

CIENCIAS BÁSICAS BIOMÉDICAS

Empleo del Reibergrama en manifestaciones neurológicas del dengue**The use of Reibergram in neurological manifestations of dengue**

Alexander Ariel Padrón-González^I, Cristóbal González-Losada^{II}, Alberto Juan Dorta-Contreras^{III}

^IDoctor en Medicina. Residente en Inmunología. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Facultad de Ciencias Médicas "Dr. Miguel Enríquez". Laboratorio Central de Líquido Cefalorraquídeo (LABCEL). La Habana. Cuba. paxander@infomed.sld.cu

^{II}Alumno de 4to. Año de Medicina. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Facultad de Ciencias Médicas "Dr. Miguel Enríquez". La Habana. Cuba. chriss.losada@gmail.com

^{III}Doctor en Ciencias de la Salud. Licenciado en Bioquímica. Profesor e Investigador Titular de la Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Facultad de Ciencias Médicas "Dr. Miguel Enríquez", Laboratorio Central de Líquido Cefalorraquídeo (LABCEL). La Habana. Cuba. adorta@infomed.sld.cu

Cómo citar este artículo:

Padrón-González AA, González-Losada C, Dorta Contreras A. Empleo del Reibergrama en manifestaciones neurológicas del dengue. Rev haban cienc méd [Internet]. 2017. [Consultado:]; 16(5): [711-719] Disponible en: <http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/2004>

Recibido: 12 de abril de 2017.
Aprobado: 27 de septiembre de 2017.

RESUMEN

Introducción: Las manifestaciones neurológicas asociadas al virus del dengue están siendo más frecuentemente reportadas.

Objetivo: Identificar la respuesta neuroinmunológica, evaluada por Reibergrama, en pacientes con manifestaciones neurológicas por virus del dengue.

Material y métodos: Se cuantificaron en suero y líquido cefalorraquídeo los niveles de inmunoglobulinas mayores y albúmina en seis pacientes adultos con manifestaciones neurológicas por dengue. Con los valores de concentración en suero y líquido cefalorraquídeo de estos analitos se les calculó la función Q. Se

introdujeron los valores de Q inmunoglobulina vs Q albúmina en los Reibergrama específicos para cada inmunoglobulina. Se tomó la albúmina como marcador del estado de la barrera Sangre/ Líquido Cefalorraquídeo.

Resultados: El Reibergrama permitió establecer la ocurrencia de síntesis intratecal de inmunoglobulinas mayores (patrón de tres clases), tanto en las manifestaciones neurológicas postinfecciosas como parainfecciosas, menos en un paciente que desarrolló Síndrome de Guillain Barré. Permitted además, comprobar el estado de la barrera sangre/líquido cefalorraquídeo en cada paciente.

Conclusiones: El empleo del Reibergrama resulta importante en la evaluación de la respuesta inmune en pacientes con manifestaciones neurológicas por virus del dengue.

ABSTRACT

Introduction: Neurological manifestations associated to dengue virus are being reported more frequently.

Objective: To identify the neuroimmune response evaluated by Reibergram in patients with neurological manifestations because of dengue virus.

Material and methods: The highest levels of immunoglobulin and albumin were quantified in serum and the cerebrospinal fluid in six adult patients with neurological manifestations of dengue. Q function was calculated with the concentration values in serum and cerebrospinal fluid of these analytes. Values of immunoglobulin Q vs Q albumin were introduced in the specific Reibergrams for each immunoglobulin. Albumin was used as a marker for the evaluation of Blood-Cerebrospinal Fluid

INTRODUCCIÓN

El Reibergrama o diagrama de las razones de Reiber ha sido empleado exitosamente en el diagnóstico de numerosas entidades neurológicas de origen infeccioso y autoinmune.¹⁻³ Además también ha sido útil como herramienta auxiliar en el estudio de epidemias de meningoencefalitis infecciosas.⁴

El Reibergrama se basa en la relación hiperbólica entre la razón albúmina (Qalb) y las razones de inmunoglobulinas (Qlg). La línea hiperbólica que aparece en la gráfica con una línea más acentuada señala el límite entre la fracción de

Palabras claves: Complicaciones neurológicas, dengue, Reibergrama, Síndrome de Guillain Barré, encefalomiелitis diseminada aguda, encefalitis.

barrier.

