM, existen varios métodos de estudio que contribuyen a sospecharla, recordando que sigue siendo esta enfermedad un diagnóstico de exclusión. El análisis **citoquímico** del LCR debe realizarse dentro de los 60 minutos de realizada la punción lumbar. Se caracteriza por un fluido transparente “cristal de roca” o agua de roca” con presión normal. 50% de los pacientes presentan una pleocitosis leve, que en los más jóvenes puede llegar a $35 \times 10^6/L$. Valores mayores de glóbulos blancos ($> 50 \times 10^6/L$) son infrecuentes en la EM clásica, pero pueden ser observados en variantes (Síndromes Restrictos) de EM pero en general deben considerarse “banderas rojas”. La mayoría de las células presentes en el LCR son linfocitos T activados, pero un porcentaje menor son linfocitos B.

Los niveles de glucosa y lactato son normales y la proteinorraquia habitualmente es de 400 mg/mL (límite superior de normalidad). Si ella es mayor de 1000 mg/mL debe ser cuestionado el diagnóstico y revalorado el paciente. El cociente de albúmina-LCR/suero, edad dependiente, es normal entre el 70% y el 80% de los casos, pero puede estar aumentado levemente en casos de marcada alteración de la permeabilidad de la BHE.

La respuesta inmune intratecal derivada de las células B y T presentes y sobre todo de la cooperación intercelular, debe ser analizada en dos formas: cuantitativamente y cualitativamente.

a) **Métodos cuantitativos**

Miden la cantidad de Inmunoglobulina G (IgG) y de Inmunoglobulina M (IgM) y de Inmunoglobulina A (IgA) “in situ” dentro del Sistema Nervioso Central (SNC), y que están presentes en el LCR. Un aumento relativo de IgG (o de IgM o de IgA) en el LCR implica síntesis “de novo” o “in situ” y activación inmune intratecal. Como el aumento relativo más que el aumento absoluto de IgG en el LCR es de mayor significancia en la EM, deben tenerse en cuenta eventuales cambios en la BHE, circunstancia que requiere obligatoriamente la cuantificación adicional de la IgG y albúmina en el suero paralelamente.

La IgG y la Ab del LCR también derivan del suero. Por lo tanto la cuantificación de la IgG sérica corrige la influencia del nivel sérico de la IgG y de la alteración de la BHE en la concentración de la IgG del LCR. La cuantificación de Ab en LCR/suero es un indicador de la alteración de la BHE, circunstancia que afecta la admisión de IgG y de mayor cantidad de albúmina en el LCR. La cuantificación por nefelometría de las Igs en el LCR y suero revelan en la EM índices respectivos aumentados donde;

$$Q_{IgG} = \frac{IgG_{LCR} / IgG_s}{albúmina_{LCR}/albúmina_s} > 0.7 \text{ en el } 75\% \text{ de los pacientes.}$$

Sin embargo, como se verá más adelante, la evaluación cualitativa de la síntesis intratecal de Igs por electrofocalización, es un procedimiento mucho más sensible, y las bandas oligoclonales (BO) observadas están presentes entre un 95% a 100% de los casos.

Un aumento de la permeabilidad de la BHE o un flujo reducido del LCR resulta en una transferencia aumentada de proteínas desde el suero hacia el LCR. Esto determina un aumento consecutivo del cociente Ab LC/suero, así como el de otras proteínas como ser IgG, IgM e IgA. Reiber (³) demostró que estas condiciones, con una BHE normal o anormal, se comporta como una función hiperbólica (Figura 1). Así, hay síntesis intratecal de IgG cuando la fracción intratecal de la misma es mayor del 10%. Valores superiores indican una proximidad estrecha entre la zona de desmielinización (placa) y el LCR, pero no es esta situación un indicador de actividad biológica aumentada de la enfermedad. La ausencia de “switch” de IgM a IgG en la síntesis respectiva, no

obstante, lleva a patrones de IgG que son relativamente específicos para ciertas enfermedades. Por ejemplo, en la Neuro-borreliosis, se observa una respuesta típica a IgM y alteración de la BHE.

Luego de estas correcciones, si la IgG del LCR se mantiene elevada, se confirma su síntesis dentro del SNC. Para expresar estas relaciones se han propuesto varios métodos y/o fórmulas :

(a) Índice de IgG del LCR

$$\frac{\text{IgG}_{\text{LCR}} / \text{Ab}_{\text{LCR}}}{\text{IgG}_{\text{s}} / \text{Ab}_{\text{s}}}$$

dependiendo los valores normales de cada laboratorio especializado, pero para la gran mayoría es de 0.7.

