

Bandas oligoclonales: aporte e interpretación en pacientes con sospecha de esclerosis múltiple

Oligoclonal bands: contribution and interpretation in patients with suspected multiple sclerosis

Bandas oligoclonais: contribuição e interpretação em pacientes com suspeita de esclerose múltipla

- Valeria Jarmi¹, Rafael de Elías², Oscar Kiener², Sebastián Villate³, Carlos Vrech⁴, Silvia Barzón¹

¹ Bioquímica Especialista en Inmunología.

² Bioquímico Especialista en Química Clínica.

³ Médico Residente del Servicio de Neurología.

⁴ Médico Especialista en Neurología.

Laboratorio Central y Servicio de Neurología del Sanatorio Allende. Obispo Oro 42, Córdoba. República Argentina.

Resumen

En la última revisión de los criterios diagnósticos para esclerosis múltiple (EM) la imagen de resonancia magnética desplazó al análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR). Los objetivos de este estudio fueron establecer el valor de corte del índice IgG entre pacientes con bandas oligoclonales (BOC) (+) y BOC (-), la prevalencia de BOC y evaluar la utilidad del índice IgG, Reibergrama (R) y BOC en pacientes con sospecha de EM. Se incluyeron 210 pacientes consecutivos, se determinó el índice IgG, R y BOC por isoelectroenfoque (IEE). Se accedió a los datos clínicos de 135 pacientes. Un índice IgG >0,58 tuvo una sensibilidad=100% para la presencia de BOC en LCR. En pacientes con BOC (+) el índice IgG y el R fueron sensibles pero no específicos para EM. En pacientes con BOC (+) los patrones de IEE tipo 2 o 3 fueron los únicos asociados a EM y sólo en estos pacientes se observaron 9 o más BOC en LCR; la prevalencia de BOC con estos patrones fue de 82% para EM, 42% en el síndrome clínico aislado y 11% en otras enfermedades neurológicas. Un índice IgG <0,58 descartaría la presencia de BOC en LCR con un VPN=100%. Un patrón de IEE tipo 2 ó 3 junto a 9 o más BOC en LCR tuvo un VPP=100% para EM. El índice IgG y el R brindan información complementaria y junto a las BOC dan soporte al diagnóstico de EM.

Palabras clave: bandas oligoclonales * esclerosis múltiple * líquido cefalorraquídeo * índice IgG * Reibergrama * síntesis intratecal

Summary

In the latest revision of the diagnostic criteria for multiple sclerosis (MS), magnetic resonance imaging had displaced the cerebrospinal fluid (CSF) analysis. The aims of this study were to establish a cut-off value for the IgG index between patients with oligoclonal bands (OCB) (+) and OCB (-), the prevalence of OCB and evaluate the utility of IgG index, Reibergrama (R)

Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana

Incorporada al Chemical Abstract Service.

Código bibliográfico: ABCDL.

ISSN 0325-2957

ISSN 1851-6114 en línea

ISSN 1852-396X (CD-ROM)

and OCB in patients with suspected MS. In this study, 210 consecutive patients were included, IgG index, R and OCB by isoelectric focusing (IEF) was determined. Clinical data of 135 patients was accessed. An IgG index >0.58 had a sensitivity= 100% for the presence of OCB in CSF. In OCB (+) patients, the IgG index and R were sensitive but not specific for MS. In patients with OCB (+), the patterns of type 2 or 3 IEF were the only ones associated with MS and only in these patients 9 or more OCB were observed in CSF; the prevalence of OCB with these patterns was 82% for MS, 42% in clinically isolated syndrome and 11% in other neurological diseases. An IgG index <0.58 would exclude the presence of OCB in CSF with a PNV= 100%. A pattern of type 2 or 3 IEF with 9 or more OCB in CSF had a PPV= 100% for MS. The IgG index and R provide complementary information and together with OCB, they support the diagnosis of MS.

Key words: oligoclonal bands * multiple sclerosis * cerebrospinal fluid * IgG index * Reibergram * intrathecal synthesis

Resumo

Segundo a última revisão dos critérios de diagnóstico de esclerose múltipla (EM), a imagem ressonância magnética substituiu a análise do líquido cefalorraquídeo (LCR). Os objetivos desse estudo foram estabelecer o valor de corte do índice IgG entre pacientes com bandas oligoclonais (BOC) (+) e BOC (-), a prevalência de BOC e avaliar a utilidade do índice IgG, Reibergrama (R) e BOC dos pacientes com suspeita de EM. Foram incluídos 210 pacientes consecutivos e foram determinados o índice IgG, R e BOC, por focalização isoeletrica (IEF). Foi possível ter acesso aos dados clínicos de 135 pacientes. Um índice $IgG >0.58$ teve uma taxa de sensibilidade de 100% para a presença de BOC em LCR. Em pacientes com BOC (+), o índice IgG e R foram sensíveis, mas não específicos para EM. Em pacientes com BOC (+) os padrões tipo 2 ou 3 foram os únicos associados com a EM e apenas nesses pacientes foram observadas 9 ou mais BOC em LCR; a prevalência de BOC com esses padrões foi de 82% para EM, 42% em síndrome clinicamente isolada e 11% em outras doenças neurológicas. Para o índice $IgG <0,58$ a presença de BOC em LCR com um VPN = 100% seria descartada. Um padrão de IEE tipo 2 ou 3, junto a 9 ou mais BOC no LCR teve um VPP = 100% para EM. O índice IgG e o R fornecem informações complementares e, em conjunto com as BOC dão suporte diagnóstico de EM.

