

TESIS DOCTORAL

INMUNOGLOBULINAS EN EL LIQUIDO CEFALORRAQUIDEO Y SINDROMES MENINGEOS.

P. SABALLS RADRESA

BARCELONA I.976

INSTITUTO MUNICIPAL DE INVESTIGACION MEDICA

Paseo Marítimo, s/n
BARCELONA-SPAIN

Don JORGE GRAS RIERA, Dr. en Medicina y Farmacia,
Director del Instituto Municipal de Investigación
Médica

DECLARA

que Don PEDRO SABALLS RADRESA, licenciado en
Medicina, ha estado trabajando desde octubre
de 1973 bajo mi dirección en el desarrollo de
su tesis de doctorado, con el título de
"INMUNOGLOBULINAS EN EL LIQUIDO CEFALORRAQUIDEO
EN SINDROMES MENINGEOS", lo que ha hecho a mi
entera satisfacción.

Lo que declara a petición del interesado y a
los efectos oportunos en Barcelona, a veinte y dos
de septiembre de mil novecientos setenta y seis



HOSPITAL MUNICIPAL NTRA. SRA. DEL MAR
DEPARTAMENTO DE INVESTIGACION
BARCELONA

Es grato para mí ofrecer este trabajo al Dr. Ludvik Drobnic , Jefe de Servicio de Medicina Interna del Hospital General de Nuestra Señora del Mar, a quien debo mi formación médica y con quien tengo el honor de realizar mi trabajo cotidiano desde hace quince años. Honor que , afortunadamente, es hoy compartido por numerosos colegas jóvenes y estudiantes. Su excepcional formación médica obtiene así alumnado adecuado a su comprobada vocación de magisterio.

TESTIMONIO DE GRATITUD

Al finalizar la escritura de este trabajo, después de tres años de elaboración, deseo dar las gracias a todas aquellas personas que han contribuido a su realización. Por ello quiero dejar constancia de mi agradecimiento

Al Dr. J. Gras Riera, Jefe del Departamento de Investigación del Hospital General de Nuestra Señora del Mar quien, con inimitable maestría, conocedor profundo de las proteínas y de los problemas inmunológicos, ha tenido la gentileza de guiar mi modesto impulso, aceptando la dirección de esta tesis.

Al Dr. R. Segura Cardona, profesor agregado de la Cátedra de Fisiología de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Barcelona, quien ha enjuiciado con pulcritud cada uno de los detalles del manuscrito, con bondad y rigor científico.

Al Dr. L. Drobnic Orazem, que me ofreció su servicio de Medicina Interna para que este trabajo se llevara a cabo.

Al Dr. A. Vega Sala, director del Hospital General de Nuestra Señora del Mar quien dió toda suerte de facilidades para su realización.

Al Dr. J.L. Balibrea Cantero, Decano de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Barcelona, quien me estimuló en la realización.

Al Dr. J. Aznar de C.H. Boehringer Sohn Ingelheim que me deparó la atención de enjuiciar y dirigir el estudio estadístico de este trabajo.

Al Dr. J. Mas Marfany, Jefe de la Unidad de Cuidados Intensivos,, quien en larga conversación tuvo la virtud de allanarme el camino en la elaboración de la tesis, con justas advertencias.

A todo el cuadro médico del Hospital, Jefes de Servicio y médicos residentes, quienes facilitaron mi labor y colaboraron eficazmente en la recogida de material.

A la sta. M.C. Torns ,del Pabellón de Investigaciones, que me ayudó a realizar mi trabajo y a las stas. Ana Sanchez y Rosa Fabregues quienes me ayudaron eficazmente en la ordenación y recogida de material.

A los hermanos Planas, médicos asistentes del pabellón, que me ayudaron en la búsqueda de citas bibliográficas así como a la sta. Clara Weil, del Departamento de Investigaciones, y la sta. R. Martí - del laboratorio Fides - que me consiguieron algunos trabajos de mi bibliografía, de difícil localización.

Agradecimiento , en fin , a todos quienes laboran en el Hospital, ya que es una organización hospitalaria adecuada quien permite canalizar el impulso para la realización de cualquier estudio.