(b) Cinética de síntesis de IgG (Fórmula de Tourtellotte)

$$[(\text{IgG}_{\text{R}} - \frac{\text{IgG}_{\text{s}}}{0.43}) - (\text{Ab}_{\text{R}} - \frac{\text{Ab}_{\text{s}}}{230})] \cdot 5 = \text{mg/día}$$

En esta fórmula, las concentraciones están expresadas en mg/decilitro y las proteínas son cuantificadas por nefelometría o inmunoenzaimoensayo (ELISA).

Ambas fórmulas asumen que el pasaje de Ab y de IgG a través de la BHE, aún en áreas de alteración de su permeabilidad, así como su velocidad de degradación dentro del compartimento del LCR, permanecen constantes.

(c) IgG total: valor normal: 4.6 – 8.6 mg/dl (suero y BHE normales)

Albúmina en LCR – bajo condiciones fisiológicas, la Ab del LCR es derivada exclusivamente de la Ab sérica, que es sintetizada en el hígado. La relación normal de albúmina sérica con la Ab del LCR es de 200 – 300 a 1.

Una serie de factores pueden alterar esta relación: edad, función hepática, concentración de Ab sérica, integridad de la BHE, velocidad de flujo del LCR en el espacio subaracnoideo, volumen de LCR extraído durante la punción lumbar; la proteinorraquia es más baja en el LCR más proximal al neuroeje y el LCR es extraído a nivel lumbar.

IgG del LCR – La IgG del LCR deriva de dos fuentes potenciales:

- . transporte a partir del suero; la IgG sérica está elevada o la BHE está alterada
- . síntesis por células B (o sus precursores dentro del LCR).

La relación de la IgG en suero y LCR es de 300 – 400 a 1.

Los factores que alteran el nivel de IgG en el LCR incluyen: la concentración de IgG sérica; integridad de la BHE particularmente entre la sangre, el capilar cerebral y el LCR a nivel de los plexos coroideos; velocidad de flujo del LCR; velocidad de entrada de células T y B al SNC; función y persistencia de células B o sus precursores en el SNC.

En la mayor parte de las situaciones clínicas un índice de IgG anormal no alterará el diagnóstico, pero éste debe ser tenido en cuenta para los diagnósticos diferenciales de la EM y otros síndromes desmielinizantes.

Para la EM diversos estudios sugieren tanto para el índice de IgG como para su cinética de síntesis, lo siguiente:

- . una correlación directa con la carga lesional, medida por RM ponderada en T2.
- . ausencia de correlación con el número de bandas oligoclonales o patrón oligoclonal de IgG;
- . una disminución de aproximadamente 3 meses luego del tratamiento con corticoides.

Hoy día se da gran jerarquía al Índice de IgM calculado y cuantificado de la misma manera que el de IgG. El aumento del Índice de IgM > 0.5 pero dependiendo de

cada laboratorio especializado, es un Índice de agresividad biológica de la EM. Como se ha señalado, los Índices de IgG, de IgM y de su cinética de síntesis dependen de las concentraciones de IgG, de IgM y de Ab en ambos compartimentos (LCR y suero). Una punción lumbar traumática puede producir suficiente contaminación del LCR como para determinar valores incorrectos. El efecto de una punción lumbar en la cuantificación de la síntesis de Igs “de novo” o “in situ” y en la DO de IgG o de IgM es :

TABLA 1

<u>Punción lumbar</u>	<u>Albúmina</u>	<u>Cinética de síntesis de IgG</u>	<u>Índice de IgG ó IgM</u>	<u>DO de IgG ó IgM</u>
No traumática	Ausencia	Ausencia	Ausencia	Ausencia
Traumática	Pasaje aumentado a través de la BHE	Puede estar sospechosamente elevada	Puede estar sospechosamente elevada	Puede enmascarar la DO solamente en el LCR

Corrección del valor de concentración de proteínas en LCR (y¹) contaminado con sangre ⁽³⁾

