

Electroforesis del Líquido Cefalorraquídeo su Aplicación Clínica¹

M. Chinchilla Cooper*

H. Liaño Martínez**

INTRODUCCION:

El estudio del líquido cefalorraquídeo (LCR) ha adquirido en los últimos años un aspecto más dinámico, viéndose así relegado a un segundo término las reacciones clásicas de floculación de las globulinas (Reacción de Pandy; Nonne Appelt, etc.), y las curvas del benjui y del oro coloidal. Por el contrario, el análisis elemental (recuento de células; proteínas totales, glucosa, etc.), sigue manteniendo todo su valor, siendo insustituible en la práctica diaria para el diagnóstico de aquellos, síndromes que determinan una alteración grosera de la permeabilidad de la barrera hemato-encefálica, o una inflamación de las cubiertas meníngeas.

ESPECTRO ELECTRO NORMAL:

Aunque algunos autores han demostrado la existencia de fracciones proteicas de síntesis intratecal (técnicas inmunológicas, isótopos radioactivos, etc.), las proteínas del LCR, son casi en su totalidad de origen plasmático. Las principales características del Espectro (EEF) normal son las siguientes (Figura N° 1).

a) BANDA DE PRE-ALBUMINA:

Inhabitual en el espectro electroforético del suero, y cuya cuantía y presencia constante parece sean debidas fundamentalmente a un artefacto de la concentración a que es sometido el LCR., antes de su electroforesis.

b) BANDAS DE ALBUMINA Y GLOBULINAS ALFA:

No presentan diferencias notables, desde el punto de vista práctico, con sus correspondientes séricas.

1 Trabajo realizada en el Centro de Investigaciones Médico-Quirúrgicas de la Seguridad Social (Clínica Puerta de Hierro). Madrid, España. Comunicación al Congreso Médico Nacional, San José.

** Servicio de Neurología. Hospital México. CCSS.

*** Servicio de Neurología. Clínica Puerta de Hierro. Madrid, España.

c) BANDAS BETA:

Se observa la presencia de beta-1, homóloga a la del suero, y la existencia de una banda de migración más lenta que la beta-2 sérica, denominada TAU, e identificada como TRANSFERRINA enlentecida por la acción de la neuraminidasa del tejido cerebral y sin correspondencia en el EEF., del suero humano.

d) BANDA GAMMA:

Otra de las características sobresalientes en los individuos normales, en su EEF., es la pobreza de gamma globulina con relación al suero.

e) BANDA DELTA-2 T (Llamada también POST-GAMMA):

En determinadas ocasiones se observa la existencia de esta banda, de migración negativa, exclusiva del LCR., inestable en su movilidad por tratarse de una fracción muy sensible al tiempo transcurrido entre la extracción y la realización del examen. Esta banda, descrita cuando el substrato empleado es agar-gel, no hemos tenido ocasión de encontrarla en acetato de celulosa, probablemente por la colocación catódica de la muestra.

TECNICA:

La escasa proporción de proteínas existentes en el LCR, con relación al suero, obliga como primera medida, sea cual sea la técnica empleada, a su concentración. Ella debe permitir la necesaria pérdida hidro-electrolítica, y la menor fuga y desnaturalización de las proteínas. Para nosotros, la membrana de Colodión, a baja temperatura (4 grados C.), y bajo presión negativa, llena satisfacción estos requisitos. El soporte utilizado ha sido el acetato de celulosa gelatinizado, que ofrece las ventajas de la difusión del agar y la facilidad de manipulación del papel. La tinción se realizó con Amido-Schwartz.

APLICACION CLINICA:

1) ESTADOS INFLAMATORIOS AGUDOS: LESIONES COMPRENSIVAS Y ACCIDENTES VASCULARES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL.

