

# Análisis básico del LCR. Relación al diagnóstico patológico en las demencias

**Robinson-Agramonte MA, Hernández Díaz E,  
Robinson Agramonte J, Macías Betancourt R, Galvizo R.**

## RESUMEN

La respuesta inmune humoral en el sistema nervioso central (SNC) muestra patrones de respuesta de síntesis intratecal de inmunoglobulinas dependiente de la causa, la fisiopatología y localización de la enfermedad, y no del estado agudo o crónico del proceso patológico de que se trate, como ocurre en la periferia. Estos elementos resultan de utilidad para caracterizar el patrón de respuesta de anticuerpos en el SNC referido a la neuropatología de las enfermedades neurológicas. Nuestro trabajo reporta los patrones de la respuesta para las tres clases de inmunoglobulinas en 15 pacientes con el diagnóstico de demencia tipo Alzheimer, comparado con otros tipos de demencia: demencia vascular y demencia secundaria a neurosífilis. Para el análisis, se realizó la estimación cuantitativa de las proteínas, albúmina, IgG, IgM, e IgA en suero y LCR por método inmunocitoquímico nefelométrico estándar. La Razón Albúmina (RA) LCR/suero y la síntesis intratecal de IgG fueron calculadas por el ploteo automatizado de las razones de la concentración de las proteínas en ambos fluidos en el diagrama de Reiber (Reibergrama). El patrón diferencial del Reibergrama obtenido para cada tipo de demencia es comentado en el trabajo. Los resultados obtenidos refuerzan el criterio sobre la utilidad del análisis básico del LCR como un elemento referido al diagnóstico patológico en enfermedades neurológicas más que a eventos clínicos relacionados con el curso agudo o crónico de la enfermedad.

**Palabras clave:** enfermedad de Alzheimer, demencia, neuroinmunología.

Rev Mex Neuroci 2003; 4(4): 227-231

*CSF basic analysis. Relationship to pathological diagnosis in dementia*

## ABSTRACT

The humoral immune response of the central nervous system shows patterns of immunoglobulin syntheses depending on the cause, pathophysiology and localization of the disease, instead of the acute or chronic state itself. It is useful to characterize the humoral antibody response patterns related to the pathology in neurological diseases. We report the patterns of intrathecal immunoglobulin class response, in 15 patients bearing dementia of the Alzheimer type, as well as the differential comparative patterns from other types of dementia: that is ischaemic vascular dementia and dementia secondary to neurosyphilis. For the analysis, CSF and serum were tested for Albumin, IgG, IgM and IgA proteins by standard immunochemical nephelometric assays. CSF/sera ratio was calculated by plotting these ratios in the Reiber's diagram (Reibergram). A differential Reiber's diagram pattern was found for each type of dementia. The Reiber's diagram quotient for each type of dementia is commented here. These findings reinforce the criteria on the usefulness of CSF basic analysis reflecting pathological diagnosis in neurological disease instead of clinical events themselves and their acute or chronic course of the disease.

**Key words:** Alzheimer's disease, dementia, neuroimmunology.

Rev Mex Neuroci 2003; 4(4): 227-231

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Alzheimer (EA) es la más común y devastadora enfermedad neurodegenerativa, caracterizada por demencia progresiva que apare-

ce entre la quinta y sexta décadas de la vida. Muchos casos muestran una historia familiar de herencia autosómica dominante, sin embargo, la mayoría de los pacientes son clasificados como EA esporádica de comienzo tardío.