Cuando se nos presenta una muestra de LCR contaminada con sangre por una punción traumática, podemos: ó repetir la punción, lo que no es siempre posible ni ético, ó hacer la corrección. Para ello es necesario contar los hematíes en el LCR y de esta manera y con la siguiente fórmula corregiremos los valores para LCR

$$y' = (y-x) (z/v)$$

x = concentración de proteína en suero en mg/L, proteínas totales, Ab o IgG

y = concentración de proteína en LCR en mg/L

z = conteo de eritrocitos en LCR

Corrección del valor de QAlb cuando se trabaja con LCR de origen ventricular o cisternal ⁽³⁾ – En ocasiones se trabaja con LCR procedente de la región ventricular o cisternal; para ello resulta necesario hacer la corrección de los valores de QAlb por la siguiente relación:

QAlb ventricular = 0,4 x QAlb lumbar

QAlb cisternal = 0,65 x QAlb lumbar

TABLA 2. Factor de corrección de proteínas totales por contaminación artificial de sangre en LCR (Reiber HO)

Eritrocitos/ μ l		500	1000	2000	4000	8000
Proteínas totales	Corrección mg/L	7.7	15.4	30.8	61.6	123
	% error	2	4	8	15	30
Albúmina	Corrección mg/L	4.5	9.0	18.0	36.0	72.0
	% error	1.8	3.6	7	13	23
IgG	Corrección mg/L	1.3	2.5	5.0	10.0	20.0
	% error	5.1	9.7	18	30	46

Eritrocitos = total de eritrocitos/ μ l en LCR. El % de error en que se incurre al no corregir los valores y se refiere como consecuencia de los valores medios (y) en LCR: proteínas totales 350mg/L, Ab 240 mg/L e IgG 23.4mg/L, y¹ valor calculado de la contaminación de sangre en LCR. Informe del % de error como $(y-y^1/y) \times 100$ (%)

La BHE restringe la cantidad de IgG del LCR y las respectivas concentraciones son: 500 (IgG) a 5000 (IgM) veces menor que en el suero. La IgG del LCR, como se dijo, se origina en forma fisiológica del suero, y una síntesis intratecal de IgG o de IgM es siempre patológica.

Los Índices específicos de anticuerpos evalúan la síntesis intratecal de los mismos, predominantemente por células B (CD19+ CD5+) o sus precursores. Una respuesta intratecal de células B exacerbada se ve en EM más agresiva, que probablemente

se relacione con células recicladas permanentemente dentro del SNC y productoras de anticuerpos anti-mielina. Estas células están presentes en el parénquima cerebral, en las meninges, o en el LCR. Su activación puede prolongar su permanencia intratecal y puede ser provocada por estímulo antigénico permanente, ya sea en el compartimento inmune periférico o directamente dentro del SNC. Su estimulación podría llegar tanto de agentes infecciosos de constitución química similar a la de la mielina del SNC como de una respuesta al azar y del tipo “testigo inocente” o “bystander”.

Los pacientes con EM presentan habitualmente una respuesta inmune intratecal poli-específica, con la producción simultánea de anticuerpos específicos contra el Sarampión (M), Rubeola (R) y varicella Zoster (Z), llamada *Reacción MRZ*. Esta Reacción MRZ es frecuentemente positiva en la EM pero infrecuente en infecciones del SNC, en las que habitualmente existe síntesis intratecal contra un solo antígeno. La Reacción MRZ es menos sensible que la Electrofocalización (cualitativa) pero más específica para diagnóstico de reacción autoinmune crónica, como es la EM. La Reacción MRZ poli-específica debería pues usarse como una prueba confirmatoria del diagnóstico de EM luego de que se haya confirmado la presencia de Bandas Oligoclonales.

b) Métodos cualitativos

Se basan en la detección del patrón oligoclonal o distribución oligoclonal (DO) de IgG fundamentalmente, y modernamente, de IgM.

La IgG es el isotipo inmunoglobulínico predominante en el LCR, seguida de IgM e IgA. La presencia de dos o más de estas bandas homogéneas de bordes nítidos, claramente evidenciadas sobre el fondo de las Gammaglobulinas –pequeña cantidad uniforme de anticuerpos sin tendencia a formar bandas en el sujeto normal- define esta DO.