Results: Reibergram allowed to establish the incidence of intrathecal synthesis of higher immunoglobulins (three types of patterns) in both the postinfectious and parainfectious neurological manifestations, except a patient who developed Guillain-Barre Syndrome. It also allowed to evaluate the blood-cerebrospinal fluid barrier in each patient.

Conclusions: The use of Reibergram is important in the assessment of the immune response in patients with neurological manifestations of dengue virus.

Keywords: neurological complications, dengue, Reibergram, Guillain-Barre Syndrome, acute disseminated encephalomyelitis, encephalitis.

inmunoglobulinas derivada de la sangre y la fracción sintetizada en el sistema nervioso central. Si el punto resultante de colocar los valores de Qlg y Qalb en la gráfica, se sitúa por encima de la curva que marca el límite explicado anteriormente, existe síntesis intratecal de IgA, IgM o IgG, según el caso. Las líneas de puntos son líneas percentiles que indican las diferentes fracciones intratecales porcentuales (FI) que señalan el porcentaje de inmunoglobulina sintetizada localmente.¹⁻⁴

Para facilitar una evaluación rápida de la situación de la barrera sangre/líquido

cefalorraquídeo (LCR) para los principales grupos etáreos, se han destacado tres líneas verticales en negrita; la primera barra vertical (Qalb= 5) indica el límite superior normal hasta los 15 años; la segunda (Qalb= 6,5) hasta los 40 años y la tercera (Qalb= 8) hasta los 60 años. Valores superiores a estos, de acuerdo con la edad, indican una disfunción de la barrera sangre/LCR.¹⁻⁴

Sin embargo, el Reibergrama no había sido aplicado en enfermedades neurológicas con una relación directa con el virus del dengue porque hasta hace relativamente poco tiempo en Cuba no se habían reportado complicaciones neurológicas⁵ por este virus. Sin embargo, sí ha habido casos con estas complicaciones neurológicas por dengue en Brasil.⁶

La ausencia de complicaciones neurológicas en el paciente cubano con dengue pudiera estar en relación con la aparición secuencial de los serotipos en Cuba. En este caso, los diferentes serotipos no circularon de forma simultánea sino que fueron apareciendo uno tras otro. En la actualidad, en Cuba circulan los 4 serotipos de forma simultánea, lo que podría explicar el porqué del aumento de las manifestaciones clínicas anteriormente consideradas atípicas asociadas al virus del dengue en el Archipiélago Cubano.^{5,7}

OBJETIVO

Partiendo del punto que las manifestaciones neurológicas por virus del dengue podrían generar dudas a la hora del diagnóstico proponemos como objetivo de esta investigación

En Brasil, Puccioni-Sohler ha utilizado este método para caracterizar el estado de la barrera sangre/LCR y la síntesis total de IgG en pacientes brasileños con procesos neuroinflamatorios asociados con las manifestaciones neurológicas por el virus del dengue como la encefalitis, mielitis y meningitis.⁸⁻⁹

El conocimiento del proceso neuroinflamatorio asociado al virus del dengue resulta de importancia para el manejo de los pacientes con manifestaciones neurológicas cada vez más frecuentes en nuestro medio. Es esencial para el mejor tratamiento y evolución de estos pacientes determinar si existe síntesis intratecal de inmunoglobulinas, elemento clave para el diagnóstico de la neuroinflamación y además conocer el funcionamiento de la barrera sangre/LCR para comprobar el Síndrome de Guillain Barré.

En Cuba, se ha empleado el Reibergrama no solo en investigaciones básicas, sino también en labor asistencial como método de diagnóstico auxiliar de alteraciones del sistema nervioso central.¹⁰⁻¹¹ Como parte de un proyecto nacional de arbovirosis, LABCEL se encuentra estudiando las manifestaciones neurológicas asociadas a estos arbovirus y particularmente al dengue.^{5,12}

identificar la respuesta neuroinmunológica, evaluada por Reibergrama, en pacientes con manifestaciones neurológicas por virus del dengue.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo exploratorio. Las muestras fueron tomadas de la seroraquioteca del LABCEL. Se trabajó con una muestra intencional de seis casos confirmados con virus del dengue que desarrollaron complicaciones neurológicas post y parainfecciosas. Las muestras fueron tomadas una vez desarrolladas las manifestaciones neurológicas como parte del protocolo de estudio de la sangre y LCR de rutina y análisis especiales.

Se revisaron las historias clínicas de los pacientes y se recogió la información clínica utilizada en este estudio.

