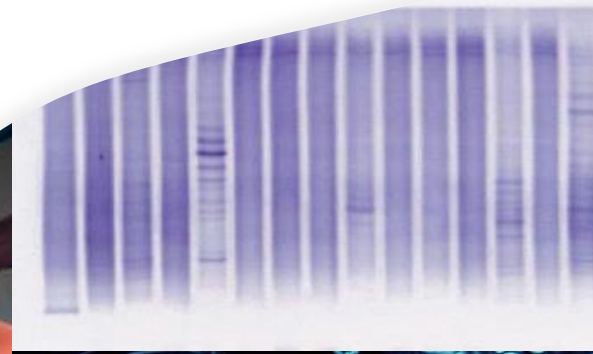


# Esclerosis Múltiple

## Retos para el diagnóstico



# Agenda

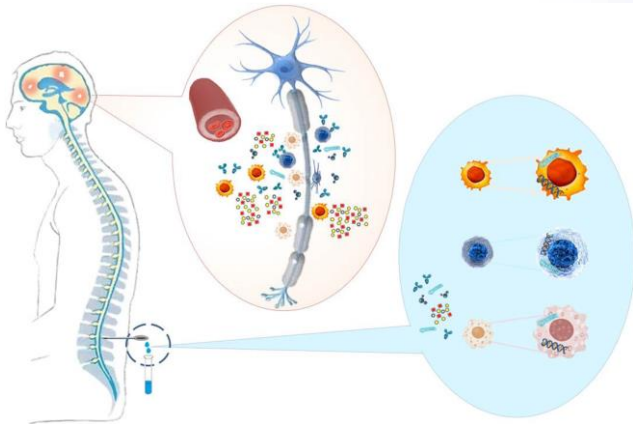


- 1 Conceptos generales
- 2 Criterios diagnósticos
- 3 Estudios de laboratorio
- 4 Bandas oligoclonales
- 5 Revisión bibliográfica

# Esclerosis múltiple

Enfermedad inflamatoria autoinmune crónica degenerativa que afecta al SNC llevando a desmielinización y daño axonal del cerebro y la médula espinal