SUMARIO

1 - INTRODUCCION Y PLANTEAMIENTO DE LA TESIS	64
2 - MATERIAL Y METODOS	72
3 - RESULTADOS	81
4 - ESTUDIO ESTADISTICO	131
5 - DISCUSION	142
6 - CONCLUSIONES	154
7 - BIBLIOGRAFIA	163
8 - RESUMEN	188
Conclusiones	201

INTRODUCCION

Con la introducción, en la práctica clínica , de la punción lumbar para la extracción del líquido cefalorraquídeo, se inician los primeros pasos para el estudio de las proteínas liquorales ; los primeros investigadores se interesan en la dosificación de las proteínas totales y la albúmina. Aparecen los primeros intentos de estudio de las modificaciones cualitativas y se usan métodos más o menos aproximados. Nombres como Widal , Sicart , Guillain , Pandy , etc, se incorporan al estudio del LCR; Sicart y Canteloube miden el precipitado obtenido por la acción del calor y el ácido tricloroacético. Otros métodos, como el de Brandberg, basado en la reacción de Heller , ponen en contacto el líquido cefalorraquídeo con ácido nítrico y se mide el anillo del precipitado obtenido con el reactivo de Esbach.

Otras técnicas han sido usadas en el estudio de las proteínas totales, para la dosificación cuantitativa. Así la técnica colorimétrica de biuret que es poco sensible aunque mejora después de la precipitación de las proteínas por el tricloroacético. Su sensibilidad máxima es de 0,100 gr / litro , lo que permite la dosificación de las proteínas totales , pero no de fracciones. Da cifras inferiores - de un 15 a un 20 % menos - a las obtenidas por el método de Lowry.

También la espectrofotometría , que es una técnica basada en la determinación de tyrosina, cuya especificidad se discute y la nephelometría, método turbidimétrico, método de Meulemans. En este método se precipitan las proteínas

con un reactivo y se compara la turbidez del precipitado con una escala de turbidez en tubos preparados cuyo contenido proteico es conocido.

Kunsbury, Clark , Williams y Post (1926), usan como reactivo el ácido sulfosalicílico. Es un método rápido, comparable al de biuret - 68 , 79 - y mejorado con la adición de sulfito sódico al 7 % o bien ácido tricloroacético (Meztrezet). Su sensibilidad no supera a 0,100 gr/ l. En la dosificación cuantitativa de las proteínas totales en el LCR se han publicado numerosos resultados. P. Castaigne, J. Cambier y E. Schuller - 7 - en una revisión cronológica ofrecen las determinaciones expresadas en la lámina I.

Un método ideal para la dosificación de las proteínas totales en el LCR debería poseer una buena precisión , ser fácilmente reproducible y con idéntica apreciación de los diversos tipos de proteínas, poseer una gran sensibilidad y una especificidad rigurosa - no debe dosificar nitrógeno no proteico ni otra sustancia no proteica - y por último debe ser simple y rápido - 7 -. Sin poseer todas estas características el método descrito por Oliver H. Lowry - 61 , 79 - es útil para el estudio de las proteínas después del tratamiento con cobre alcalino y con el reactivo fosfotúngstico- fosfomolibdico de Folin asociado a una especie de biuret. Es un método muy sensible y preciso, rápido y simple y tiene defectos que ya su autor enumera en su estudio citando una serie de sustancias (acetona, alcohol, etc) que interfieren.

Lowry enumera su utilidad para : 1º- Medida de proteínas. 2º- De proteínas mezcladas con tejidos. 3º- Medida de pequeños aumentos de proteínas o de

LAMINA I

Dosificación cuantitativa de las proteínas del LCR

<u>Autor</u>	<u>Cifras</u> medias (mg %)	<u>Metodo</u>	<u>Año</u>
Sicard	25	volumétrico	I.902
Denis y Ayer	40	Néphélémétrie	I.920
Meztrezat	30	Diafanometria	I.921
Kingsbury	30	Néphélémétrie	I.926
Hewitt	23	Tyrosina	I.927
Kral y Stary	28,7	Dosificación del N total (Kjeldahl)	I.931
Johnston y Gibson	46	Tyrosina	I.938
Marron	46	"	I.941
Roeder y Rhem	32	Kjeldahl	I.942
Abelin	35	"	I.943
Tzikowitz	49 a 65	"	I.943
Kafka	31	Volumétrico	I.948
Ederle y Duensing	33	Xantoproteica	I.949
Hinsberg y Gleiss	45	Biuret	I.950
Lowry y Bokler	41	Néphélémétrie	I.951
Wawersick	41	"	I.951
Eggstein y Krenz	40-60	Biuret	I.955
Burtin	15-40	"	I.959
Rieder	17-34	Folium cobre	I.962

LAMINA 2

Dosificación cuantitativa de las proteínas del LCR

<u>Autor</u>	<u>Cifras</u> medias (mg %)	<u>Metodo</u>	<u>Año</u>
N.M. Papadopoulos	35-45	Lowry	I.959
Kurt Schapira	46,2 ± 12,36	Lowry	I.961
P. Castaigne	0,35 ± 0,45	Lowry	I.965
Olof Gilland	17-55	Lowry	I.967
B. Delpech	31,47 ± 17	Meulemans	I.969
Robert L. Laffin	18-48	Meulemans	I.970
D. Riddoch	-----	Lowry	I.970
P. Castaigne	40,8 ± 6,29	Lowry	I.971
E. Schuller	0,28 - 0,50	Lowry	I.972
J.J. Berner	-----	Meulemans	I.972
B. Delpech	6-66	Meulemans	I.972

Datos recogidos de la bibliografía expuesta al final de este trabajo.

proteínas muy diluidas (LCR) o proteínas mezcladas con colorantes u otras sustancias que contienen nitrógeno. 4^o- Análisis de extensas muestras de proteínas similares como precipitados de antígeno-anticuerpo.

