

# Bandas oligoclonales en líquido cefalorraquídeo de pacientes con esclerosis múltiple

Alejandra Nieto, Omar Anguiano, Graciela Ordoñez

## RESUMEN

Las bandas oligoclonales (BOC) son generadas por producción intratecal de inmunoglobulinas (Ig), siendo la alteración inmunológica de utilidad para el diagnóstico de esclerosis múltiple (EM), hasta la fecha se desconoce el antígeno al que van dirigidas. Su presencia es variable de acuerdo a la población estudiada, por otra parte, se ha observado que pacientes con BOC negativas tienen menor actividad de células plasmáticas permitiendo sugerir un mejor pronóstico evolutivo. Pueden estar presentes en el líquido cefalorraquídeo (LCR) de cualquier trastorno que interrumpa la barrera hematoencefálica, como en otras enfermedades infecciosas, virales, bacterianas, autoinmunes, tumores cerebrales y linfoproliferativas. En esta revisión se menciona su presencia y relación con el desarrollo y curso de la enfermedad.

**Palabras clave:** bandas oligoclonales, líquido cefalorraquídeo, esclerosis múltiple, células plasmáticas.

## Oligoclonal bands in cerebrospinal fluid from patients with multiple sclerosis

### ABSTRACT

Oligoclonal bands (OB) are generated by intrathecal immunoglobulin (Ig) production, is immune disorder useful for the diagnosis of multiple sclerosis (MS). So far the antigen to which they are addressed is unknown. Their presence is variable according to the population studied. Moreover, has been observed that negative OB patients have lower plasma cell activity. This suggests that a better prognosis of evolution is allowed. OB May be present in cerebrospinal fluid (CSF) of any disorder that interrupts the blood brain barrier, as in other, viral, bacterial diseases, brain tumors, autoimmune and lymphoproliferative. In this review, we mention their presence and relationship to the development and course of the disease.

**Key words:** oligoclonal bands, cerebrospinal fluid, multiple sclerosis, plasma cells.

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad crónica, progresiva, regulada inmunológicamente, que afecta al sistema nervioso central (SNC), puede presentarse entre los 20 y 40 años de edad, afecta a mujeres con mayor frecuencia, histológicamente se caracteriza por inflamación con destrucción subsecuente de mielina y degeneración axonal manifestándose en disfunción neurológica progresiva. En la actualidad, es la mayor causa de discapacidad neurológica no traumática en adultos jóvenes y constituye la forma más frecuente de enfermedad por alteración de mielina en SNC<sup>1</sup>.

Su etiología es desconocida; sin embargo, distintas evidencias apoyan la participación de factores ambientales,

en personas genéticamente susceptibles. Las manifestaciones clínicas son variables, identificándose cuatro formas evolutivas.

1. *Recurrente-remitente (R-R):* el 85% de pacientes presentan episodios o brotes de disfunción neurológica, más o menos reversibles, que recurren

*Recibido: 15 mayo 2013. Aceptado: 4 junio 2013.*

Laboratorio de Neuroinmunología, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. Correspondencia: Graciela Ordoñez. Laboratorio de Neuroinmunología, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. Insurgentes Sur # 3877. 14269 México, D.F. E-mail: gracielaordonez@yahoo.com.mx

con el tiempo y se repiten, dejando secuelas neurológicas.

2. *Secundariamente progresiva (SP)*: con el paso de los años, los pacientes con formas R-R presentan un deterioro lento y progresivo sin claros brotes. Entre los 10 a 15 años de evolución el 50% de los pacientes se transforman en una forma SP. En fases tardías, es la forma evolutiva más frecuente.
3. *Primaria progresiva (PP)*: el 10% de los pacientes presentan un curso progresivo desde el inicio de la enfermedad sin brotes.
4. *Progresiva-recurrente (PR)* el 5% de pacientes presentan un deterioro progresivo desde el debut, pero en el curso de la enfermedad aparecen brotes<sup>2</sup>.

La característica patológica es aparición de placas desmielinizantes bien delimitadas a nivel del SNC, localizadas de preferencia a nivel periventricular, subpial, tronco encefálico, médula espinal y nervio óptico. En ellas hay un infiltrado de células T (CD4) y macrófagos, con ausencia de linfocitos B y células plasmáticas. Cuando la placa se cronifica, la población linfocitaria predominante son células B y T con fenotipo supresor (CD8+).