Palavras-chave: bandas oligoclonais * esclerose múltipla * líquido cefalorraquídeo * índice IgG * Reibergrama * síntese intratecal

Introducción

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad crónica del sistema nervioso central (SNC) caracterizada por inflamación, desmielinización y degeneración axonal. Se presenta principalmente entre los 20 y 40 años de edad, con predominio en mujeres, siendo una de las principales causas de discapacidad en la población joven (1) (2). La prevalencia presenta un patrón latitudinal, con mayor frecuencia en las zonas más alejadas del ecuador; en Latinoamérica ha dejado de ser considerada una enfermedad rara y la prevalencia oscila entre 1,48 y 25/100000 habitantes (2) (3).

Aunque el agente etiológico aún se desconoce, la hipótesis más aceptada es la presencia de un proceso autoinmune en el SNC, de origen multifactorial, condicionado por una predisposición genética y la acción de diversos factores ambientales (1) (2).

Aproximadamente el 85% de los pacientes tienen un curso inicial con recaídas y remisiones, forma recurrente-remitente, y un 50% de ellos evolucionan con los años a la forma secundaria progresiva; en un 10-15%

la enfermedad sigue un curso gradualmente progresivo desde el comienzo, forma denominada primaria progresiva (PP) (2).

La mayoría de los pacientes debutan con un síndrome clínico aislado (SCA), siendo la neuritis óptica unilateral, mielitis parcial o síndrome del tronco cerebral las manifestaciones más frecuentes; es importante estimar el riesgo futuro de desarrollar EM, ya que actualmente se dispone de medicamentos que modifican la historia natural de la enfermedad y han demostrado tener un efecto beneficioso en estos pacientes (4) (5).

En la actualidad no se dispone de hallazgos clínicos o exámenes complementarios que sean diagnóstico de EM por sí solos, debido a que ninguno de ellos tiene alta exactitud diagnóstica. Por tal motivo, se han elaborado criterios diagnósticos que han sido modificados a través de los años; todos requieren la demostración objetiva de la diseminación en tiempo y espacio de las lesiones desmielinizantes, en forma clínica o en la imagen de resonancia magnética (IRM), examen del líquido cefalorraquídeo (LCR) y potenciales evocados visuales, junto con la exclusión de otras patologías (6-

8). En la última revisión realizada por Polman *et al.* (8) los hallazgos en la IRM, prácticamente han desplazado el análisis del LCR, excepto para la forma PP, en la cual aún se menciona como parte de los estudios complementarios para llegar al diagnóstico.

En condiciones normales la inmunoglobulina G (IgG) presente en el LCR proviene principalmente de la difusión pasiva desde el plasma. El aumento de la síntesis intratecal (SIT) de IgG evidencia una alteración inmunológica y un proceso inflamatorio en el SNC y está presente en un alto porcentaje de los pacientes con EM; dicha SIT puede medirse de forma cuantitativa, principalmente a través del índice IgG o de forma cualitativa a través de la presencia de bandas oligoclonales (BOC) (9-13).

El índice IgG expresa la relación entre el cociente de IgG ($Q\text{ IgG: } \text{IgG}_{\text{LCR}} / \text{IgG}_{\text{sueros}}$) y el cociente de albúmina ($Q\text{ Alb: } \text{Alb}_{\text{LCR}} / \text{Alb}_{\text{sueros}}$); $Q\text{ IgG}$ y $Q\text{ Alb}$ son relacionados gráficamente en forma no lineal en el Reibergrama (R), donde se analiza de una manera integrada la funcionalidad de la barrera sangre-LCR (BSL) y la SIT de IgG (14) (15).

El isoelectroenfoque (IEE) en gel de agarosa seguido por *immunoblotting* (16) es el método recomendado y más sensible para la detección de BOC. La presencia de BOC ha sido observada en el 90-95% de los pacientes con EM clínicamente definida (10-12); a pesar de su alta sensibilidad, no son específicas y pueden estar presentes en una variedad de otras patologías inflamatorias e infecciosas (9) (10) (15) (17).

En los últimos años se le ha dado importancia a la presencia de BOC en LCR en pacientes con SCA; Tintoré *et al.* demostraron que son un factor de riesgo independiente de la IRM para el futuro desarrollo de EM (18).

Con respecto al aporte de BOC en el diagnóstico de EM, se observan discrepancias en las distintas publicaciones, en parte debido a la falta de homogeneidad en las técnicas utilizadas tales como la electroforesis en gel de agarosa de alta resolución, de muy baja sensibilidad, la detección con tinción de plata, como así también por la falta de estandarización en la técnica de IEE (12) (19) (20). Algunos trabajos se refieren a la presencia de BOC sin hacer mención a los patrones de IEE asociados a EM establecidos en el consenso del año 1994 y en las recomendaciones del año 2005 (10) (11). La disparidad en los datos respecto al estudio de LCR y la evolución tecnológica de la IRM, podría ser en parte la causa de que la determinación de BOC haya sido relegada en las sucesivas revisiones de los criterios diagnósticos para EM. Los objetivos del presente trabajo fueron: establecer el valor de corte del índice IgG entre pacientes con BOC positivas y BOC negativas, la prevalencia de BOC y evaluar la utilidad diagnóstica del índice IgG, R y BOC en pacientes con sospecha de EM.