Este método es elegido por Castaigne - 7 - y adaptado al autoanalizador y después de una experiencia de más de mil análisis del LCR ofrece como cifras normales los valores comprendidos entre 0,35-0,45 mg % y añade que se debe considerar toda proteinorraquia superior a 0,50 gr / l. como anormal.

Olof Guiland estudiando LCR de sujetos sanos - 32 - estudia 16 voluntarios ofreciendo valores entre 17 y 55 mg % , usando el método de Lowry.

Schuller - 92 - usando el método de Lowry al que considera de buena precisión, contando con más de mil dosificaciones establece valores normales entre 0,28 y 0,50 gr/ l., con valor medio normal de 0,40 gr/ l., en el adulto, ya que en el lactante los valores son discretamente más elevados hasta los seis meses. En la lámina nº 2 se recogen nuevos valores obtenidos con los métodos de Lowry y de Meulemans que se reparten, prácticamente, las preferencias de los investigadores. Ambos métodos se hallan detallados en los trabajos 61, 68 y 79. J.Clausen, S.J.Dencker y L. Svennerholm - 12 - en su intento de standarización de los análisis proteicos del LCR recomiendan el método de Lowry.

Para el estudio cualitativo de las proteínas del LCR las reacciones más usadas han sido la R. de Nonne, que precipita las globulinas mediante la solución saturada de sulfato amónico; la de Ross-Jones que usa idéntico reactivo y es algo más sensible; la de Pandey que usa una solución saturada de

ácido fénico y que es una reacción de enturbiamiento muy sensible; la de Weichbrodt también reacción de enturbiamiento que usa como reactivo el bicloruro de mercurio. Kafka establece un método para la determinación fraccionada de las globulinas, según el que las distintas globulinas precipitarían separadamente con distintas concentraciones de sulfato amónico. Lange estudia la reacción del oro coloidal en el que las globulinas precipitan el oro coloidal. Los variados tipos de curvas serían debidos a diversos grados de trastorno de la reacción albúmina-globulina.

Pero dejando aparte estas técnicas que tienen un interés histórico lo cierto es que en el estudio cualitativo de las proteínas liquorales los últimos años son los de mayor auge. Para explicar esta tardanza Schuller - 92 - considera se debe a la pobreza de proteínas liquorales, al error conceptual del papel del LCR en la vida del SNC y también a la supuesta acción traumática de la punción lumbar. De estas razones la primera sería la de mayor relevancia. En efecto dada la pobreza proteica del LCR (en comparación al plasma) para su estudio se hacía imprescindible la concentración previa del LCR dado que las técnicas usadas para el estudio proteico del plasma no podían ser aplicadas al estudio de las proteínas liquorales que se nos presentan con un capital proteico de cien a doscientas veces inferior al plasma; pero los métodos para la concentración del LCR, como la ultrafiltración bajo nitrógeno, tienen solamente unos veinte años de vida. Además la cantidad de proteínas disponibles queda limitada si tenemos en cuenta que una punción lumbar que aporte unos 10 ml. de LCR ofrece de 3 a 10 mg. de protei -

nas, pero de estos 10 ml. parte se dedican a otros estudios: citológicos, serológicos y también dosificaciones químicas como determinación de glucosa y cloruros. Sólo las modernas técnicas de inmunodifusión radial y electroinmunodifusión escapan al inconveniente de trabajar con un producto pobre en proteínas.