Las inmunoglobulinas producidas por linfocitos B diferenciados en células plasmáticas son capaces de atravesar la barrera hematoencefálica, mediante su detección se refleja el fenotipo inflamatorio formando parte importante de los distintos criterios diagnósticos propuestos por McDonald, revisados en 2010, junto con estudios de RM y potenciales evocados<sup>2,3</sup>.

#### Antecedentes históricos

La síntesis de Ig a nivel intratecal es un principio fisiopatológico en EM, fueron descritas por Kabat en 1942; quien descubrió un incremento de gamma globulinas en LCR en pacientes con neurosífilis<sup>4</sup>. Las BOC en LCR fueron descritas en 1959 por Denise Karcher en muestras de un paciente con panencefalitis esclerosante subaguda por electroforesis en gel, este hallazgo sigue siendo de los mayores avances en la investigación relacionada con EM y otras enfermedades inflamatorias del SNC. En 1960 se identificaron en pacientes con tripanosomiasis y neurosífilis, en ese año Lowenthal, demostró el potencial diagnóstico del LCR en virtud de bandas observadas en la región de gamma globulinas al realizar la electroforesis de proteínas del LCR de pacientes con EM. La identificación de BOC como inmunoglobulinas G se deben a estudios realizados por Link, el trabajo de Tourtellotte en 1980; proporciono evidencias de invariabilidad de dichas BOC

con el tiempo en pacientes con EM<sup>4</sup>.

Los resultados obtenidos no sólo pusieron de manifiesto la importancia de determinar BOC como prueba diagnóstica, sino que evidenciaron con claridad que el sistema inmune juega un papel determinante en la enfermedad. La detección de BOC en LCR por electroforesis en agar fue la primera evidencia que sugiere que los linfocitos son clonalmente expandidos en SNC en EM e infecciones del SNC<sup>4</sup>.

#### BOC y su relación con otras patologías

Estudios posteriores al descubrimiento de BOC en LCR de padecimientos del SNC que presentaban BOC como; neoplasias, neuropatía periférica, infecciones y enfermedades inflamatorias; mostraban una reacción sistémica tanto en suero como en LCR. Al analizar muestras de pacientes con EM se encontraron BOC en LCR en más de la mitad de los pacientes siendo negativas en más del 90% en suero; demostrando la síntesis de IgG a nivel intratecal en este padecimiento y en algunos casos de infección e inflamación a nivel de SNC, cuando son identificadas en LCR. El estudio de BOC haciendo una correlación suero-LCR apoya el diagnóstico diferencial de padecimientos neurológicos como EM. Las BOC son IgG inespecíficas, su falta de especificidad es un amplio horizonte en el estudio inmunológico de la enfermedad, pueden estar presentes en otras enfermedades (tabla 1) incluyendo: lupus cerebral, síndrome de Sjögren, neurosarcoidosis, síndromes paraneoplásicos, Behcet, infecciones del SNC, infecciones bacterianas como borreliosis, neurosífilis y meningitis tuberculosa. En cada uno de estos padecimientos ha sido posible demostrar reactividad de IgG oligoclonales con el agente infectante, lo cual no ha sido posible en EM. También es posible objetivar una respuesta inespecífica contra distintos virus, como; sarampión, herpes zoster, HIV y rubéola. La identificación de la especificidad de estas bandas pueden ser la clave en determinar la causa de estos desordenes<sup>4,5</sup>.

**Tabla 1.** Presencia de bandas oligoclonales en otros padecimientos.

Reumatológicos	Infecciosos	Otros
Lupus eritematoso generalizado	Panencefalitis esclerosante subaguda	Paraneoplásicos
Síndrome de Sjögren	HIV	Neurosarcoidosis
Enfermedad de Behcet	Neurosífilis	
Vasculitis cerebral	Borreliosis	
	Meningitis tuberculosa	
	Varicela	
	Rubeola	
	Meningitis criptocócica	

### Tipos de bandas oligoclonales

La presencia de bandas oligoclonales IgG en el LCR hasta en un 95% de pacientes con EM, que no están presentes en suero, se traduce en activación de un número reducido de clones de linfocitos B, con aumento de síntesis intratecal de anticuerpos sin saber con cierta precisión contra qué antígenos están dirigidos<sup>6</sup>.

