

Temas de revisión

Facultad de Ciencias Médicas «Miguel Enríquez»

Bases moleculares de la Neuroinmunología (I). Barrera sangre-líquido cefalorraquídeo y síntesis intratecal de inmunoglobulinas

Dr. C. Alberto J. Dorta Contreras,¹ Dra. Elena Noris García,² Dra. Raisa Bu-Coifiú Fanego³ y Lic. Bárbara Padilla Docal⁴

RESUMEN

La Neuroinmunología surge como disciplina en las últimas décadas del pasado siglo, a partir del desarrollo de las ciencias matrices. Para comprender las bases moleculares de estas ciencias es necesario conocer los conceptos actuales de *barrera hematoencefálica* y *síntesis intratecal de inmunoglobulinas*. La barrera hematoencefálica es un equilibrio físico-químico de transporte bidireccional restringido, donde las moléculas se difunden de acuerdo con su masa molecular. Existen proteínas que se difunden de la sangre al líquido cefalorraquídeo y otras se sintetizan en éste. Las inmunoglobulinas se difunden hacia el líquido cefalorraquídeo y se sintetizan en él. Para discriminar la síntesis intratecal de éstas se emplean diversas fórmulas, entre las que se encuentran las de Link, Tourtellotte, Schuller y Reiber.

Palabras clave: Neuroinmunología, albúmina, líquido cefalorraquídeo, inmunoglobulinas, barrera hematoencefálica, síntesis intratecal.

La Neuroinmunología como disciplina derivada de sus ciencias matrices, la Neurología y la Inmunología, tiene su inicio en las últimas décadas del siglo XX.

Años atrás se consideraba que el cerebro era un órgano inmunológicamente privilegiado porque, por la limitación de los métodos que se empleaban, no existían evidencias acerca de la participación de los procesos inmunológicos en las enfermedades neurológicas.

Aunque esto ya no se plantea, sí es cierto que muchos componentes de la respuesta inmune en este órgano vital no se encuentran presentes a pesar de los avances logrados.^{1,2}

Para evidenciar lo que sucede en el cerebro a nivel molecular, se ha recurrido al estudio del líquido cefalorraquídeo (LCR) y a través de éste se trata de llegar a un diagnóstico de certeza, junto con las técnicas imaginológicas, las cuales también contribuyen a estos fines.^{3,4}

La mayoría de los estudios sobre la síntesis intratecal de inmunoglobulinas están realizados en adultos y por lo general no se vinculan con las epidemias.⁵⁻⁷ En los artículos de revisión más recientes aún no se aclara lo referido a la síntesis intratecal de inmunoglobulinas en los niños.⁵⁻⁸

Por otra parte también está sobreentendido en las revisiones y textos, que existió un patrón uniforme que engloba a todas las meningoencefalitis virales, aunque se exclúan las herpéticas por considerarlas eventos particulares con su patrón respectivo.⁷⁻¹⁰

Esta revisión actualiza, entre otros elementos, los referidos a las edades pediátricas y del adulto y a las características peculiares de la respuesta intratecal en las meningoencefalitis virales.

BARRERA SANGRE-LCR PARA LAS PROTEÍNAS

Según el modelo de *Felgenhauer*,¹¹ la barrera sangre-LCR es una de las tres barreras que componen la barrera hematoencefálica y, específicamente, la que existe entre la sangre circulante y el espacio del LCR.

El término de barrera se define como un sitio de transporte bidireccional restringido, pero no un sitio de exclusión total. Las estructuras anatómicas esenciales de la barrera hematoencefálica son el endotelio de arteriolas, los capilares y las vénulas. Las uniones estrechas sellan, donde existe, el espacio entre las células endoteliales, sin embargo aún así los constituyentes plasmáticos hidrofílicos más grandes pueden atravesarla en forma de vesículas pinocíticas. La intrincada red de la membrana basal es cruzada por difusión restringida en cualquier dirección y el espacio extracelular puede ser alcanzado por pinocitosis reversa.

La barrera sangre-LCR para proteínas representa un término funcional que incluye todos los procesos que permiten la concentración final proteica en el LCR lumbar, incluyendo la barrera sangre-cerebro, la difusión de proteínas al LCR a lo largo de su flujo y en particular, la velocidad de flujo del LCR.¹²⁻¹⁴

La barrera sangre-cerebro se refiere a la base morfológica para la difusión restringida de proteínas de la sangre al tejido cerebral, determinado en particular por la pared de los capilares cerebrales.