La segunda razón es que se ha considerado al LCR como reflejo fiel del plasma del cual no sería más que un ultrafiltrado. El LCR se ha estudiado tanto en cuanto intrinsecamente, en su movimiento interno - 21 y 96 - como en relación al plasma. Robert W. Cutler - 15 - estudia el intercambio de seroalbúmina marcada con Iodo¹²⁵ entre el plasma y el LCR en un grupo de niños con proteínas normales o elevadas en el LCR y observa que la albúmina plasmática muestra ser el inmediato precursor de la líquoral en todos los casos estableciéndose el equilibrio entre ambas entre 24-72 horas después de la inyección de isótopo. Demuestra asimismo, que la remoción diaria de la albúmina del LCR es constante. C.B. Laurell - 54 - y E.Laterre y G. Demault - 51 - consideran a este respecto que un perfil anómalo en el LCR obliga al estudio con idéntico método del perfil sérico. También Schultze - 96 - . En contra de estos conceptos hay que aducir los estudios realizados en las esclerosis en placas que muestran claramente la existencia de síntesis proteicas intratecales, de las que no aparecen rastro alguno en el examen de las proteínas del plasma. No obstante en un pool plasmático de 400 - 500 gr. es difícil de localizar posibles modificaciones. De todas maneras la discordancia de una hipergammaglobulinorraquia masiva (del orden del 20 al 50 %

en la esclerosis en placas) sin modificar habitualmente la proteinorraquia total, sin evidentes alteraciones hemomeníngicas y la presencia de una gammaglobulinemia de estricta normalidad, constituyen un argumento de peso en favor de la existencia de sistemas proteicos intratecales. Solamente desde hace 10 años se ha adquirido la certeza de inmunoglobulinas propias del LCR con espectro electroforético particular denominado distribución oligoclonal; recientemente se han podido precisar modificaciones importantes en el repartido de antígenos Kappa y Lambda de las cadenas ligeras de las inmunoglobulinas del LCR en los enfermos de esclerosis en placas. Modificaciones que no se hallan en el suero de los mismos enfermos -III-. Schultze y Heremans - 96 - estudian asimismo la producción local, en el SNC, de proteínas.

Estas dos primeras razones, escasez de técnicas y también la escasez de demandas, explican el retraso en el estudio de las dosificaciones cualitativas, según Schuller.

Por último la tercera razón aducida por Schuller era el considerar que la punción lumbar es agresiva, siendo difícil de obtener LCR de sujetos normales. La punción lumbar se practica una sola vez para confirmar o descartar un diagnóstico. Actualmente este concepto ha cambiado y el examen sistemático del LCR se halla introducido en los protocolos habituales de cualquier centro hospitalario.

Esencialmente el avance en el estudio cualitativo de las proteínas del LCR se desarrolla en los últimos treinta años.. En estos años se han desarrollado las técnicas que han conducido a los investigadores hasta los hallazgos ac-

-tuales.

En primer lugar debemos considerar la dosificación química de las gammaglobulinas. N.M. Papadopoulos - 74 - con una técnica rápida y sencilla consigue en menos de 24 horas conocer el porcentaje de gammaglobulinas. Su técnica consiste : a 1 ml. de LCR se añade un volumen igual de un reactivo de sulfato de zinc en un medio tamponado a $\text{pH} = 7,3$. Se deja en frío diez y seis horas , se centrifuga y se dosifica después el precipitado por el método de Lowry que ya hemos visto es lo suficientemente sensible y reproducible. El cálculo del porcentaje de gammaglobulinas inicia el estudio bioquímico sobre la esclerosis en placas , revelando un aumento característico de la relación entre gammaglobulinas - proteínas totales en la esclerosis múltiple. Actualmente la dosificación de la proteinorraquia y la gammaglobulinorraquia constituyen estudios standards de los procesos que afectan al sistema nervioso central. Con este sencillo método se obtienen informaciones importantes abriendo el camino de posteriores estudios más detallados. La relación gammaglobulina - proteínas totales es igual a 5 % . Se considera patológico todo porcentaje superior al 10 % . La técnica de precipitación por sulfato de zinc , que ha sido sometida a crítica por parte de Hass y Hochwald , quienes consideran que debe ser llamada técnica de precipitina, ya que no precipita selectivamente la gammaglobulina sino también la albúmina, ha sido usada en múltiples trabajos : Donovan 1951 ; Roboz, Hess y Foster en 1953 ; Papadopoulos 1959 ; Castaigne 1965 ; así como por Foster J.B. y B. Hoerns - 28 - y John Prineas y colaboradores - 77 - .

Otras técnicas han sido estudiadas y aplicadas. E.A. Kabat - 43 - estudia un centenar de casos de esclerosis en placas con un método inmunoquímico, con antisuero de conejo para gammaglobulina humana purificada, midiéndose el precipitado. Es un método preciso pero requiere un volumen considerable de LCR, así como la laboriosa evaluación del nitrógeno por el micro-kjeldahl. El antisuero de conejo actúa frente a la fracción II de Cohn de las inmunoglobulinas humanas. Aunque se suponía pura esta fracción se sabe hoy que contiene IgG con pequeñas cantidades de IgA e IgM. Pero dado el hecho que el LCR normal contiene prácticamente IgG, los valores obtenidos con este método coinciden con los modernos métodos de detección.