La detección de DO de IgG (ó de IgM) se realiza por medio de Electrofocalización de una muestra de 5 μ l de LCR nativo, no concentrado, conteniendo 125 nanogramos de IgG, corrida en un gradiente continuo de pH entre 3 y 11, transferencia posterior a una membrana de nitrocelulosa (Immunoblotting) e Inmunodetección o Inmuno-fijación con un anticuerpo anti-IgG humana marcado con fosfatasa alcalina ⁽⁴⁾. Este procedimiento en serie, electrofocalización o electroenfoco, que focaliza la Inmunoglobulina en su punto isoeléctrico, donde sus cargas negativas se neutralizan con sus cargas positivas, se realiza sobre gel de poliacrilamida (PAA) en dodecil sulfato de sodio (SDS) como medio de soporte, que tiene un efecto de tamizado y evita el efecto electro-endosmótico. Este método permite obtener un dato adicional de gran importancia: la separación de las cadenas livianas Kappa o Lambda, en función de su tamaño molecular, e identificación posterior con anticuerpos específicos marcados anti-Kappa y anti-Lambda. Este último procedimiento permite afirmar el diagnóstico de EM en casos con DO de IgG e IgM negativas, y dentro del contexto clínico y de RM correspondiente. En casos de DO positiva, la presencia de cadenas livianas libres Kappa o Lambda traduce desbalance de cadenas livianas y disfunción de células B.

Ciertos requisitos son esenciales para la electrofocalización , Immunoblotting e Inmunodetección ⁽⁵⁾:

- a. el suero del paciente debe ser examinado simultáneamente con el mismo procedimiento, pues algunas BO del suero –ejemplo Gammapatía monoclonal benigna o algunas infecciones que generan BO- pueden pasar al líquido detectadas por este método ultrasensible y ser confundidas con síntesis intratecal de Igs.
- b. el método debe estandarizarse en relación a la cantidad de IgG del LCR e IgG sérica aplicada o sembrada. Si el procedimiento se estandariza en relación al total de proteína o Ab, se sembrarán cantidades muy pequeñas de

IgG para la correcta separación, especialmente cuando la IgG del LCR es normal, y concomitantemente las BO de IgG no serán visualizadas. Al contrario, la siembra de cantidades muy grandes de IgG enmascararán la DO de IgG en el fondo oscuro policlonal de IgG.

- c. la electrofocalización fundamentalmente, pero también el Immunoblotting y la Inmunofijación, deben ser ejecutadas por uno o dos médicos laboratoristas experimentados en la técnica.
- d. debe realizarse la corrida simultáneamente con un "pool" de suero normal, así como con un control de BO positivo a efectos de evitar errores de interpretación.

De esta manera, el Neurólogo que ordena investigación de BO en el LCR/suero, debe conocer en qué consiste este procedimiento complejo, sensible y específico, de manera de poder interpretar óptimamente sus resultados.

La DO es característica pero no patognomónica de EM y debe ser analizada simultáneamente en ambos fluidos –LCR y suero-. La DO o patrón oligoclonal de Igs es una respuesta inmune humoral, fruto de cooperación celular T → B intratecal, típica del LCR y tiene varias particularidades:

- 1 – aparición temprana -pero nunca antes de 7 días del comienzo de la enfermedad- lo que permite diferenciarla de procesos infecciosos. ⁽⁶⁾
 - 2 – redundancia y sin reactividad específica conocida al momento actual. No obstante, la reactividad frente a glicolípidos y especialmente lípidos constituyentes de la mielina, en especial IgM anti-fosfatidil-colina, es un parámetro de agresividad lesional y curso evolutivo severo, probablemente por activación del complemento, facilitación de fagocitosis mielínica por macrófagos y microglía, vía receptores del complemento y fracción Fc. ⁽⁷⁾
 - 3 – heterogeneidad restringida, a diferencia de la movilidad electroforética heterogénea de las Igs del LCR y suero normales.
 - 4 – huella digital o "fingerprint", que significa que no varía durante el curso de la enfermedad, a diferencia de las otras patologías que se acompañan de DO en el LCR ⁽⁸⁾. Sin embargo, existen leves variaciones de la misma, previa al brote o exacerbación, y cambia –en ocasiones- en pacientes respondedores a la inmunomodulación (Interferón beta y acetato de glatiramer) y más aún con la inmunosupresión (natalizumab).
- Existen situaciones en que la DO se transforma en un perfil policlonal en la Electroforesis; en esos casos la enfermedad habitualmente cambia su curso evolutivo y se transforma en una forma más severa y progresiva.
- 5 – en general cada paciente tiene un patrón único en su DO
 - 6 – consiste en la IgG completa, con sus 2 cadenas pesadas y sus 2 cadenas livianas
 - 7 – no es afectada por el tratamiento con corticoides, a diferencia de lo que ocurre con el Índice de IgG y con la cinética de síntesis diaria
 - 8 – no se correlaciona con la escala de discapacidad expandida (EDSS) de Kurtzke
 - 9 – cuando la DO está presente en un SCA (neuritis óptica, mielitis transversa, y síndrome de tronco) se incrementa el riesgo de desarrollo futuro de EMCD.
 - 10 – se encuentra hasta en un 94% de las EMCD
 - 11 – no es una respuesta inmune genéticamente determinada

