

Bandas oligoclonales en líquido cefalorraquídeo de pacientes con esclerosis múltiple del Hospital Militar Central, Bogotá DC.

Oligoclonal bands in cerebrospinal fluid of patients with multiple sclerosis at the Hospital Militar Central- Bogotá DC.

Sergio Cabrera-Limpías, Juan Carlos González, Consuelo Romero-Sánchez, Gabriel Centanaro, Jean Paul Vergara

RESUMEN

INTRODUCTION: la esclerosis múltiple es la enfermedad neurológica más común y discapacitante en adultos jóvenes. Hasta el momento no existe ninguna prueba certera para su diagnóstico. El laboratorio clínico ha tomado gran importancia al incluir la valoración de la producción intratecal de anticuerpos en el proceso diagnóstico de esta patología.

OBJETIVE: describir el comportamiento de las bandas oligoclonales del líquido cefalorraquídeo en un grupo de pacientes.

MATERIAL AND METHODS: se realizó un estudio observacional descriptivo tipo serie de casos para describir el comportamiento del resultado de las bandas oligoclonales (BO) en el líquido cefalorraquídeo, en pacientes con esclerosis múltiple (EM) del Hospital Militar Central (HMC) de Bogotá que estaban en tratamiento. Se calcularon las frecuencias absolutas y medidas de tendencia central de las variables estudiadas.

RESULTS: entre la población de usuarios del Hospital Militar Central hubo 26 pacientes con esclerosis múltiple, con edad media de 43 años (DS = 8,54). El 75,1 % (19 pacientes) mujeres y el 26.9% (7 pacientes) hombres. El 50 % (13 pacientes) presentaron bandas oligoclonales positivas..

CONCLUSION: al utilizar la electroforesis de proteínas de alta resolución como técnica para la determinación de las bandas oligoclonales en el líquido cefalorraquídeo se obtuvieron resultados similares a los reportados en la literatura. Sin embargo, se deben hacer todos los esfuerzos para introducir la detección de bandas oligoclonales por la técnica recomendada internacionalmente: el isoelectroenfoque comparando simultáneamente el suero y el líquido cefalorraquídeo, con lo cual se puede obtener una gran sensibilidad; allí radica su importancia y utilidad como valor predictivo negativo.

KEY WORDS: Esclerosis Múltiple, Líquido Cefalorraquídeo, Bandas Oligoclonales, Electroforesis (DeCS).

(Sergio Cabrera-Limpías, Juan Carlos González, Consuelo Romero-Sánchez, Gabriel Centanaro, Jean Paul Vergara. Bandas oligoclonales en líquido cefalorraquídeo de pacientes con esclerosis múltiple del Hospital Militar Central, Bogotá DC. Acta Neurol Colomb 2012;28:80-84).

Recibido:16/01/12. Revisado: 13/04/12. Aceptado: 14/02/12.

Sergio Cabrera-Limpías, MD, Juan Carlos González, MD, Servicio de Neurología. Consuelo Romero-Sánchez, MSc, PhD, Laboratorio de Inmunología, Servicio de Reumatología e Inmunología. Gabriel Centanaro, MD, Servicio de Neurología. Jean Paul Vergara, MD, Médico de Urgencias. Hospital Militar Central, Bogotá.

Correspondencia: cabreralsergio@gmail.com

Artículo original

SUMMARY

INTRODUCCIÓN: multiple sclerosis is the most common disabling neurological disease in youth adults. So far there is no accurate test for diagnosis. The laboratory tests have become very important because include assessment of intrathecal antibody production in the diagnosis of this disease.

OBJETIVO: describe the behavior of cerebrospinal fluid oligoclonal bands in a group of patients

MATERIAL Y MÉTODOS: a descriptive case series, with the population of MS patients currently receiving specific treatment in the Hospital Militar Central in Bogota. The absolute frequencies and measures of central tendency of the variables studied were calculated.

RESULTADOS. among the population described there are 26 patients with MS, with a mean age of 43 years old (SD +/- 8.542). 75.1% (19) were females and 26.9% (7) male. 50% (13) of patients had positive oligoclonal bands..