Morris Goodman - 33 - mide por turbidimetría los precipitados obtenidos y P. Burtin y J.J. Pocidalo - 4 - también describen un método inmunoquímico con inmunosueros de conejo. E. Roboz y K. A. Richard describen un método de cromatografía cuantitativa - 24 - para la determinación de gammaglobulina. La técnica está basada en la separación cromatográfica de la gammaglobulina de otras proteínas usando una resina cambiadora de iones \pm Deae - Sephadex - : la criba de sephadex deja libre la gammaglobulina de otras proteínas y ésta es examinada espectrofotométricamente y leída en mg % desde una curva standard. Es un método de gran exactitud, requiere sólo 0,5 ml. y no necesita concentrado.

Las técnicas inmunoquímicas dieron paso al estudio electroforético del LCR. Tiselius aplicó esta técnica al suero ya en 1.937. Su tardanza en la aplicación a las proteínas del LCR se debe a razones que se exponen en las anterio-

-res páginas sobre todo a la pobreza proteica de este medio, lo que hace inevitable una concentración previa del LCR. Asimismo la elevada cantidad de sales hace necesaria su desmineralización.

Electroforesis significa etimologicamente transporte de electricidad. Se emplea para expresar la emigración de partículas coloidales a través de una solución o suspensión cuando estas se hallan colocadas en el interior de un campo eléctrico. Su origen se remonta al físico ruso Reuss que en 1807, trabajando con cloruros minerales, bajo el efecto de un campo eléctrico, observó la emigración de partículas de arcilla. En 1897 Tiselius, investigador sueco, premio Nobel en 1948, ideó un aparato de electroforesis que lleva un nombre conocido como macroelectroforesis, electroforesis libre o en tubo en la que la materia coloidal emigra de modo libre a lo largo de las paredes del tubo.

Los principios de la electroforesis son relativamente sencillos - 72 - : depositando carga eléctrica en los diversos componentes en solución al hacer pasar una corriente continua se separan las distintas sustancias.

En 1948, Hangaard, Kroner, Wieland, Fischer y Durrum elaboran las bases de la electroforesis moderna, la electroforesis en papel o microelectroforesis en la que las proteínas no emigran libremente; lo hacen a lo largo de fibras de celulosa de papel de filtro. Para visualizar las proteínas se usan colorantes diversos. La técnica es más sencilla y necesita menor cantidad de muestra.

En cuanto a la electroforesis del LCR, Hasselviok, en 1939, la incluyó en

sus estudios entre otras muestras.

En 1942 Kabat , Landon y Moore, describen el perfil electroforético de las proteínas raquídeas y Scheid identifica las mismas fracciones. En esta fase inicial se empleó la electroforesis libre que tenía el problema de la gran cantidad de LCR que era necesario para realizar el estudio , lo que impedía su aplicación clínica.

En 1950 Ewerbeck aplicó el método microelectroforético. A partir de esta fecha la electroforesis se usa de modo sistemático en el estudio de las proteínas del LCR.

Para la aplicación del estudio electroforético de las proteínas se tropezaba con varias dificultades. En primer lugar la escasa cantidad disponible de LCR para el estudio electroforético. En segundo lugar su pequeña proporción de proteínas lo que obliga a realizar una concentración. En tercer lugar una gran riqueza de sales minerales , que perturba la correcta emigración electroforética. Hace falta pues desmineralizarlo para lo que se han usado resinas cambiadoras de iones y también diálisis a temperatura ordinaria y a baja temperatura.

Para la concentración se usaron y usan diversos métodos. Métodos que obtienen la concentración del LCR por diálisis a presión o por ultrafiltración. Los procedimientos para lograrla con éste método son numerosos : diálisis contra soluciones concentradas de dextrano, goma arábiga, etc , que fué utilizada por Ewerbeck en 1950 , Steger en 1953 y Cummings en 1953. Diálisis a presión por Kabat y col. en 1948, ultrafiltración a presión realizada por

Esser y Heintzeler en 1952, Mies en 1953.

Estos métodos tienen como principales inconvenientes la necesidad de 2 a 4 días para realizar la concentración que es el caso de Kabat o la utilización de una gran cantidad de LCR (30 ml) en el caso de Ewerbeck.

Se ha usado asimismo, una técnica de precipitación de las proteínas por acetona en frío, lo que evita la desnaturalización proteica. Tiene el inconveniente de necesitar condiciones técnicas muy precisas.

Existen otras técnicas en vacío, evaporación por una corriente de aire seguida de una diálisis de concentración y modernamente la liofilización o concentración por evaporación al vacío a temperatura muy baja. Por todos estos sistemas es posible hoy concentrar el LCR sin desnaturalizar las proteínas.