Como ya se comentó, el análisis del LCR/suero siempre es de gran importancia como adyuvante en el diagnóstico de EM, pero lo es más en ciertas ocasiones:

- a) en EM probable (criterios de Mc Donald)
- b) en casos atípicos
- c) cuando las lesiones en RM no son concluyentes
- d) al inicio de la EM y especialmente en el 1er brote o ataque

- e) baja carga lesional en RM
- f) en SCA
- g) en formas clínicas progresivas primarias o secundarias
- h) en el diagnóstico diferencial con otras enfermedades que afectan la sustancia blanca y que en la RM muestran lesiones similares
- i) en formas pseudotumorales con o sin síndromes focales neurológicos
- j) en Síndromes desmielinizantes restrictos

La Electrofocalización, Immunoblotting e Inmunofijación, permiten distinguir 5 patrones del LCR/suero definidos en el Consenso Europeo de 1994 (Figura 2):

Patrón I – patrón normal sin DO (ausencia de síntesis intratecal de IgG)

Patrón II – DO en LCR pero no en suero (síntesis intratecal de IgG y típica de EM) con un número de bandas que oscila entre un mínimo de 2 y habitualmente un máximo de 12.

Patrón III – DO en LCR (síntesis intratecal de IgG) y además BO idénticas en LCR y en suero como se ve en reacciones inmunes sistémicas (filtración pasiva de IgG del suero al LCR).

Patrón IV – DO idénticas en LCR y suero (patrón “en espejo”) debido a filtración pasiva de IgG del suero al LCR en reacciones inmunes sistémicas (no hay síntesis intratecal de IgG).

Patrón V – paraproteína (Gammapatía monoclonal) que en electrofocalización se resuelve en varias bandas idénticas estrechamente separadas entre ellas en LCR y suero. No hay síntesis intratecal de IgG.

De acuerdo a la experiencia del suscrito ⁽⁹⁾ puede postularse a manera de hipótesis la existencia de un perfil en el LCR, que si bien no es específico, está caracterizado por algunos parámetros que sugieren un pronóstico menos agresivo desde el punto de vista biológico. En el mismo podemos señalar :

- presencia de Inmunoglobulina D (IgD), expresión de actividad actual
- ausencia de IgM en el patrón oligoclonal así como del “switch” de IgG a IgM.
- distribución oligoclonal catódica de 3 bandas o menor, o ausencia de la misma.
- cinética de síntesis diaria de IgG, aspecto relacionado con inducción de remielinización y vinculado a aumento de interleuquinas 5 y 6.
- activación del sistema IgA secretor loco-regional, expresión de actividad linfocitaria relacionada con las superficies mucosas y síntesis de anticuerpos no citotóxicos.
- ausencia de disbalance de cadenas livianas Kappa o Lambda, expresión de reacción inmune autolimitada .
- ausencia de IgM monomérica, inactivación del sistema de citotoxicidad mediada por anticuerpos
- identificación de auto-anticuerpos bloqueantes, que impiden reacciones de citotoxicidad mediada por anticuerpos fijadores del complemento
- identificación de interleuquinas contrainflamatorias (Interleuquina10, factor de transformación y crecimiento beta (TGFβ), β interferón) y de quemoquinas, involucradas en mecanismos de remielinización (GRO alfa o factor de crecimiento alfa).
- desaparición de metaloproteínasa de la matriz 9 (MM9) luego de un brote o empuje
- ausencia de proteína Tau, marcador de lesión axonal
- ausencia de neurofilamentos de cadena pesada (NFH) y de neurofilamentos de cadena liviana (NFL), relacionados con atrofia cerebral.

Actualmente se le otorga gran importancia a la detección en LCR nativo de cadenas livianas libres o no unidas a su correspondiente cadena pesada (unbound) –Kappa o Lambda-. Nuestra experiencia nos permite plantear varias hipótesis acerca del significado biológico de la presencia de cadenas livianas libres en el LCR de

pacientes con EM, ya sea monómeros (Peso molecular 25.000 Daltons) o dímeros (Peso molecular 50.000 Daltons).