Materiales y Métodos

PACIENTES

Se realizó un estudio retrospectivo y transversal. Se incluyeron 210 pacientes consecutivos entre diciembre de 2009 y febrero de 2014, cuyas muestras fueron remitidas al Laboratorio Central del Sanatorio Allende, con la solicitud de BOC en LCR por sospecha de enfermedad desmielinizante. Los pacientes fueron derivados del Servicio de Neurología del Sanatorio Allende y de otras instituciones de la ciudad de Córdoba e interior de la provincia. La punción lumbar fue realizada por el médico a cargo del paciente y simultáneamente se realizó la extracción de sangre para la obtención de suero. Se tuvo acceso a la historia clínica, o al diagnóstico brindado por el médico de cabecera, de 135 pacientes. El diagnóstico de EM se realizó de acuerdo a la revisión de los criterios de McDonald 2005 o 2010. Otros diagnósticos comprendieron: SCA y otras enfermedades neurológicas (OEN), tales como: encefalomielitis diseminada aguda (ADEM), neuromielitis óptica, mielitis transversa, neuritis óptica, síndrome de Guillain Barré, polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, arteriopatía cerebral autoinmune dominante con infartos subcorticales y leucoencefalopatía (CADASIL), linfoma del SNC, encefalitis límbica, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), uveítis autoinmune, encefalitis virales, neurosarcooidosis, panencefalitis esclerosante subaguda, tumor carcinoide y vasculitis del SNC. Las imágenes de resonancia magnética se realizaron con un resonador cerrado de campo alto de 1,5 Tesla (Philips Intera, Holanda). El protocolo de trabajo fue aprobado por el Comité Institucional de Ética de Investigación en Salud del Sanatorio Allende.

ISOELECTROENFOQUE, ÍNDICES Y REIBERGRAMA

Las muestras de LCR y suero fueron remitidas al laboratorio dentro de las 24 h de realizada la punción lumbar y se mantuvieron a $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ hasta su procesamiento; el aspecto de todos los líquidos fue cristal de roca. La determinación de Alb e IgG en suero, y proteínas totales, Alb e IgG en LCR se realizó en un autoanalizador Modular P (Roche Diagnostics, Mannheim, Alemania); valor de referencia para IgG en LCR, hasta 40 mg/L. Se determinaron los índices cuantitativos: $Q\text{ IgG}$ ($\text{IgG}_{\text{LCR}} / \text{IgG}_{\text{sueros}}$); $Q\text{ Alb}$ ($\text{Alb}_{\text{LCR}} / \text{Alb}_{\text{sueros}}$) e índice IgG ($Q\text{ IgG} / Q\text{ Alb}$), valor de referencia hasta 0,7. Se evaluó SIT de IgG y funcionalidad de la BSL utilizando el R.

La determinación de BOC se realizó por IEE con *immunoblotting* en gel de agarosa, con doble anticuerpo anti-IgG marcado con peroxidasa (Interlab G 26, Roma, Italia). Se utilizó LCR sin concentrar, igualando las concentraciones de LCR y suero a 2 mg/dL de IgG, la corrida se realizó de a pares, en calles adyacentes (LCR - suero). La presencia de BOC se consideró positiva con

2 o más bandas en LCR y se informó de acuerdo a los 5 patrones estandarizados internacionalmente de IEE: *patrón 1*= normal, ausencia BOC en LCR y suero, *patrón 2*= BOC sólo en LCR, *patrón 3*= BOC idénticas en LCR y suero con BOC adicionales en LCR, *patrón 4*= identidad de BOC en LCR y suero, *patrón 5*= banda monoclonal en LCR y suero. Solo los patrones 2 y 3 representan SIT de IgG (10).

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos fueron procesados con el programa MedCalc (versión demo); para el cálculo del valor de corte se empleó análisis de curva ROC, se determinó sensibilidad (S), especificidad (E), acompañados de sus respectivos intervalos de confianza del 95% y los valores predictivos positivo (VPP) y negativo (VPN). Las variables numéricas con distribución normal se compararon con el *test* de Student, en caso contrario se utilizó el *test* de Mann Whitney. Para las variables categóricas se empleó el *test* Chi cuadrado. Los datos con distribución gaussiana se expresan como media \pm Ids o como mediana (mínimo - máximo) para aquellos con distribución sesgada. Se consideró estadísticamente significativo $p < 0,05$.

