

Evidencia de respuesta inmune intratecal poliespecífica en pacientes pediátricos con procesos neuroinflamatorios

Evidence of polyspecific intrathecal immune response in pediatric patients with neuroinflammatory processes

Eneida Barrios Lamoth^{1,2,3*} <https://orcid.org/0000-0002-2774-9930>

Alberto Juan Dorta Contreras^{1,2,3†} <https://orcid.org/0000-0002-8818-4697>

Silvia María Pozo Abreu^{1,2,3} <http://orcid.org/0000-0001-7125-3572>

José Pedro Martínez Larrarte^{1,2,3} <https://orcid.org/0000-0003-1380-2646>

¹Universidad de Ciencias Médicas de La Habana, Facultad de Ciencias Médicas “Miguel Enríquez”, Laboratorio Central de Líquido Cefalorraquídeo. La Habana, Cuba.

²Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. La Habana, Cuba.

³Hospital Docente Clínico Quirúrgico “10 de octubre”. La Habana, Cuba.

* Autor para la correspondencia: eneida@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: La síntesis intratecal de anticuerpos contra algunos virus neurotrópicos como sarampión, rubéola y virus varicela zoster en pacientes con esclerosis múltiple, con una frecuencia muy superior a la esperada, llevó a la introducción de la reacción sarampión-rubéola-varicela. La presencia de anticuerpos específicos detectados en el líquido cefalorraquídeo contra dos o más de estos virus apoyó el diagnóstico no solo de la esclerosis múltiple, sino de otras enfermedades autoinmunes que involucran al sistema nervioso central.



Objetivo: Identificar la presencia de respuesta inmune intratecal poliespecífica en pacientes pediátricos con proceso neuroinflamatorio independiente del agente biológico involucrado.

Presentación de caso: Se estudiaron ocho niños a los cuales, mediante inmunodifusión radial simple y por ensayo inmunoenzimático, se les cuantificaron las concentraciones de inmunoglobulina G y albúmina en suero, y líquido cefalorraquídeo, lo que permitió determinar la síntesis intratecal de inmunoglobulinas. Por métodos inmunoenzimáticos se cuantificaron las concentraciones de IgG específica contra los virus estudiados en suero y líquido cefalorraquídeo, con lo cual se determinó el índice de anticuerpo específico. La reacción sarampión-rubéola-varicela fue positiva en cinco pacientes y los valores medios de este índice se encontraron por encima de 1,5 para citomegalovirus y virus herpes simple.

Conclusiones: Se identificaron repuestas neuroinmune antiviral poliespecífica en pacientes pediátricos con proceso neuroinflamatorio.

Palabras clave: esclerosis múltiple; índice de anticuerpo; reacción MRZ; síntesis intratecal; repuesta poliespecífica.

ABSTRACT

Introduction: The intrathecal synthesis of antibodies against some neurotropic viruses such as measles, rubella and varicella zoster virus in patients with multiple sclerosis, with a frequency much higher than expected, led to the introduction of the measles-rubella-varicella reaction. The presence of specific antibodies detected in cerebrospinal fluid against two or more of these viruses supported the diagnosis not only of multiple sclerosis, but also of other autoimmune diseases involving the central nervous system.

Objective: To identify the presence of polyspecific intrathecal immune response in pediatric patients with neuroinflammatory process independent of the biological agent involved.

Case presentation: Eight children were studied and their serum and cerebrospinal fluid immunoglobulin G and albumin concentrations were quantified by simple radial immunodiffusion and enzyme-linked immunosorbent assay to determine intrathecal immunoglobulin synthesis. The concentrations of specific IgG against the viruses studied in serum and cerebrospinal fluid were



quantified by enzyme-linked immunosorbent assay methods, thus determining the specific antibody index. The measles-rubella-varicella reaction was positive in five patients and the mean values of this index were found to be above 1.5 for cytomegalovirus and herpes simplex virus.

Conclusions: Polyspecific antiviral neuroimmune antiviral responses were identified in pediatric patients with neuroinflammatory process.

Keywords: multiple sclerosis; antibody index; MRZ reaction; intrathecal synthesis; polyspecific response.