Dentro de este primer grupo, el perfil electroforético viene caracterizado por disminución de la banda de pre-albúmina, aumento de la albúmina y alfa-2 y aumento absoluto —pero no relativo— de gamma globulina. Esta similitud al EEF., del suero, es expresión de lesión a nivel de la barrera hemato-encefálica, que permite así la presencia dentro del LCR., de globulinas de alto peso molecular, identificadas por inmunoelectroforesis como alfa-2macroglobulinas; alfa-2-lipoproteínas y fibrinógeno. Todos los procesos incluidos en este apartado, tributarios de diagnóstico por las técnicas neurológicas rutinarias, hacen que el EEF.,

del LCR., carezca de valor práctico, e incluso en algunos casos (por ejemplo tumores cerebrales) sea peligrosa realizar la extracción del LCR., para practicar este examen.

2) Bajo la amplia denominación de ENFERMEDADES DEGENERATIVAS hemos estudiado un complejo grupo constituido por una enfermedad de Parkinson, dos Coreas de Huntington un caso de Arterioesclerosis Cerebral y dos de Atrofia cerebelosa, una de ellas primaria y otra post-alcohólica. Las características han sido las siguientes: (Figura N° 2). Aumento de la banda de pre-albúmina, y sobre todo de beta y tau, permaneciendo dentro de la normalidad el resto de las fracciones. El interés diagnóstico del EEF., de este tipo de afecciones es escaso, si bien en algunas ocasiones puede ser fundamental, ya que permite la exclusión de otras, principalmente las desmielinizantes.

3) El verdadero interés de esta técnica viene expresado por el diagnóstico positivo de las ENFERMEDADES DESMIELINIZANTES principalmente en la ESCLEROSIS MULTIPLE.

Harto conocida es la frecuencia de esta afección y los hasta ahora insolubles problemas de diagnóstico positivo que ofrece. Las técnicas de floculación del LCR., especialmente la curva de oro coloidal, sólo permiten en el mejor de los casos una positividad valorable en un 60%, mientras que el EEF. tiene características suficientes para establecer un diagnóstico positivo en más del 90%. No existe unanimidad de criterios respecto al punto de vista pronóstico. El trazado del EEF. (Fig. N° 3). muestra aquí un notable aumento de gamma globulina, tanto absoluto como relativo, con una movilidad intermedia y frecuentemente de tipo crónico, no extendiéndose con seguridad esta norma a los casos de breve duración. Hemos estudiado dentro de este grupo 19 casos con clínica convincente, encontrando en 17 de ellos el perfil típico descrito, siendo en los 2 restantes normal la gamma globulina. Ambos casos pertenecían a brote agudo de Esclerosis en placas con sintomatología preeminentemente bulbar y fallecimiento del paciente en uno de ellos. Dentro de nuestra casuística hemos podido comprobar que la tasa relativa de gamma globulina ha sido más elevada conforme mayor tiempo de evolución tenía el proceso, y dentro de esta norma, más elevada también según la importancia de la invalidez que cada brote dejó en el enfermo.

En la LEUCOENCEFALITIS ESCLEROSANTE SUB-AGUDA (LEES) existe igualmente (fig. N° 4) un considerable aumento de gamma globulina, pero en esta ocasión con movilidad lenta, además de presencia de una banda tan aumentada. Solamente contamos con 2 casos de esta enfermedad, ampliamente estudiada desde este punto de vista por otros autores que demuestran que en esta afección infantil el dado del EEF. es uno de los más interesantes para establecer el diagnóstico, si bien se hace necesario su confirmación por medio de la biopsia cerebral.

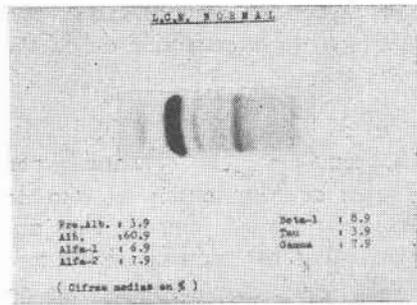


Foto Nº 1—L. C. R. Normal.