Resultados

Se incluyeron 210 pacientes, los cuales se dividieron de acuerdo con la presencia o ausencia de BOC; independientemente del patrón de IEE, se observaron BOC en el 42% (n=89) de las muestras estudiadas. En la Tabla I se muestran los datos demográficos del total de pacientes, índice IgG y datos del R. No se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a edad y sexo; en aquellos sujetos con BOC positivas se evidenció un mayor índice IgG conjuntamente con una mayor SIT de IgG en el R; asimismo, pudo observarse una mayor proporción de pacientes con alteración de la BSL en aquellos con BOC negativas.

Con la técnica utilizada de IEE se observaron BOC en LCR con concentraciones de IgG en un rango de 11 a 171 mg/L; el 43% (38/89) de los pacientes tuvieron concentraciones de IgG dentro del valor de referencia (<40 mg/L).

Por curva ROC se estableció que un valor para el índice IgG mayor a 0,58 tuvo una S=100% (92 - 100) y una E=19% (13-32) para la presencia de BOC; en la Figura 1 se muestra la dispersión de valores para ambos grupos de pacientes.

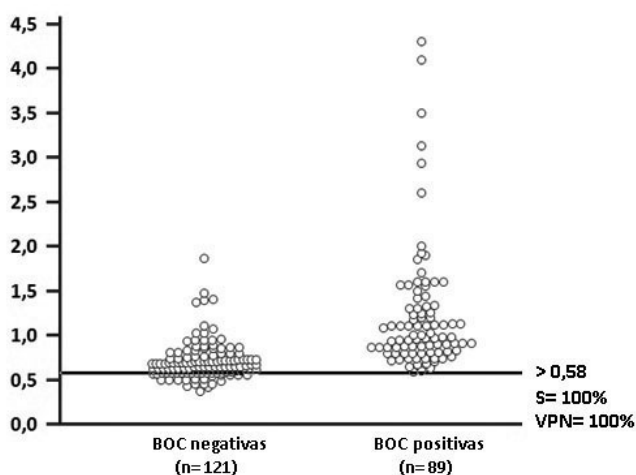


Figura 1. Distribución del Índice IgG en pacientes con BOC positivas y BOC negativas.

BOC: bandas oligoclonales; S: sensibilidad; VPN: valor predictivo negativo.

Se tuvo acceso a los datos clínicos de 135 de los 210 sujetos estudiados de ellos y en 61 se llegó al diagnóstico de EM; en la Figura 2 se divide a los pacientes de acuerdo a la presencia o ausencia de BOC y a su diagnóstico clínico. Con respecto al índice IgG se obtuvieron valores >0,7 en el 37% de los pacientes con BOC negativas y en el 93% con BOC positivas, siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,0001$); la distribución de los datos para cada grupo se muestra en la Figura 3.

Se observó una mayor prevalencia de sujetos con diagnóstico de EM en el grupo con BOC positivas con respecto al de BOC negativas (75% vs. 16%, $p < 0,0001$); asimismo, en este último grupo prevalecieron OEN; la proporción de SCA fue similar en ambos grupos.

Al analizar sólo los pacientes con BOC positivas, se obtuvo un índice IgG >0,70 en una significativa proporción de pacientes con EM 49/50 (98%), además hubo una disminución de la frecuencia con respecto a los pa-

Tabla I. Características de los pacientes con BOC positivas y BOC negativas.

	BOC positivas	BOC negativas	p
n	89	121	
Sexo (Femenino)	68%	60%	0,296
Edad (años)	33 \pm 14	37 \pm 17	0,121
BSL alterada según R	6%	19%	<0,02
Aumento de SIT de IgG según R	87%	20%	<0,0001
Índice IgG >0,7	92%	36%	<0,0001

BOC: bandas oligoclonales; BSL: barrera sangre-LCR; R: Reibergrama; SIT: síntesis intratecal.

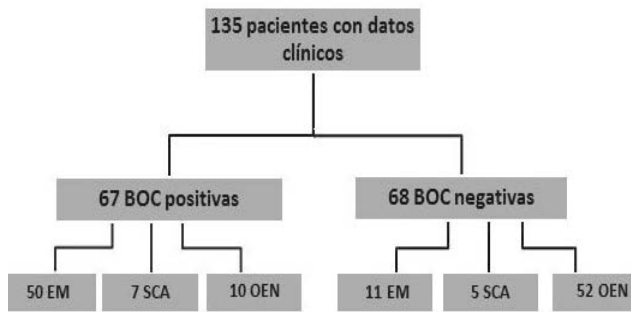


Figura 2. Pacientes con datos clínicos divididos en BOC positivas y BOC negativas.

EM: esclerosis múltiple; SCA: síndrome clínico aislado; OEN: otras enfermedades neurológicas; BOC: bandas oligoclonales.

cientes con SCA y OEN ($p < 0,0001$). Se evidenció que en los sujetos con diagnóstico de EM hubo mayor prevalencia del patrón de IEE tipo 2 comparado a los pacientes con SCA y OEN; el patrón tipo 3 fue observado en EM y SCA, con diferencias no significativas; el patrón tipo 4 sólo estuvo presente en SCA y OEN (Tabla II). En la Tabla III se detallan los hallazgos correspondientes a los pacientes con OEN y BOC positivas. La prevalencia de BOC con patrón de IEE tipo 2 ó 3, fue del 82% en EM, 42% en SCA y del 11% en OEN.