Recibido: 01/03/2023

Aceptado: 29/03/2023

Introducción

La observación de síntesis intratecal de anticuerpos (Ac) contra algunos virus neurotrópicos como sarampión (M), rubéola (R) o virus varicela zoster (Z), con una frecuencia en pacientes con esclerosis múltiple muy superior a la esperada, llevó a la introducción de la reacción sarampión-rubéola-varicela zoster (MRZ) por primera vez en 1992 como herramienta diagnóstica.⁽¹⁾

La presencia de Ac específicos detectados en el líquido cefalorraquídeo (LCR) contra dos o más de estos virus, apoyó el diagnóstico de la esclerosis múltiple y permitió establecer el diagnóstico diferencial con otras enfermedades autoinmunes que involucraban al sistema nervioso central (SNC).^(2,3)

En pacientes con diagnóstico de esclerosis múltiple se determinó síntesis intratecal de Ac contra sarampión con una frecuencia superior a 80 %; de 67 % para Ac contra rubéola y de 6 % para Ac contra virus varicela zoster. Una combinación de uno/tres de estos Ac arrojó 96 % de frecuencia. Esto mostró que la presencia combinada de índice de anticuerpo específico (IA) aumentado contra sarampión, rubéola o varicela zoster se puede encontrar hasta en el 94 % de los casos de esclerosis múltiple, en concordancia con la cantidad total de inmunoglobulina G (IgG) intratecal.⁽⁴⁾



Las enfermedades desmielinizantes inflamatorias adquiridas del SNC en los niños abarcan un heterogéneo grupo de enfermedades con curso monofásico o crónico recidivante; entre ellas, encefalomiелitis aguda diseminada, neuritis óptica aislada, miелitis transversa, esclerosis múltiple y neuromiелitis óptica.⁽⁵⁾

Los aspectos clínicos y neurorradiológicos de los niños con inflamación adquirida por estas enfermedades resultan bien establecidos; comparten muchas características con sus homólogos adultos, pero difieren en aspectos cardinales y, más importante, puede ser difícil establecer un diagnóstico preciso en la etapa inicial de presentación.⁽⁵⁾

De hecho, se registra que aproximadamente entre el 2-10 % de todos los pacientes con esclerosis múltiple presentan el primer ataque clínico antes de los 18 años. La incidencia de esclerosis múltiple de inicio pediátrico se estimaba en 0,13 x 100 000 niños por año en Francia; 0,18, en Canadá; 0,66, en Holanda; 0,3, en Alemania; y 0,51, en EE. UU.⁽⁶⁾

El objetivo del presente trabajo fue identificar la presencia de respuesta inmune intratecal poliespecífica en pacientes pediátricos con proceso neuroinflamatorio independiente del agente biológico involucrado.

Presentación de casos

Se estudiaron ocho pacientes atendidos en diferentes hospitales pediátricos de la provincia de La Habana en el período comprendido entre diciembre de 2015 y abril de 2016.

Se obtuvieron muestras de suero y de LCR. Las muestras de suero se consiguieron por venopunción y las de LCR por punción lumbar, realizadas en los centros de atención hospitalaria, por indicación del médico de asistencia, previo consentimiento informado de sus tutores legales. Una parte de ambas muestras se envió al Laboratorio Central de Líquido Cefalorraquídeo para estudios neuroinmunológicos especiales.

Ambas muestras se tomaron simultáneamente o con menos de 6 h de diferencia entre ellas. Se almacenaron en alícuotas de 500 μ l a -80 °C según protocolo del centro.



Se incluyeron pacientes menores de 18 años con proceso neuroinflamatorio, con síntesis intratecal de IgG según el reibergrama, independiente del agente biológico involucrado y con $IA \leq 1,5$ para virus varicela zoster, según estudio previo epidemiológico, más amplio, realizado en 85 pacientes pediátricos (no mostrados en este trabajo) y con muestras que tenían volumen suficiente para realizar las determinaciones. Se excluyeron las muestras de pacientes menores de un año, suero hemolítico, LCR traumático o xantocrómico.

Métodos de determinación

Las concentraciones de albúmina e IgG en suero y LCR se cuantificaron por el método de inmunodifusión radial simple en placas NOR y LC-Partigen® de la firma Siemens (Marburg, Alemania); y las concentraciones de Ac específicos de clase IgG contra sarampión, rubéola, citomegalovirus y virus herpes simple 1, en suero y LCR, mediante juegos de reactivos comerciales de ensayos inmunoenzimáticos (ENZYGNOST) de la firma Siemens (Marburg, Alemania).