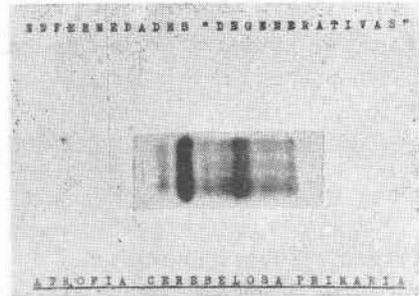


Foto Nº 2—Enfermedades Degenerativas. A-trofia Cerebral Primaria.

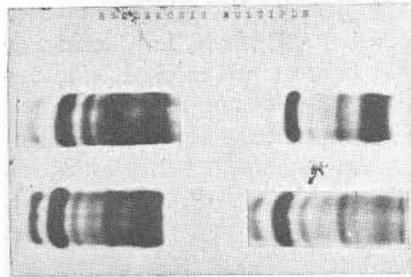


Foto Nº 3—Esclerosis Múltiple.

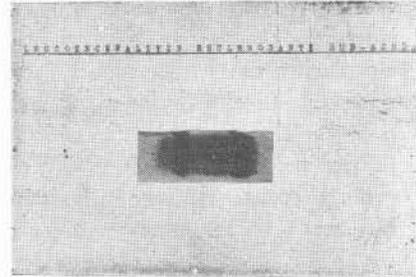


Foto Nº 4—Leucoencefalitis Esclerosante Sub-aguda.

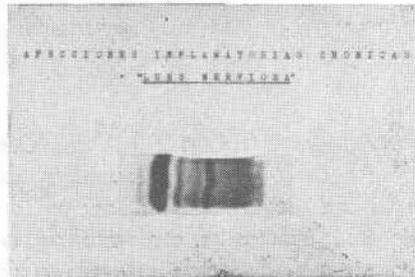


Foto Nº 5—Afecciones Inflammatorias Crónicas "Lués Nerviosa".

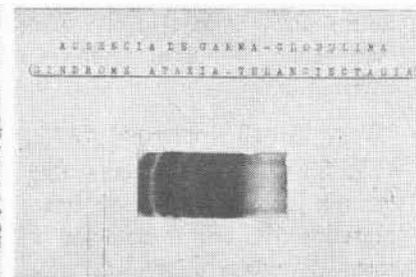


Foto Nº 6—Ausencia de Gama Globulina. Síndrome Ataxia-Telangiectasia.

La ENFERMEDAD DE SCHILDER en experiencia de diversos autores, no parece presentar modificaciones notables en el EEF., si bien en un caso estudiado por nosotros, pudimos observar aumento relativo de gamma globulina, que no nos permite sacar conclusiones.

4) SINDROMES INFLAMATORIOS CRONICOS:

En ellos se observa la presencia de un aumento de gamma globulina, siendo fundamental esta característica en la *LUES NERVIOSA*, en la que se observa una distribución clonal a lo largo de todo el territorio gamma, sin claro predominio de unas sub-fracciones sobre otras. Igualmente se observa disminución de beta-1 con aumento de tau. (Fig. N° 5). Nuestra casuística la componen 5 casos de *NEUROLUES* con positividad de las reacciones luéticas en el LCR. Dentro de este mismo grupo se incluyen la *TRIPANOSOMIASIS; CISTICERCOSIS CEREBRAL Y TOXOPLAMOSIS*. No hemos podido estudiar ningún caso de estas afecciones.

5) Finalmente hemos tenido ocasión de hacer el estudio de un caso de *SINDROME DE TAXIA-TELANGIECTASIA*, con gran hipogamma globulinemia, en cuyo LCR (fig. N° 6) no se observa fracción evidente gamma globulínica.