El estudio electroforético ha llegado a ser un examen de rutina y permite un mejor conocimiento cualitativo y cuantitativo de las proteínas del LCR.

En cuanto al soporte varía según los autores. Y así usan papel, Kurt Schapira - 87 - realizando el estudio en 156 pacientes ; Olof Gilland - 31 - en un estudio en voluntarios sanos; Robert R. Ivers -41 - al someter a examen la gammaglobulina de la esclerosis múltiple; F. Castellanos - II - lo elige como soporte de sus exámenes electroforéticos. En 1964, J. Clausen, J.Dencker, O. Gilland y J.Matzke - 12 - intentan standarizar los análisis de las proteínas del LCR y lo recomiendan para examen de rutina.

El gel de agar ha sido usado por múltiples investigadores. Laterre y Heremans -51- establecen diversos perfiles en 650 LCR. I. Cankov y V.Ivantev, en 1970 -5- estudian 860 proteinogramas correspondientes a meningitis, encefalitis subaguda, neurolues y esclerosis múltiple. Lowenthal y Pete - Quadens -60 - estu-

- dian LCR normales, concentraciones relativas, movilidad y frecuencia de aparición. En 1970 Zettervall y H. Link - III - determinan K y L de cadenas ligeras. En 1973 Van Welsun - IO6 - estudia alteraciones en un caso de uveome-ningoencefalitis en la que la distribución proteica se parece a la observada en enfermedades neurológicas con una cierta o posible etiología infecciosa . La concentración de gammaglobulina a un 31 % en el periodo siguiente de tres semanas. Se demuestran dos subfracciones gamma de alta velocidad y tres de media velocidad. En el estudio más tardío la gammaglobulina disminuyó a 12,5 % y aún se identificaban dos subfracciones : una de alta y otra de media velocidad.

El gel de almidón es usado por J. Gardner - 30 - y J.S.Collis cuando estudian la composición proteica de 24 tumores quísticos cerebrales , en comparación a la del suero.

El acetato de celulosa es usado por J.D. Rice - 78 - analizando muestras de pacientes anestesiados. A. Kaplan - 45 - ofrece valores normales y Kolar -47- estudia 64 pacientes con esclerosis múltiple. Es también el soporte utilizado por Rita M. Windisch -IO9 - y P.Castaigne - 8 y 9 - en trabajo sobre esclerosis en placas.

F. Castellanos - IO - estudia 600 LCR y halla mayor alteración de las gamma -globulinas en neurolues y leucoencefalitis. Es el soporte usado por I. Sanchez - 85 - . J. Gras cita a Fornells - 34 - que usa este soporte y Vandvick -IO5- confirma el aumento de gammaglobulinas en la esclerosis múltiple.

Es también el soporte utilizado por Sanchez Agreda -84- en el estudio de una

miscelánea de enfermedades.

El gel de poliacrilamida es utilizado por Guy Monseu - 69 - y J. N. Cumings que estudian las proteínas del LCR hallando cambios significativos en tumores y metástasis.

Fossard - 26 - usando este gel y concentración isoelectrica, útil para separar proteínas de una solución, señala la presencia de prealbúmina.

El gel de agarosa es elegido por Johanson - 42 -. Usa agarosa purificada. Lo considera útil para el estudio rutinario. También Lindback - 55 - usa este gel. J. Uriel - 105 - describe el modo de preparación de diferentes tipos de gel mixtos de acrylamida-agarosa. Estos geles mejoran con la adición de la agarosa.

Todos estos métodos muestran rápidamente la gran riqueza de proteínas del LCR comparable a la del plasma. Una de las técnicas más remarcables es la descrita por Uriel con geles mixtos de acrylamida-agarosa. Su utilización junto al empleo del colorante azul de Coomasie permite visualizar 20-30 fracciones diferentes en el LCR en el que la proteinorraquia permanecía normal. Su interpretación es difícil.

Durante este periodo la inmunolectroforesis - 72 - ha identificado la mayoría de proteínas descritas en el plasma, pese a hallar las mismas dificultades que la electroforesis: necesidad de concentración del líquido e imposibilidad de repetir la prueba las veces necesarias por falta de riqueza proteica ; por otra parte la aparición o la ausencia de un arco queda supeditado a la obtención de la zona de equivalencia antígeno-anticuerpo siendo muy difícil

obtener siempre la misma concentración proteica final. Tanto los resultados de la electroforesis simple como de la inmunolectroforesis se supeditan a la riqueza proteica del estudio. Y de este modo se llega a la conclusión de que existen ausencias de determinadas proteínas en el LCR sólo porque la concentración proteica final no correspondía a la elevada tasa de anticuerpos del inmuosuero.