Estas hipótesis son ⁽¹⁰⁾ :

- a) en las formas progresivas podrían traducir cierto grado de actividad biológica de la enfermedad, aún sin expresión clínica, y con o sin actividad paralela en la RM. Esta eventualidad permite plantear la posibilidad de tratamiento inmunomodulador o inmunosupresor.
- b) En ausencia de DO de IgG o de IgA o de IgM (5 a 8% de los casos), la presencia de cadenas livianas libres, puede ser de valor diagnóstico para la EM, tal como ha sido postulado por otros autores (junto con la clínica, la resonancia magnética y la electrofisiología).
- c) Cuando las cadenas livianas libres κ o λ acompañan a la DO, la enfermedad tiene un comportamiento clínico más agresivo y un pronóstico más grave, especialmente si la DO tiene como cadena pesada a μ (IgM). Esta eventualidad justificaría un tratamiento inmunosupresor agresivo desde el inicio de la afección ⁽¹⁰⁾
- d) En el caso de pacientes bajo tratamiento inmunomodulador, hemos visto en nuestra experiencia que en aquellos pacientes respondedores al tratamiento, las cadenas livianas libres κ o λ - desaparecen del LCR, a diferencia de lo que ocurre con la DO de IgG o IgM que se mantiene inalterada (en el número de bandas y en sus espesores o intensidades) a pesar de una buena evolución clínica. Este fenómeno de abolición de cadenas livianas libres (unbound) podría constituir un marcador biológico predictivo de respuesta al tratamiento con Interferón Beta en los primeros meses de dicho tratamiento, por supuesto que correlacionándolo con la evolución clínica y RM.

Existen diversas variantes de enfermedades desmielinizantes diferentes a la clásica EMCD:

- La **neurópticomielitis (NMO) o síndrome de Devic clásico**, integra en la actualidad un grupo de afecciones que tienen como marcador bioquímico e inmunológico común, la IgG anti-Aquophorina-4 (o Anticuerpo de la clase Ig contra el principal canal de agua en el SNC) y que abunda en el proceso podal de los astrocitos. Este marcador biológico es patogénico, atrae la IgM monomérica y al sistema lítico por excelencia, el complemento, en especial su complejo de ataque o lisis. Su presencia en el suero de los pacientes o es confirmatorio de la NMO o incluye al paciente en el grupo señalado de aquéllos que tienen riesgo de desarrollar la enfermedad de Devic, por ejemplo en casos de mielitis y neuritis recurrentes, lesiones medulares longitudinalmente extensas y otras formas óptico-espinales de desmielinización, en general con RM atípica y ausencia de DO de IgG o IgM licuoral. En la enfermedad de Devic clásica, el LCR es normal en más de la mitad de los pacientes, pero puede existir transformación de normal a anormal y viceversa. La DO se encuentra hasta en un 20% de los casos y en contraste con la EM clásica, desaparece en la evolución. Existe pleocitosis que frecuentemente sobrepasa 50×10^6 /L y que puede llegar a 100×10^6 /L, con predominio de mononucleares y eosinófilos. La electroforesis bidimensional (electrofocalización y electroforesis sobre gel de PAA en SDS) seguida de espectroscopía de masa (análisis del proteoma) muestra aumento de haptoglobina así como de proteína ácida fibrilar e interleukina-12, en forma constante en el LCR.
- La variante de **Marburg** que se caracteriza por destrucción masiva y necrosis parcial de las zonas extensas de desmielinización, muestra en el LCR una proteinorraquia aumentada con pleocitosis normal o levemente elevada. Las BO son muy poco frecuentes y serían predominantemente de la clase IgM.
- La **Encefalomiелitis Aguda Diseminada (EMAD)** ocurre frecuentemente a posteriori de una infección o vacunación, por lo que se la considera un

síndrome desmielinizante post-infeccioso. Frecuentemente monofásica, hay formas en brotes y remisiones de difícil diagnóstico diferencial con EM; para peor, algunos de los enfermos se transforman, en la evolución, en EMCD. La RM puede revelar lesiones desmielinizantes extensas que habitualmente no realzan con el contraste pero pueden ejercer efecto de masa y ser de carácter migratorio. Habitualmente el LCR no muestra DO pero si la hay, *no es* del tipo “fingerprint” o “huella digital”. La proteinorraquia es normal pero puede estar elevada (habitualmente el QAb) y la pleocitosis puede llegar hasta 200×10^6 /L. No obstante, el LCR habitualmente es normal.