- Más frecuente en mujeres (2:1)
  - Afecta principalmente a jóvenes



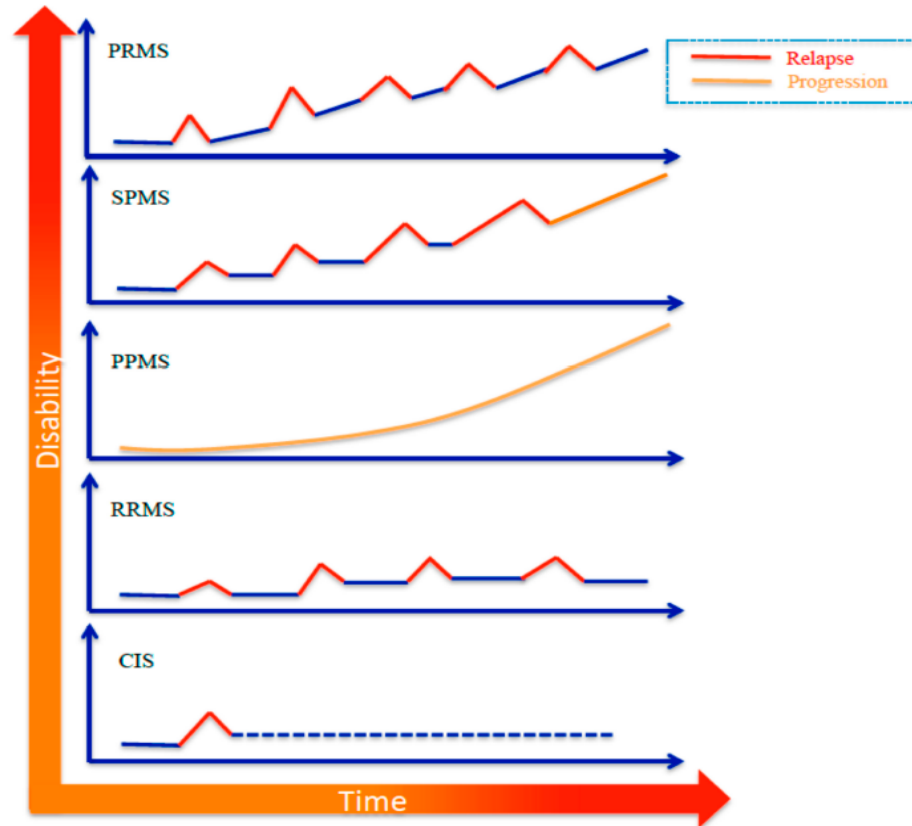
# Epidemiología LATAM

- Colombia<sup>1</sup> = Risaralda 4.98; Santander 2.53; Caldas 1.58; Antioquia 1.48
- San Pablo, BZ<sup>2</sup> = 15
- Guadalupe<sup>3</sup> = 8.5
- Martinique<sup>4</sup> = 21
- Santos, BZ<sup>5</sup> = 15.5
- Colombia<sup>6</sup> = 4.4
- Patagonia<sup>7</sup> = 17.2
- Buenos Aires (2009)<sup>8</sup> = 17.8
- Panama<sup>9</sup> = 5.2
- Peru<sup>10</sup> = 7.6
- Ecuador<sup>11</sup> = Quito 5.05; Cuenca 2.26; Guayaquil 0.76
- Belo Horizonte, BZ<sup>12</sup> = 18.1
- Uberaba, BZ<sup>13</sup> = 12.5
- Buenos Aires (2016)<sup>14</sup> = 38.2

\*Prevalence reported per 100,000 inhabitants



# Patrones y subtipos de EM



## REFERENCIA

Medicina (Kaunas). 2019 Jun; 55(6): 245.





**“La etiología y patogénesis  
específica de la Esclerosis  
Múltiple es desconocida :  
no hay test específico disponible”**



**“Las bandas oligoclonales en LCR son el gold standard para el diagnóstico de laboratorio en Esclerosis Múltiple”**

# Criterios diagnósticos

## Criterio Schumacher:

- Inspección clínica para DIS y DIT

1965

## Criterio Poser:

- Evidencia paraclínica. BOC en criterios diagnósticos

1983

## Revisión Mc Donald:

- MRI Herramienta central.
- BOC para diagnóstico

(2001: BOC=IgG index)

2005

## Revisión Mc Donald:

- BOC solo en EMPP (No para EMRR)
- Pronóstico

2010



## Revisión McDonald:

- BOC puede sustituir segundo evento clínico o MRI para DIT.
- CIS con criterios clínicos o MRI para DIS+BOC = Diagnóstico EM

2017



MSPARIS2017

ECTRIMS  
actrims  
MSPARIS2017  
17-20 OCTOBER - ACTRIMS MEETING  
IN LA DEFENSE DE LA VILLE, PARIS

WELCOME



# CASO CLÍNICO

18  
MAYO



**Paciente femenina de 28 años de edad se presenta a la consulta con parestesia del hemicuerpo izquierdo**

Trastorno hemisensitivo izquierdo de 2 días de evolución (parestesias y trastorno de la termoalgesia en región del hemitorax izquierdo y miembro inferior ipsilateral asociado a incontinencia urinaria de esfuerzo)

## **Antecedentes:**



- Estrés y depresión
- Anemia ferropénica
- Hábito vegánico desde hace aproximadamente 11 años
- Niega otros síntomas asociados y eventos neurológicos previos
- Niega vacunación, viajes o cuadro infeccioso reciente



## Estudios complementarios

- **Resonancia de cerebro con contraste:**  
Aisladas imágenes hiperintensas periventriculares bilaterales inespecíficas de pequeño tamaño en la sustancia blanca profunda, con dudoso valor patológico.
- **Resonancia de columna cérvico dorsal con contraste:**  
Ligera incurvación cifótica en T11-12. Médula espinal de morfología y señal normal.
- **Estudios de laboratorio para autoinmunidad:**  
Negativos

Se interpretó el evento como trastorno sensitivo secundario a hipovitaminosis B12 en contexto de hábito vegánico. Evoluciona favorablemente, en condiciones de alta hospitalaria. Pautas de alarma. Seguimiento por servicio de Neurología

27

MAYO



## Resonancia de columna cérvico dorsal con contraste

Estudio comparativo con RMN anterior.

Pequeña lesión focal hiperintensa, con realce postcontraste, en el lado derecho de la médula espinal en el nivel T1-2.

Podría corresponder a compromiso inflamatorio, sin poder descartarse completamente otra etiología por este método

22

JUNIO



## Control

Presenta trastorno termoalgésico con nivel suspendido a nivel del abdomen inferior izquierdo. Refiere persistencia de síntomas urinarios (vejiga espástica). Los sensitivos, en resolución.

6

AGOSTO



## Estudios

- ✓ **MOG y NMO:** negativos
- ✓ RMN de cerebro con contraste: se observan aisladas imágenes hiperintensas periventriculares bilaterales, de pequeño tamaño. Resultan inespecíficas. Sin cambios



## Seguimiento por equipo de enfermedades desmielinizantes:

- Paciente en seguimiento por mielitis
- Lesión en topografía medular y periventriculares con base triangular hacia ventrículo lateral.
- Presenta piernas inquietas/parestesias nocturnas residuales por su última mielitis. Síntomas urinarios muy leves de vejiga espástica, con residuo postmiccional mínimo.