Las BOC se producen de forma simultánea en plasma y LCR reflejan la producción intratecal de IgG e implica un probable diagnóstico de EM cuando se obtienen valores mayores o iguales a 2 bandas. A medida que se presentan más bandas resulta un mayor grado de especificidad pero la sensibilidad empieza a decrecer poco a poco<sup>7</sup>.

Se han identificado bandas bien caracterizadas por ser prominentes, definidas (> 4), las han denominado bandas "delta", mientras que otras eran más discretas, débiles menor cantidad (<4), las llamaron bandas "theta" (tabla 2). En un estudio prospectivo donde estos dos patrones de bandas se correlacionaron con el diagnóstico final, se observó que el patrón delta era más sensible y específico para EM, que el patrón theta<sup>8</sup>.

**Tabla 2** Diferencias entre los dos tipos de BOC en el LCR

Bandas "delta"	Bandas "theta"
Múltiples bandas ( $\geq 4$ )	Escasa cantidad (<4)
Bien definidas	Mal definidas
Definidas	Mala calidad

Pacientes con el patrón delta en BOC pero sin EM tenían diversos trastornos neurológicos y sistémicos, incluyendo polineuropatía crónica inflamatoria desmielinizante, mielitis transversa, mielopatía inducida por esteroides, linfomas, atrofia sistémica, vasculitis, mielopatía compresiva, infección y enfermedad de motoneurona. Ninguno de los pacientes con el patrón theta en BOC padecía EM, estos pacientes fueron diagnosticados con una variedad de condiciones neurológicas como; demencia, parálisis progresiva supranuclear, encefalitis límbica aguda, encefalomiелitis, parálisis de Bell, mielitis transversa idiopática, lupus cerebral, polineuropatía inflamatoria desmielinizante, IgG4 asociada a paquimeningitis. No se encontraron diferencias significativas entre bandas delta y theta correlacionando con edad y género<sup>8,9</sup>.

Además de la utilización de las BOC para el diagnóstico definitivo de EM; tienen un valor predictivo del 73 al 100% de probable evolución en pacientes con neuritis óptica (NO) a EM, tienen una especificidad del 41 al 90%, siendo la evaluación de BOCs en pacientes con

NO un estudio predictivo más eficaz que la RM para el desarrollo de EM a corto plazo (6 años)<sup>8,10</sup>.

### Bandas oligoclonales: medida cualitativa de la secreción intratecal

El término BOC se estableció basándose en la premisa que en enfermedades neurológicas inflamatorias como la EM, un número altamente restringido de clones de linfocitos B se accionaban dentro del SNC en el LCR y se transformaban en células plasmáticas que secretaban Ig. Cada clon producía una Ig específica que presentaba una movilidad electroforética característica.

En la práctica se han descrito 5 tipos de patrones que se pueden observar como resultado de la detección de las BOC de IgG en el LCR de los pacientes:

- **Tipo 1:** es normal, con una respuesta policlonal tanto en suero como en LCR.
- **Tipo 2:** es una respuesta típica oligoclonal (bandas discretas de IgG) en el LCR, con una respuesta paralela normal (policlonal) en el suero.
- **Tipo 3:** patrón oligoclonal tanto en suero como en LCR, pero difieren en los puntos isoeléctricos de las bandas y en la altura de las tasas de picos relativos entre las bandas de ambas muestras. Se denomina también patrón "mayor", puesto que hay mayor número de bandas oligoclonales en el LCR frente al suero.
- **Tipo 4:** se ha denominado "patrón en espejo" porque el patrón oligoclonal en el suero y LCR es esencialmente el mismo.
- **Tipo 5:** es la respuesta monoclonal típica de las proteínas, siendo más prominentes las que están cerca del cátodo.

Se consideran positivos los tipos 2 y 3, siempre y cuando el número de BOC de IgG diferentes en el LCR frente al suero sea e+2<sup>9</sup>.