En cuanto a la cantidad de BOC en LCR observadas en los patrones de IEE tipo 2 y 3, hay una superposición de puntos entre los grupos hasta 8 BOC (Figura 4); sólo pacientes con EM tuvieron 9 o más BOC en el LCR; S=46% (37-58) y E=100% (93-100).

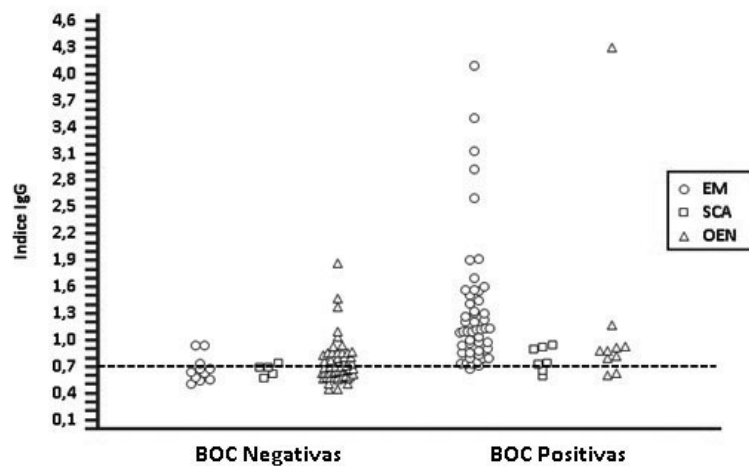


Figura 3. Índice IgG en pacientes con datos clínicos divididos según su status de BOC.

EM: esclerosis múltiple; SCA: síndrome clínico aislado; OEN: otras enfermedades neurológicas; BOC: bandas oligoclonales.

Tabla II. Características de los pacientes con EM, SCA y OEN con BOC positivas.

	BOC positivas			p
	EM	SCA	OEN	
n	50	7	10	
Sexo (Femenino)	66%	42%	60%	0,486
Edad (años)	32 ± 10	44 ± 12	31 ± 24	0,07
Patrón BOC				
Tipo 2	88%	42%	70%	<0,015
Tipo 3	12%	29%	0%	0,202
Tipo 4	0%	29%	30%	<0,0005
Aumento de SIT de IgG según R	98%	57%	70%	<0,005
BSL alterada según R	4%	0%	20%	0,117
Índice IgG >0,7	98%	71%	80%	<0,012
Prevalencia de BOC*	82%	42%	11%	<0,0001

EM: esclerosis múltiple; BOC: bandas oligoclonales; BSL: barrera sangre-LCR; R: Reibergrama; SIT: síntesis intratecal; SCA: síndrome clínico aislado; OEN: otras enfermedades neurológicas.

* Patrón IEE tipo 2 ó 3.

Tabla III. Diagnóstico, patrón de IEE e índice IgG en pacientes con OEN y BOC positivas.

Diagnóstico	OEN con BOC positivas (n= 10)			
	N° BOC LCR	N° BOC suero	Patrón IEE	Índice IgG
Tumor carcinoide	6	6	4	0,88
Encefalitis viral	4	Neg	2	0,88
Encefalitis viral	4	Neg	2	0,63
Encefalitis límbica	8	Neg	2	0,93
Neuritis óptica	2	Neg	2	0,60
Mielitis transversa	7	Neg	2	0,91
Neurosarcoidosis	3	Neg	2	1,17
Panencefalitis esclerosante subaguda	17	17	4	4,3
ADEM	7	Neg	2	0,79
ADEM	8	8	4	0,82

BOC: bandas oligoclonales; OEN: otras enfermedades neurológicas; IEE: isoelectroenfoque; ADEM: encefalomiелitis diseminada aguda

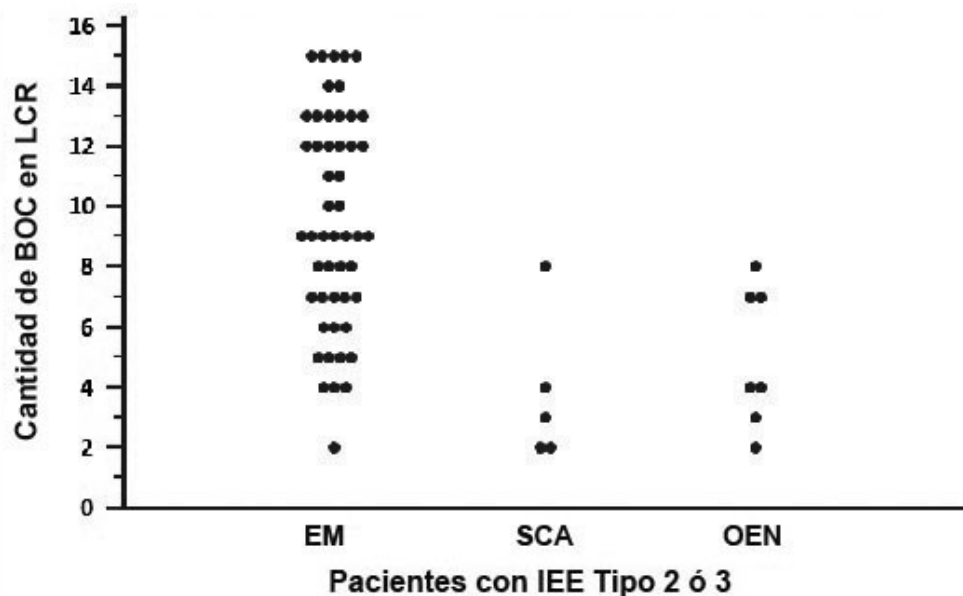


Figura 4. Cantidad de BOC observadas en el LCR en pacientes con patrones de IEE tipo 2 ó 3.