- La **Esclerosis Concéntrica de Baló o Leucoencefalitis periaxial concéntrica** está caracterizada por capas alternas concéntricas de mielina normal y desmielinizada, presentándose en la imagen muchas veces como forma pseudotumoral. Los hallazgos del LCR son semejantes a los de la EM clásica y por lo tanto, no es significativo su análisis para el diagnóstico diferencial.
- La **Enfermedad de Schilder o Encefalitis periaxial difusa**, afección que se ve en niños y que se caracteriza por extensas zonas de desmielinización en la sustancia blanca, muestra en el LCR menor frecuencia de DO, proteinorraquia normal, y altas concentraciones de proteína básica de mielina.

BIBLIOGRAFÍA CONSULTADA Y RECOMENDADA

1. Andersson M, Alvarez-Cermeño J, Bernardi G, et al. Cerebrospinal fluid in the diagnosis of MS: a consensus report. *JNeuroNeurosurgPsychiatry*, 1994, 57: 897-902.
2. Polman CH, Reingold SC, Edan G, et al. Diagnostic criteria for Multiple Sclerosis: 2005 revisions to the “McDonald Criteria”. *AnnNeurol*.2005; 58: 840-846.
3. Reiber HO, Peter JB. Cerebrospinal fluid analysis – disease related data patterns and evaluation programs. *JNeuroSci*. 2001; 184: 101-122.
4. García-Barragán N, Masjuan J, Díaz-Sánchez M, Alvarez-Cermeño JC, Sádaba MC, Esino M, Villar LM. Inmunodetección con fosfatasa alcalina: un nuevo método más sensible y específico para el estudio de las bandas oligoclonales. *Rev Española EM*, 2007; abril (3): 5-8.
5. Link H. Cerebrospinal fluid in immunological CNS diseases. IN: *Clinical Neuroimmunology*, JA Aarli Ed.1987; 444-465.
6. Thompson E. *The CSF Proteins: a biochemical approach*. 2nd Ed. Elsevier 2005. Amsterdam.
7. Villar L, Sádaba M, roldán E, Masjuan J, González P, Villarrubia N et al. Intrathecal síntesis of oligoclonal M against myelin lipids predicts an aggressive disease course in MS. *JClinInvest*, 2005; 3: 115(1): 187-194.
8. Tourtellotte WW, Haerer AF. Proteins in cerebrospinal fluid. 12. In: *Multiple Sclerosis and retrobulbar neuritis*. *ArchNeurol*, 1969; 20: 605-615.
9. Oehninger Gatti C. Análisis inmunoproteico del LCR/suero-Albúmina e Inmunoglobulinas en la EM. En: *Esclerosis Múltiple*. Oehninger G. Ed.Arena Mvdeo, 2004; 76-82.
10. Oehninger Gatti C. Exploración inmunoproteica del LCR en la Esclerosis Múltiple. En: *Esclerosis Múltiple: Una mirada Iberoamericana*. C.Arriagada y J.Nogales-Gaete eds. Demos Med Publ NYork, 2008, 51: 703-716.