Hasta el 40% de contenido total de proteínas se encuentra incrementado en LCR, una concentración mayor de 100 mg/dL es inusual, lo más importante en la proporción de gamma globulina (esencialmente IgG) que se encuentra incrementado (más del 12% del total de proteínas) en dos tercios de los pacientes. Existe una fórmula menos utilizada; el índice de IgG, con la que se obtiene la proporción albúmina y gamma globulina en LCR se utiliza la siguiente fórmula:

LCR IgG/IgG sérica

LCR albúmina/ albúmina sérica

Un índice mayor de 1.7 indica la probabilidad de EM<sup>2</sup>.

### *Bandas oligoclonales en CIS y EM*

La presencia de bandas tipo IgM, en LCR se encuentra como valor predictivo de pacientes con síndrome clínico aislado (CIS) para probable conversión (el 90%) al diagnóstico definitivo de EM. Son altamente específicas (94,1%) y sensibles (91,4%) para predecir una pronta conversión a EM<sup>11,12</sup>.

### *Presencia de una única banda monoclonal de inmunoglobulina intratecal*

Pocos estudios se han llevado a cabo en pacientes que presentan este tipo de patrón de banda, pero los realizados hasta ahora parece que coinciden en sus conclusiones. Davies, et al, realizaron un estudio con 31 pacientes que presentaban patrón de banda única<sup>13</sup>.

Los resultados mostraron pacientes que desarrollaron después más BOCs eran principalmente diagnosticados como EM o bien presentaban un CIS debido a desmielinización. Los pacientes cuyo LCR presentó normalidad o mantuvo el patrón de banda única no eran casos de EM.

Franciotta mostraba que el patrón de banda única podía ser *la punta del iceberg* de la posterior respuesta oligoclonal, apoyando así los resultados obtenidos por el grupo de Davies<sup>13,15</sup>.

### *Bandas oligoclonales y pronóstico*

Se ha encontrado que la ausencia de BOC en LCR en pacientes con EM definida, tienen mejor pronóstico y cursan con un grado menor de déficit neurológico. Así como las BOC han sido relacionadas con la progresión continúa en la EDSS (*Expanded Disability Status Scale*) y pronóstico a largo plazo<sup>16,17</sup>.

### *Métodos para detección de bandas oligoclonales*

En la actualidad el método de mayor sensibilidad para la detección de BOC lo constituye la focalización isoelectrica en agarosa (FIE), útil para separar las especies moleculares sobre la base de su punto isoelectrico, seguida de inmunofijación con el anticuerpo específico siendo en la práctica clínica el método cualitativo de mayor sensibilidad para el diagnóstico inmunológico de LCR<sup>18</sup>. Otras técnicas electroforéticas con tinción de azul commassie y plata han sido utilizadas con algunas desventajas como, toxicidad de los reactivos y necesidad de concentrar el LCR REF.

### *La importancia de HLA DRB1 \* 1501 y bandas oligoclonales en EM*

Otro concepto ampliamente estudiado en la última

década con respecto a factores etiológicos desencadenantes de EM; es el alelo HLA DRB1\*1501 *clase II* que se ha demostrado que incrementa de dos a tres veces el riesgo de desarrollar EM, en especial una variante que cursa con BOC en LCR. En base a este hallazgo se ha estudiado la relación que puede existir entre la coexistencia de BOC y expresión del alelo HLA DRB1\*1501 en pacientes con EM. En la detección de BOC en LCR, se ha reflejado su asociación con mayor número de brotes, grado afectación, concentración de IgG y 56% de positividad para el alelo HLA DRB1\*1501; confirmando la gran correlación que existe entre estos 2 factores en el desarrollo clínico de EM<sup>19</sup>.