Pese a las imperfecciones del método se han podido estudiar las proteínas llamadas específicas - proteínas vestigio de movilidad alfa, beta, gamma - . Proteínas-traza - 57, 51, 107, 56, 52 - que Hochwald y Thorbecke - 38, 96 - no consideran sean específicas del LCR ya que las identifican en orina, ascitis libre, líquido pleural y también en plasma, lo que hace sospechar que se halla en todos los líquidos extracelulares a baja concentración.

Esta técnica ha permitido el estudio de varios aspectos de las proteínas del SNC - 70, 84, I, 102, 27, 47 - y también la enumeración de las proteínas plasmáticas. Ha permitido avances considerables en el estudio de las proteínas del LCR permitiendo establecer comparaciones con las proteínas del plasma e iniciando la discusión acerca del origen de las proteínas halladas en uno y otro medio pudieran casi superponerse; existen diferencias que obligan a establecer una serie de consideraciones. La mayoría de proteínas del LCR son semejantes a las del suero y se atribuye su origen a procesos de filtración, difusión e incluso se han invocado mecanismos de reabsorción selectiva; la permeabilidad de la barrera hemato-encefálica estaría en función de la forma y tamaño molecular, siendo mayor cuanto menores sean el peso y el tamaño

LAMINA 3

Valores normales, en porcentajes, de las proteínas del suero y LCR.

1º.- M.M.D. Latinville y P.Henry - 53 -

	<u>Suero</u>	<u>LCR</u>
Prealbúmina		3 a 7
Albúmina	59 ± 1,5	50 a 70
Alfa I	4 ± 1	3 a 7
Alfa 2	8 ± 1	4 a 8
Beta	12 ± 1,5	8 a 12
Tau	0	3 a 7
Gamma	15 ± 2	3 a 10

2º.- F. Castellanos Mateos - II -

	<u>Suero</u>	<u>LCR</u>
Prealbúmina		4,4 ± 0,7
Albúmina	61,3	52,6 ± 1,5
Alfa I	4,1	6,1 ± 0,5
Alfa 2	8,1	8,2 ± 0,9
Beta	11	13,8 ± 0,5
Tau	-	4,9 ± 0,6
Gamma	15,5	9,9 ± 0,6
Cociente A/G	1,5	1,2 ± 0,1

LAMINA 3

3º.- Wunderley y Wuhrmenn -citado por J. Gras- -34-

<u>Autor</u>	<u>Nº casos</u>	<u>Metodo</u>	<u>Porcentaje</u>				
			<u>Alfa</u>	<u>Alfa-I</u>	<u>Alfa-2</u>	<u>Beta</u>	<u>Gamma</u>
Caspani -1952- LCR normal	12	E.P.	65,4	5,2	4,5	10	14,9
Hartmann -1950- y Schumacher suero h.	130	Ap. de Autweiller	63,3	6	5,8	13,1	11,5
Grassmann, Hannig -1952- suero h.	25	E.P.	61,3	4,1	8,1	11	15,5
Gras J. -1952- suero h.	26	E.P.	66,6	-10,1-		8,7	14,6
Koiw, Wallenius y Grünwald -1952- suero h.	10	E.P.	72,9	1,4	3,5	8,6	13,6
Caspani -1952- Bernasconi suero h.	11	E.P.	62,7	3,9	7,5	10,7	14,9
E.P.- electroforisis en papel	valores prome- dios con E.P.		65,8	3,1	6,4	9,7	14,7
	en suero						

mientras que las de mayor peso y tamaño se hallarían a niveles muy bajos o en algunos procesos patológicos. Este concepto ha sido verificado con albúmina marcada - citado por Schultze, 96 - . Aunque los perfiles proteicos del suero y del LCR son parecidos existen básicamente dos diferencias: 1ª. La presencia de prealbúmina que da al diagrama del LCR un aspecto característico. Existe, asimismo, en el suero pero en cantidad no detectable. 2ª. Gran proporción de beta-globulinas con la fracción Tau que no tienen traducción equivalente en el suero.

M.M.D. Latinville y P. Henry - 53 - expresan los valores comparativos suero - LCR. J. Gras - 34 - ofrece cuadro comparativo de valores en el LCR y suero, tomado de Wunderly y Wuhrmann. F. Castellanos Mateos - II - cita a los mismos autores - 1954 - y a Grassmann - 1956 -. El detalle de los valores se expresa en la lámina 3.

Para F. Castellanos las diferencias estriban en la presencia en el LCR de fracciones proteicas no identificadas en el suero: prealbúmina y globulina Tau; menor proporción de albúmina en el LCR que en el suero - 10 % menos - ; mayor proporción de globulina beta ; casi 1,5 veces más en el LCR que en el suero; poca diferencia entre los porcentajes alfa-1 y alfa-2 en ambos líquidos biológicos y disminución del porcentaje de globulina gamma en el LCR - 0,5 veces aproximadamente - con relación al suero sanguíneo. Asimismo el valor del cociente A / G que en el suero es alrededor de 1,5 es más bajo en el LCR en el que los valores de 1,1 a 1,3 deben ser considerados dentro de los límites normales.