El diagnóstico clínico de la EA depende en gran medida de la exclusión de otras enfermedades demenciales. En éste se incluyen criterios de inclusión, dado por un patrón típico de comienzo insidioso y pérdida progresiva de memoria, seguido de afectación en otras áreas cognitivas –y de exclusión– a partir de otras patologías causantes de demencia. En la actualidad, las pruebas de laboratorio son prin-

*Departamento de Neuroinmunología, Centro Internacional de Restauración Neurológica, Ciudad Habana, Cuba.*

*Correspondencia:*

*Dra. María de Los Ángeles Robinson Agramonte  
Dpto. Neuroinmunología, CIREN. Ave 25 No 15805 /158 y 160  
Cubanacán, Playa. Ciudad Habana, Cuba. CP 11300  
e-mail robin@neubas.sld.cu*

principalmente útiles en la exclusión de procesos de deterioro de memoria asociados a la edad, como las pseudodemencias, la demencia del lóbulo frontal, el deterioro de memoria asociado a la edad, la enfermedad de Parkinson, entre otras.<sup>1,2</sup> Si bien los marcadores neuroquímicos son útiles desde el punto de vista del incremento de la certeza del diagnóstico clínico en estadios tempranos de la enfermedad, ellos también potencialmente aportan información sobre vías o eventos relevantes directamente relacionados con la enfermedad.

Tres son las vías de mayor utilidad que brindan mejor acercamiento a los considerados marcadores biológicos mayores de la EA: la neuroimagen, los marcadores sistémicos (en sangre o células sanguíneas) y el líquido cefalorraquídeo (LCR). A partir del contacto directo del LCR con el espacio extracelular del cerebro, este fluido constituye una fuente potencial para el análisis de los marcadores neuroquímicos relacionados con los cambios neuropatológicos que tienen lugar en el cerebro de estos pacientes.<sup>2,3</sup>

El estudio inmunológico del LCR en las EA resulta útil sobre todo en la exclusión diagnóstica de otras demencias. Ésta incluye la evaluación de la funcionabilidad de la barrera hematoencefálica y la síntesis intratecal de inmunoglobulinas (esta última considerada tanto por el incremento del Índice IgG e IgM, como por la presencia de bandas oligoclonales específicas en LCR) a nivel cerebral.<sup>3</sup>

Por otra parte, la contribución de los procesos autoinmune en la patogenia de la EA, ha estado sustentado, entre otros aspectos, en la detección de anticuerpos humorales reactivos para neuronas colinérgicas en el suero y el LCR de estos enfermos y otros de especificidad no definida.<sup>4-9</sup> Sin embargo, resultados obtenidos por otros grupos consideran que la inmunorreactividad para IgG observada en algunas de estas experiencias resultan de una reactividad cruzada no específica.<sup>10-13</sup> De hecho, consideraciones actuales sobre el análisis básico del LCR en el diagnóstico de EA esporádica, sostienen de que la ausencia de síntesis intratecal en presencia de una función normal de la barrera LCR/sangre es un criterio confirmatorio para el diagnóstico clínico de EA esporádica.<sup>8,14</sup> En este trabajo, evaluamos la respuesta de anticuerpos en pacientes con diferentes tipos de demencia utilizando métodos más recientes, validados para la detección de síntesis intratecal de todas las clases de inmunoglobulinas.