### *Diferencias de bandas oligoclonales a nivel mundial*

Se ha observado una discrepancia respecto a la prevalencia de BOC en diversas poblaciones, esta diferencia determinada por factores genéticos y variaciones inherentes a la población mundial. La detección de BOC en pacientes con EM se toma con un valor de 80 a 90%, poblaciones específicas poseen valores de sensibilidad más bajos y con una gran variabilidad. Confirmando así la detección de BOC en LCR y suero como un pilar en el diagnóstico y diferencias de enfermedades inflamatorias del SNC de manera muy particular y definitiva de EM. Se ha visto que el aumento de la distancia de la línea ecuatorial aumenta la probabilidad de que pacientes con EM clínicamente diagnosticada tengan BOC en LCR, sobre todo si la latitud es medida como parámetro continuo. Esto podría explicar algunas diferencias en valores de las BOC en estudios realizados en diferentes poblaciones<sup>20</sup>.

Como se ha mencionado con antelación los valores referidos sobre las BOC son muy variables, en 2006 la IAN (*Italian Association for Neuroimmunology*) desarrollo un estudio en el cual participaron 20 laboratorios, que estudiaron las mismas muestras con el fin de definir si las variaciones en los resultados correspondían a las características intrínsecas de la población con EM o por los métodos usados por diversos laboratorios. Los resultados no mostraron una variación cualitativa significativa, pero si una variación notoria en la cuantificación de presencia o no de BOC. Las causas que provocan la variabilidad fueron errores derivados de múltiples soluciones utilizadas; destacando cambios de pH, concentración e inactivación de reactivos utilizados, la habilidad de los investigadores que realizan las IEF, y el mal estado del equipo usado<sup>21</sup>.

### *Virus y esclerosis múltiple*

A pesar de desconocer la etiología de EM, existe evidencia importante que sugiere que la enfermedad po-



dría ser activada por agentes virales. Estudios en gemelos homocigóticos han demostrado que el 30% coinciden en el desarrollo de este padecimiento, mostrando que se requiere más que un cierto perfil genético para desarrollar EM. Sin embargo, sigue siendo factible que exista una predisposición genética que, junto con algún agente activador, desencadenen todo el proceso que lleva a la enfermedad<sup>22</sup>.

Un ejemplo de patogénesis de enfermedad desmielinizante ocasionada por virus es la leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP). Esta enfermedad fatal es causada por una infección de oligodendrocitos por parte del virus JC, demostrable por cultivo de tejido cerebral. Al igual que EM, ha resultado imposible desarrollar un modelo animal de la LMP, en parte debido al gran potencial de oncogenicidad de papovavirus<sup>22</sup>.

Por desgracia, el cultivo de tejido cerebral de pacientes con EM no ha sido tan efectivo. En un intento de cultivar el tejido cerebral de estos pacientes al inocularlo en roedores; se realizó el descubrimiento del modelo animal de encefalomiélitis alérgica experimental, detectando después la activación de un virus endógeno que produce desmielinización<sup>22</sup>.

El marcador más consistente de EM hasta ahora ha sido la síntesis de IgG en el LCR, evidenciada por presencia de BOC. Sin embargo, no se ha identificado el antígeno hacia el cual se encuentra dirigida esta respuesta. Incluso se comenta que quizás la reactividad de IgG oligoclonales sea un epifenómeno, causado por un desarreglo inmunológico secundario al estado inflamatorio constante en el que se encuentra el SNC de los pacientes con EM. Evidencia a favor de esta hipótesis ha surgido en forma de las discordancias entre numerosos protocolos de investigación que han encontrado reactividad de las IgG oligoclonales contra varios antígenos, y otros estudios que no han logrado mostrar la misma reactividad. Si esto es cierto, será aún más importante dilucidar si las IgG oligoclonales están dirigidas contra antígenos relevantes para la patogénesis de la enfermedad<sup>22</sup>.

#### *Biomarcadores que reflejan alteración en el sistema inmune*

##### *BOC y formas clínicas*

Las BOC son más que una herramienta de diagnóstico aunque sigue siendo éste su principal valor. El aumento de pacientes diagnosticados con EM ha conseguido avances de gran importancia que proponen al LCR, mediante el estudio de las BOC, como un importante fluido donde identificar los posibles y futuros biomarcadores de la enfermedad<sup>23</sup>.

