

PRUEBAS DE LABORATORIO EN ESCLEROSIS MÚLTIPLE

CASO CLÍNICO A: Hombre de 50 años de edad sin antecedentes clínicos de importancia que regresó de una convención y que manifestó una infección del tracto respiratorio superior, poco tiempo después refirió que experimentó parestesias en su pie derecho y también se acompañaron de una disminución de la sensibilidad de los dedos 3ro. , 4to. y 5to. de su mano derecha

Estos síntomas continuaron por espacio de 6 semanas en que además experimentó una visión borrosa que le duró una semana, la cual se resolvió posteriormente y un pequeño episodio de diplopía que duró de 1 a 2 días

Una noche antes de admisión al hospital el paciente observó que cuando flexionaba su cabeza sentía un calambre que recorría ambas piernas y terminaba en la punta de sus dedos de los pies y esta sensación se detenía cuando relajaba su cuello

Se le efectuaron estudios de resonancia magnética nuclear los cuales mostraron múltiples lesiones en la sustancia blanca

CASO CLÍNICO B: Se trata un hombre de 74 años de edad que mientras visitaba a un hijo se quebró su tobillo y mientras estaba siendo tratado en el departamento de Urgencias de un hospital, se quejó de dificultades adicionales las cuales incluían movimientos repentinos involuntarios de la cabeza asociado a cefalea, movimientos involuntarios de las manos, brazos, pelvis, mareos y vértigos pero sin pérdida de la conciencia

En el examen físico se encontraron los siguientes datos: diplopía, nistagmus y neuropatía periférica

Los antecedentes clínicos mostraron que en los pasados 2 años había tenido dificultades para hablar y su esposa refirió que durante el sueño tenía una conducta rara y que al día siguiente no tenía el recuerdo de lo que había pasado la noche anterior

No se encontraron anomalías estructurales en los estudios de imagen de resonancia magnética

ESCLEROSIS MÚLTIPLE; HALLAZGOS CLÍNICOS Y DIAGNÓSTICO

La Esclerosis Múltiple es una enfermedad desmielinizante del sistema nervioso central caracterizada por períodos alternantes de remisión y exacerbación de una anomalía lentamente progresiva

Se le considera como la insuficiencia neurológica no traumática más común de adultos de mediana edad y en jóvenes

Los síntomas son causados por la formación de lesiones desmielinizantes en la sustancia blanca del sistema nervioso central

Las lesiones se asocian con infiltrado mononuclear de Linfocitos T y macrófagos que asemejan una reacción del tipo de hipersensibilidad retardada

La reacción no es suprimida por la respuesta inmunológica normal y conduce a un daño progresivo y recurrente al sistema nervioso central

La severidad de los síntomas pueden variar de ligeros a severos dependiendo de la localización de las lesiones. Las anomalías neurológicas observables son el componente más importante del criterio de diagnóstico clínico de la Esclerosis Múltiple. El examen neurológico o la historia clínica indica el ataque de 2 o más localizaciones en el sistema nervioso central

Los síntomas clínicos de la Esclerosis Múltiple involucran daño a la sustancia blanca del cerebro especialmente del nervio óptico que afecta la visión y disfunción de otros sistemas entre los cuales incluyen los siguientes:

Corticobulbar (afecta el habla).

Corticoespinal (la fuerza).

Cerebelar (caminar, coordinación).

El fascículo longitudinal medio (diplopía y nistagmus).

Espino cerebral (equilibrio).

Sensorial de tractos largos (alteraciones de posición y vibración).

Los síntomas del tallo cerebral o de la sustancia gris espinal (disfunción de los nervios periféricos es atípico de la Esclerosis Múltiple)

Los factores de riesgo genético para la Esclerosis Múltiple pueden ser considerados como variantes polimórficas de genes de respuesta inmunológica específica más que genes mutantes o anormales. La relación genética más fuerte es la región clase II del complejo mayor de histocompatibilidad en el cromosoma VI. Muchos investigadores han mostrado una correlación con el HLA-DR2 el cual es también un gene de clase II

Otros locus han sido ligados a Esclerosis Múltiple pero en una forma menos consistente. La investigación actual sugiere que la genética juega un papel en la susceptibilidad al desarrollo de Esclerosis Múltiple, pero muchos factores externos son los desencadenantes del inicio de la enfermedad

La investigación epidemiológica apoya la idea que factores ambientales juegan un papel temprano en la vida de las personas con predisposición genética a desarrollar Esclerosis Múltiple. Los productos de los genes del complejo de histocompatibilidad mayor son importantes en el desarrollo del reconocimiento inmunológico y pueden afectar la forma en la cual la respuesta a antígenos externos permite la emergencia de una respuesta auto inmune automantenida