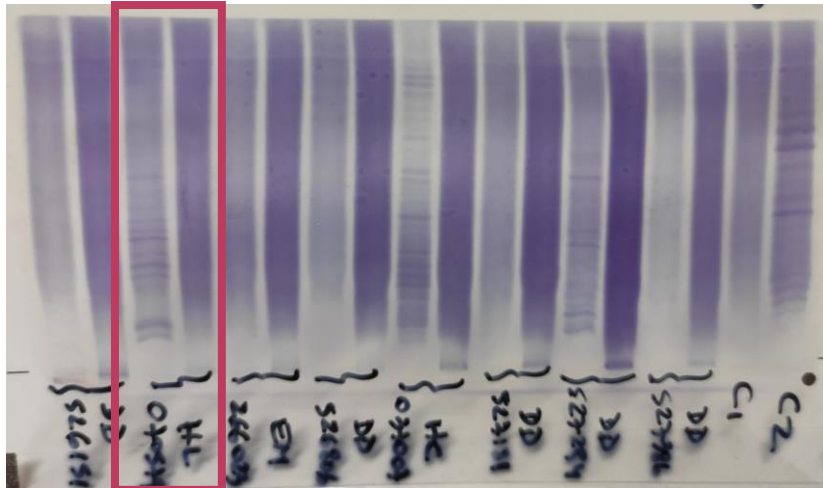
### Bandas oligoclonales (IEF-IF):

Tipo 2. Síntesis intratecal, presencia de bandas oligoclonales en LCR con ausencia en suero

### Diagnóstico:

Esclerosis múltiple.

Inicia tratamiento con pregabalina





# RESUMEN

1 EVENTO CLÍNICO  
COMPATIBLE CON  
DESMIELINIZACIÓN  
(MIELITIS)



LESIONES EN 2  
TOPOGRAFÍAS  
DIFERENTES  
(MEDULAR Y  
PERIVENTRICULAR)



BOC EN LCR



MS

# Estudio del LCR en EM

## VARIABLE

Aspecto

Glucosa

Recuento de leucocitos

Cociente PT/Alb

Igs Cuantitativas

Igs Cualitativas

## RESULTADO

Cristal de roca

Normal

< 50 cel/ul (98%)

Normal (raramente ligeramente elevado)

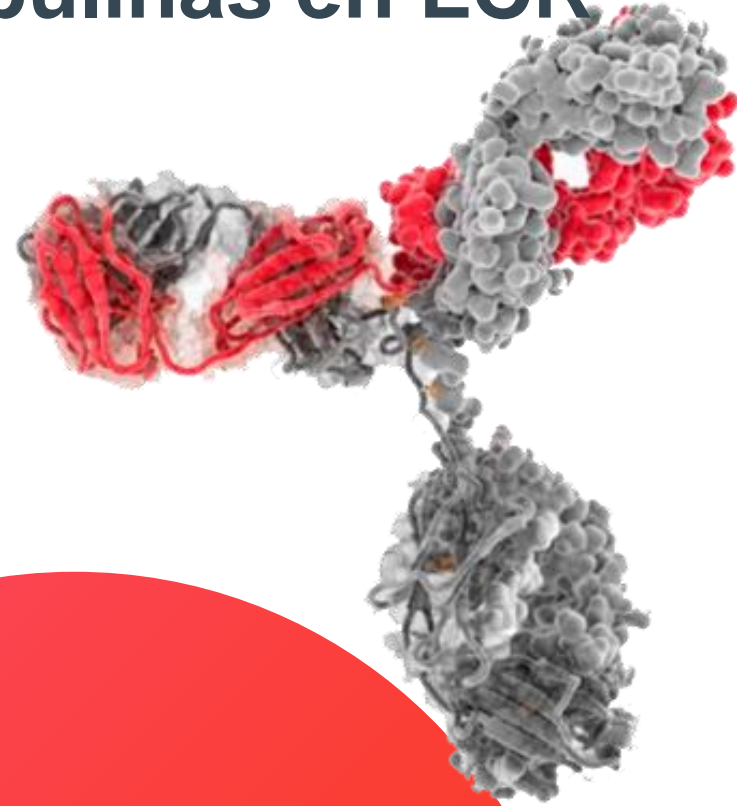
IgG elevada

BOC positivas

# Inmunoglobulinas en LCR

SU AUMENTO  
ES RESULTADO  
DE:

- Alteración de la permeabilidad de la BHE
- Síntesis intratecal
- Combinación de ambos mecanismos



# Igs Cuantitativas

	Seres 1998	Lunding 2000	Fortini 2003
IgG index	76	45	70
BOC Agarosa	68	45	60
BOC IEF	91	100	90

“Los análisis cuantitativos del IgG son test complementarios pero no deben considerarse como sustitutivos de los test cualitativos”

$$\text{IgG Índice} = \frac{\text{IgG (LCR)} \times \text{A1b (S)}}{\text{IgG (S)} \times \text{A1b (LCR)}}$$