EM: esclerosis múltiple; SCA: síndrome clínico aislado; OEN: otras enfermedades neurológicas; IEE: isoelectroenfoque; BOC: bandas oligoclonales.

En la Tabla IV se muestran los datos correspondientes a los pacientes con EM, no hubo diferencias significativas en cuanto a edad y sexo entre los pacientes con BOC positivas y BOC negativas; se observó una mayor proporción de sujetos con índice IgG >0,70 y un valor mediano para este índice significativamente mayor en aquellos con BOC positivas.

Discusión y Conclusiones

Un índice IgG menor a 0,58 descartaría la presencia de BOC en LCR con un VPN del 100%; en lugares

donde no se dispone de la técnica de IEE o previo a la realización de la misma, el índice podría ser de utilidad para estimar la presencia de BOC, aunque no reemplaza su determinación.

En pacientes con EM la prevalencia de BOC con patrón de IEE tipo 2 ó 3 fue del 82%. La variación en la frecuencia de BOC encontrada en los diferentes trabajos publicados podría deberse a las distintas técnicas utilizadas para su determinación, a las características de la población estudiada y a una relación entre genética y latitud asociada a la presencia de BOC (21-26). La prevalencia de BOC en SCA fue inferior a lo reportado

Tabla IV. Características de los pacientes con diagnóstico de EM con y sin BOC en LCR.

	EM con BOC positivas	EM con BOC negativas	p
n	50	11	
Sexo (Femenino)	66%	64%	0,823
Edad (años)	32 ± 10	37 ± 11	0,146
Índice IgG	1,1 (0,68 – 4,10)*	0,6 (0,5 – 0,94)*	<0,0001
Aumento de SIT de IgG según R	98%	18%	<0,0001
Índice IgG >0,7	98%	27%	<0,0001

*mediana (mínimo - máximo); BOC: bandas oligoclonales; EM: esclerosis múltiple; SIT: síntesis intratecal; R: Reibergrama

en el metaanálisis de Dobson *et al.* (24); lo cual podría evidenciar una limitación del presente estudio en cuanto al bajo número de pacientes con SCA; para OEN la frecuencia de positividad observada por otros autores, varía según los grupos de pacientes incluidos en cada serie (17) (21) (22) (27).

La gran mayoría de las publicaciones sobre BOC no hacen referencia a la etapa pre analítica de manejo del LCR o no dan detalle de la misma. Con respecto a la reproducibilidad en la visualización de las bandas, se observó que fue dependiente del tiempo de conservación de las muestras (datos no mostrados), por tal motivo, sería de utilidad que cada laboratorio evalúe las condiciones y tiempos máximos de conservación con el fin de evitar resultados falsos negativos o falsos positivos.

Varias fórmulas han sido desarrolladas para evaluar la SIT de IgG, tales como el R y el índice IgG, que si bien demuestran cuantitativamente un aumento de la SIT, no se correlacionan en un 100% con la presencia de BOC (28); el 36% de los pacientes con BOC negativas tuvieron un índice IgG >0,7 y un 20% aumento de la SIT por R. La diferencia observada en estos porcentajes puede ser atribuida a que el R evalúa la integridad de la BSL; el uso de fórmulas no lineales o gráficos como el R, son recomendados en los consensos sobre el estudio del LCR para evaluar SIT (10) (11).

En sujetos con BOC positivas se observó aumento de la SIT en el 100% de los pacientes con EM, por índice IgG y/o por R, y en un porcentaje menor en pacientes con SCA y OEN. El aumento del índice IgG o SIT de IgG según R fue sensible pero no específico para EM, si bien son datos complementarios y útiles en cuanto a la información que brindan, no pueden utilizarse de manera indistinta con la determinación de BOC.

Es importante que se interprete adecuadamente la presencia de BOC, resaltando no solo la positividad sino también el patrón encontrado; en pacientes con SCA y OEN se observaron patrones de IEE 2, 3 y 4; el patrón 4 sólo ha sido asociado a patologías diferentes de EM (10), al igual que lo observado en el presente trabajo. El grupo con OEN tuvo la mayor frecuencia de pacientes con alteración de la BSL; este hallazgo junto

a un patrón de IEE normal o tipo 4 orientaría a un diagnóstico distinto de EM. El hallazgo de un patrón de IEE tipo 2 ó 3 con 9 o más BOC en LCR sólo estuvo presente en pacientes con EM.

Para una patología en la cual no está establecido un *gold standard* para el diagnóstico, todas las medidas de exactitud diagnóstica de los *tests* complementarios van a depender de los criterios utilizados por los autores para establecer un diagnóstico definitivo de EM, lo cual en muchos casos requiere la observación longitudinal de los pacientes; esto justificaría las diferencias observadas en la bibliografía publicada (29).