En las áreas norteamericanas de Norteamérica y Europa se tiene la incidencia más alta de Esclerosis Múltiple. Se ha visto que las cifras declinan conforme se acerca hacia el sur. Muchos estudios epidemiológicos genéticos indican que en la Etiología de Esclerosis Múltiple es el resultado de una interacción entre factores genéticos y ambientales

Se debe sospechar de Esclerosis Múltiple en personas que comprenden la edad de 20 a 40 años, especialmente mujeres que experimenten episodios recurrentes de disfunción que afecte el nervio óptico, el cerebro y la medula espinal

El diagnóstico se basa en la combinación de datos clínicos y estudios de imagen, pruebas de laboratorio y estudios electrofisiológicos. Actualmente el estándar de oro para el diagnóstico es la historia clínica y el examen físico

Para diagnosticar Esclerosis Múltiple el ataque al sistema nervioso central debe ocurrir en 1 de 3 patrones

2 o más episodios separados de un mes o más que duren más de 24 horas seguidos por mejoría

Historia clínica de episodios claramente definidos y remisiones con o sin mejoría completa y una progresión lenta de severidad de los síntomas sobre un período de por lo menos 6 meses (Esclerosis Múltiple primaria progresiva)

Un paciente al cual se le diagnostica Esclerosis Múltiple y en el transcurso de 18 meses no muestra exacerbaciones, progresión sintomática o requiere tratamiento se le considera que tiene una Esclerosis Múltiple estable

Patogénesis

La distribución, incidencia y prevalencia de Esclerosis Múltiple al igual que la variación de los patrones de enfermedad, son tan amplios que los investigadores han desarrollado el siguiente paradigma: una infección viral de la infancia tardía en una persona susceptible genéticamente estimula los antígenos de mielina al sistema nervioso central

Este proceso activa a los Linfocitos T auto reactivos que se encuentran residentes en el sistema nervioso central. Varios mecanismos (infecciones vírales comunes, estrés ambiental y trauma) se piensan que reactivan estas células linfocíticas T, las cuales entonces son mediadores de un daño tisular inflamatorio autoimune y los síntomas clínicos asociados con Esclerosis Múltiple empiezan a manifestarse. Además los macrófagos probablemente también participan en el daño tisular mediante una fagocitosis primaria de mielina o la producción de factores tóxicos

Independientemente del mecanismo desencadenante de las respuestas autoinmunes, el blanco del daño se supone que es la mielina y las proteínas básicas de mielina

El papel de los Linfocitos T y los anticuerpos no está bien establecido. Algunos trabajos de investigación recientes han sugerido que las inmunoglobulinas y el complemento están involucrados en la desmielinización. Storch y sus colaboradores encontraron componentes del complemento terminal activado depositados en la mielina de las lesiones activas de Esclerosis Múltiple en un paciente

También se demostró que los macrófagos de las lesiones activas contienen productos de degradación granular que fueron reactivos a proteínas de mielina; inmunoglobulinas y los neoantígenos de complemento C9

Ellos concluyeron que el patrón de desmielinización descrito en su estudio puede representar un subtipo de la enfermedad

ESTUDIOS DE LABORATORIO

Las pruebas de Laboratorio que apoyan el diagnóstico de Esclerosis Múltiple utilizan métodos cualitativos y cuantitativos que sirven para detectar la presencia de la síntesis intratecal (dentro del canal espinal) de inmunoglobulinas. La utilización de Electroforesis para detectar Bandas Oligoclonales en el líquido cefalorraquídeo es la medición cualitativa clásica

Las Bandas Oligoclonales en el líquido cefalorraquídeo son bandas restrictivas producidas por pequeños grupos o clones de células plasmáticas. Las bandas monoclonales son cantidades grandes de inmunoglobulinas homogéneas producidas por un solo clon de células plasmáticas

PRUEBAS CUALITATIVAS

La separación electroforética del líquido cefalorraquídeo junto con muestras del suero son utilizadas para la detección de las bandas oligoclonales presentes en la región gama y proporcionan una información de apoyo muy útil en el diagnóstico clínico de Esclerosis Múltiple

La detección de Bandas Oligoclonales en el líquido cefalorraquídeo es evidencia de la síntesis intratecal de inmunoglobulinas

Las Bandas Oligoclonales presentes en Esclerosis Múltiple generalmente contienen IgG, pero otras inmunoglobulinas también pueden aparecer

Las Bandas Oligoclonales pueden ser detectadas en el líquido cefalorraquídeo utilizando técnicas de tipo de la electroforesis de alta resolución con agarosa o un isoelectroenfoque