Se estudiaron las siguientes variables:

- Concentración de IgG, IgA, IgM, y Albúmina en suero respectivamente (IgG, IgA, IgM, Alb en suero, g/L).
- Concentración de IgG, IgA, IgM, y Albúmina en el LCR respectivamente (IgG, IgA, IgM, Alb en LCR, mg/L).
- Cociente de IgG, IgA, IgM, Albúmina en LCR/suero respectivamente (Q IgG, Q IgA, Q IgM, Q Alb, adimensionales).

Todas las muestras fueron tomadas siguiendo los principios éticos aprobados para estos casos en los centros de salud donde se encontraban

ingresados los pacientes, empleando consentimientos informados.

Los valores de concentración de las proteínas IgG, IgM, IgA y albúmina analizadas fueron introducidos en los reibergramas respectivos, los cuales ofrecen una representación gráfica de los valores de síntesis de cada una de las proteínas estudiadas. Todos los puntos que cayeron por encima de la línea más gruesa se consideraron con síntesis intratecal.¹

La curva hiperbólica superior más acentuada representó la línea de discriminación entre las proteínas derivadas del cerebro y las proteínas derivadas de la sangre. Los valores por encima de esta línea indicaron síntesis intratecal. Las líneas discontinuas indicaron la magnitud de la fracción sintetizada intratecalmente, con 20, 40, 60 y 80% de la concentración total de la proteína medida en el LCR y se calculó a partir de $Q \text{ límite} = 0\%$.¹

Los rangos de referencia para las razones (Q) LCR/suero del Reibergrama se apoyaron en la línea discriminatoria superior (Q límite) dibujada más fuerte en la *figura*, y el borde inferior (Q bajo). El Reibergrama usa escala logarítmica que cubren los rangos más frecuentes para las proteínas, siendo para la QAlb desde 1,5 a 150×10^{-3} .¹

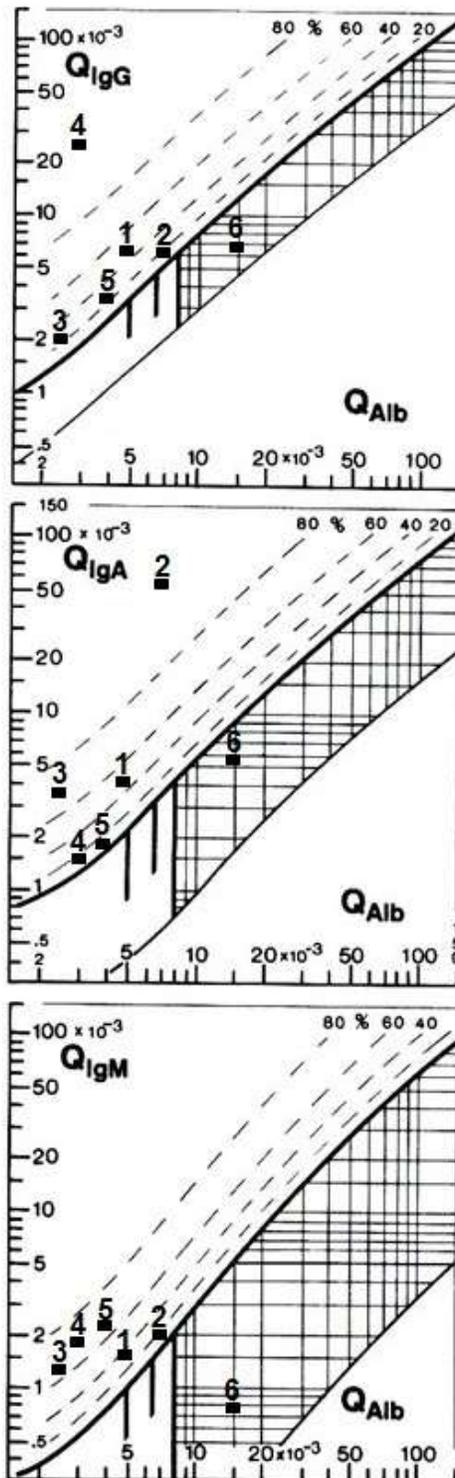


Figura. Reibergram a de las clases mayores de inmunoglobulinas en los pacientes con manifestaciones neurológicas asociadas a dengue

Leyenda: Q_{Alb} : Cociente Albúmina en Líquido Cefalorraquídeo/suero.
 Q_{IgG} : Cociente IgG en Líquido Cefalorraquídeo/suero.
 Q_{IgA} : Cociente IgA en Líquido Cefalorraquídeo/suero.
 Q_{IgM} : Cociente IgM en Líquido Cefalorraquídeo/suero.