Determinación de síntesis intratecal de IgG

Para la obtención de estos resultados se introdujeron los datos de concentración de albúmina e IgG en suero y LCR obtenidos por los métodos antes descritos en el *software* LCR laboratorio versión 3.8.1.⁽⁷⁾

Cálculo del índice de anticuerpos específicos

Cuando existe síntesis intratecal de inmunoglobulinas, el IA permite identificar sus especificidades, mediante la relación entre la presencia de Ac específicos contra determinado agente biológico en el LCR y el suero (Q esp), y la razón LCR/suero de IgG total.⁽⁸⁾

En este trabajo se empleó el valor de Q límite (donde Q lim es el valor superior límite entre la proporción de IgG sintetizada en el LCR y la proveniente del suero) en lugar del valor de Q IgG, porque la muestra se tomó de forma intencional en los pacientes con síntesis intratecal de IgG.

Si no se empleaba el Q límite, se podían obtener falsos negativos porque el denominador de la fórmula del IA sería elevado y el resultado resultaría menor que el esperado. Con este ajuste en el cálculo del IA se obtuvieron los valores apropiados desde el punto de vista biológico.

Los valores de anticuerpos antirubéola, antisarampión, anticitomegalovirus y antivírus herpes simple, obtenidos por los métodos inmunoenzimáticos antes descritos, se expresaron en densidad óptica y se equipararon a unidades (U). No se realizó la conversión a título u otra expresión porque se trabajó con las razones de Reiber LCR/suero, que se presentan de forma adimensional.⁽²⁾

Se realizó test de D' Agostino-Pearson para conocer si las variables en estudio seguían una distribución normal. Se hizo la estadística descriptiva del IA. Se calculó la media aritmética de los valores de IA de los cinco virus estudiados con intervalo de confianza de 95 %. Se aplicó análisis de varianza para evaluar si existían diferencias o no entre los valores medios del IA con un nivel de significación de 5 %. Se utilizó el programa MEDCALC versión 13. 1. Se utilizó el programa *Graph Pad Prisma* versión 5.0.

Se guardó confidencialidad de los datos obtenidos según las normas éticas del Laboratorio Central de Líquido Cefalorraquídeo.

Todos los pacientes mostraron síntesis intratecal de IgG, por lo se puede expresar que tuvieron un proceso neuroinflamatorio, no asociado, en ninguno de los casos, con disfunción de la barrera sangre-LCR, a partir de los valores de la Q Alb en relación con la edad (tabla 1).

Tabla 1 - Pacientes estudiados con síntesis intratecal de IgG sin disfunción de barrera sangre-LCR

Casos	Edad (años)	Q Alb *10 ⁻³	Q IgG*10 ⁻³	Sín. intratec. ^A de IgG (%)
1	7	1,83	1,48	22,50
2	10	0,54	1,09	49,10
3	5	0,56	1,06	39,80
4	7	0,90	2,57	71,70
5	15	0,02	7,37	92,20
6	7	0,02	45,37	98,70
7	17	0,02	2,00	71,10
8	17	0,01	40,00	98,80

Leyenda: Q Alb: cociente de concentración de albúmina en LCR/suero, cuyo valor normal es de hasta 5×10^{-3} ;

Q IgG: cociente de concentración de IgG en LCR/suero; ^ASíntesis intratecal.



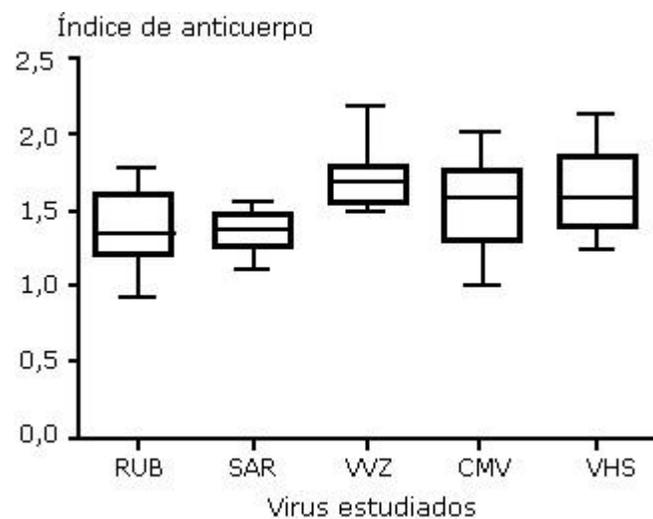
De los ocho niños estudiados, el 62,5 % presentó una reacción MRZ positiva para dos virus con las siguientes combinaciones: R + Z en tres pacientes, M + Z en dos pacientes (tabla 2).

