

Bandas oligoclonales en líquido cefalorraquídeo de pacientes con esclerosis múltiple

Oligoclonal bands in cerebrospinal fluid of patients with multiple sclerosis

Gladys Elsa Mendoza-Suárez¹

RESUMEN

Objetivo. Describir la presencia de bandas oligoclonales (BOC) en el líquido cefalorraquídeo (LCR) en un grupo de pacientes con diagnóstico de esclerosis múltiple (EM).

Material y Métodos. Se realizó un estudio observacional y tipo serie de casos para describir la presencia de BOC en el LCR, en pacientes hospitalizados con EM del Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas (INCN), Lima, de 2001 a 2010.

Resultados. De las 63 historias clínicas con el diagnóstico de EM, 38 (60,3%) correspondían a mujeres, con edad media de 48,8 años y 25 (39,7%) varones con una edad media de 45,1 años. En ningún caso se presentaron BOC positivas.

Conclusión. Las BOC no fueron determinante para hacer el diagnóstico de EM debido a que en el 100% en los casos que se realizaron fueron negativas.

Palabras clave. Bandas oligoclonales, criterios de McDonald, esclerosis múltiple, líquido cefalorraquídeo.

ABSTRACT

Objectives. To describe the presence of oligoclonal bands (OCB) in cerebrospinal fluid in patients with a diagnosis of multiple sclerosis (MS).

Material and Methods. It was carried out an observational study of case series to describe the presence of OCB in the cerebrospinal fluid in hospitalized MS patients in the National Institute of Neurological Sciences, Lima, from 2001 to 2010.

Results. From 63 medical records with a MS diagnosis, 38 (60,3%) were female with a mean age 48,8 year-old and 25 (39,7%) were male with a mean age of 45,1 year-old. There were not any positive OCB in cerebrospinal fluid (CSF).

Conclusion. OCB were not definite for the diagnosis of MS because the 100% examined CSF yielded negative results.

Key words. Oligoclonal bands, McDonald Criteria, multiple sclerosis, cerebrospinal fluid.

INTRODUCCIÓN

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad desmielinizante crónica que afecta al sistema nervioso central (SNC), cuya característica principal es la destrucción selectiva de la mielina (áreas de desmielinización), mediada por procesos inmunológicos, que se manifiesta morfológicamente por lesiones inflamatorias focales (placas) y desmielinización con preservación relativa de los axones en la fase precoz, aunque pueden estar muy afectados en las fases finales.¹⁻⁴ La lesión inflamatoria se caracteriza por infiltración masiva de una población heterogénea de células y mediadores solubles del sistema inmune.⁵

A pesar de que la enfermedad fue descrita hace más de 130 años, todavía existen problemas para realizar un diagnóstico exacto.⁶ Ninguna prueba individual puede proporcionar información suficiente para apoyar un diagnóstico de EM; por lo tanto, los exámenes

1. Médico neurólogo del Hospital San Juan de Lurigancho.

auxiliares son necesarios; como el uso de resonancia magnética cerebral y de médula para análisis de lesiones en placa del SNC; de líquido cefalorraquídeo (LCR) y potenciales evocados, que en conjunto forman parte de los criterios de McDonald.^{6,7}

El análisis del LCR puede revelar anomalías típicas-aunque no específicas para EM y puede incluir la presencia de bandas oligoclonales (BOC) de inmunoglobulina (Ig) y/o elevación en la síntesis de IgG dentro del SNC, resultados que puede ser importantes para excluir otras condiciones (infecciones, procesos inflamatorios).

Las nuevas directrices para el análisis del LCR recomiendan el isoelectroenfoque de BOC de Ig, lo que mejora en gran medida el análisis de la sensibilidad. El LCR puede ser enteramente normal en el 30% de los pacientes con EM de inicio temprano.^{1,8,9}