Durante mucho tiempo se ha intentado relacionar

los patrones y el número de BOC de IgG con distintos tipos de EM, así como se ha buscado una posible marca predictiva de evolución del paciente, en un intento de esclarecer el papel de BOC de IgG, pero hasta la fecha su significado sigue siendo controvertido. Se ha evaluado la importancia de BOC de IgG en la estabilidad de la enfermedad. Los resultados indicaban que los pacientes sin BOC de IgG evolucionaban hacia secundaria progresiva (SP) significativamente más tarde que pacientes con BOC de IgG positivas. Avasarala y Cross encontraron que los pacientes que presentaban menores valores (<3,5) en la escala de discapacidad (EDSS) presentaban un bajo número de bandas oligoclonales de IgG, respecto a los que tenían valores altos en la EDSS<sup>23</sup>.

##### *Linfocitos T*

En cuanto a los linfocitos T también presentes en el LCR, las investigaciones realizadas tratan de buscar qué papel cumplen estas células en EM. El conocimiento de un aumento en la relación entre células T CD4/CD8 en pacientes con EM, ha sido ampliamente estudiado, sugiriendo que los linfocitos T juegan un papel importante en la patogénesis de la enfermedad, Jacobsen aporta nuevos datos que apoyan esta hipótesis al demostrar un selectivo enriquecimiento de la memoria de las células T CD8+ en el LCR de pacientes con EM<sup>24</sup>.

La posible implicación de células T en el curso de la enfermedad sugiere que la activación de la memoria de células T CD4+ está asociada a exacerbación de EM y la activación de la memoria TCD8+ refleja la desregulación del sistema inmunológico en pacientes con dicha enfermedad<sup>25</sup>.

Los trabajos realizados relacionan la modificación de las subpoblaciones de linfocitos T con el tratamiento aplicado a los pacientes. En la mayoría de los casos los tratamientos disminuyen la producción de linfocitos, alterando la relación celular T CD4+/CD8+ <sup>26-28</sup>.

#### *Diferencias en la síntesis intratecal de IgG, número de BOC y su relación con EM*

Se realizó un estudio para relacionar la síntesis intratecal de inmunoglobulina G (IgG) y el número de BOC en las formas clínicas de EM, utilizando el enfoque isoeléctrico (IEF) en gel de agarosa, seguido por inmunotransferencia. Se procesaron muestras de LCR de pacientes con síndrome clínicamente aislado (CIS); y las formas clínicas de EM: RR, PP y SP considerando la escala de discapacidad propuesta por Kurtzke *Expanded Disability Status Scale* (EDSS).

El cociente de albúmina (LCR albúmina /albúmina de suero) se utilizó como medida de integridad de la barrera hematoencefálica en conjunción con el cociente IgG (IgG LCR /IgG en suero). El índice de IgG (IgG cociente/cociente de albúmina) fue utilizado para determinación de síntesis intratecal. Un valor del índice de IgG > 0,7 fue tomada para indicar presencia de síntesis intratecal IgG. Números OCB <2 se considera negativo.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el índice de IgG, número de BOC, con el tipo de forma clínicas de EM y la EDSS<sup>29</sup>.

#### *Citocinas y quimiocinas: mediadores solubles de la inmunidad citocinas*

Los estudios realizados hasta ahora relacionan la presencia de citoquinas proinflamatorias en LCR con estados de actividad de la enfermedad, mientras que mediadores anti-inflamatorios dominarían en la etapa de remisión. En cuanto a las proinflamatorias, el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) es en particular importante en los periodos de actividad de la enfermedad ya que parece aumentar en EM progresiva o cuando el paciente padece un brote, manteniéndose en niveles normales cuando la enfermedad se encuentra estabilizada. En diferentes estudios se han encontrado numerosas citocinas que son importantes en la regulación de la inflamación mediada por las células T, entre ellas: IL-1; IL-2; IL-4; IL-6; IL-10; IL-12; IL-15; IL-18. En particular, la IL-4, IL-6 e IL-10 aparecen como indicadores de la estimulación de las células B intratecales y producción de anticuerpos<sup>30</sup>.

### CONCLUSIÓN

Los estudios realizados durante la última década apoyan la necesidad y utilidad del LCR, aunado a estudios de imagen, potenciales evocados, como factores importantes, junto a la clínica del paciente, para aumentar al máximo la especificidad en el diagnóstico de EM.