Formulas no lineales

#### REFERENCIA

Arch Neurol. 2005;62:865-870  
Am J Clin Pathol. 2003 Nov;120(5):672-5  
Acta Neurol Scand. 2000;102:322-325  
Orv Hetil. 1998;139:1905-1908

# Igs cuantitativas

- En los análisis cuantitativos cada paciente se compara con un rango de referencia poblacional
- El límite superior de normalidad del índice debe ser calculado para cada laboratorio

## PUNTOS DE CORTE

**0,5**      **0,7**      **1,1**

**S**  
SENSIBILIDAD

**92%**      **69%**      **35%**

**E**  
ESPECIFICIDAD

**21%**      **90%**      **96%**

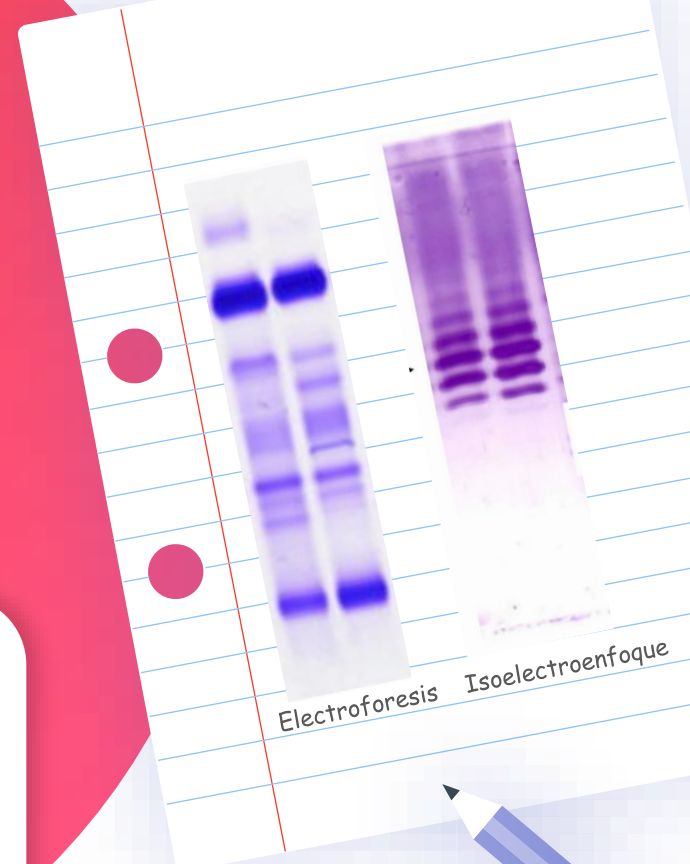
IgG index HIBA |N= 74



# Igs Cualitativas

	PAGE / IEF + Ag	IEF + IB
Verdaderos positivos	14	33
Falsos positivos	12	2

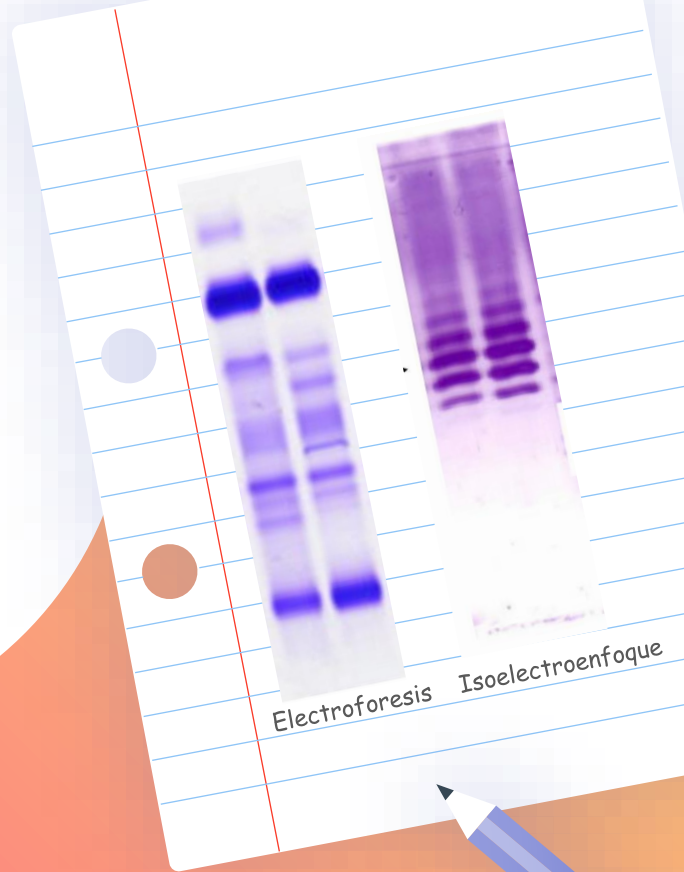
- Las Igs del LCR NO deben ser separadas por electroforesis, sino por IEF.
- Las Igs deben ser inmunofijadas / bloteadas
- Visualizar las BOC por coloración con anticuerpos IgG específicos