## MATERIAL Y MÉTODO

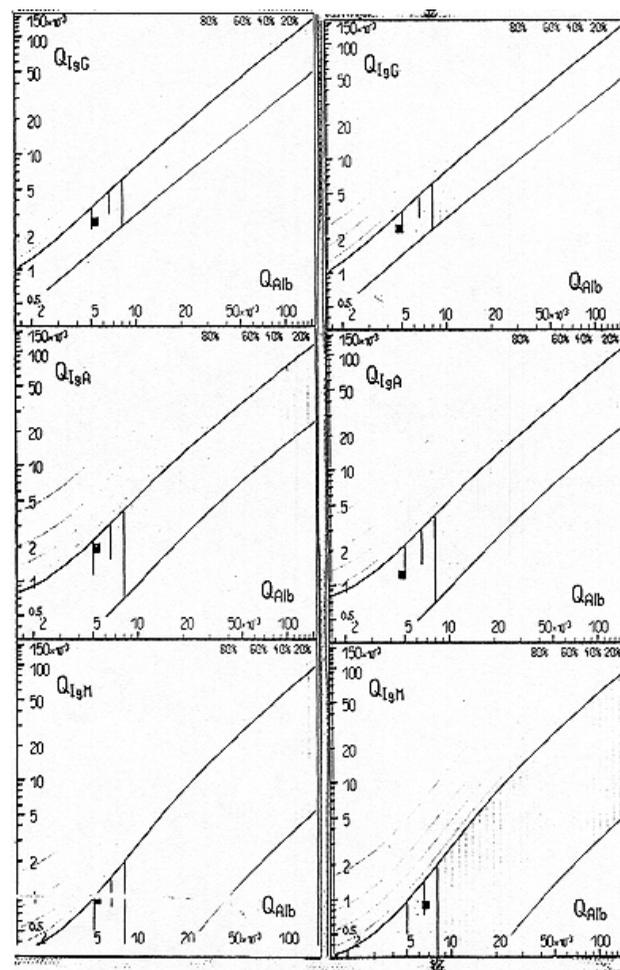
### Pacientes

Fueron evaluados LCR y suero de 15 pacientes con diagnóstico de demencia: ocho con EA (cuatro

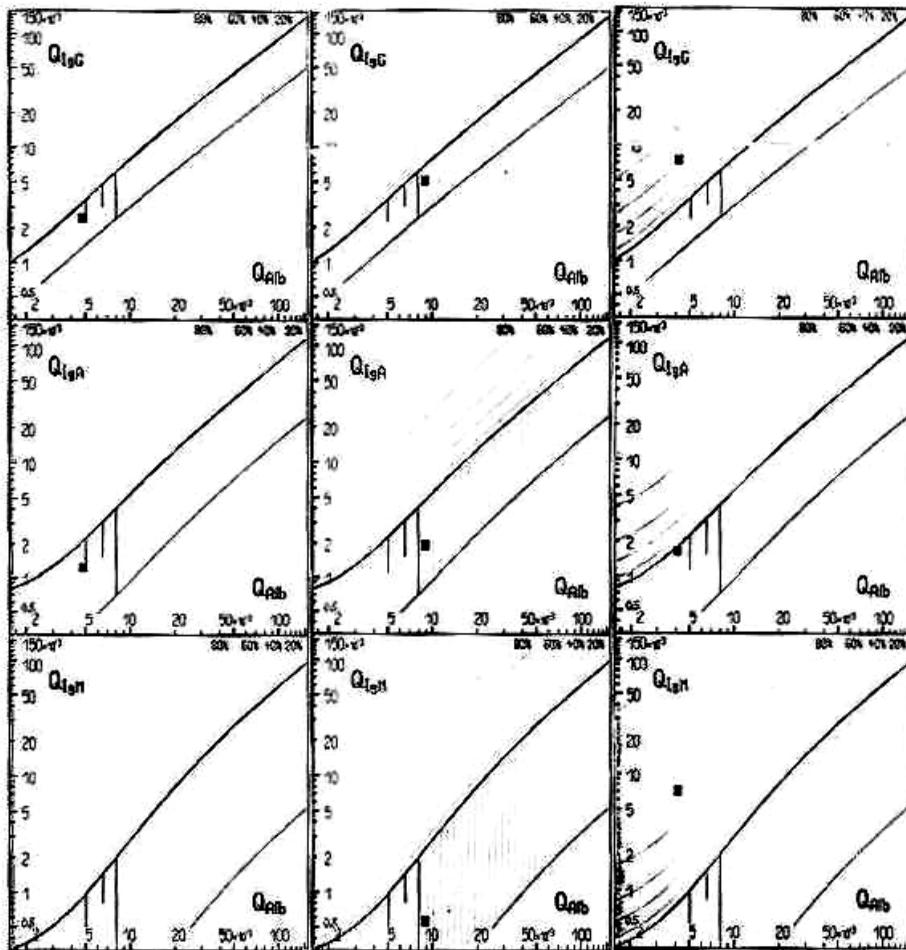
mujeres, 59-70 años de edad y cuatro hombres, 62-71 años de edad), seis con demencia vascular (cinco mujeres, 52-65 años de edad; un hombre 59 años), un paciente con el diagnóstico de demencia secundaria a neurosífilis (47 años) y ocho sujetos controles (cuatro mujeres, 56-61 años de edad; cuatro hombres, 58-67 años de edad), estos últimos sometidos a intervención quirúrgica por enfermedades no neurológicas. Todos los pacientes cumplieron el criterio del DSM II<sup>15</sup> y obtuvieron un puntaje menor de 22 en el examen del estado mínimo mental.<sup>16</sup> Los pacientes con demencia vascular estuvieron por arriba de 4 en la escala de Hachinski. En todos los casos se obtuvo el consentimiento informado para su inclusión en el estudio.