La determinación de BOC en particular útil para el diagnóstico de EM en aquellos pacientes de edad más avanzada que presenten desarrollo de los síntomas en años posteriores, las lesiones en RM se han podido atribuir en un primer momento a su edad y no al resultado de la desmielinización inflamatoria.

Por otra parte, en aquellos casos en que la primera manifestación clínica es atípica y la RM no es con claridad patológica, pero la anamnesis y exploración neurológica deriva hacia el diagnóstico de EM, el estudio del LCR es una ayuda importante en la precisión del diagnóstico.

Hay que tener en cuenta que el comienzo y desarrollo de la enfermedad son diferentes en cada paciente, debido a distintos niveles de afectación y respuestas, inmunitaria como degenerativa, que una persona puede tener por su propia identidad celular. Por lo cual se tendrá que evaluar para cada paciente el valor del LCR en este diagnóstico en particular.

El análisis cuantitativo de cada caso se compara con una gran población, por lo tanto, el rango de referencia de proteínas derivadas de la sangre en el LCR es muy amplio. En el análisis cualitativo los patrones de IgG del LCR se comparan únicamente con su propia muestra de suero. Por ello los artículos referencian el uso de cuantificación como un dato de interés pero nunca puede suplir el papel que juega la determinación de las BOC de IgG, en el diagnóstico de la enfermedad.

Con respecto al procedimiento para analizar la muestra de LCR deben ser realizadas por laboratorios experimentados seleccionados cuidadosamente por el neurólogo; ya que una técnica inadecuada parece ser la responsable de un resultado no fiable de BOC. El análisis de las muestras de LCR con pocas bandas y débiles puede producir resultados falsos negativos, incluso en laboratorios con experiencia. A través del apoyo educativo y los sistemas externos de control, sociedades científicas implicadas en el análisis del LCR juegan un papel esencial en la promoción de calidad. La técnica confiable y sensible para la determinación de BOC es el isoelectroenfoco (FIE) seguido de inmunodetección.

En la actualidad se desconoce el antígeno al que van dirigidas las BOC en EM, por lo que aún queda una amplia e interesante área de investigación.

### REFERENCIAS

1. De la Concha EG, Cavanillas ML, Cenit MC, Urcelay R, et al. DRB1 \*03:01 Haplotypes: differential contribution to multiple sclerosis risk and specific association with the presence of intrathecal IgM bands. *PLoS ONE* 2012;7(2).
2. Ropper A H, Adams, Victor's. Principles of neurology. 8th Edition. McGraw-Hill, 2005, 771-84.
3. Owens GP, Bennett JL, Lassmann H. Antibodies produced by clonally expanded plasma cells in multiple sclerosis cerebrospinal fluid. *Ann Neurol* 2009;65:639-49.
4. Trygve Holmoy, The discovery of oligoclonal bands: a 50-year anniversary. *European Neurol* 2009;62:311-5.
5. Zeman A, McLean B, Keir G, Luxton R. The significance of serum oligoclonal bands in neurological diseases. *J Neurol Neuros Psychi* 1993;56:32-35
6. Polman CH, Reingold SC, Edan G. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "Mc Donald Criteria". *Ann Neurol* 2005;58:840-6.
7. Bourahoui A, De Seze J, Guttierrez R. CSF isoelectro-focusing in a large cohort of MS and other neurological diseases. *Eur J Neurol* 2004;11:525-9.
8. Tintore M, Rovira A, Rio J. Do oligoclonal bands add information to MRI in first attacks of multiple sclerosis? *Neurology* 2008;70:1079-83.