Once pacientes con EM (18%) tuvieron BOC negativas. Es controvertida la asociación entre la ausencia de BOC y un mejor pronóstico de la enfermedad (23-25) (30); asimismo, se sugiere reevaluar en el tiempo el diagnóstico realizado (8) (12) (24); por falta de datos en el seguimiento no se pudo analizar la evolución de estos pacientes.

La EM se caracteriza por una gran variabilidad clínica, siendo amplio el número de patologías con las cuales se debe realizar el diagnóstico diferencial; en las diferentes revisiones de los criterios se ha mantenido el concepto de que no debe existir una mejor posibilidad diagnóstica. Se han elaborado guías donde se mencionan las denominadas “banderas rojas” clínicas y paraclinicas, que pueden simular una EM y deberían considerarse en el momento de realizar el diagnóstico (31) (32). En Latinoamérica es necesario tener en cuenta ciertas enfermedades regionales, principalmente las infecciosas, como así también neuromielitis óptica (3) (8). En aquellos casos con una presentación clínica atípica, o cuando las imágenes de resonancia no son concluyentes, es cuando el estudio del LCR adquiere más importancia, además de ser un dato útil para realizar diagnóstico diferencial con otras patologías. Cabe resaltar que la presencia de BOC en LCR de pacientes con EM no se modifica con el tratamiento inmunosupresor o inmunomodulador, a excepción de aquellos tratados con natalizumab; el patrón de IEE y la disposición de las bandas en la corrida electroforética serían como una “huella digital” en estos pacientes (33) (34).

La tendencia a simplificar los criterios diagnósticos permite con los conceptos actuales, en un paciente con un SCA, con una única IRM, establecer diseminación en tiempo y espacio de las lesiones (8), lo cual podría llevar a sobre-diagnosticar la enfermedad. Por lo expuesto, es de suma importancia contar con la mayor cantidad de datos clínicos y paraclínicos posibles para llegar a un diagnóstico certero y comenzar un costoso tratamiento de por vida.

En conclusión, un índice IgG menor a 0,58 descartaría la presencia de BOC en LCR. El hallazgo de 9 o más BOC en LCR con un patrón de IEE 2 ó 3 tuvo un VPP=100% para el diagnóstico de EM. La presencia de BOC realizada con la técnica recomendada y la información que brindan el índice IgG y el R, son de gran utilidad para dar soporte, junto con la clínica e IRM, al diagnóstico de EM, o bien para excluir otras patologías.

CONFLICTOS DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen los datos clínicos aportados por la Dra Valeria Pedano, Dra Analía Lescano, Dra. Graciela Lerda, Dr Gustavo Ferreiro y a la Dra Adriana Cassinerio por el aporte bibliográfico. Por la traducción al portugués a la Dra Gisela D'Astolfo y Angélica Ferreira Aguiar.

CORRESPONDENCIA

DRA. SILVIA BARZÓN
Obispo Oro 42, 7° piso
Laboratorio Central, Sanatorio Allende
5000 CÓRDOBA, Córdoba, Argentina
E-mail: sibarzon@hotmail.com

Referencias bibliográficas

- Fugger L, Friese MA, Bell JI. From genes to function: the next challenge to understanding multiple sclerosis. *Nat Rev Immunol* 2009; 9: 408-17.
- Rejdak K, Jackson S, Giovannoni G. Multiple sclerosis: a practical overview for clinicians. *Br Med Bull* 2010; 95: 79-104.
- Carrá A, Macías-Islas MA, Gabbai AA, Correale J, Bolaña C, Duriez Sotelo E, *et al.* Optimizing outcomes in multiple sclerosis: consensus guidelines for the diagnosis and treatment of multiple sclerosis in Latin America. *Ther Adv Neurol Disord* 2011; 4 (6): 349-60.
- Miller DH, Chard DT, Ciccarelli O. Clinically isolated syndromes. *Lancet Neurol* 2012; 11: 157-69.
- Freedman MS, Comi G, De Stefano N, Barkhof F, Polman CH, Uitdehaag BMJ, *et al.* Moving toward earlier treatment of multiple sclerosis: Findings from a decade of clinical trials and implications for clinical practice. *Mult Scler Relat Disord* 2014; 3: 147-55.
- McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD, *et al.* Recommended diagnosis criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001; 50: 121-7.
- Polman CH, 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.
- Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen J, Filippi M, *et al.* Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol* 2011; 69: 292-302.
- Petzold A. Intrathecal oligoclonal IgG synthesis in multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* 2013; 262: 1-10.
- Andersson M, Alvarez-Cermeño J, 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.
- 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. *Arch Neurol* 2005; 62: 865-70.
- Link H, Huang YM. Oligoclonal bands in multiple sclerosis cerebrospinal fluid: an update on methodology and clinical usefulness. *J Neuroimmunol* 2006; 180: 17-28.
- Stangel M, Fredrikson S, Meinl E, Petzold A, Stüve O, Tumani H. The utility of cerebrospinal fluid analysis in patients with multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol* 2013; 9: 267-76.
- Reiber H, Peter JB. Cerebrospinal fluid analysis: disease-related data patterns and evaluation programs. *J Neurol Sci* 2001; 184: 101-22.
- Deisenhammer F, Bartos A, Egg R, Gilhus NE, Giovannoni G, Rauer S, *et al.* Guidelines on routine cerebrospinal fluid analysis. Report from an EFNS task force. *Eur J Neurol* 2006; 13: 913-22.
- Keir G, Luxton RW, Thompson EJ. Isoelectric focusing of cerebrospinal fluid immunoglobulin G: an annotated update. *Ann Clin Biochem* 1990; 27: 436-43.
- Bourahoui A, de Seze J, Guttierrez R, Onraed B, Henache B, Ferriby D, *et al.* CSF isoelectrofocusing in a large cohort of MS and other neurological diseases. *Eur J Neurol* 2004; 11: 525-9.
- Tintore M, Rovira A, Rio J, Tur C, Pelayo R, Nos C, *et al.* Do oligoclonal bands add information to MRI in first attacks of multiple sclerosis? *Neurology* 2007; 69: 1-5.
- 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.
- 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.
- Falip M, Tintoré M, Jardí R, Duran I, Link H, Montalbán X. Utilidad clínica de las bandas oligoclonales. *Rev Neurol* 2001; 32 (12): 1120-4.