El aspecto macroscópico del LCR de los pacientes con EM es incoloro y fluye a una presión normal, esto es útil para excluir procesos infecciosos-inflamatorios que dan lugar a un LCR no transparente. En el LCR normal puede haber hasta 5 células/mL, por lo que ante recuentos superiores a 50 células/mL se debe dudar del diagnóstico de EM y plantear la posibilidad de encontrarse ante otra enfermedad del SNC.¹⁰ Alrededor de 20% de los casos presentan proteínas totales aumentadas en el LCR, aunque es excepcional alcanzar niveles superiores a los 100 mg/mL. No obstante, más que la concentración de proteínas totales, es mejor conocerla cantidad de albúmina e inmunoglobulinas, y en especial sus cocientes e índices entre el LCR y el suero. La alteración del LCR más frecuente y específica en la EM consiste en el aumento de la síntesis intratecal de IgG, puede demostrarse tanto cuantitativa (aumento de la síntesis de IgG a nivel local) como cualitativamente (presencia de BOC), lo cual se incluye en los criterios de McDonald.⁷ Existen diversas formas para establecer este índice pero la más usada es el índice de Tibbling y Link o índice de IgG, que es semicuantitativo, detecta la existencia de síntesis intratecal de IgG sin cuantificarla de forma exacta. Se calcula dividiendo el cociente: IgG en LCR/IgG en suero, entre el cociente: albúmina en LCR/albúmina en suero. Un valor superior a 0,8 es patológico y se observa en aproximadamente 85% de los enfermos con EM.¹¹⁻¹⁴

Índice de Tibbling y Link

Índice de IgG = (IgG LCR / IgG suero) / (Alb LCR / Alb suero)

Los métodos cualitativos se basan en la detección de BOC de IgG, ya que la síntesis intratecal de IgG se debe

a un limitado número de clones de linfocitos B del SNC. Al separar las proteínas del LCR con isoelectroenfoque (IEF), se puede individualizar un número determinado de bandas que se denominan patrón oligoclonal.¹⁵ La detección de BOC de IgG en las muestras biológicas consta de dos fases esenciales: la separación de la IgG, y la posterior detección de su patrón de migración. Inicialmente, para separar las moléculas de IgG, se empleaba la electroforesis, pero esta técnica pronto se vio superada por el IEF, con una sensibilidad y especificidad mayores. En cuanto a la detección del patrón de migración, la tinción de plata inicial se vio sustituida por las técnicas de inmunofijación, dada la falta de especificidad de la tinción argéntica para la diferenciación de proteínas. Así, el IEF seguido de una tinción inmunoespecífica para las moléculas de IgG se ha sugerido como método idóneo para el estudio de las BOC.^{15,16} Se pueden encontrar varios patrones de bandas en el LCR y el suero.^{16,17} (Figura 1).

I. Patrón policlonal en el suero y el LCR. No se identifican bandas individuales en el suero ni en el LCR (Figura 1-I). Presente en personas sanas.

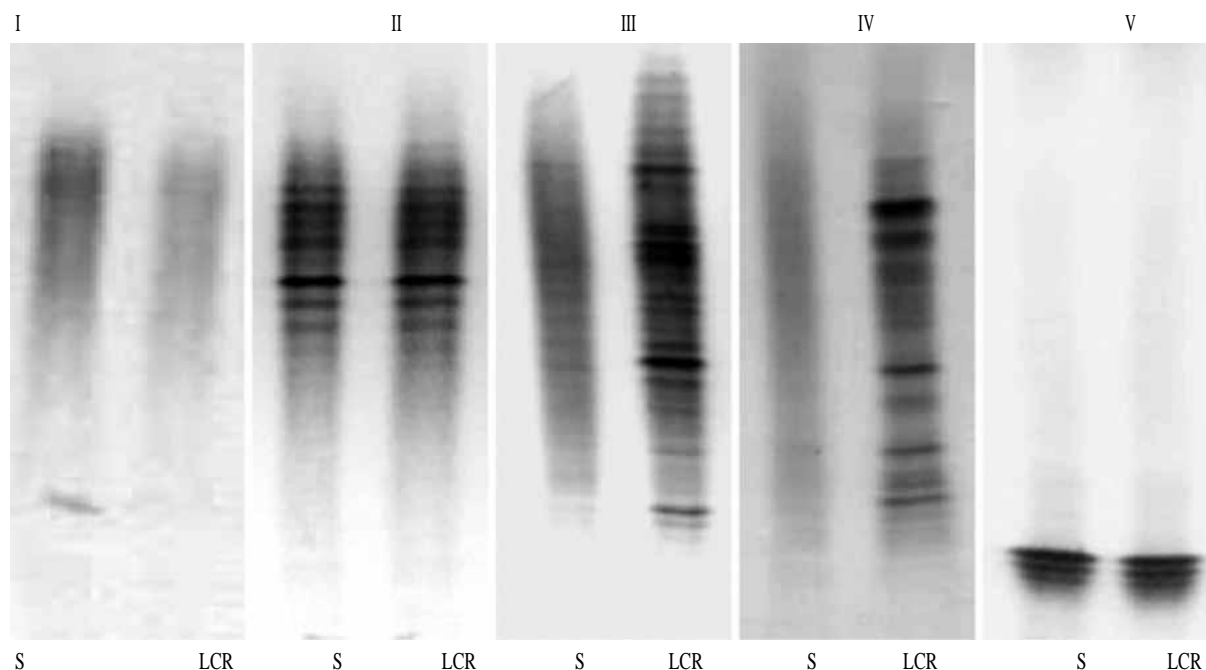
II. Patrón de BOC idéntico en el suero y el LCR (patrón 'en espejo'). Hay algunas BOC que se diferencian del fondo policlonal, iguales en el suero y el LCR (Figura 1-II). Traduce una respuesta oligoclonal sistémica con paso de las Ig del suero al LCR. Por tanto, no hay producción intratecal. Presente en procesos autoinmunes, paraneoplásicos y en polineuropatías periféricas de patogenia autoinmune (Guillain-Barré), pero no en EM.