Todas las proteínas de la sangre atraviesan las paredes de los capilares cerebrales por difusión pasiva (difusión molecular) hacia el cerebro, el fluido extracelular y el líquido cefalorraquídeo. De acuerdo con las leyes de la difusión, las moléculas más grandes, como la IgM, se difunden más lentamente en el intercambio y subsecuentemente forman un gradiente de concentración sangre al LCR más amplio (3 000:1) que las moléculas más pequeñas como la IgG (500:1) o la albúmina (200:1).

Una concentración incrementada en sangre de una proteína sérica generalmente resulta en una concentración mayor en LCR, pero el gradiente permanece constante en equilibrio; por tanto, las variaciones en valores en LCR que son resultado directo de la variación individual en las concentraciones séricas pueden ser expresadas apropiadamente como razones LCR/suero (p. ej., para la albúmina con $\text{Qalbúmina} = \text{albúmina LCR}/\text{albúmina suero}$). Estas razones pueden ser entendidas biológicamente, como un gradiente de concentración total o, matemáticamente, como una concentración proteica en LCR adimensional normalizada, que es independiente de las variaciones sanguíneas.

La velocidad de flujo del LCR modula la concentración de moléculas. Por ejemplo, un decrecimiento de la velocidad de flujo en algunas enfermedades neurológicas resulta en el incremento de la concentración de las proteínas séricas en el LCR.

La Qalbúmina es ampliamente aceptada como marcador de la función de la barrera sangre LCR,¹⁵ incluida la velocidad de flujo del LCR. Una concentración elevada de albúmina en LCR es siempre resultado de una disfunción en la barrera sangre-LCR, ya que la albúmina se origina exclusivamente en el hígado y de allí pasa al sistema sanguíneo.

Una velocidad de flujo (Q) reducida puede originarse como consecuencia de:

- una velocidad de producción reducida;
- una restricción del flujo en el espacio subaracnoideo;
- un flujo bloqueado en la reabsorción del LCR hacia la sangre en las vellosidades aracnoideas.

En general, el incremento patológico de proteínas, por ejemplo IgG en LCR, puede ocurrir debido a la disfunción de la barrera sangre-LCR con un notable decrecimiento de la velocidad de flujo del LCR acompañado o no de síntesis intratecal.

En los niños menores de 4 meses se observa un incremento de los valores de razón albúmina (albúmina LCR/albúmina suero) debido a la inmadurez de las vellosidades aracnoideas, lo cual hace que la velocidad de reabsorción del LCR sea menor y por tanto aumente la concentración de proteínas en el LCR.

PRODUCCIÓN INTRATECAL DE INMUNOGLOBULINAS

Para discriminar entre la disfunción de la barrera y la síntesis intratecal, la razón IgG (QIgG) se compara con la razón albúmina.¹⁶⁻¹⁸

Como resultado de la difusión regular de las proteínas séricas hacia el líquido cefalorraquídeo a lo largo de su flujo por el espacio subaracnoideo, la concentración de proteínas derivadas de la sangre se incrementa de forma constante entre el líquido cefalorraquídeo ventricular y el de la zona lumbar.¹² Esto es lo que se conoce como gradiente de concentración rostro-caudal, que para la albúmina es de 1:2,5.

Para confirmar la síntesis intratecal de inmunoglobulinas que se produce en respuesta a diversas enfermedades neurológicas, la comparación de las razones LCR/suero han sido realizadas con un enfoque lineal, como lo hace el índice IgG¹⁶ o por medio de la velocidad de síntesis de IgG de Tourtellotte.¹⁷

Se han descrito cerca de 20 fórmulas para evaluar la síntesis intratecal de inmunoglobulinas. Entre las ecuaciones que se derivan de la fórmula lineal de índice se encuentran además de la fórmula de Link y cols.¹⁶ los índices IgA,¹⁹ IgM,²⁰ IgE²¹ y de cadenas ligeras.²² Luego se reportaron los índices ampliados de Ohman^{23,24} que no siguen una distribución lineal. También está la fórmula de Schuller.²⁵ Existen algunos trabajos que hacen la comparación entre las diversas fórmulas descritas²⁶⁻²⁹ y donde la fórmula de Reiber H. (1980)³⁰ y la de Reiber H. y Felgenhauer K.³¹ son las mejores.

