

Bandas Oligoclonales y Esclerosis Múltiple

La Esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad desmielinizante crónica que afecta al sistema nervioso central (SNC), siendo la característica principal la destrucción selectiva de la mielina (áreas de desmielinización) (1). El proceso es mediado por el sistema inmunológico, caracterizado por la infiltración masiva de una población heterogénea de células y mediadores solubles del mismo. Morfológicamente se manifiesta por lesiones inflamatorias focales (placas) y desmielinización con preservación relativa de los axones en estadios tempranos, aunque pueden presentarse muy afectados en etapas finales (2) (Figura 1).

El estudio de la EM comienza a mediados del siglo XIX, con dos médicos europeos, Robert Carswell y Jean Cruveilhier, quienes describen por primera vez las lesiones patológicas características de la enfermedad; sin embargo, fue Jean-Martin Charcot el primero en estudiar el cuadro clínico de la misma (3). Desde ese entonces los avances en la investigación han sido revolucionarios; a pesar de este hecho, en la actualidad se desconocen los mecanismos por los cuales una persona joven sin ninguna causa previa desarrolla una EM.

Características de la esclerosis múltiple

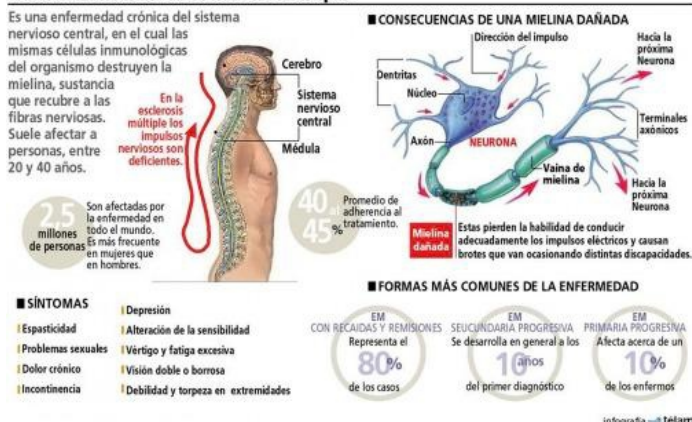


Figura 1. Características de la EM (4)

Carácter autoinmune de la EM

En 1935 Thomas Rivers estableció el concepto de EM como enfermedad autoinmune, mediante el desarrollo de encefalitis alérgica experimental por inoculación de tejido neural en monos (3); Kabat y colaboradores en 1942 identifican proteínas anormales, inmunoglobulinas (Ig), en el LCR de personas con EM (5). A partir de ese momento se llevaron a cabo numerosos estudios electroforéticos en los que se demostraron el potencial diagnóstico del LCR en virtud de las bandas observadas en la región de las gammaglobulinas al realizar la electroforesis de proteínas en dicha muestra (5).

Por su parte, la identificación de las bandas oligoclonales (BOC) como inmunoglobulinas G es gracias a los estudios realizados por Link (6), así como al trabajo realizado por Tourtellotte en 1980 quienes dieron evidencias de la invariabilidad de dichas BOC con el tiempo en pacientes con esclerosis múltiple (5) (Figura 2).

AUTOIMMUNE DISEASE

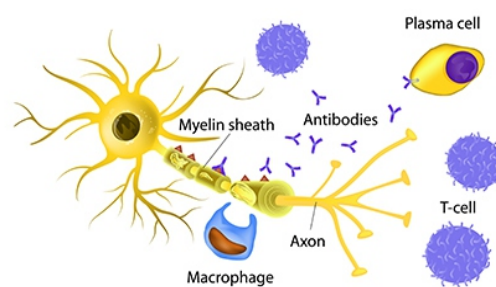


Figura 2. Carácter autoinmune de la EM (7)

Cada uno de los resultados obtenidos no solo puso de manifiesto la importancia de la determinación de las BOC como prueba diagnóstica, sino que evidenciaron claramente que el sistema inmune juega un papel determinante en la enfermedad.

Bandas oligoclonales: una técnica en continua evolución

El término banda oligoclonal se acuñó con base en la premisa de que en enfermedades neurológicas inflamatorias como la EM, un número altamente restringido de clones de células-B se accionan dentro del sistema nervioso central en el LCR y se transforman en células plasmáticas que secretan inmunoglobulinas intratecales. De esta manera, cada clon produce una Ig específica que presenta una movilidad electroforética característica (8).

Dichas inmunoglobulinas, principalmente de tipo IgG, van dirigidas posiblemente contra proteínas de la mielina, sin estar claramente implicadas en las manifestaciones clínicas o en el curso de la enfermedad, pero si con un elevado valor en el proceso diagnóstico por la gran sensibilidad que confiere su presencia. Así mismo, se les ha asociado con un elevado valor predictivo negativo, muy útil para descartar EM en casos dudosos.

La síntesis intratecal de Ig se puede medir de forma cuantitativa mediante nefelometría o turbidimetría, a través del índice de IgG LCR/suero. Con los datos de la cuantificación se informa de manera rápida el estado inflamatorio del SNC y de la barrera hemato-encefálica, conociendo si ésta presenta alteraciones en su permeabilidad.

La forma cualitativa está basada en técnicas de electroforesis; han llegado a considerarse como el "estándar de oro" para la valoración de las IgG intratecales debido a su gran sensibilidad al implementarse con la técnica adecuada. Con estas técnicas se busca la presencia de bandas oligoclonales en la corrida electroforética, las cuales representarían la presencia de proteínas del tipo gammaglobulinas que, al compararlas con las del suero, aportan un resultado indicativo de producción intratecal de anticuerpos.