III. Patrón de BOC en el suero y el LCR con bandas adicionales en este último (patrón 'mayor que'). Denota la existencia de una respuesta sistémica y, además, intratecal (Figura 1-III). Este patrón se observa exclusivamente en la EM y en infecciones del SNC.

IV. Patrón de BOC exclusivamente en el LCR. Existe una respuesta intratecal aislada (Figura 1-IV). Típico de la EM.

V. Patrón monoclonal en el suero y el LCR. Típico de las paraproteinemias. Se aprecian en el suero y en el LCR de 3 a 5 bandas espaciadas regularmente, las más prominentes son las que están cerca del cátodo (Figura 1-V). No existe síntesis intratecal.

Portanto, se produce síntesis intratecal de IgG tanto en la EM como en las infecciones del SNC. Mientras que en la EM predomina el patrón de BOC exclusivas en el LCR,

Figura 1. Patrones de bandas oligoclonales de IgG en el suero y el líquido cefalorraquídeo.

I: patrón policlonal en suero y LCR (no bandas individualizables); II: patrón en espejo (BOC idénticas en suero y LCR); III: patrón 'mayor que' (BOC en suero y bandas adicionales en LCR); IV: BOC exclusivamente en LCR; V: patrón monoclonal en LCR y suero.

S: suero; LCR: líquido cefalorraquídeo.

en los procesos infecciosos únicamente se ha detectado el patrón 'mayor que', lo que indica la existencia de una respuesta intratecal pero también sistémica. El patrón IV solamente se ha visto en pacientes con EM.¹⁷

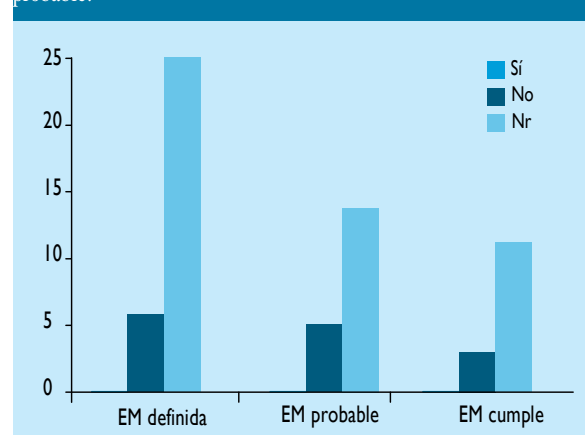
El IEF y la inmunodetección desarrollados en los departamentos con amplia experiencia en el estudio del LCR tienen una sensibilidad superior a 90% para la demostración de las BOC de IgG, y su especificidad siempre es superior a 85%.¹⁷⁻¹⁹

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional y descriptivo de revisión de casos clínicos en el que se seleccionó a los pacientes con diagnóstico de EM del Instituto de Ciencias Neurológicas (INCN), Lima, diagnosticados según los criterios de McDonald, durante el periodo 2001-2010.

Los criterios de inclusión fueron historias clínicas de pacientes hospitalizados mayores de 15 años de edad, cuyo diagnóstico fue realizado por un médico neurólogo del INCN.

Los criterios de exclusión fueron la presencia de enfermedades reumatológicas, infecciosas que pueden ocasionar enfermedad desmielinizante a nivel del sistema nervioso central. El resultado de las bandas oligoclonales en LCR se extrajo de la revisión de la historia clínica.