Para uniformar los procedimientos se ha desarrollado, en colaboración con el Instituto Central de Investigación Digital (ICID), un software llamado *Neuroimmunolab*, que entre otras ventajas incluye las 20 fórmulas. Acoplados a los nefelómetros de último modelo aparecen también diversas fórmulas.

La relación entre QIgG y Qalbúmina es no lineal^{18,32,33} y se ha comprobado que la mejor relación numérica o gráfica es la línea de discriminación hiperbólica conocida como reibergrama.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. The Cerebrospinal Fluid. Herndon RM, Brumback RA (editors). Boston: Kluwer Academic Publishers; 1989. pp. 1-306.
2. Zettl UK, Lehmitz R, Mix E. (editors). Klinische liquor diagnostik, Berlin: Walter de Gruyter; 2003. pp. 1-437.
3. Reiber H, Sindic CJM, Thompson EJ. Cerebrospinal fluid-clinical neurochemistry of neurological diseases. Heidelberg: Springer, 2004: 1-356.
4. Csepany T, Bereczki D, Kollar J, Sikuka J, Kiss E, Csiba L. MRI findings in central nervous system lupus erythematosus are associated with immunoserological parameters and hypertension. J Neurol. 2003; 250:1138-54.
5. Reiber H. Proteins in cerebrospinal fluid and blood: barriers, CSF flow rate and source-related dynamics. Restor Neurol Neurosci. 2003;21:79-96.
6. Reiber H, Thompson EJ, Grimsley G, Bernardi G, Adam P, Monteiro de Almeida S, et al. Quality assurance for cerebrospinal fluid protein analysis: international consensus by an Internet-based group discussion. Clin Chem Lab Med. 2003; 41:331-7.

7. Reiber H, Otto M, Trendelenburg C, Wormek A. Reporting cerebrospinal fluid data: knowledge base and interpretation software. *Clin Chem Lab Med.* 2001; 39:324.
8. Reiber H, Peter JB. Cerebrospinal fluid analysis: disease-related data patterns and evaluation programs. *J Neurol Sci.* 2001 ;184:101-22.
9. Sussmuth SD, Reiber H, Tumani H. Tau protein in cerebrospinal fluid (CSF): a blood-CSF barrier related evaluation in patients with various neurological diseases. *Neurosci Lett.* 2001; 300: 95-8.
10. Felgenhauer K. Laboratory diagnosis of neurological diseases. En: Thomas L, editor, *Clinical Laboratory Diagnostics.* Frankfurt/Main: TH Books; 1998. pp. 1308-26.
11. Felgenhauer K. The blood-brain barrier redefined. *J Neurol.* 1986; 233: 193-94.
12. Reiber H. Flow rate of cerebrospinal fluid (CSF): a concept common to normal blood-CSF barrier function and to dysfunction in neurological diseases. *J Neurol Sci.* 1994; 122:189-203.
13. Reiber H. CSF flow Its influence on CSF concentration of brain-derived and blood-derived proteins. In: Teelken A., Korf J. (editors). *Neurochemistry.* New York: Plenum; 1977. pp. 51-72.
14. Reiber H. Dynamics of brain proteins in cerebrospinal fluid. *Clin Chim Acta.* 2001; 310:173-86.
15. Anderson M, Álvarez Cermeño J, Bernardi C, Cogato L, Fredman P, Fredriksen J, *et al.* Cerebrospinal fluid in the diagnosis of multiple sclerosis: A consensus report. *J Neurol Neurosurg Psychiatr.* 1994; 57:897-902.
16. Link H, Tibbling G. Principles of albumin and IgG disorders. Evaluation of IgG synthesis within the central nervous system in multiple sclerosis. *Scand J Clin Lab Invest.* 1977; 37:397-401.
17. Tourtellotte WW. On cerebrospinal fluid immunoglobulin-G (IgG) quotients in multiple sclerosis and other diseases. A review and a new formula to estimate the amount of IgG synthesized per day by the central nervous system. *J Neurol Sci.* 1970; 10:279-304.
18. Ganrot-Norlin K. Relative concentrations of albumin and IgG in cerebrospinal fluid in health and in acute meningitis. *Scand J Infect Dis.* 1978; 10:57 -60.
19. Fryden A, Link H, Norby E. Cerebrospinal fluid and serum in immunoglobulins and antibody titers in mumps meningitis and aseptic meningitis of other etiology. *Infect Immunol.* 1978; 21:852-61.
20. Sindic CJM, Cambiaso CL, Depre A, Laterre EC, Masson PL. The concentration of IgM in the cerebrospinal fluid to neurological patients. *J Neurol Sci.* 1982; 55:339-50.
21. Sindic CJM, Magnusson CG, Laterre EC, Masson PL. IgE in the cerebrospinal fluid. *J Neuroimmunol.* 1984; 6: 319-24.
22. Fagnart OC, Sindic CJM, Laterre C. Free kappa and lambda chain levels in the cerebrospinal fluid of patients with multiple sclerosis and other neurological diseases. *J Neuroimmunol.* 1988; 19:119-32-28.
23. Öhman S, Forsberg P, Nelson N, Vrethem M. An improved formula for the judgment of intrathecally produced IgG in the presence of blood brain barrier damage. *Clin Chim Acta.* 1989; 181:265-72.