### Criterio diagnóstico

El diagnóstico de EA fue designado como "EA probable" de acuerdo con los criterios internacionalmente aceptados de la NINCDS-ADRDA Work Group.<sup>1</sup> El diagnóstico de demencia vascular



**Figura 1.** Diagrama del cociente de Reiber. Cada punto representa el intercepto de los cocientes de albúmina (QAlb) e IgG (QIgG). De izquierda a derecha se muestra un sujeto control sano y un paciente con EA.



**Figura 2.** Diagrama del cociente de Reiber en pacientes con diferentes tipos de demencia. Cada punto representa el intercepto de los cocientes de albúmina ( $Q_{Alb}$ ) e IgG ( $Q_{IgG}$ ). De izquierda a derecha: 1) Paciente EA: muestra un Reibergrama normal; 2) Paciente demencia vascular: muestra un incremento de la permeabilidad de la barrera ( $Q_{alb} = 12.6 \times 10^{-3}$ ) y 3) paciente demencia/neurosifilis muestra una fracción intratecal de IgG (63%) combinada con una fracción dominante de IgM (90%).

siguió los criterios internacionalmente aceptados de demencia vascular probable,<sup>17</sup> el criterio clínico diagnóstico de demencia asociada a neurosífilis estuvo sustentada en estudios serológicos y del LCR (Serología reactiva 1:128 y VDRL LCR 1:512). Pacientes o controles con historia de trastornos cognitivos o enfermedad orgánica crónica con repercusión sobre el sistema nervioso central o niveles elevados de proteína C reactiva, fueron excluidos del estudio.

### Procedimiento analítico

La estimación cuantitativa de las proteínas incluyó la determinación de la concentración de albúmina, IgG, IgA e IgM en LCR y suero por método inmunoquímico nefelométrico y la detección de bandas oligoclonales en LCR por el método de focalización isoelectrica en agarosa. La síntesis intratecal de IgA, IgM e IgG se calculó por el incremento de la fracción intratecal de inmunoglobulina sintetizada localmente en el SNC según el Reibergrama y/o la detección de bandas oligoclonales restringida al LCR se consideró como indicativo de síntesis intratecal según los criterios recomendados siguiendo los emitidos por el Grupo

de Expertos de Europa.<sup>18-22</sup> Los resultados se expresaron en mg/L.

### RESULTADOS

El diagrama del cociente de Reiber proporciona la formulación más integral para la determinación cuantitativa de las inmunoglobulinas localmente sintetizadas en el SNC.<sup>18</sup> La figura 1 muestra el diagrama del cociente  $Q_{IgG}$  (IgG LCR/Suero) como una función del cociente Albúmina (Albúmina LCR/Suero), representando las funciones sangre/cerebro y sangre/LCR. La evaluación de la función de la barrera LCR/sangre, dependiente de la edad, se representa en la barra vertical, indicando de izquierda a derecha:  $Q_{Alb}$  para los rangos de edad desde cuatro meses a 15 años, hasta 40 años y hasta 60 años, respectivamente.

La línea superior de discriminación (la curva más fuerte) diferencia la fracción IgG derivada del cerebro de la IgG presente en el LCR derivada de la sangre. Las líneas discontinuas señalan los porcentajes (20%, 40%, 60% y 80%) de síntesis intratecal, tomando como referencia el 0% de síntesis de la línea de discriminación. La síntesis intratecal de inmunoglobulinas fue considerada

como el incremento de la fracción intratecal (FI) (FI > 10%).