Tabla 2 - Resultados de la reacción sarampión-rubéola-varicela zoster

Casos	Índice de anticuerpos			Reacción MRZ
	M	R	Z	
1	1,43	1,76	1,75	+
2	1,55	1,29	1,52	+
3	1,1	1,15	1,5	-
4	1,35	0,91	1,58	-
5	1,35	1,28	1,59	-
6	1,5	1,4	1,82	+
7	1,23	1,61	1,79	+
8	1,41	1,6	2,17	+

Leyenda: M: sarampión; R: rubéola; Z: varicela-zoster; (+): valor de IA mayor o igual que 1,5 para dos o más virus.

A continuación, se muestran los valores medios del IA específico para los cinco virus estudiados (fig.).



Leyenda: RUB: rubéola; SAR: sarampión; VVZ: virus varicela zoster; CMV: citomegalovirus; VHS: virus herpes simple.

Fig. - Respuesta neuroinmune poliespecífica evaluada a través del IA específico.

Se aplicó análisis de varianza para los grupos; no se obtuvieron diferencias significativas ($p > 0,05$). El valor medio de IA para CMV y VHS se encontraba por encima de 1,5, lo que demostró la presencia de una respuesta inmune poliespecífica en SNC, en coincidencia con los resultados de la reacción MRZ.

Discusión

Resulta de interés en estudios neuroinmunológicos detectar pacientes con procesos neuroinflamatorios; entre ellos, la presencia de niños que pudieran cursar o en un futuro debutar con una enfermedad autoinmune que afecte el SNC.

Estos estudios neuroinmunológicos demuestran su validez en la evaluación de forma crítica de vacunaciones previas, por ejemplo, con la vacuna triple antiviral (rubéola, sarampión y parotiditis), y permiten detectar posibles casos de inmunodeficiencia que pudieran pasar sin ser eficientemente estudiados.^(9,10)

En los procesos neuroinflamatorios, por infección viral aguda del SNC, los valores medios de IA específico para el virus involucrado alcanzan niveles de hasta 20 y 60 veces superiores, en comparación con los niveles alcanzados en una respuesta poliespecífica a estos mismos virus.⁽¹¹⁾

Esto quiere decir que en las respuestas inmunes poliespecíficas que se producen en el SNC no se manifiesta presencia de un antígeno determinado de estos virus, sino que se produce una activación de células plasmáticas productoras de anticuerpos específicos para dichos virus.^(11,12)

Generalmente, estos clones de memoria que se activan de forma inmediata luego resultan neutralizados por los mecanismos conocidos de apoptosis a fin de que solo prime el clon específico que produce anticuerpos contra el agente biológico actual que afecta el SNC. Sin embargo, esta respuesta inicial poliespecífica permanece más tiempo a través de estos clones iniciales activados, que circulan en el LCR por un mecanismo o mecanismos no totalmente esclarecidos hasta el momento. Esto permite la utilización del IA para conocer la especificidad de las inmunoglobulinas sintetizadas intratecalmente.^(12,13)



Además de esta respuesta de Ac poliespecífica (reacción MRZ presente hasta en 94 % de pacientes con diagnóstico de esclerosis múltiple), este grupo también se caracteriza por escasos trastornos de la barrera sangre-LCR, presentes en menos de 1 % de los casos con esclerosis múltiple (el cociente de concentración de albúmina en LCR/suero, $QA_{lb} > 12 \times 10^{-3}$), y una frecuencia baja de conteos celulares aumentadas (> 35 cél/L solo en 3 % de los casos de esclerosis múltiple) en estos casos la reacción inmune no puede cuestionarse; sin embargo, la causa es desconocida.⁽¹²⁾

En este estudio los valores de IA específico de las muestras positivas no exhibieron valores superiores a 2,5 y se encontraron respuesta poliespecífica a por lo menos dos de los tres virus que integran la reacción MRZ, no asociado en ninguno de los casos estudiados a disfunción de la barrera sangre-LCR. Esto hace pensar en una posible enfermedad autoinmune que involucre al SNC.

En un estudio realizado por *Reiber* y otros,⁽¹⁴⁾ en el que se comparaban diferentes parámetros de la respuesta inmune en el SNC de pacientes con esclerosis múltiple, tanto de edades pediátricas como adultos, donde se incluía la reacción MRZ, se registraba la positividad de esta reacción en niños con una frecuencia que puede alcanzar hasta el 74 %. Esto es un poco menor que la encontrada para adultos; sin embargo, los autores concluían que las diferencias entre ambos grupos se presentaban en el orden cuantitativo, pero no cualitativo.