# Isoelectroenfoque

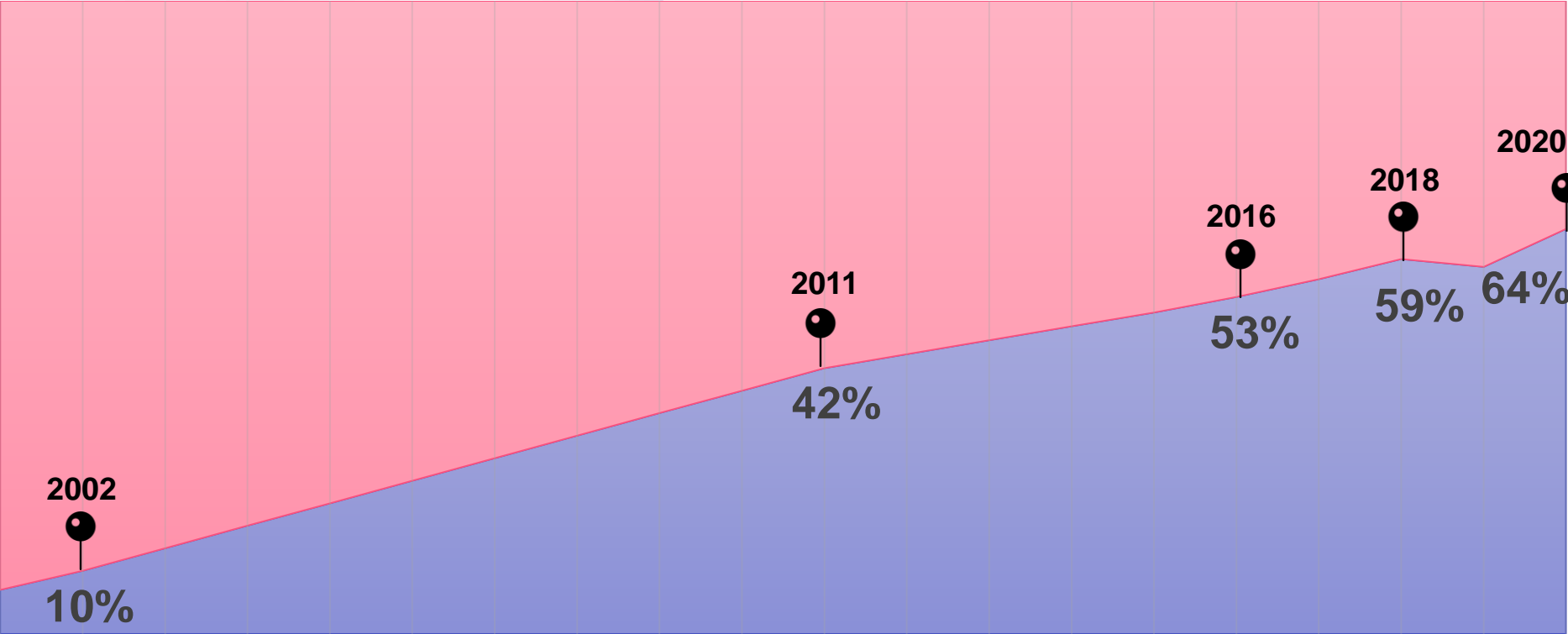
## ● VENTAJAS

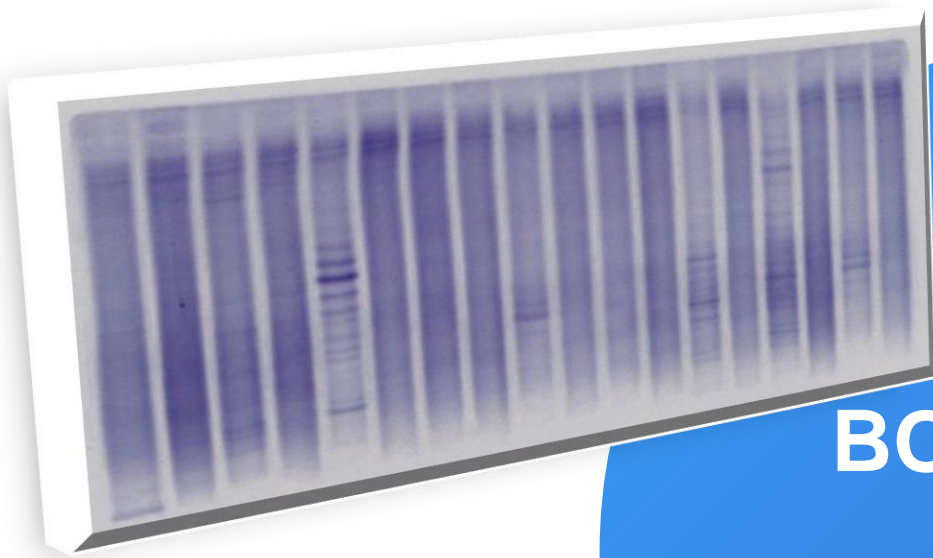
- Técnica de equilibrio
- Parámetro intrínseco de la proteína (pI)
- Resolución de proteínas con pI que difieren en 0,02 u pH
- Bandas finas por focalizado