### Respuesta para las diferentes clases de inmunoglobulinas

Los pacientes con el diagnóstico de EA y demencia vascular no mostraron síntesis intratecal de inmunoglobulinas, sí en el caso de la demencia asociada a neurosífilis. La figura 2 muestra el patrón del Reibergrama obtenido en cada tipo de demencia. Un incremento de la razón Albúmina se observó en los pacientes con demencia tipo vascular (Qalb =  $12.6 \times 10^{-3}$ ) en ausencia de síntesis intratecal. El caso de demencia y neurosífilis mostró una síntesis intratecal de inmunoglobulina para IgG (63%) combinada con una fracción dominante para IgM (90%). También fue detectada en este caso la presencia de bandas oligoclonales de IgG en el LCR. En concordancia con reportes anteriores, este último caso se corresponde con el patrón de comportamiento de la forma parenquimatosa de la enfermedad.<sup>21</sup>

### DISCUSIÓN

La respuesta inmune en el SNC difiere de la respuesta inmune en el compartimento sistémico. Diferencias esenciales consisten en la ausencia de "switch" de clases de inmunoglobulina IgM a una respuesta más específica de IgG en el curso de la enfermedad. El patrón de síntesis de inmunoglobulina depende de la causa, la fisiopatología y localización del proceso patológico, esto último de gran utilidad desde el punto de vista diagnóstico, pues permite asociar el patrón de respuesta a este nivel con la fisiopatología de la enfermedad y no con el curso agudo o crónico del proceso patológico de que se trate.

A partir de los elementos referidos, los patrones de respuesta intratecal, extendido a las tres clases de inmunoglobulinas, ha devenido recientemente como una herramienta adicional para el diagnóstico de enfermedades neurológicas, incluidas las demencias. Así el patrón de respuesta por nosotros observado en este trabajo concuerda con reportes de otros autores.<sup>3,21</sup>

Por otro lado, la participación del sistema inmune en la patogenia de la EA ha estado sustentada en estudios que evidencian la presencia de un proceso inflamatorio crónico activo en el cerebro de estos enfermos.<sup>10,13</sup> Sin embargo, aunque existe un fuerte componente inflamatorio asociado a los cambios neuropatológicos que tienen lugar en EA, éste no parece estar mediado de manera esencial por anticuerpos. Nuestros resultados confirman además el criterio sobre la peculiaridad de la cinética de regulación de la respuesta inmune en el SNC.

La respuesta de anticuerpo aislado observada en algunos pacientes con EA pudiera estar en correspondencia con un proceso autoinmune aberrante, no directamente relacionado con la enfermedad.<sup>23,24</sup> En resumen, podemos considerar que el análisis inmunológico del LCR constituye una vía útil en el diagnóstico de exclusión en el síndrome demencial, complementario al estudio "in vivo" de otros marcadores más específicos detectables en este fluido.