INTERPRETACION FISIOPATOLOGICA

Todos los aumentos de gamma globulina encontrados en la electrofóresis del LCR. al no corresponder con los del suero del enfermo, han abierto nuevos horizontes de investigación. El estudio con gamma globulina marcada con I-131, permite asegurar que la velocidad de paso desde el LCR. hacia el suero es 11 veces mayor que a la inversa, y que la vida media de esta proteína es 4 veces menor en el LCR. Todo esto plantea en la actualidad el problema de considerar que en las afecciones desmielinizantes y sobre todo en la Esclerosis Múltiple existe, o bien una permeabilidad selectiva de la barrera hemato-encefálica o por el contrario una producción de gamma globulina intratecal, lo cual colocaría a esta afección dentro de las enfermedades denominadas auto-inmunes. La inmuno-electrofóresis permite demostrar que esta gamma globulina presenta irregularidades en su línea de precipitación, expresin del clonismo observado en el E.E.F. Por igual método se ha comprobado que la hipergamma-globulinorragia encontrada en la *NEUROLUES* se hace a expensas de la IgC (habitualmente única presente en el LCR.) y de la existencia patológica de IgM y de IgA.

CONCLUSIONES

1) El estudio electrotorético del LCR. debe ser examen de rutina entre las pruebas complementarias neurológicas, desplazando a las clásicas determinaciones cualitativas y curvas de floculación.

2) Este examen carece de interés práctico en el estudio de los procesos inflamatorios agudos del Sistema Nervio Central.

3) En algunas de las afecciones que nosotros hemos denominado DEGENERATIVAS, esta técnica permite hacer junto a un probable diagnóstico positivo, lo que es mucho más importante, la exclusión de enfermedades de otro tipo, con el consecuente interés pronóstico.

4) En la Neurolúes constituye un dato más en la exploración de estos enfermos.

5) Su principal interés lo constituye el estudio de las ENFERMEDADES DESMIELINIZANTES, siendo la prueba más eficaz que existe en la actualidad para proporcionar el diagnóstico positivo de la ESCLEROSIS MÚLTIPLE, y una de las más importantes en el de la LEUCOENCEFALITIS ESCLEROSANTE SUB-AGUDA. En nuestra opinión, la conclusión que aquí enunciamos justifica por sí sola la importancia de esta técnica.

6) Todo esto nos hace pensar que con la iniciación de ésta y otras técnicas, quedan abiertas las puertas de una investigación más profunda y una interpretación más ágil de la fisiopatología de la barrera hematoencefálica y las proteínas del LCR.

RESUMEN

Los autores aportan su experiencia en el estudio Electroforético del LCR. Hacen una serie de consideraciones acerca de las características del mismo en relación con espectro electroforético del suero, así como de los criterios actualmente en vigor sobre el origen de las proteínas del LCR. Describen la técnica utilizada. Se aporta una amplia casuística que permite dar conclusiones sobre la gran utilidad de esta técnica para el diagnóstico de las enfermedades del Sistema Nervioso Central, dentro de las que sobresale su aplicación fundamentalmente en las ENFERMEDADES DESMIELINIZANTES, y en forma especial en la ESCLEROSIS MÚLTIPLE, en la que prácticamente en todos los casos permite asegurar el diagnóstico. Concluyen haciendo un estudio acerca del origen de la hiper-gamma-globulinorraquia encontrada en la Esclerosis Múltiple, y se plantea el problema de considerar a ésta como enfermedad autoinmune.

BIBLIOGRAFIA:

- 1.—BOUDIN G., LEWIN S. C. et HILLION P. — Analyse électrophorétique et immuno-électrique de 108 liquides céphalo-rachidiens. *Rev. neurol.*, nov. 1963, 109, N° 5 499-512.
 - 2.—LATERRE E. C., HEREMANS J. F. et DEMANET G.—La pathologie des protéines du liquide Céphalo-rachidien, étude électrophorétique et immuno-électrophorétique (600 observations). *Rev. neurol.* déc. 1962, 107, N° 6, 500-521.
 - 3.—SCHULLER E. — Perspectives actuelles des recherches biochimiques sur la sclérose en plaques. *Presse méd.* 15 juin 1963, 71, N° 29, 1470-1472 et 22 juin 1963, 71, N° 31, 1550-1552.
-