Figura 2. Cumplimiento de los criterios de laboratorio en los pacientes con diagnóstico de esclerosis múltiple definida, probable.

RESULTADOS

Se identificó un total de 110 historias clínicas de pacientes que fueron hospitalizados con diagnóstico de EM, de las cuales fueron descartadas 44 historias clínicas que no concordaban con los diagnósticos de esclerosis múltiple.

No se incluyó historias clínicas incompletas, y 3 casos no fueron considerados por tener diagnóstico definido de otra institución y no se realizaron exámenes complementarios para corroborar el diagnóstico. En total fueron descartadas 47 historias clínicas por no cumplir los criterios de inclusión, que fueron registrados con el código internacional CIE-10 de esclerosis múltiple pero no correspondían a este diagnóstico: síndrome medular 11, neuromielitis óptica 8, historias clínicas incompletas 5, EMDA 3, menor de 15 años 2, diagnóstico de esclerosis múltiple realizado en otra institución 3, otros diagnósticos (neuropatías, neuritis óptica tumor cerebral, síndrome de Wallenger, entre otros) 15.

De las 63 historias clínicas con el diagnóstico de EM, 38 (60,3%) correspondían mujeres, con promedio de edad 48,8 años (rango: 17 a 60 años), y 25 (39,7%) fueron varones, con promedio de 45,1 años (rango: 18 a 59 años).

Las historias clínicas seleccionadas fueron evaluadas con los criterios de McDonald.¹⁹ Se tuvo lo siguiente diagnósticos: definido 3 (49,2%); probable 18 (28,6%); y, no cumplían 14 (22,2%).

De estos tres grupos, se evaluó los criterios clínicos y de laboratorio que se cumplieron para cada grupo.

De las 31 (49,2%) historias clínicas con diagnóstico de esclerosis múltiple definido, el 100% cumplió los criterios clínicos pero los criterios de laboratorio (BOC en LCR) no fueron decisivos para apoyar el diagnóstico debido a que en 25 (80,6%) de los casos no se realizó y/o no se registró en la historia clínica, y en 6 (19,4%) los resultados fueron negativos (Figura 2)

Las historias clínicas con diagnóstico de EM probable fueron 18 (28,6%). El 100% de las historias clínicas cumplieron los criterios clínicos, no hubo ningún caso que cumplan los criterios de laboratorio (BOC en LCR); sin embargo, en 13 (72,2%) de las historias clínicas no se realizaron y/o no fueron registradas; y en 5 (27,8%) casos en que se realizaron fue negativo

Se encontró 14 historias clínicas con diagnóstico de esclerosis múltiple que no cumplían los criterios

definidos de McDonald. De estas historias clínicas, 10 (71,4%) casos cumplieron criterios clínicos de presencia de alguna alteración neurológica objetiva o subjetiva, los criterios de laboratorio (BOC en LCR) en 11 (78,6%) casos no fueron realizados y/o no registrados, y en 3 (21,4%) casos en que se realizaron también fue negativo

DISCUSIÓN

Los resultados muestran una mayor frecuencia de la enfermedad del sexo femenino en 60,3%, lo que coincide con la literatura mundial, que refiere la EM afecta en mayor porcentaje a mujeres.²⁰

El diagnóstico de EM se realiza mediante el cumplimiento de los criterios de McDonald que implica criterios clínicos definidos, de laboratorios (BOC), potenciales evocados auditivos, visuales y somatosensoriales alterados y los imagenológicos de resonancia magnética nuclear (RM) con contraste.⁶ Bajo estos criterios, de los 63 casos seleccionados con diagnóstico de EM, solo 31 (49,2%) fueron casos definidos, 18 (28,6%) casos probables y 14 (22,2%) no cumplían con los criterios para el diagnóstico. En todos estos casos el criterio clínico fue lo más importante para guiar el diagnóstico; y en los casos definidos de EM fue el criterio que se cumplió al 100%. Los criterios de laboratorio, que incluyen la presencia de BOC en LCR y ausencia en sangre, no se realizaron y/o no se registraron en 49 (77,8%) casos. En los casos que se realizó esta prueba, fueron negativos en el 100% de muestras por lo que no fueron determinante para dirigir el diagnóstico, lo cual lleva a inferir que dicho examen probablemente no se realiza según los estándares internacionales.²¹