# Metodologías - CAP

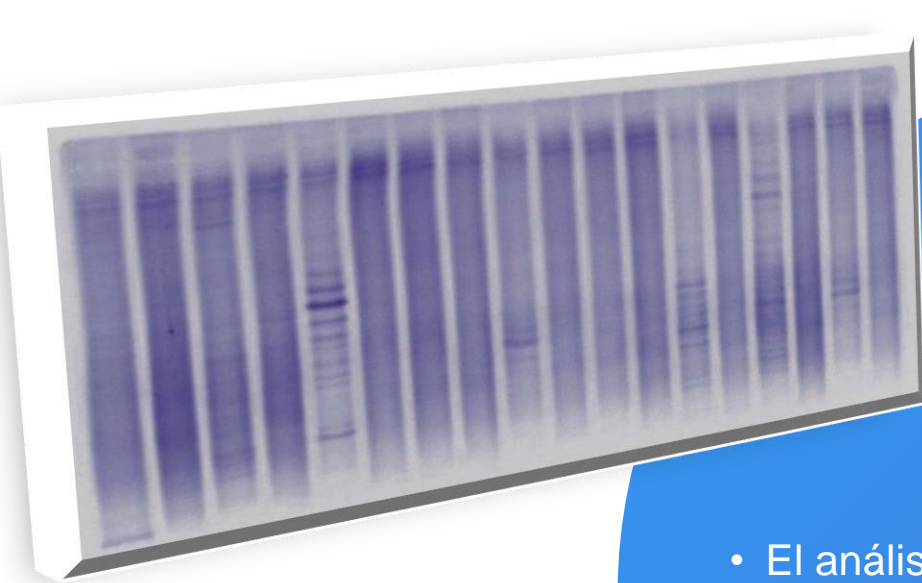
Isoelectroenfoque Electroforesis





## BOC en LCR por IEF

- Síntesis intratecal: patrón de IgG en LCR comparado con su propia muestra pareada en suero
- El LCR NO debe ser concentrado
- LCR y suero deben tener similares cantidades de Igs y ser corridos simultáneamente



## BOC en LCR por IEF

- El análisis se realiza con suero y LCR frescos obtenidos a la vez
- Las muestras pueden conservarse hasta una semana en heladera (2 a 8 °C)
- Para conservaciones más prolongadas, las muestras se congelan a -20°C (estables durante un mes por lo menos)



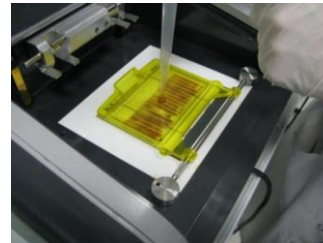
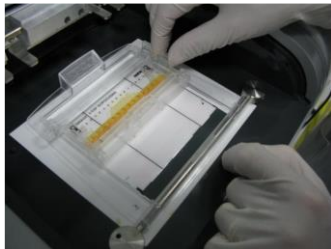
# BOC en LCR - Técnica

- Pre-migración
  - Aplicación de las muestras (diluidas previamente)
  - Migración electroforética por isoelectroenfoco
    - Incubación con antisuero anti IgG conjugado con peroxidasa
    - Blotting – Lavado – Rehidratación
    - Revelado
      - Blotting – Secado
      - Lavado - Secado final