La reacción MRZ resulta más específica, aunque menos sensible, que la determinación de bandas oligoclonales en el LCR; incluso, en pacientes pediátricos, permite su utilización para diagnóstico de enfermedades inflamatorias crónicas del SNC, aun cuando desde el punto de vista clínico se encuentren en fase monosintomática.^(4,15)

En estudio realizado en Cuba por *Robinson-Agramonte* y otros⁽¹⁶⁾ en 23 pacientes adultos con diagnóstico de esclerosis múltiple, se demostró que la respuesta poliespecífica a virus neurotróficos (reacción MRZ) resultaba positiva en el 100 % de los casos estudiados.

La revisión de los valores de IA específico para VHS de los pacientes, a los cuales se les realizó la reacción MRZ, indicaba que también coincidían con los valores positivos para este virus. Este resultado concuerda con lo reportado en la literatura, pues en la respuesta poliespecífica a virus neurotróficos de pacientes con esclerosis múltiple el VHS ocupa el cuarto lugar en frecuencia.⁽²⁾

En el caso de IA específico para CMV, en la literatura revisada no se encontraron estudios que relacionaran la respuesta humoral en el SNC a este patógeno con enfermedades autoinmunes como la esclerosis múltiple. Sin embargo, y teniendo en cuenta lo escaso de la muestra, los valores medios del IA para este virus se encontraban por encima de 1,5. Por lo que, en estudios posteriores, con una muestra mayor de pacientes, con diagnóstico de esclerosis múltiple, se podría incluir el IA contra CMV para poder definir si se trata de las especificidades de anticuerpo asociadas a respuesta poliespecífica en el cerebro durante una afección de causa autoinmune.

También este tipo de respuesta poliespecífica depende de las exposiciones previas de la población frente a estos virus.

Por ejemplo, en su momento, resultó muy convincente, para el caso particular de la reacción MRZ en el contexto cubano, que no se encontraban pacientes con esclerosis múltiples con IA elevado para la rubéola y se comprobaba que su respuesta respondía a que en los años 80 del pasado siglo XX Cuba no había iniciado la vacunación triple viral, sino que se vacunaban a las jóvenes y adolescentes solamente contra la rubéola para evitar la afección congénita causada por este virus; por tanto, los pacientes masculinos con esclerosis múltiple no poseían anticuerpos contra este patógeno.^(16,17)

Esta experiencia indica que, a falta de positividad de la reacción MRZ de un paciente con sospecha clínica de enfermedad autoinmune del SNC, se puede estudiar la respuesta frente a los herpes virus como alternativa diagnóstica.

El valor de la reacción MRZ en pacientes con diagnóstico de esclerosis múltiple no se cuestiona, aunque todavía queda por esclarecer el o los mecanismos que llevan a este proceder peculiar de la respuesta inmune en el SNC.

Esta reacción se debe tener en cuenta como biomarcador de LCR en pacientes con esclerosis múltiple, dada su alta especificidad.⁽¹⁸⁾ Sin embargo, también pudiera ser posible su utilización en pacientes pediátricos con procesos neuroinflamatorios, aun cuando no exista una sintomatología clínica clara que lleve a sospechar esclerosis múltiple.

Se concluye que se identificó respuesta neuroinmune antiviral poliespecífica en pacientes pediátricos con proceso neuroinflamatorio.



Referencias bibliográficas

1. Hottenrott T, Dersch R, Berger B, Rauer S, Huzly D, Stich O. The MRZ reaction in primary progressive multiple sclerosis. *Fluids Barriers CNS*. 2017;14(2). DOI: <https://doi.org/10.1186/s12987-016-0049-7>
 2. Valdés-Lanza L, Cardoso-González TM. Índice de anticuerpos en estudios neuroepidemiológicos en discusión. *Rev Cubana Investigac Bioméd*. 2019 [acceso 20/03/2020];38(4). Disponible en: <https://revibiomedica.sld.cu/index.php/ibi/article/view/399/498>
 3. Reiber H, Jacobi C, Ungefehr S. The intrathecal polyspecific and oligoclonal immune response in multiple sclerosis. *MultSclerosis*.1998;4:111-7. Disponible en: DOI: <https://doi.org/10.1177/135245859800400304>
 4. Barrios-Lamoth E, Dorta-Contreras AJ, Martínez-Larrarte JP, Lastre-González M. Síntesis intratecal de IgG anti-herpes virus como evidencia neuroinmunológica en pacientes pediátricos. *Vaccimonitor*. 2019 [acceso 20/03/2020];28(3):91-6. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/vac/v28n3/1025-0298-vac-28-03-91.pdf>
 5. Chitnis T. Pediatric central nervous system demyelinating diseases. *CONTINUUM: Lifelong Learning Neurol*. 2019;25(3):793-814. DOI: <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000730>
 6. Jeong A, Oleske DM, Holman J. Epidemiology of pediatric-onset multiple sclerosis: a systematic review of the literature. *J child neurol*. 2019;34(12):705-12. DOI: <https://doi.org/10.1177/0883073819845827>
 7. Albaum W. CFS-App; CSF Research tool/ Reibergrams; FLC-K Statistics and Graphic program; 2020. Base de datos en Internet. Software + Consulting, Inc.; c2020 [acceso 16/04/2021]. Disponible en: <http://www.albaum.it/>
 8. Dorta-Contreras AJ, Barrios-Lamoth E. Antibody Index in neuroimmunological epidemiological studies. *Rev Cubana Invest Bioméd*. 2019 [acceso 20/03/2020];38(1):e143. Disponible en: <https://revibiomedica.sld.cu/index.php/ibi/article/view/143/334>
-