Las muestras normales de líquido cefalorraquídeo y suero tienen bandas difusas en la región gama las cuales son causadas por millones de anticuerpos normales que son reconocidos por los estudios electroforéticos

En cambio las bandas oligoclonales aparecen en la región de gamaglobulina en concentraciones de PH del buffer de 7.0 a 9.3 y con este tipo de concentración del PH se pueden encontrar bandas discretas con una heterogeneidad respectiva en contra de un fondo de proteínas normales presente en los especímenes

Tanto las pruebas de agarosa como electroisoelectroforesis son examinadas para la presencia de Bandas Oligoclonales en la región gama cuando se solicita un estudio de electroforesis. Es muy importante efectuar una corrida en paralelo tanto en líquido cefalorraquídeo como del plasma del paciente para investigar la presencia de proteínas monoclonales

Cuando existen bandas oligoclonales en líquido cefalorraquídeo pero no aparecen en las muestras del suero indican una producción local del anticuerpo del sistema nervioso central

La inmunoglobulina G sintetizada en el sistema nervioso central no difunde a través de la barrera hematoencefálica en cantidades importantes bajo condiciones normales. Utilizando las muestras apareadas es necesario descartar el daño a la barrera hematoencefálica por ejemplo, en casos donde ocurre inflamación aguda o crónica debido a meningitis, tumores o enfermedad cerebro vascular

Cuando las Bandas Oligoclonales están tanto en el líquido cefalorraquídeo como en el suero, se debe generalmente al resultado de difusión de Bandas Oligoclonales de suero hacia el líquido cefalorraquídeo a través de un daño de la barrera hematoencefálica

La electroforesis de las muestras apareadas por tal motivo emite resultados falsos positivos. Para un resultado positivo de las muestras de electroforesis de agarosa debe interpretarse por la presencia de por lo menos 2 o más bandas discretas en el líquido cefalorraquídeo sin bandas en la muestra de suero

Para interpretar positivamente una electroforesis de isoelectroenfoco se requiere la presencia de los lo menos 3 o más bandas discretas en el líquido cefalorraquídeo sin la presencia de bandas en el suero

Para los químicos que manejan las pruebas de electroforesis es muy importante excluir artefactos tales como inmunoglobulinas degeneradas, contaminación de hemoglobina de una muestra de punción lumbar traumática, restos de proteínas en regiones alfa o beta y bandas artificiales producidas por artefactos en el gel

Es importante comentar que las Bandas Oligoclonales no son patognomónicas de Esclerosis Múltiple, también pueden observarse en otras enfermedades del sistema nervioso central tales como neurosífilis, el síndrome antifosfolípidos, polio, enfermedad de Alzheimer, entre otras

Se requieren criterios clínicos y de laboratorio para poder utilizar la interpretación de bandas oligoclonales que deben de distinguir a esta enfermedad de las antes mencionadas. Las bandas oligoclonales asociadas con otro tipo de enfermedades del sistema nervioso central, tales como encefalitis bacteriana o viral aguda son más intensas que aquellas vistas en Esclerosis Múltiple

Estas bandas frecuentemente desaparecen cuando la enfermedad se vuelve inactiva o es eliminada. Sin embargo, las bandas oligoclonales asociadas con Esclerosis Múltiple permanecen positivas durante la remisión y da el mismo patrón de emigración observada durante todo el curso de la enfermedad

Algunos investigadores han descrito un pequeño número de pacientes con Esclerosis Múltiple que no tienen Bandas Oligoclonales en su líquido cefalorraquídeo

Pirttila y colaboradores identificaron estos pacientes y son generalmente hombres alrededor de 40 años o más al tiempo del inicio de la Esclerosis Múltiple

Estos pacientes generalmente tienen la forma crónica progresiva de la enfermedad

El pronóstico de los pacientes con Esclerosis Múltiple con Bandas Oligoclonales negativas es relativamente benigno, pero no está completamente bien comprendido él, por que la asociación de la enfermedad y la ausencia de está condición

PRUEBAS CUANTITATIVAS.

La cuantificación de inmunoglobulinas IgG y albúmina en el líquido cefalorraquídeo y en el suero se hacen utilizando métodos de nefelometría

Los principios de análisis en el nefelométrico por dispersión de luz utilizando complejos de antígeno anticuerpo es el método requerido para poder determinar estos elementos en los especímenes biológicos

Los resultados de estos estudios se expresan en miligramos/decalitro y se utilizan en las siguientes ecuaciones:

a.- LCR/índice de IgG del suero = (LCR IgG / IgG del suero) / LCR albúmina / albúmina del suero.

b.- LCR IgG / Relación de Albúmina = IgG LCR / Albúmina LCR.

c.- Índice de Albúmina = (Albúmina LCR / Albúmina del suero) * 1000.

d.- Velocidad de Síntesis de IgG = (IgG de LCR - IgG del suero / 369) - (Albúmina LCR - Albúmina del suero / 230) * (IgG del suero / Albúmina del suero) * 0.43 * 5 dl / por día.