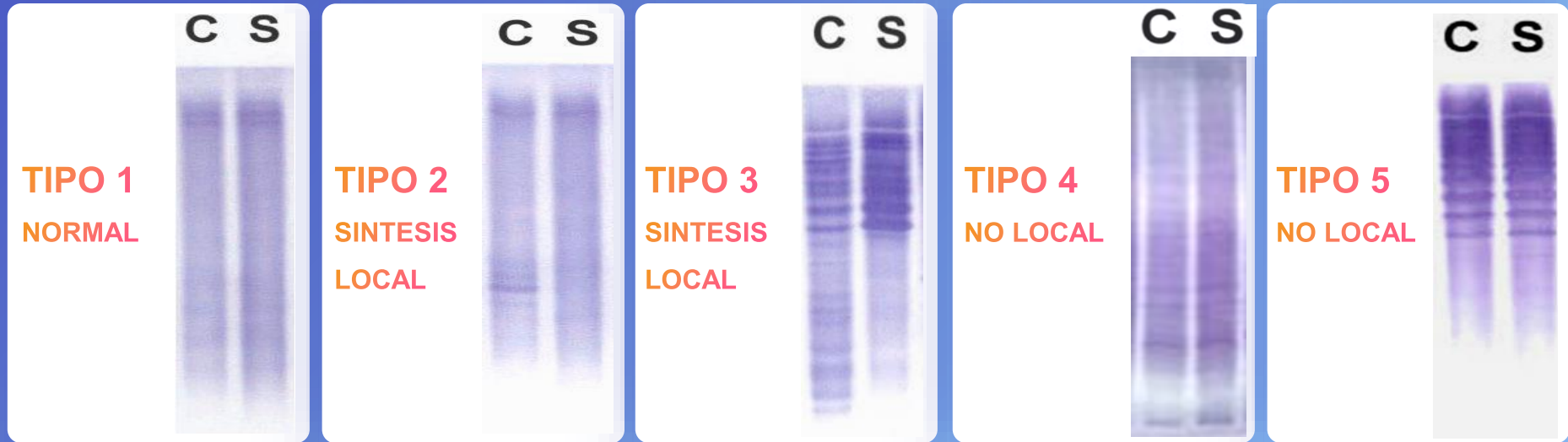
# Consideraciones del IEF

- ✓ Tiempo de procesamiento analítico
- ✓ Interpretación por operador experimentado
- ✓ Costo
- ✓ Definición de CUT-OFF para positivos
- ✓ Controles positivos y negativos en cada corrida
- ✓ Participación de control de calidad externo



# Interpretación de BOC en IEF

- Reporte en término de 5 patrones reconocidos
- Sin cambios o cambios mínimos en el tiempo



# QC Externo - CAP

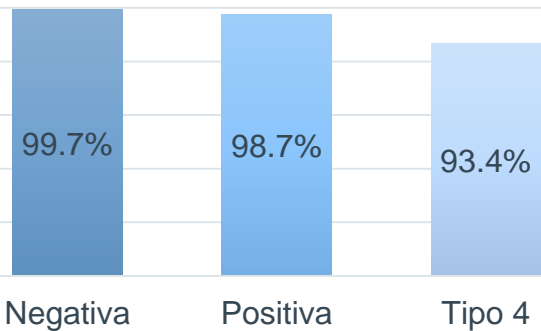
2016



*N = 150 laboratorios*



- Electroforesis
- Isoelectroenfoque



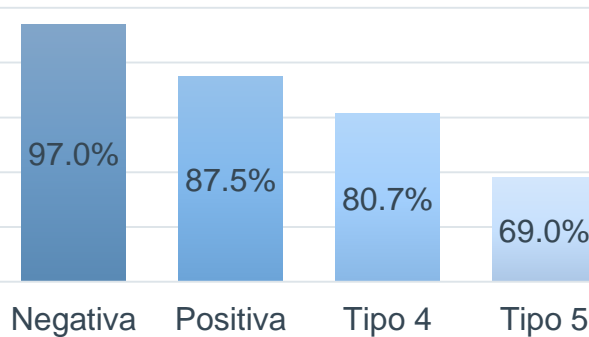
2017



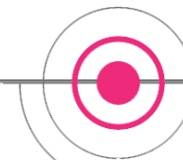
*N = 141 laboratorios*



- Electroforesis
- Isoelectroenfoque



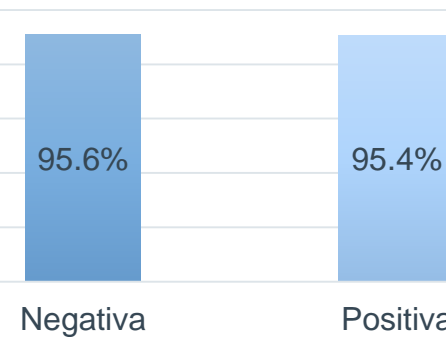
2018



*N = 133 laboratorios*



- Electroforesis
- Isoelectroenfoque



# Utilidad de las BOC en EM - Reportes

1. Estudios con detección de BOC por IEF + IF/blotting IgG específico
2. Cut-off  $\geq 2$
3. Grupos control: ENNI, ENI, ENIP