CONCLUSIONES: with a standardized technique for determining oligoclonal bands in cerebrospinal fluid, as the high-resolution agarose gel electrophoresis the authors obtained similar results as reported in the international literature. It should make all efforts to introduce the detection of BO with the internationally recommended technique named "isoelectric focusing", who simultaneously compared serum and cerebrospinal fluid, that can get a great sensitivity and a high negative predictive value.

PALABRAS CLAVES: Multiple Sclerosis, Cerebrospinal Fluid, Oligoclonal Bands, Isoelectric Focusing (MeSH).

(Sergio Cabrera-Limpías, Juan Carlos González, Consuelo Romero-Sánchez, Gabriel Centanaro, Jean Paul Vergara. Oligoclonal bands in cerebrospinal fluid of patients with multiple sclerosis at the Hospital Militar Central- Bogotá DC. Acta Neurol Colomb 2011;28:80-84).

INTRODUCCIÓN

La EM fue descrita por primera vez a comienzos del siglo XIX (Cruveilhier, 1829; Carswell, 1838; Frerichs, 1849) y fue Charcot quien propuso su nombre: "la sclerose en plaques", en 1868 (1,2). Es la patología neurológica más común y discapacitante en adultos jóvenes (1), con gran importancia por su frecuencia, cronicidad e inicio a temprana edad (3). La epidemiología en países de baja prevalencia ha sido poco estudiada y Colombia hace parte de ellos con una prevalencia estimada de 1,48 a 4,98 casos por 100 000 habitantes (4,5).

En su patogénesis se ha vinculado al sistema inmune como principal causante del daño, se han involucrado tanto respuestas innatas como adquiridas (humorales y celulares) en la generación de la lesión del sistema nervioso central. Dada la clara participación inmune en la patología se han hecho estudios para tratar de dilucidar la cascada de reacciones biológicas, lo que ha generado avances en el conocimiento de la enfermedad, así como en el desarrollo de procedimientos diagnósticos (6).

Su diagnóstico es fundamentalmente clínico, dado que no existe ninguna exploración complementaria cuyo resultado sea patognomónico (7). Por consiguiente, se requiere una integración de la información obtenida en la anamnesis, el examen

neurológico y las pruebas paraclínicas, entre ellas la demostración de los hallazgos característicos del líquido cefalorraquídeo (LCR) y las imágenes de resonancia magnética, pruebas que han venido cobrando gran importancia con el tiempo, dado el desarrollo tecnológico que han presentado en los últimos años (7).

Los hallazgos anormales en el LCR de pacientes con EM fueron reportados por primera vez por Hinton en 1922, en 1983 Poser los introdujo entre los criterios para su diagnóstico (8) y continúan vigentes de acuerdo a las últimas revisiones de estos criterios en el 2010 (9,10).

Como se mencionó, la respuesta humoral juega un papel importante en la fisiopatología de la enfermedad, por medio de la síntesis de inmunoglobulinas (Igs) intratecales, principalmente IgG, dirigidas posiblemente contra proteínas de la mielina, sin que estén implicadas claramente con las manifestaciones clínicas o el curso de la enfermedad (11), pero sí, con importante valor en el proceso diagnóstico por la gran sensibilidad que le confiere su presencia (90-100 %) y además, un alto valor predictivo negativo (12), muy útil para descartarla en casos sospechosos, dado que un resultado negativo prácticamente descartaría esta patología; incluso los criterios de McDonald modificados sugieren que, si las bandas oligoclonales del LCR son negativas, se requiere

extremo cuidado antes de hacer el diagnóstico de EM y se deben buscar diagnósticos alternativos (Figura 1) (9,10).

La síntesis intratecal de Igs se puede medir de forma cuantitativa a través del índice de IgG LCR/suero o de forma cualitativa con técnicas de electroforesis; estas últimas han llegado a considerarse como las futuras “pruebas de oro” para la valoración de las IgG intratecales (13) dada su gran sensibilidad, cuando se implementan con la técnica apropiada. Estas técnicas buscan la presencia de BO en el corrido electroforético, que representarían la presencia de proteínas del tipo gammaglobulinas, que al compararlas con las de suero, aportarían un resultado indicativo o no de producción intratecal de anticuerpos.