Se cuantificó IgA, IgG, IgM y albúmina por la técnica de inmunodifusión radial simple. Se utilizaron placas NOR® y LC Partigen®, respectivamente (Siemens, Marburg).

La razón de albúmina (Qalb= albúmina en el

LCR/albúmina en el suero) se usó para evaluar la integridad de la barrera sangre-LCR.¹

La evaluación de la ocurrencia de síntesis intratecal y el estado de la barrera sangre/LCR se realizó a través del empleo del Reibergrama.^{13,14}

RESULTADOS

Los pacientes de este estudio estuvieron ingresados por un cuadro clínico de fiebre por dengue expresado por fiebre³de 380C, artralgias, mialgias, cefalea y dolor retroocular. Las

alteraciones neurológicas, así como sus características clínicas y de laboratorio se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1. Afectaciones neurológicas en pacientes con manifestaciones neurológicas con el virus del dengue

Alteración neurológica	Clínica	Imagenología (TAC y/o RM)	Electrofisiología	Laboratorio	Casos
Encefalomiелitis diseminada aguda (postinfecciosa)	Alteraciones de la conciencia; Eventos convulsivos; Déficit motor; Alteraciones de la sensibilidad; Babinski positivo; Hiperreflexia osteotendinosa.	RM: Lesiones focales desmielinizantes de la sustancia blanca. Focos diseminados de inflamación perivenular.	Actividad de denervación Ausencia de respuesta cortical Compromiso de la neuroconducción.	Glucorraquia normal; Pandy positivo; Proteinorraquia elevada; Pleocitosis linfocitaria en LCR.	4
SGB	Dificultad para la marcha; Disminución de la fuerza muscular; Arreflexia osteotendinosa; Compromiso de pares craneales.		Daño axonomielínico compatible con Síndrome de Guillain Barré.	Aumento CPK; Glucorraquia normal; Pandy positivo; Proteinorraquia elevada; Celularidad normal en LCR	1
Encefalitis parainfecciosa	Sangramientos espontáneos; Compromiso de pares craneales Mioclonías; Alteraciones de la conciencia; Babinski positivo; Ataxia; Hemicoreoatetosis			Leucopenia Trombocitopenia Glucorraquia normal. Pandy positivo Proteinorraquia elevada Pleocitosis linfocitaria en el LCR	1

Leyenda: CPK: creatin fosfoquinasa; RM: resonancia magnética; TAC: tomografía axial computarizada; SGB: Síndrome de Guillain Barré; LCR: Líquido Cefalorraquídeo.

En todos los pacientes resultó positiva la prueba de IgM específica para dengue en suero. La prueba de reacción en cadena de la polimerasa identificó el serotipo 2 en el caso que desarrolló la encefalitis parainfecciosa.

En la Figura se muestra el Reibergrama de los seis

pacientes con manifestaciones neurológicas, cada uno de ellos identificado con el número que se le asignó en este trabajo. En esta carta clínica que constituye el Reibergrama se colocaron las razones LCR/suero tanto de la albúmina y las clases principales de inmunoglobulinas.

El porcentaje de síntesis intratecal de estas inmunoglobulinas en el paciente 5 que sufría de una encefalitis parainfecciosa se comportó en el siguiente orden: IgM>IgG >IgA. En los cuatro

primeros pacientes, el comportamiento de la fracción intratecal fue a favor de altos porcentajes de síntesis intratecal de IgG en dos de ellos y de IgA en los dos restantes. (Tabla 2).

Tabla 2. Patrones de síntesis intratecal de inmunoglobulinas en pacientes con manifestaciones neurológicas con el virus del dengue

Patrón	Frecuencia
IgG+IgA+IgM	5/6
Sin síntesis y con disfunción de la barrera sangre/LCR	1/6

Leyenda: IgG+IgA+IgM: porcentaje de síntesis intratecal de Inmunoglobulinas
 LCR: Líquido Cefalorraquídeo

De manera general, se observó un predominio del patrón que involucra a las tres clases de inmunoglobulinas mayores, tanto en las manifestaciones neurológicas postinfecciosas

como parainfecciosa. El único caso que cursó sin síntesis y con disfunción de la barrera sangre/LCR se correspondió con el caso que desarrolló un Guillain Barré.