9. Ming-Wei Lin, Dan Suan, Kerry Lenton, Tony Henniker, Therese Burke. Differentiating patterns of oligoclonal Banding in the cerebrospinal fluid improves diagnostic utility for multiple sclerosis. *Royal College of pathologist of Australia* 2012;44(3), 248-50.
10. Link H, Huang YM. Oligoclonal bands in multiple sclerosis cerebrospinal fluid: an update on methodology and clinical usefulness. *J Neuroimmunol* 2006; 180 (1-2): 17-28.
11. Alvarez Cermeño JC, Gasalla T, Villar LM. Value of oligoclonal band study in clinically isolated syndromes and multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother* 2008;8(9); 1279-80.
12. Masjuan J, Alvarez-Cermeño JC, García-Barragán N, Díaz-Sánchez M, Espiño M. Clinically isolated syndromes: a new oligoclonal band test accurately predicts conversion to MS. *Neurol* 2009; (4): 57-578.
13. Davies G, Keir G, Thompson EJ, Giovannoni G. The clinical significance of an intrathecal monoclonal immunoglobulin band: a follow-up study. *Neurol* 2003;60(7):1166-7.
14. Franciotta D, Zardini E. Single immunoglobulin band in cerebrospinal fluid isoelectric focusing. *J Neurol Sci* 1997;27; 14(1):93-4.
15. Franciotta D, Zardini E, Lolli F. The clinical significance of an intrathecal monoclonal immunoglobulin band: a follow-up study. *Neurol* 2004 Feb 24; 62 (4): 675.
16. Zeman AZ, Kidd D, McLean BN. A study of oligoclonal band negative multiple sclerosis. *J Neurol Neuros Psychi* 1996; 60;27-30
17. Oehninger C, Arbildi M, Alcantara JC, Gomez A. Significado de las bandas oligoclonales en la esclerosis múltiple. *Arch Inst Neurol* 2011; 14(2).
18. Alexandre S, Fortini MD, Elizabeth L Sanders. Cerebrospinal fluid oligoclonal bands in the diagnosis of multiple sclerosis, isoelectric focusing with IgG immunoblotting compared with high-resolution agarose gel electrophoresis and cerebrospinal fluid IgG index. *Am J Clin Pathol* 2003;120; 672-5.
19. Balnyte R, Rastenyte D, Uloziene I, Mickeviciene D. The significance of HLA DRB1\*1501 and oligoclonal bands in multiple sclerosis: clinical features and disability. *medicina kaunas* 2011; 47(7); 368-73.
20. Robinson MA, Guzmeli V, Martínez M. Contribución de la detección de bandas oligoclonales (BOC) en LCR para la confirmación del diagnóstico en esclerosis múltiple (EM). *Rev Neuroc* 2005; 6 (1).
21. Diego Franciotta, Francesco Lolli. Interlaboratory reproducibility of isoelectric focusing in oligoclonal band detection. *Clin Chem*; 53; (8) 1557-58.
22. Owens GP, Gilden D, Burgoon MP. Viruses and multiple sclerosis. *Neurosci* 2011;17:659-76.
23. Avasarala JR, Cross AH, Trotter JL. Oligoclonal band number as a marker for prognosis in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2001; 58: 2044-5.
24. Jacobsen M, Cepok S, Quak E, Happel M, Gaber R, Ziegler A, et al. Oligoclonal expansion of memory CD8+ T cells in cerebrospinal fluid from multiple sclerosis patients. *Brain* 2002; 125 (Pt 3): 538-50.
25. Okuda Y, Apatoff BR, Posnett DN. Apoptosis of T cells in peripheral blood and cerebrospinal fluid is associated with disease activity of multiple sclerosis. *J Neuroimmunol*. Epub 2005;171 (1-2):163-170.
26. Stuve O, Marra CM, Bar-Or A, Niino M, Cravens PD. Altered CD4+/CD8+ T cell ratios in cerebrospinal fluid of natalizumab-treated patients with multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2006;63 (10):1383-7.
27. Cross AH, Stark JL, Lauber J, Ramsbottom MJ, Lyons JA. Rituximab reduces B cells and T cells in cerebrospinal fluid of multiple sclerosis patients. *J Neuroimmunol* 2006;180 (1-2): 63-70.
28. Stuve O, Marra CM, Jerome KR, Cook L, Cravens PD, Cepok S, et al. Immune surveillance in multiple sclerosis patients treated with natalizumab. *Ann Neurol* 2009;59(5):743-7.
29. Vladimira Sladkova, Jan Mares. Intrathecal synthesis in particular types of multiple sclerosis. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2012;156.
30. Nakashima I, Fujihara K, Misu T, Okita N, Takase S, Itoyama Y. Significant correlation between IL-10 levels and IgG indices in the cerebrospinal fluid of patients with multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* 2000;111(1-2):64-7.