El cálculo de las 4 mediciones antes descritas y los valores de laboratorio de los dos casos clínicos presentados anteriormente son desarrollados en las siguientes figuras (Figura # 3).

Cuando existe una disfunción de la barrera hematoencefálica, el índice de IgG del suero / líquido cefalorraquídeo puede ser elevado mediante la síntesis intrafocal de inmunoglobulina G o filtración del plasma dentro del líquido cefalorraquídeo

La inclusión del líquido cefalorraquídeo / albúmina del suero en este cálculo corrige de cualquier inmunoglobulina de origen plasmático

La relación de líquido cefalorraquídeo IgG sobre albúmina solo es menos exacto que los otros cálculos, debido a que no está corregido para la IgG y la albúmina en suero

La velocidad de síntesis de IgG se calcula utilizando una fórmula empírica desarrollada por Toutellotte y colaboradores

La fórmula para la velocidad de síntesis de IgG se asume que existe una relación de IgG / albúmina constante, independientemente de la función de la barrera hematoencefálica y la producción normal de líquido cefalorraquídeo e inmunoglobulina

El número 369 es una constante que determina la cantidad de IgG de líquido cefalorraquídeo que normalmente se filtra a través de una barrera hematoencefálica intacta. El número 230 es una constante que determina la cantidad de albúmina de líquido cefalorraquídeo que normalmente se filtra a través de una barrera hematoencefálica intacta

La albúmina de líquido cefalorraquídeo en exceso se multiplica por la relación IgG / albúmina y 0.43, la cual es la relación de peso molecular de IgG a albúmina para corregir los cambios de la IgG de líquido cefalorraquídeo debido al aumento de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica

La producción diaria de líquido cefalorraquídeo se asume que son 500 mil. (5 decalitros) de tal manera que se multiplica el resultado por 5 para convertir a esta cantidad diaria

La albúmina es la proteína más importante encontrada en el líquido cefalorraquídeo, que se produce solo por los hepatocitos y no puede ser catalogada dentro del sistema nervioso central

El suero es la fuente única de la albúmina del sistema del líquido cefalorraquídeo. El índice de albúmina es una medición que habla sobre lo intacto de la barrera hematoencefálica. Un índice de menos de 7.0 por día es consistente con una barrera intacta

Los índices de albúmina elevada puede ser causadas por condiciones que alteran la barrera hematoencefálica tales como diabetes mellitus, espondilosis cervical, polineuropatía, síndrome de Bartter, lupus eritematoso sistémico que afecta el sistema nervioso central o obstrucción de la circulación de líquido cefalorraquídeo

Un índice de albúmina mayor de 7.0 puede ser resultado de un aumento de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica o contaminación con sangre

El índice puede ser ligeramente elevado en niños de 6 meses de edad o más jóvenes debido a la inmadurez de la barrera hematoencefálica. El índice gradualmente aumenta después de los 40 años de edad

Una punción traumática donde el líquido cefalorraquídeo se contamina con plasma, tejido y fluidos tisulares al momento de colocar la aguja en el espacio subaracnoideo invalida el cálculo

Aproximadamente el 90% de los pacientes con Esclerosis Múltiple tienen un índice de inmunoglobulina G en el líquido cefalorraquídeo elevado y una velocidad de síntesis de inmunoglobulina G anormal

Aproximadamente el 70% de pacientes con Esclerosis Múltiple tienen niveles sustancialmente elevados de las relaciones de IgG LCR / Albúmina

Los pacientes con Esclerosis Múltiple típicamente tienen una combinación de resultados elevados incluyendo el índice de LCR/IgG del suero, relación de LCR IgG/Albúmina y la velocidad de síntesis de IgG en la presencia de un índice de albúmina normal

Hershey y Trotter sugieren que una combinación de una prueba cualitativa positiva y una prueba cuantitativa positiva resulta en una prueba de laboratorio que apoya fuertemente el diagnóstico de Esclerosis Múltiple, aunque las pruebas no son diagnósticas por ellas mismas

CONCLUSIONES:

CASO A: Fue diagnosticado como una Esclerosis Múltiple ya que los estudios de isoelectroenfoque mostraron de 8 a 10 bandas en el líquido cefalorraquídeo que no correlacionaron con bandas similares en el suero

La electroforesis en agarosa mostró 4 bandas únicas oligoclonales en el líquido cefalorraquídeo sin presencia de bandas en el suero

Los hallazgos clínicos que llevaron al diagnóstico fueron diplopía, nistagmus y las lesiones múltiples en la sustancia blanca observada en los estudios de imagen de resonancia magnética nuclear, estas imágenes mostraban que a través del tiempo se habían incrementado

La comparación con datos de la resonancia magnética previa mostraron que algunas lesiones habían disminuido y otras habían aumentado. Además, había nuevas lesiones, las cuales dieron una sugerencia general de un proceso de desmielinización consistente por Esclerosis Múltiple

No se observaron paraproteínas detectadas en la electroforesis de proteínas en suero o inmunofijación

CASO B: Se diagnosticó Mieloma Múltiple, el cual es una neoplasia maligna de un solo clon de células plasmáticas en la médula ósea. Las bandas monoclonales observadas en el líquido cefalorraquídeo y en el suero de este paciente, tanto en los estudios de isoelectroenfoque como en electroforesis de agarosa, mostraron proteínas monoclonales homogéneas producidas por los Linfocitos B anormales

La electroforesis de proteínas en suero también mostró una banda única prominente en la región gamaglobulina que fue identificada como una banda monoclonal en estudios de inmunofijación

Varios de los hallazgos clínicos del caso B se traslapan con aquellos hallazgos típicos encontrados en Esclerosis Múltiple

RESUMEN:

Las inmunoglobulinas normales en el líquido cefalorraquídeo migran en la electroforesis en una área difusa de la región gamaglobulina, las inmunoglobulinas oligoclonales en el líquido cefalorraquídeo migran en la región gama, pero se observan como bandas muy discretas

La presencia de 2 o más bandas oligoclonales en el líquido cefalorraquídeo y no en muestras apareadas del suero es una evidencia insitu de síntesis de IgG del sistema nervioso central, lo cual puede ser de importancia diagnóstica para Esclerosis Múltiple. En más del 90% de pacientes con Esclerosis Múltiple, las Bandas Oligoclonales se encuentran presentes

Las Bandas Oligoclonales o bandas monoclonales pueden ser vistas tanto en el suero y en el líquido cefalorraquídeo en varias otras enfermedades, tales como mieloma, leucemia, linfoma y algunas infecciones e inflamaciones

Las bandas monoclonales de paraproteína en el líquido cefalorraquídeo se observan frecuentemente y son sugestivas de enfermedad maligna tipo proliferativa primaria del sistema nervioso central, pero esto es muy raro

También es muy raro observar bandas idénticas oligoclonales tanto en el suero como en el líquido cefalorraquídeo en pacientes con Esclerosis Múltiple

Cuando aparecen Bandas Oligoclonales en el suero, generalmente debe sospecharse que no existe una Esclerosis Múltiple ya que esto podría ser debido a una difusión de proteínas a partir del suero debido a un trastorno de la barrera hematoencefálica

Aunque la presencia de bandas oligoclonales en líquido cefalorraquídeo no es específico para Esclerosis Múltiple, un resultado positivo de la presencia de estas bandas puede ser importante junto con los hallazgos clínicos después de eliminar causas de inflamación para diagnosticar Esclerosis Múltiple

Los resultados de las pruebas cualitativas tales como la velocidad de síntesis de inmunoglobulina G y el índice de albúmina son parámetros útiles que apoyan el diagnóstico de la enfermedad

El laboratorio juega un papel muy importante de apoyo en el diagnóstico diferencial de enfermedades neurológicas proporcionando métodos cuantitativos y cualitativos que ayudan a diferenciar estas enfermedades que tienen síntomas neurológicos similares y apoyan al médico a elegir el tratamiento más adecuado

REFERENCIAS:

1. - Weinshenker B.G. y colaboradores. Historia natural de Esclerosis Múltiple, Anales de Neurología 1994; pág. 36.
2. - Brod S.A. y colaboradores Esclerosis Múltiple, presentación clínica, diagnóstico y tratamiento, en American Family Physician. 1996; 4:1301-1311.
3. - Sorensen T.L. y colaboradores, Etiología y Patogenia de Esclerosis Múltiple. Seminarios de Neurología; 1998; 18:287-294.
4. - Heleping C. y colaboradores en Inmunología Clínica caso No. CI-4 2002 ejercicio de Tech Sample pág. 17, Sociedad Americana de Patología Clínica (ASCP) año 2002