22. Da Gama PD, Machado L, Livramento JA, Rodrigues Gomes H, Adoni T, Martins Lino MA. Study of oligoclonal bands restricted to the cerebrospinal fluid in multiple sclerosis patients in the city of São Paulo. *Arq Neuropsiquiatr* 2009; 67 (4): 1017–22.
23. Lechner-Scott J, Spencer B, de Malmanche T, Attia J, Fitzgerald M, Trojano M, *et al.* The frequency of CSF oligoclonal banding in multiple sclerosis increases with latitude. *Mult Scler* 2012; 18 (7): 974-82.
24. Dobson R, Ramagopalan S, Davis A, Giovannoni G. Cerebrospinal Fluid Oligoclonal Bands in Multiple Sclerosis and Clinically Isolated Syndromes: a meta-analysis of prevalence, prognosis and effect of latitude. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013; 84 (8): 909-14.
25. Lourenco P, Shirani A, Saeedi J, Oger J, Schreiber WE, Tremlett H. Oligoclonal bands and cerebrospinal fluid markers in multiple sclerosis: associations with disease course and progression. *Mult Scler* 2013; 19 (5): 577-84.
26. Leone MA, Barizzone N., Esposito F, Lucenti A, Harbo HF, Goris A, *et al.* Association of Genetic Markers with CSF Oligoclonal Bands in Multiple Sclerosis Patients. *PLoS ONE* 2013; 8 (6): e64408. doi:10.1371/journal.pone.0064408.
27. Robinson Agramonte MA, Guzmeli V, Martínez Benítez M, Infante Velázquez E, Galvizo Sánchez RJ, Ochoa Zaldivar M, *et al.* Contribución de la detección de bandas oligoclonales (BOC) en LCR para la confirmación del diagnóstico en esclerosis múltiple. *Rev Mex Neuroci* 2005; 6 (1): 8-15.
28. Burcet J, Zabay JM, Usón M, Mulet J, Figuerola A, Viader C. Intrathecal synthesis of IgG evaluated using different formulas: importance of multivariate analysis in the diagnosis of multiple sclerosis. *Rev Neurol* 2000; 31(9): 812-6.
29. Schäffler N, Köpke S, Winkler L, Schippling S, Inglese M, Fischer K, *et al.* Accuracy of diagnostic tests in multiple sclerosis—a systematic review. *Acta Neurol Scand* 2011; 124 (3): 151-64.
30. Joseph FG, Hirst CL, Pickersgill TP, Ben-Shlomo Y, Robertson NP, Scolding NJ. CSF oligoclonal band status informs prognosis in multiple sclerosis: a case control study of 100 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009; 80: 292-6.
31. Miller DH, Weinshenker BG, Filippi M, Banwell BL, Cohen JA, Freedman MS, *et al.* Differential diagnosis of suspected multiple sclerosis a consensus approach. *Mult Scler* 2008; 14: 1157–74.
32. Charil A, Yousry TA, Rovaris M, Barkhof F, De Stefano N, Fazekas F *et al.* MRI and the diagnosis of multiple sclerosis: expanding the concept of “no better explanation”. *Lancet Neurol* 2006; 5: 841–52.
33. Von Glehn F, Farias AS, de Oliveira AC, Damasceno A, Longhini AL, Oliveira EC *et al.* Disappearance of cerebrospinal fluid oligoclonal bands after natalizumab treatment of multiple sclerosis patients. *Mult Scler* 2012; 18 (7): 1038-41.
34. Con favreux C, Chapuis-Cellier C, Arnaud P, Robert O, Aimard G, Devic M. Oligoclonal “fingerprint” of CSF IgG in multiple sclerosis patients is not modified following intrathecal administration of natural beta-interferon. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1986; 49: 1308-12.

Recibido: 25 de septiembre de 2014

Aceptado: 5 de diciembre de 2014