Al separar las proteínas del LCR con isoelectroenfoque (IEF), es posible individualizar un número determinado de bandas que se denomina patrón oligoclonal (9). 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 prontamente fue 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. De esta manera, el IEF seguido de una tinción inmunoespecífica para las moléculas de IgG se ha sugerido como método adecuado para el estudio de las BOC. (9)

En la práctica clínica se han descrito 5 tipos de patrones que pueden ser observados como resultado de la detección de las bandas oligoclonales de IgG en LCR:

- Tipo 1: es normal, con una respuesta policlonal tanto en suero como en LCR
- Tipo 2: es una respuesta típica oligoclonal (bandas discretas de IgG) en el LCR, con una respuesta paralela normal (policlonal) en el suero.
- Tipo 3: patrón oligoclonal tanto en suero como el LCR, difieren en los puntos isoeléctricos de las bandas y/o en la altura de las tasas de los picos relativos entre las bandas de las dos muestras. Se denomina también patrón "mayor que", puesto que hay un número mayor de bandas oligoclonales en el LCR frente al suero.
- Tipo 4: se denomina "patrón en espejo" porque el patrón oligoclonal en el suero y en el LCR es prácticamente el mismo.
- Tipo 5: es la respuesta monoclonal típica de las paraproteínas y se muestran de 3 a 5 bandas espaciadas regularmente.

Se consideran positivos los tipos 2 y 3, siempre y cuando el número de bandas oligoclonales de IgG diferentes en el LCR frente al suero sean mayores o iguales a 2 (Figura 3).

A pesar del avance en el estudio de las anomalías inmunológicas que se observan en pacientes con EM, la presencia de bandas oligoclonales en el LCR de estos pacientes continua siendo la alteración inmunológica más frecuente y el dato de mayor utilidad diagnóstica.

El diagnóstico de EM es un proceso en la mayoría de las ocasiones subjetivo y debe ser realizado por un experto quien está familiarizado con la enfermedad y que puede interpretar las diversas pruebas de laboratorio y procesamiento de imágenes que pueden complementar el proceso de diagnóstico clínico. El uso de pruebas de laboratorio e imágenes puede acelerar un diagnóstico de EM y, en el futuro, es probable que se refine el diagnóstico con mejores técnicas de imagen y con marcadores biológicos, inmunológicos o genéticos.

En concreto, la determinación de bandas oligoclonales es particularmente útil para el diagnóstico de esclerosis múltiple primaria progresiva, principalmente en aquellos pacientes de edad más avanzada que presenten un desarrollo de los síntomas en años posteriores, ya que las lesiones en la resonancia magnética haya sido atribuida en un primer momento a su edad y no al resultado de la desmielinización inflamatoria (3).

Se consideran positivos los tipos 2 y 3, siempre y cuando el número de bandas oligoclonales de IgG diferentes en el LCR frente al suero sean mayores o iguales a 2 (Figura 3).

Sin embargo, hay que tener en cuenta que tanto el comienzo como el desarrollo de la enfermedad son diferentes en cada paciente, debido a los distintos niveles de afectación y a las distintas respuestas, tanto de tipo inmunitario como degenerativo, que una persona puede tener por su propia identidad celular. De ahí el hecho que el médico tendrá que evaluar para cada paciente el valor del LCR en ese diagnóstico en particular.

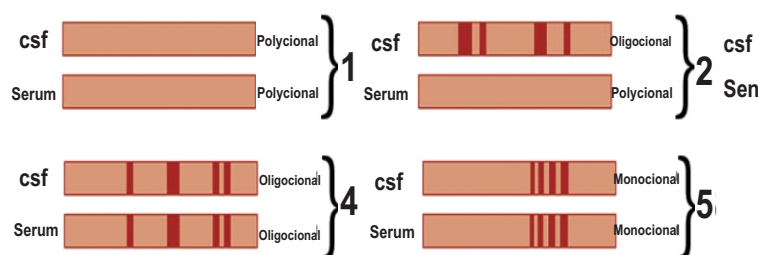


Figura 3. Patrones de bandas oligoclonales (9)

Referencias

1. Pittock SJ, Lucchinetti CF. The pathology of MS: new insights and potential clinical applications. *Neurologist*. 2007;13(2):45-56.
2. 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.
3. Moreira MA, Tilbery CP, Lana-Peixoto MA, Mendes MF, Kaimen-Maciel DR, Callegaro D. Historical aspects of multiple sclerosis. *Rev Neurol* 2002 Feb 16-28; 34 (4): 379-383.
4. Disponible en: http://www.asbem.org/?page_id=87.
5. Kabat EA, Wolf A, Bezer AE. Rapid production of acute disseminated encephalomyelitis in rhesus monkeys by injection of brain tissue with adjuvants. *Science* 1946; 104: 363.
6. Link H. Immunoglobulin G and low molecular weight proteins in human cerebrospinal fluid. Chemical and immunological characterisation with special reference to multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 1967; 43: Suppl 28: 1-136.
7. Disponible en : <http://www.laondadigital.uy/archivos/11103>.
8. Link H, Huang YM. Oligoclonal bands in multiple sclerosis cerebrospinal fluid: an update on methodology and clinical usefulness. *J Neuroimmunol* 2006 Nov; 180 (1-2): 17-28.
9. 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.

Dra. Yessy Cabrera
Microbióloga



Equipo Editor:
Dra. Annabelle Ferrera, Ph.D. • Dra. Ivette Lorenzana, M.Sc.

Suscríbete a este boletín
Escríbenos a:
lcm@laboratorioscentromedico.hn