DISCUSIÓN

Se han reportado algunas manifestaciones inusuales de la infección por dengue incluyendo síndromes neurológicos durante epidemias en Brasil,⁶ como principal antecedente. La encefalitis y la meningitis están asociadas a la fase aguda de la enfermedad.¹⁵ Los desórdenes postinfecciosos incluyen la encefalomielitis diseminada aguda, psicosis maniaca, demencia, epilepsia y síndrome Guillain Barré. De todas estas patologías, la encefalitis es la manifestación neurológica más común.⁵ El Síndrome Guillain Barré ha sido descrito en reportes aislados.¹⁶

La síntesis intratecal de inmunoglobulinas durante una variedad de enfermedades del sistema nervioso central, principalmente enfermedades inflamatorias, es originada por infiltraciones perivasculares de los linfocitos B localmente maduros, los cuales pueden estar asociados a enfermedades del sistema nervioso

central. La relación de la fracción intratecal de una o más clases de inmunoglobulinas o el predominio de alguna de ellas, ha creado un patrón típico de síntesis intratecal en algunas enfermedades neurológicas producidas por bacterias, virus, parásitos u otros.^{1,14,17}

La gráfica de las razones de Reiber (Reibergrama) se basa en la demostración de relaciones no lineales entre la Q Albúmina y el cociente de la concentración LCR/suero de las inmunoglobulinas mayores (QIgG, QIgA, QIgM), para determinar si existe disfunción de la barrera sangre-LCR y síntesis intratecal de estas proteínas.^{1,14}

El estudio del LCR contribuye al diagnóstico de las manifestaciones neurológicas asociadas con el dengue. Sin embargo, el análisis citoquímico del LCR puede resultar normal, lo cual no excluye el diagnóstico de manifestaciones neurológicas por

este virus. Se plantea que hasta 50% de los pacientes con encefalitis pueden presentar un estudio citoquímico normal.¹⁷

En tal sentido, el estudio neuroinmunológico puede identificar la existencia de un proceso neuroinflamatorio, así como la existencia del Síndrome de Guillain Barré.

En este estudio, predominó la síntesis intratecal que involucra a las tres clases de inmunoglobulinas mayores, sin disfunción de la barrera sangre/LCR.

Los casos que desarrollaron una encefalitis postinfecciosa mostraron una fracción intratecal mayor de IgG e IgA, contrastando con el paciente que cursó con encefalitis parainfecciosa, en el cual la fracción intratecal predominante fue a favor de IgM.

Puccioni-Sohler plantea que el proceso neuroinflamatorio en el LCR está acompañado de una pleocitosis e hiperproteinorraquia, disfunción de la barrera sangre/LCR ($Q_{alb} \geq 8 \times 10^{-3}$) y síntesis intratecal de IgG total (Índice IgG ≥ 0.7) asociado con las manifestaciones neurológicas como la encefalitis, mielitis y meningitis y el Guillain Barré se presenta con una disociación albúmina citológica.⁹

En la casuística de este estudio, se presentó un

paciente con Síndrome de Guillain Barré con síntomas atenuados como parestesias, dolor lumbar y arreflexia. El estudio neuroinmunológico arrojó disfunción de la barrera sangre/LCR sin síntesis intratecal de inmunoglobulinas, patrón característico de esta enfermedad reportada en artículos previos.¹

Existen evidencias que sugieren que las manifestaciones clínicas en el Guillain Barré son el resultado de una reacción inmunológica mediada por células. La reacción autoinmune puede ocurrir después de la infección por el virus del dengue, como es el caso que nos ocupa, como resultado de la deposición de inmunocomplejos en el sistema nervioso central. La presentación clínica del Guillain Barré inducida por el dengue es similar a las que se producen causadas por otras infecciones, con paraparesia ascendente como principal signo.¹⁶

Debido al pequeño tamaño de la muestra no es posible vincular, de forma significativa, la fracción intratecal obtenida con el trastorno neurológico desarrollado. Otra limitación que pudiera presentar este estudio es que no permite hacer generalizaciones y asociaciones por lo anteriormente señalado.