El método implementado hasta hace un tiempo en nuestro laboratorio para la detección intratecal de Igs, era la electroforesis de proteínas de alta resolución, que ha demostrado menor rendimiento en diferentes estudios en los que la comparan directamente con el isoelectroenfoque, el cual además de reflejar las bandas, identifica directamente si son de tipo IgG (14,15). Estos estudios revelaron que las BO eran menos definidas y más difíciles

de interpretar con la técnica de electroforesis de alta resolución, mostraron además que, entre los resultados negativos, existía una gran proporción de bandas monoclonales y entre los positivos, había un número de BO significativamente menor que las que en promedio aparecieron cuando se usa la técnica del isoelectroenfoque (14,15); técnica disponible actualmente en el HMC.

Sumado a esto, se ha demostrado la importancia de las BO por el gran valor predictivo negativo de este examen, que puede facilitar y orientar al médico en el proceso diagnóstico de esta patología (12). La técnica correcta del isoelectroenfoque para la identificación de estas BO ya ha sido ampliamente descrita y estudiada, sin embargo, en Colombia no se ha difundido, por lo que se han usado procesos alternativos que, igualmente, han demostrado ser de utilidad, pero con un grado de eficiencia significativamente menor a la eficiencia de la técnica recomendada por el panel internacional.

En el Hospital Militar Central hay una población de pacientes con EM, pero se desconocía como se comportaban las BO. Por ello se propuso describir el comportamiento del resultado de las BO en el LCR, en pacientes con EM diagnosticados en el

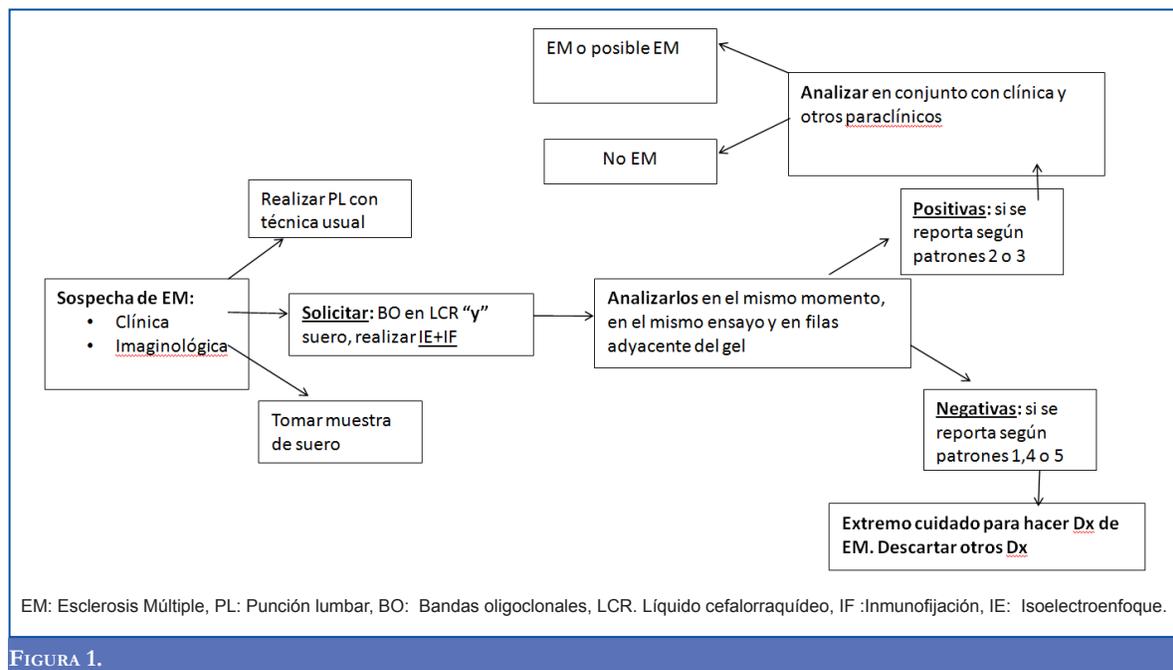


FIGURA 1.

PROPUESTA DE ALGORITMO PARA EL USO DE LAS BANDAS OLIGOCLONALES EN EL LCR, EN PACIENTES CON SOSPECHA DE EM.