24. Öhman S, Ernerudh J, Forsberg P, Von Schenck H, Vrethem M. Improved formulae for the judgment of intrathecally produced IgA and IgM in the presence of blood CSF barrier damage. *Ann Clin Biochem.* 1993; 30:454-62.
25. Schuller E, Sagar HJ. Central nervous system IgG synthesis in multiple sclerosis. Application of a new formula. *Acta Neurol Scand.* 1983; 67:365-77.
26. Souverijn JHM, Serrée HMP, Peet P, Grenzebach Smit W, Bruyn GW, Intrathecal immunoglobulin synthesis. Comparison of various formulae with the golden standard isoelectric focusing. *J Neurol Sci.* 1991; 102:11-6.
27. Öhman S, Ernerudh J, Forsberg P, Henriksson A, Von Shenck H, Vrethem M. Comparison of seven formulae and isoelectrofocusing for determination of intrathecally produced IgG in neurological diseases. *Ann Clin Biochem.* 1992; 29:405-10.
28. Peter JB, Browman RL. Intra-blood-brain-barrier synthesis of IgG: comparison of IgG synthesis formulae in a computer model and in 1629 consecutive specimens. *Neurol.* 1992; 42:510-5.
29. Ohman S. Diagnostic methods for demonstration of intrathecal synthesis of immunoglobulins within the Central Nervous System. Linköping: Linköping University Medical Dissertations No. 426; 1994. pp.1-120.
30. Reiber H. The discrimination between different blood-CSF barrier dysfunction and inflammatory reaction of the CNS by a recent evaluation graph for the protein profile of cerebrospinal fluid. *J Neurol.* 1980; 224:89-99.
31. Reiber H, Felgenhauer K. Protein transfer at the blood-CSF barrier and the quantification of the humoral immune response within the central nervous system. *Clin Chim Acta.* 1987; 163:319-28.
32. Reiber H. Evaluation of blood-cerebrospinal fluid barrier dysfunction in neurological diseases. En: Suckling AJ, Rumsby MG, Bradbury MWB, (editors). *The blood-brain barrier in health and disease.* Chinchester UK: Ellis Horwood; 1986. pp.147-57.
33. Laurell CB. On the origin of major CSF proteins. En: Thompson EJ editor. *Advances in CSF protein research and diagnosis,* Lancaster, UK: MTP Press; 1987. pp. 123-8.

Recibido: 11 de junio de 2005. Aprobado: 26 de julio de 2005.

Dr. C. Alberto J. Dorta Contreras. Laboratorio Central de Líquido Cefalorraquídeo (LABCEL). Apartado 10 049. CP 11000 Ciudad de La Habana.

Correo electrónico: adorta@infomed.sld.cu

¹Licenciado en Bioquímica. Doctor en Ciencias de la Salud. Profesor Auxiliar. Investigador Auxiliar

²Especialista de II Grado en Inmunología. Investigadora Auxiliar.

³Especialista de I Grado en Pediatría. Aspirante a Investigador.

⁴Licenciada en Biología. Aspirante a Investigador.