**72-100%**

**SENSIBILIDAD**



**84-100%**

**ESPECIFICIDAD**

# Utilidad de las BOC por IEF

**BOC +:**  
70% CIS  
90% EM

**COCIENTE  
DE RIESGO:**  
CONVERSIÓN  
CIS A EM  
**2.18** (IC 95%)

**VPP 97%**  
**VPN 84%**  
CIS a  
EMRR

**BOC:**  
**8%**  
POBLACIÓN  
GENERAL

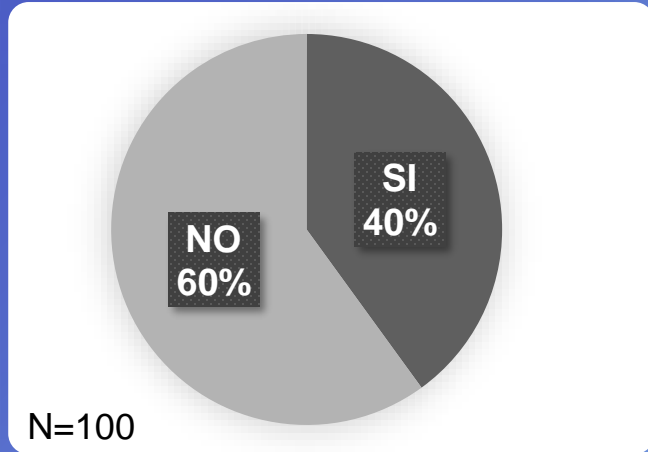
## BOC OTRAS ENFERMEDADES NEUROLOGICAS

1. LES
2. NEUROSIFILIS
3. MENINGITIS
4. TUMORES CEREBRALES
5. NEUROTUBERCULOSIS
6. NEUROSARCOIDOSIS
7. VASCULITIS SNC
8. ENCEFALITIS AUTOINMUNES

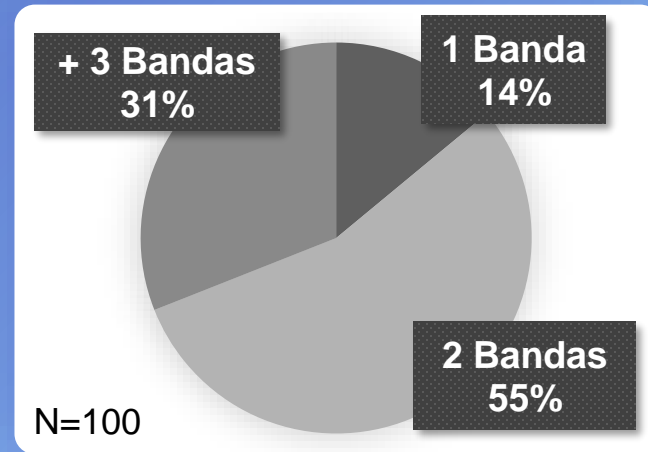
### REFERENCIA

Neurology. (2006) 66:576-8  
MultScler. 2015 Jul;21(8):1013-24

## ¿Informa el número de BOC?



## ¿Cuál es el número de bandas para un patrón oligoclonal?



- El número de bandas varía de un paciente a otro
- No se correlaciona con su gravedad ni pronóstico

27

PACIENTES  
CON UNA BM  
IgG EN LCR

SEGUIMIENTO

2

AÑOS

33%

CONVIERTE A BOC

50%

PERSISTE LA BM

17%

NORMALIZO

# Consideraciones especiales

“Los Neurólogos deben considerar repetir la punción lumbar frente a una alta sospecha clínica y resultados en LCR negativos o con una única banda”



# Otros Biomarcadores

1

## BOC IgM

Pronóstico.

30% a 60% en EM

2

## FLC

Kappa free 80% en EM

Factores analíticos

Valores de referencia y cut-off

3

## NfL

Injuria axonal

Actividad y progresión

Monitoreo de terapia

Suero o LCR

## Sensitivity and specificity of cerebrospinal fluid free light chains in Argentinean patients with suspected multiple sclerosis

Soledad Sáez, Victoria Lorenzon, Patricia Sorroche, Juan Ignacio Rojas, Carolina Azcona, Jimena Míguez, Liliana Patrucco, Edgardo Cristiano

Centro de Esclerosis Múltiple de Buenos Aires - Hospital Italiano de Buenos Aires – Argentina

**Table 2 Sensitivity and specificity of method analysis**

Method	Sensitivity	Specificity	LR +	LR -	ROC	Cut-off
OB	93	90.4	10	1	0.91	-
KFLC CSF	95	97	12	0	0.95	7.1
LFLC CSF	71	81	5	3	0.82	0.7
KFLC + LFLC CSF	95	91	10	1	0.95	-

KFLC= kappa free light chain/ LFLC = lambda free light chain/ OB= oligoclonal bands

# Biomarcadores a futuro...

1

## Diagnóstico

Más temprano  
Especificidad

2

## Pronóstico

Evaluar a largo plazo

3

## Terapia

Personalizar  
Monitorear respuesta

# Mensajes finales

- La EM es la primer causa de discapacidad en adultos jóvenes
- La detección de un perfil oligoclonal IgG específico en LCR es test de laboratorio más confiable y específico de síntesis intratecal
- El IEF seguido de IB/IF específico con IgG es el standard recomendado para la detección de BOC
- Las BOC son el mejor marcador pronóstico de conversión a EM
- Se necesitan biomarcadores sensibles para medir actividad de la enfermedad y guiar decisiones en el tratamiento