HMC, además de llevar a cabo la implementación de la técnica de isoelectroenfoco en la institución.

MATERIAL Y METODOS

Se realizó un estudio observacional descriptivo tipo serie de casos en el que se seleccionaron los pacientes con EM definitiva en tratamiento, diagnosticados según los criterios de McDonald modificados del 2005, en el HMC, que además de los criterios de inclusión fueron presentados en junta médica de neurología, con estudios de imágenes y BO. El resultado de las BO en LCR se extrajo de las bases de datos del laboratorio de inmunología y de la revisión de la historia clínica; se encontraron datos que abarcaron un período entre el año 1995 hasta junio del 2010.

Se caracterizaron las variables demográficas de los pacientes incluidos y se determinó la proporción de pacientes con BO positivas, al igual que el número de positividad según género. Para las variables cualitativas se analizaron las frecuencias absolutas y para las cuantitativas se realizaron medidas de tendencia central y dispersión.

RESULTADOS

Entre la población de usuarios del HMC hubo 26 pacientes con EM definitiva, con una media de edad de 43 años (rango entre 29 a 62 años) y una desviación estándar típica de 8,54. De ellos 75,1% (19 pacientes) eran mujeres y 26,9 % (7 pacientes) hombres, con una razón de 2,7:1. El 50 % (13 pacientes) presentó BO positivas, el 57,9 % (11 de 19 pacientes) de las mujeres tuvieron BO presentes, frente a un 28,6 % (2 de 7 pacientes) de los hombres.

DISCUSIÓN

El presente estudio descriptivo es el primero de su clase en el HMC, en el cual se logra una caracterización gruesa de la población y se obtienen resultados acordes a los objetivos planteados al inicio del trabajo.

Se muestra claramente que la población de pacientes con EM de este hospital es similar a la descrita en la literatura en cuanto a las variables de género (1,4,5), dado que predominaron las mujeres,

con una razón de 2,7, lo que es comparable con los resultados de otros estudios epidemiológicos en Colombia (4,5). Igualmente, el rango de edad de los pacientes corresponde con lo encontrado en otros grupos, lo que reitera y muestra que en los usuarios del HMC los afectados continúan siendo pacientes en edades productivas (4,5). Por tanto, se aprecia como una enfermedad neurológica que afecta adultos jóvenes, con un alto impacto psicosocial.

Con respecto a los hallazgos de las BO, se obtuvo un resultado similar a lo reportado en la literatura mundial (11,12,14-16). Es de anotar que, en este punto se abre un campo de discusión, ya que en nuestra institución se estaba realizando una técnica de menor sensibilidad a la sugerida por el panel de expertos (13), como lo es la electroforesis de alta resolución, sin compararse simultáneamente con el suero.

Estos resultados y la revisión de la literatura permiten sugerir a los laboratorios nacionales que aún manejan la determinación por electroforesis de proteínas de alta resolución con inmunofijación del LCR solamente, que consideren la implementación de la técnica de isoelectroenfoco para la determinación de BO en pacientes con sospecha de EM, realizándose simultáneamente en LCR y suero. Además, se recomienda tener como referencia para el reporte de los resultados los 5 patrones recomendados por la literatura mundial como medida de unificación de criterios (13).

Queda claro que las BO juegan un papel importante en el proceso diagnóstico de la enfermedad, ya que continúan siendo parte de los criterios para establecer el subtipo primaria progresiva y en el síndrome clínico aislado se correlacionan con una sensibilidad del 91% y una especificidad del 94% como predictor para el desarrollo futuro de la EM (17); sin embargo, en la última revisión de los criterios de McDonald se excluyeron de ellos para -diseminación en tiempo- en el subtipo de recaída-remisión (10), por simplificación que se hizo al establecer nuevos criterios imaginológicos. A pesar de esto, aún se anota explícitamente la necesidad de la determinación de este examen en la publicación original, motivados por su alto valor predictivo negativo, ya que, de ser negativas las BO, debe tenerse un extremo cuidado antes de hacer el diagnóstico de la EM y deben buscarse patologías alternativas (10).