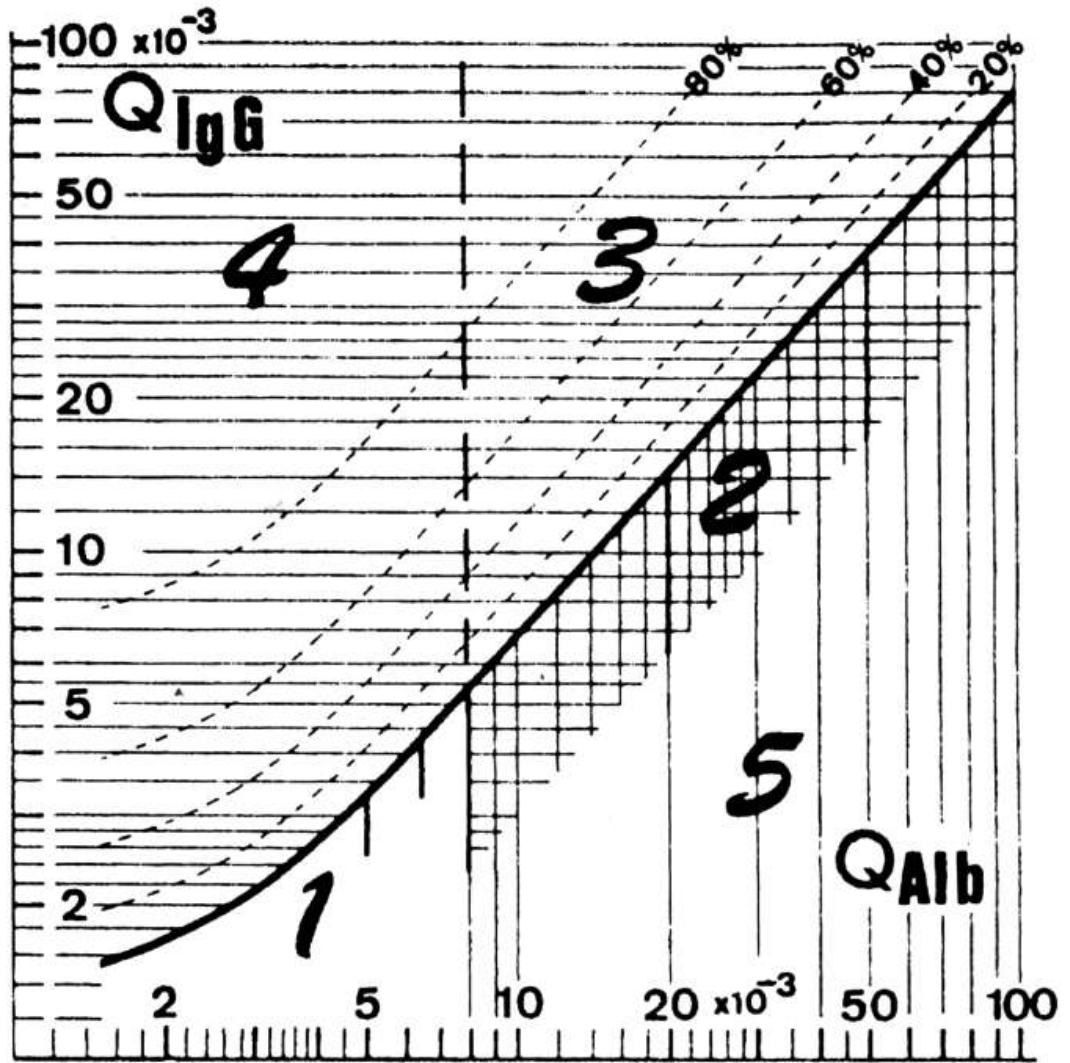


Figura 1. Gráfico Felgenhauer e Reiber, 1992; Reiber e Lange, 1991)

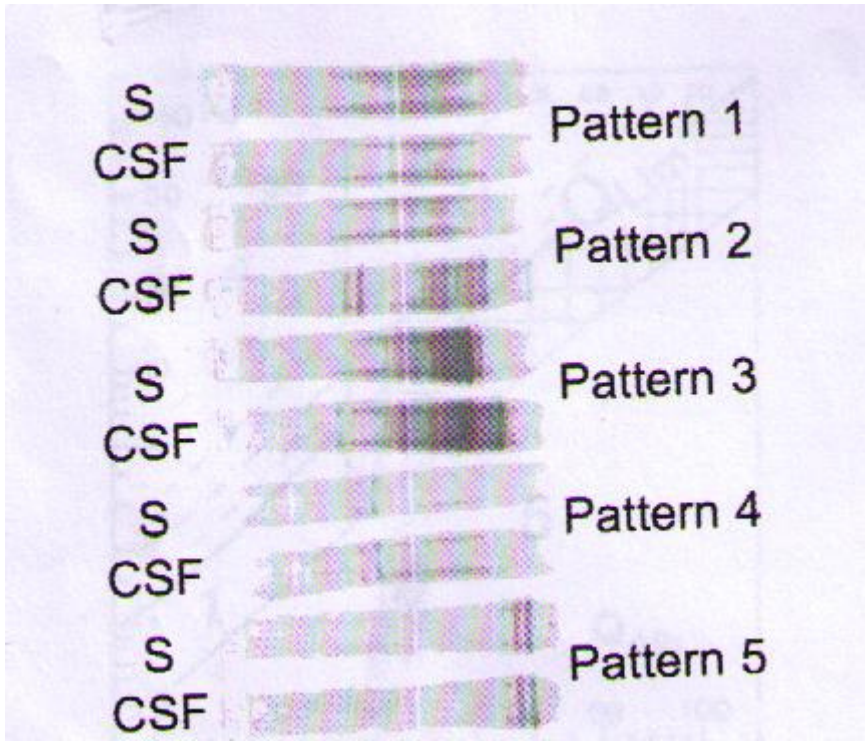


Figura 2