CONCLUSIONES

La aplicación del Reibergrama en el estudio de las manifestaciones neurológicas asociadas al virus del dengue puede contribuir no solo como herramienta al diagnóstico del proceso

neuroinflamatorio y la ocurrencia del síndrome de Guillain Barré, sino también al entendimiento de la dinámica de la respuesta neuroinmunológica en esta entidad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Reiber H. Cerebrospinal fluid data compilation and knowledge-based interpretation of bacterial, viral, parasitic, oncological, chronic inflammatory and

demyelinating diseases. Diagnostic patterns not to be missed in neurology and psychiatry. *Arq Neuropsiquiatr.* 2016;74(4):337-50

2. Padilla-Docal B, Iglesias González IM, Dorta-Contreras AJ. Neuroinmunología de la meningoencefalitis por *Cryptococcus neoformans*. Presentación de un caso. Rev Haban Ciencias Méd [Internet]. 2016;15(5): [aprox. 6 p.]. [Consultado: 2017 Abr 12]. Disponible en: <http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/1204>
3. Karamelic J, Delic-Sarac M, Subasic D, Jukic T, Coric J, Panjeta M et al. Reibergram and oligoclonal bands in diagnosis of multiple sclerosis. Med Arch (Sarajevo). 2012;66(4):222-5.
4. Martini Robles L, Dorta Contreras AJ, editores. *Angiostrongylus cantonensis*. Emergencia en América. La Habana: Academia; 2016.
5. Padilla-Docal B, Iglesias-González IM, Martínez-Larrarte JP, González-Losada C, Dorta-Contreras AJ. Proceso neuroinflamatorio en pacientes con el virus del dengue. Rev Neurol. 2017; 64: 188-90.
6. De Freitas MRG, Zalis M, Puccioni-Sohler M. Review of the etiologies of viral meningitis and encephalitis in a dengue endemic region. J Neurol Sci. 2011; 303(1-2): 75-79.
7. Guzmán MG, Harris E. Dengue. The Lancet. 2015; 385 (9966): 453-65.
8. Puccioni-Sohler M, Rosadas C, Cabral-Castro MJ. Neurological complications in dengue infection: a review for clinical practice. Arq Neuropsiquiatr. 2013; 71(9-B):667-71.
9. Puccioni-Sohler M, Soares CN, Papaiz-Alvarenga R, Castro MJC, Faria LC, Peralta JM. Neurologic dengue manifestations associated with intrathecal specific immune response. Neurology. 2009; 73(17):1413-7.
10. Dorta Contreras A. Reibergramas: elemento esencial en el análisis inmunológico del líquido cefalorraquídeo. Rev Neurol. 2000; 28: 996-8.
11. Dorta Contreras AJ. Reibergrama como herramienta epidemiológica: nuevo enfoque. Rev Neurol. 2001; 33:36.
12. Padilla-Docal B, Wainshtok-Tomás D, Martínez-Larrarte J, Rivero-Arias E, Herrera-Wainshtok A, Callol-Barroso J, Dorta-Contreras AJ. Respuesta neuroinmunológica en la encefalitis asociada al virus del dengue. VacciMonitor. 2013; 22(3):9-13.
13. Padilla-Docal B, Castillo-González W, González-Losada C, Iglesias-González IM, Jensenius JC, Reiber H, Dorta-Contreras AJ. Neuroinmunología de la meningoencefalitis eosinofílica por *Angiostrongylus cantonensis*. En: Martini Robles L, Dorta Contreras AJ, editores. *Angiostrongylus cantonensis*. Emergencia en América. La Habana: Academia; 2016. 7-17.
14. Reiber H. Knowledge-base for interpretation of cerebrospinal fluid data patterns. Essentials in neurology and psychiatry. Arq Neuropsiquiatr. 2016; 74 (6):501-512.
15. Carod-Artral FJ, Wichmann O, Farrar J, Gascon J. Neurological complication of dengue infection. Lancet Neurol. 2013;12(9):906-19.
16. Nascimento Soares C, Cabral-Castro M, Oliveira C, Claudio Faria L, Mauro Peralta J, Gomes de Freitas MR, Puccioni-Sohler M. Oligosymptomatic dengue infection. A potential cause of Guillain Barré síndrome. Arq Neuropsiquiatr. 2008; 66(2A):234-237.
17. Puccioni-Sohler M, Orsini M, Soares CN. Dengue: a new challenge for neurology. Neurol Int. 2012; 4(3):65-70.