El examen de LCR para BOC es una herramienta importante para identificar la respuesta anormal de células B local que ocurre en la mayoría de los casos de EM. En el paciente que se sospeche EM, la presencia de BOC es fuerte apoyo para el diagnóstico de EM y se correlaciona mejor con EM de curso brote-remisión; sin embargo, según un estudio refiere que la simple falta de positividad de BOC no necesariamente asegura un curso más benigno de la enfermedad.²²

Se resalta además, la importancia de la toma concomitante de una muestra de suero del paciente, el cual se debe analizar simultáneamente con la del LCR. Debe haber controles negativos y positivos para cada muestra y rechazar si el positivo es tenue y el negativo es fuerte. Se debe asegurar un control de calidad externo al laboratorio y los reportes se deben realizar

en términos de los cinco patrones tipo. El estudio debe ser interpretado por personas experimentadas y se debe considerar repetir la punción lumbar si hay alta sospecha de EM y hay BOC negativas o respuesta de tipo monoclonal. En pacientes con EM, esta herramienta es útil como soporte adicional para el diagnóstico. Como el cuadro clínico y los resultados de resonancia, la presencia de BOC en LCR puede ser inespecífico por lo que es necesario relacionar el cuadro clínico y los resultados de imágenes y de laboratorio que representan los tres pilares que juntos constituyen la base para un diagnóstico correcto de la EM y la decisión de proponer tratamientos posteriores.²¹

Los criterios de McDonald son de gran aporte para el diagnóstico de la EM pero presenta serias dificultades para su aplicación estricta en Latinoamérica debido a la diferencia económica que implica la repetición seriada de resonancia y de exámenes de laboratorios.

La EM es apenas reconocible por los funcionarios de salud en América Latina y, por lo tanto, no se considera una enfermedad prioritaria para el estudio y apoyo institucional.²³ Sin embargo, existen investigaciones en poblaciones similares a la realidad peruana, como el estudio multicéntrico realizado en México y se demuestra características similares a la bibliografía universal, pero los pacientes incluidos tenían el diagnóstico de EM clínicamente definida y con apoyo de estudios paraclínicos (imágenes, laboratorio).²⁴

El diagnóstico de EM es un proceso en parte subjetivo y es mejor realizado por un experto quien está familiarizado con la enfermedad y que puede interpretar pruebas de laboratorio y procesamiento de imágenes que pueden complementar el proceso de diagnóstico clínico. El uso de exámenes de laboratorio, imágenes y potenciales evocados puede acelerar un diagnóstico de EM; y, en el futuro es probable que se refine el diagnóstico con mejores imágenes y con marcadores biológicos, inmunológicos o genéticos, pero la evaluación clínica en el tiempo puede dar un diagnóstico sólido, a falta de exámenes costosos para la mayoría de nuestra población.

La búsqueda de BOC en el LCR continúa siendo una herramienta útil en el proceso diagnóstico de la EM, son un aporte importante en la detección temprana de pacientes con sospecha de esta enfermedad, además de cuestionar el diagnóstico en pacientes con alta sospecha, pero con resultados negativos, siempre

y cuando se realice de la forma adecuada y con la técnica de isoelectroenfoco. Con los resultados de este estudio, se demuestra que se deben hacer todos los esfuerzos para tratar de estandarizar la técnica de detección de BOC en las diferentes instituciones, mediante el isoelectroenfoco de alta sensibilidad. El análisis cuantitativo de IgG es prueba complementaria y no sustituye el análisis cualitativo