CONCLUSIONES

La búsqueda de BO 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 en los subtipos recaída-remisión y primaria progresiva, además de cuestionarnos el diagnóstico en aquellos con sospecha de ella, 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 BO en las diferentes instituciones, usando el isoelectroenfoco de alta sensibilidad. 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.

Se espera en un futuro continuar estudiando el comportamiento del resultado de las BO en el LCR en paciente con EM en población de la institución con esta nueva metodología, lo que dará la real significancia de estos resultados previos.

REFERENCIAS

1. BURTON JM, O'CONNOR P. Multiple sclerosis clinical trial design and analysis. *Continuum*. 2004; 10: 173-96.
2. KALMAN B, BRANNAGAN TH. Neuroimmunology in clinical practice. Oxford: Blackwell Publishing; 2008: (Part II); 29-82.
3. ROPPER AH, BROWN RH. ADAMS AND VICTOR'S, Principles of Neurology. The McGraw-Hill Companies. United States of America. Part 4 (36), 771-796.
4. SÁNCHEZ JL, AGUIRRE C, ARCOS-BURGOS OM, JIMÉNEZ I, JIMÉNEZ M, LEÓN F, ET AL. Prevalencia de la esclerosis múltiple en Colombia. *Rev Neurol*. 2000; 31: 1101-3.
5. TORO J, SARMIENTO OL, DÍAZ DEL CASTILLO A, SATIZÁBAL CL, RAMÍREZ JD, MONTENEGRO AC, ET AL. Prevalence of Multiple Sclerosis in Bogotá, Colombia. *Neuroepidemiology*. 2007; 28: 33-8.
6. BAR-OR A. The immunology of multiple sclerosis. *Semin Neurol*. 2008; 28: 29-45.
7. ÁLVAREZ-CERMEÑO JC, ARROYO R, ARBIZU T, DE ANDRÉS C, BLASCO R, CASANOVA B, ET AL. Guía oficial para el diagnóstico y tratamiento de la esclerosis múltiple. Barcelona: Prous Science; 2007.
8. POSER CM, PATY DW, SCHEINBERG L, MCDONALD WI, DAVIS FA, EBERS GC, ET AL. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol*. 1983; 13: 227-31.
9. POLMANCH, REINGOLD SC, EDAN G, FILIPPI M, HARTUNG HP, KAPPOS L, ET AL. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". *Ann Neurol*. 2005; 58: 840-6.
10. POLMAN CH, REINGOLD SC, BAMWELL B, CLANET M, COHEN JA, FILIPPI M, ET AL. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol*. 2011; 69: 292-302.
11. LINK H, HUANG YM. Oligoclonal bands in multiple sclerosis cerebrospinal fluid: an update on methodology and clinical usefulness. *J Neuroimmunol*. 2006; 180: 17-28.
12. AWAD A, HEMMER B, HARTUNG HP, KIESEIER B, BENNETT JL, STUVE O. Analyses of cerebrospinal fluid in the diagnosis and monitoring of multiple sclerosis. *J Neuroimmunol*. 2010; 219: 1-7.
13. 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.
14. FORTINI AS, SANDERS EL, WEINSHENKER BG, KATZMANN JA. Cerebrospinal fluid oligoclonal bands in the diagnosis of multiple sclerosis. Isoelectric focusing with IgG immunoblotting compared with high-resolution agarose gel electrophoresis and cerebrospinal fluid IgG index. *Am J Clin Pathol*. 2003; 120: 672-5.
15. LUNDING J, MIDGARD R, VEDELER CA. Oligoclonal bands in cerebrospinal fluid: a comparative study of isoelectric focusing, agarose gel electrophoresis and IgG index. *Acta Neurol Scand*. 2000; 102: 322-5.
16. KEREN DF. Optimizing detection of oligoclonal bands in cerebrospinal fluid by use of isoelectric focusing with IgG immunoblotting. *Am J Clin Pathol*. 2003; 120: 649-51.
17. MASJUAN J, ÁLVAREZ-CERMEÑO JC, GARCÍA-BARRAGÁN N, DÍAZ-SÁNCHEZ M, ESPINO M, SÁDABA MC, ET AL. Clinically isolated syndromes: A new oligoclonal band test accurately predicts conversion to MS. *Neurology*. 2006; 66: 576-8.