9. Castillo-González W, González-Losada C, Iglesias-González IM, Dorta-Contreras AJ. Pesquisa inmuno-epidemiológica en niños con meningoencefalitis vírica vacunados contra la parotiditis, rubeola y sarampión. *Vaccimonitor*. 2019 [acceso 20/03/2020];28(1):19-28. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/vac/v28n1/1025-0298-vac-28-01-19.pdf>
10. Cruz Quevedo M, Castillo González W, Dorta Contreras AJ. IgG anti-Toxoplasma gondii antibody index as a measure of the naturally-acquired immune intrathecal response in a neuroepidemiological study. *Rev Cubana Invest Bioméd*. 2019 [acceso 20/03/2020];38(3):e237 Disponible en: <https://revibiomedica.sld.cu/index.php/ibi/article/download/237/380>
11. Reiber H. Polyspecific antibodies without persisting antigen in multiple sclerosis, neurolupus and Guillain-Barré syndrome: immune network connectivity in chronic diseases. *Arq Neuropsiquiatr*. 2017;75(8):580-8. DOI: <https://doi.org/10.1590/0004-282X20170081>
12. Castillo González W, Cruz Quevedo M, Rodríguez Pérez JA, Barrios Lamoth E, González Losada C, Dorta Contreras AJ. Enfoque neuroinmunológico para la evaluación de la vacuna triple vírica contra el sarampión, la parotiditis y la rubéola. *Rev Cubana Investigac Bioméd*. 2019 [acceso 20/03/2020];38(3):e240 Disponible en: <https://revibiomedica.sld.cu/index.php/ibi/article/download/240/384>
13. Bernasconi NL, Traggiai E, Lanzavecchia A. Maintenance of Serological Memory by Polyclonal Activation of Human Memory B Cells. *Science*. 2002;298:2199-201. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.10760>
14. Reiber H, Teut M, Pohl D, Rostasy KM, Hanefeld F. Paediatric and adult multiple sclerosis: age-related differences and time course of the neuroimmunological response in cerebrospinal fluid. *Mult Sclerosis*. 2009;15(12):1466-80. DOI: <https://doi.org/10.1177/1352458509348418>
15. Schwenkenbecher P, Skripuletz T, Lange P, Dürr M, Konen FF, Möhn N, *et al*. Intrathecal Antibody Production Against Epstein-Barr, Herpes Simplex, and Other Neurotropic Viruses in Autoimmune Encephalitis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2021;8:(6):e1062. DOI: <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000001062>
16. Robinson-Agramonte M, Reiber H, Cabrera-Gomez JA, Galvizu R. Intrathecal polyspecific immune response to neurotropic viruses in multiple sclerosis: a comparative report from Cuban



patients. *Acta Neurol Scand.* 2007;115(5):312-8. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.2006.00755.x>

17. Robinson-Agramonte M, Reiber H, Dorta-Contreras AJ, Hernández-Díaz E. Respuesta inmune intratecal oligoclonal y poliespecífica en la esclerosis múltiple. *Rev Neurol.* 2001;33:809-11.

18. Feki S, Gargouri S, Mejdoub S, Dammak M, Hachicha H, Hadji O, *et al.* The intrathecal polyspecific antiviral immune response (MRZ reaction): A potential cerebrospinal fluid marker for multiple sclerosis diagnosis. *J Neuroimmunol.* 2018;321:66-71. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2018.05.015>

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.