### REFERENCIAS

1. McKhann G, Drachmann D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. *Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINC-ADRDA Work Group under auspices of Department of Health and Human Science. Task Force on Alzheimer's Disease. Neurology 1984; 34: 939-44.*
2. Van Gool WA, Bolhuis PA. *Cerebrospinal fluid markers of Alzheimer's disease. JAGS 1991; 39: 1025-38.*
3. Blennow K, Cowburn R, Wohlund L, Winblad B. *Clinical utility of cerebrospinal fluid markers for sporadic AD. Alzheimer insights. Special Edition ISSN, 1999, p. 1360-8495.*
4. Singh VK, Fudenberg HH. *Detection of brain autoantibodies in the serum of patients with Alzheimer's disease but no Down's syndrome. Immunol Lett 1986; 12: 277-80.*
5. Gaskin F, Kingsley BS, Fus M. *Autoantibodies to neurofibrillary tangles and brain tissue in Alzheimer's disease. J Exp Med 1987; 245-50.*
6. McRae Deguerce A, Booj S, Haglid K, Rosengren L, Karlsson JE, Karlsson L, Wallin A, Svennerholm L, Gottfries CG, Dahlström A. *Antibodies in cerebrospinal fluid in some Alzheimer's disease patients recognize cholinergic neurons in the rat central nervous system. Proc Natl Acad Sci USA 1987; 84: 9214-8.*
7. Foley P, Bradford HF, Docherty M, Fillit H, Luine VN, McEwen B, Bucht G, Winblad B, Hardy J. *Evidence for the presence of antibodies to cholinergic neurons in the serum of patients with Alzheimer's disease. J Neurol 1988; 235: 466-71.*
8. Blennow K, Gottfries CG, Dahlström A. *Antibodies recognizing cholinergic neurons and tyroglobuline are found in the cerebrospinal fluid of a subgroup of patients with Alzheimer's disease. Drug Development Res 1988; 15: 153-63.*
9. Chapman J, Bachar O, Korczyn AD, Wertman E, Michaelson MD. *Antibodies to cholinergic neurons in Alzheimer's disease. J Neurochem 1988; 51: 479-85.*
10. Popovic M, Caballero-Bleda M, Piuellas L, Popovic N. *Importance of immunological and inflammatory processes in the pathogenesis and therapy of Alzheimer's disease. Intern J Neurosci 1998; 95: 203-36.*
11. Eikelenboom P, Stam F. *Immunoglobulins and complement factors in senile plaques. Act Neuropathol (Berl) 1982; 57: 239-42.*
12. Eikelenboom P, Zham SS, Van Gool W, Allsop D. *Inflammatory mechanisms in Alzheimer's disease. Trends in Pharmacol Sci 1994; 15: 447-50.*
13. Fillit H, Laine VN, Reisberg B, Amador R, McEwen B, Zabriskie JE. *Studies of the specificity of antibodies in*

- Alzheimer's disease In: Hutton JT and Kenney AD (Eds). *Senile dementia of the Alzheimer type*. New York. Alan R Liss. *Neurology and Neurobiology*; 1985, p. 307-18.
14. Blennow K, Wallin A, Fredman P, Karlsson I, Gottfries CG, Svennerhdro L. Blood-brain barrier disturbance in patients with Alzheimer's disease is related to vascular factors. *Acta Neurol Scand* 1990; 81: 323-6.
  15. Folstein M, Folstein S, McHugh P. "Mini Mental State". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatry Res* 1987; 12: 189-98.
  16. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. 3rd. ed. revised. Washington, DC. APA, 1987.
  17. Chui HC, Victoroff JI, Marglin D, Jagust W, Shankle R, Katzman R. Criteria for the diagnosis of ischemic vascular dementia proposed by the state of California Alzheimer's disease Diagnostic and Treatment Centers. *Neurology* 1992; 42: 473-80.
  18. Reiber H. External quality assessment in clinical neurochemistry: Survey of analysis for cerebrospinal fluid (CSF) proteins based on CSF/Serum quotients. *Clin Chem* 1995; 41(3): 256-63.
  19. Stites DP. Clinical laboratory methods for detection of antigens & antibodies. In: Stites DP, Stobo JD, Fudenberg HH, Wells JV (Eds.). *Basic & clinical immunology*. Lange; 1994, p. 312-52.
  20. Reiber H, Lange P. Quantification of virus-specific antibodies in cerebrospinal fluid and serum: sensitive and specific detection of antibody synthesis in brain. *Clin Chem* 1998; 37: 1153-60.
  21. Reiber H. Cerebrospinal fluid-physiology, analysis and interpretation of protein patterns for diagnosis of neurological diseases. *Multiple Sclerosis* 1998; 4: 99-107.
  22. Reiber H. Flow rate of cerebrospinal fluid (CSF): a concept common to normal blood-CSF barrier function and to dysfunction in neurological disease. *J Neurol Sci* 1994; 122: 189-203.
  23. Felgenhauer K, Reiber H. The diagnostic significance of antibody specificity indices in multiple sclerosis and herpes virus induced diseases of the nervous system. *Clin Investig* 1992; 70: 28-37.
  24. Robinson MA, Dorta AJ, Lorigados L, Llibre JJ. Immune markers in AD. *Annals of Psychiatry* 1999; 7: 47-56.