En conclusión, los criterios de laboratorio (bandas oligoclonales) no fueron determinantes para hacer el diagnóstico de esclerosis múltiple debido a que fueron negativos en todos los casos que se revisaron.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M, Weinshenker BG. Multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2000;343(13):938-952.
2. Goodin DS, Frohman EM, Garmany GP, Halper J, Likosky WH, Lublin FD, et al. Disease-modifying therapies in multiple sclerosis: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and the MS Council for Clinical Practice Guidelines. *Neurology*. 2002;58(2):169-178.
3. Pittock SJ, Lucchinetti CF. The pathology of MS: new insights and potential clinical applications. *Neurologist*. 2007;13(2):45-56.
4. Krishnan C, Kaplin AI, Brodsky RA, Drachman DB, Jones RJ, Pham DL, et al. Reduction of disease activity and disability with high-dose cyclophosphamide in patients with aggressive multiple sclerosis. *Arch Neurol*. 2008;65(8):1044-1051.
5. Bruck W. The pathology of multiple sclerosis is the result of focal inflammatory demyelination with axonal damage. *J Neurol*. 2005;252(Suppl 5):3-9.
6. McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2001;50(1):121-127.
7. Polman C, Reingold SC, Banwell B, Clanet ML, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol*. 2010;69:292-302.
8. Martinelli V, Comi G, Filippi M, Poggi A, Colombo B, Rodegher M, et al. Paraclinical tests in acute-onset optic neuritis: basal data and results of a short follow-up. *Acta Neurol Scand*. 1991;84(3):231-236.
9. Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, McDonald WI, Davis FA, Ebers GC, et al. (1983). New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol*. 13(3):227-231.
10. Villar LM, Sádaba MC, Roldán E, Masjuan J, González-Porqué P, Villarrubia N, et al. Intrathecal synthesis of oligoclonal IgM against myelin lipids predicts an aggressive disease course in MS. *J Clin Invest*. 2005;115:187-94.
11. Tibbling G, Link H, Öhman S. Principles of albumin and IgG analyses in neurological disorders. I. Establishment of reference values. *Scand J Clin Lab Invest*. 1977;37:385-90.
12. Tourtellotte WW, Potvin AR, Fleming JO, Murthy KN, Levy J, Syndulko K, et al. Multiple sclerosis: measurements and validation of central nervous system IgG synthesis rate. *Neurology*. 1980;30:240-4.
13. Blennow K, Fredmann P, Wallin A, Gottfries CG, Karlsson I, Langstrom G, et al. Protein analyses in cerebrospinal fluid. II. Reference values derived from healthy individuals 18-88 years of age. *Eur Neurol*. 1993;33:129-33.
14. Link H, Tibbling G. Principles of albumin and IgG analyses in neurological disorders. III. Evaluation of IgG synthesis within the central nervous system in multiple sclerosis. *Scand J Lab Invest*. 1977;37:397-401.
15. Anderson M, Álvarez-Cermeno JC, Bernardi G, Cogato I, Fredman P, Frederiksen J, et al. Cerebrospinal fluid in the diagnosis of multiple

- sclerosis: a consensus report. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1994;57:897-902.
16. Freedman MS, Thompson EJ, Deisenhammer F, Giovannoni G, Grimsley G, Keir G, et al. Recommended standard of cerebrospinal fluid analysis in the diagnosis of multiple sclerosis: a consensus statement. *Arch Neurol*. 2005;62:865-70.
17. Villar LM, Masjuan J, Sádaba MC, González-Porqué P, Plaza J, Bootello A, et al. Early differential diagnosis of multiple sclerosis using a new oligoclonal band test. *Arch Neurol*. 2005;62:574-7.
18. Kostulas VK, Link H, Lefvert AK. Oligoclonal IgG bands in cerebrospinal fluid. Principles for demonstration and interpretation based on findings in 1114 neurological patients. *Arch Neurol*. 1987;44:1041-4.
19. McLean BN, Luxton RW, Thompson EJ. A study of immunoglobulin IgG in the cerebrospinal fluid of 1007 patients with suspected neurological disease using isoelectric focusing and the Log IgG-Index. A comparison and diagnostic applications. *Brain*. 1990;113:1269-89.
20. Rivera VM. Multiple sclerosis in Latin America: reality and challenge. *Neuroepidemiology*. 2009;32(4):294-295.
21. Link H, Huang YM. Oligoclonal bands in multiple sclerosis cerebrospinal fluid: An update on methodology and clinical usefulness. *J Neuroimmunol*. 2006;180(1-2):17-28.
22. Siritho S, Freedman MS. The prognostic significance of cerebrospinal fluid in multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 2009;279(1-2):21-5.
23. Rivera-Olmos VM, Ávila MC. Esclerosis múltiple en Latinoamérica. ¿Son los criterios de McDonald realmente aplicables? *Rev Mex Neurici*. 2007;8(1):49-56.
24. Velázquez-Quintana M, Macías-Islas MA, Rivera-Olmos V, Lozano-Zárate J. Esclerosis múltiple en México: un estudio multicéntrico. *Rev Neurol*. 2003;36(11):1019-1022.

Fecha de recepción: 16 de septiembre de 2013.

Fecha de aprobación: 30 de septiembre de 2013