El perfil normal de las proteínas del LCR se puede resumir diciendo que es superponible al perfil de las proteínas del suero con las diferencias ya expuestas. Hallamos pues las fracciones de albúmina, alfa globulinas, beta-globulinas y gammaglobulinas a niveles diferentes de los que hallamos en el suero debiéndose remarcar la presencia de una banda de pre-albúmina que da al perfil de las proteínas del LCR un aspecto característico. Las alfa-I se nos presentan con niveles más elevados que en el suero mientras que las alfa-2 son muy parecidas aunque su constitución elemental difiera. Existe asimismo una elevada proporción de betaglobulinas con un hallazgo propio del perfil del LCR que es la fracción Tau. En conjunto los dos hallazgos propios del perfil del LCR son : fracción prealbúmina y fracción Tau . En cuanto a la fracción prealbúmina se ha llamado la atención sobre su elevado nivel en el LCR llevando a diversos autores a considerar su origen en el tejido nervioso - 26 -

Kabat y col. en 1.942 fueron los primeros que hablaron de la probabilidad de obtener la separación de una fracción que tenía una velocidad de emigración superior a la albúmina y por tanto un menor peso molecular y que denominaron pre-albúmina . Trabajaron con la técnica de electroforesis libre , de Tiselius.

Bucher, Matzell y Pette, en 1952 por electroforesis en papel, y mediante concentración de LCR por acetona en frío, registraron la presencia de la fracción pre-albúmina que designaron como fracción V.

Esser por ultrafiltración a presión la demostró también y la denominó ró .

Antonini y Piva la llamaron fracción X.

Actualmente esta fracción se la designa indistintamente como fracción X, V o prealbúmina.

Algunos investigadores no logran identificarla siempre y con algunas técnicas no se pone en evidencia, motivo por el que fué considerada por algunos autores como un producto de desnaturalización proteica. Según Steger - I.953 - y Schonemberg - I.954 - trabajando con casos normales, la prealbúmina es mayor en el LCR de los ventrículos cerebrales que en la región lumbar.

Gries y col. - I.953 - afirman que la cantidad de prealbúmina es inversamente proporcional al contenido de proteínas totales, concepto que no comparte Spina-Franca.

Francisco Castellanos - II - no halla relación alguna entre la cantidad de proteínas totales y el porcentaje de prealbúmina. El problema no está resuelto pero parece probable que la prealbúmina tenga su origen en el plasma sanguíneo siendo particular función de los plexos coróideos el concentrar selectivamente esta fracción - Laterre -

Las betaglobulinas que presentan elevado valor en el LCR hacen pensar en una producción local. Su origen no está tampoco aclarado. En el LCR se distinguen dos bandas: la beta-I idéntica a la del suero y la banda suplementaria Tau , no comprobada en el suero.

Bücher y col. en I.952 describieron por primera vez una fracción proteica , cuya velocidad de emigración hizo que la incluyeran en el grupo de las globulinas con el nombre de Tau. Esta fracción no aparece en el suero sanguíneo

LAMINA (4-5)

Valores relativos normales del L.C.R. del adulto (Laterre)

	Tec- nica	Preal- bumina	Albu- mina	Alfa -I	Alfa -2	Beta	Tau	Gamma
Bauler (1953)	P	4,2	59,4		13,4	7,7	5,7	9,4
Brackenridge (1962)	A8	4,2	40,9	2,8	4,8	9,2	4,7	5,5
Bronsky y col. (1962)	P	1,6	46,0	6,0	8,0	20,0		18,0
Bücher y col. (1952)	P	4,4	49,7		15,4	11,5	8,0	11,0
Esser (1952)	P	1,2	56,1	4,7	7,5	24,1		6,4
Ewerbeck (1952)	P		62,6	5,38	6,04	11,12		14,45
Frick (1962)	P	3,5	54,1	6,1	7,7	18,9		9,8
Goa y Tveten (1963)	P	2,1	47,9	4,8	6,0	14,4		8,0
Gries y col. (1953)	P	4,3	51,3	5,8	8,4	17,2	6,8	6,3
Habeck (1960)	P	4,2	53,8	6,9	7,6	13,9	5,1	8,5
Hill y col. (1958)	P	4,6	49,5	6,7	8,3	18,5		11,2
Hofmann (1956)	P	4,98	51,78	7,02	7,66	11,92	5,61	10,75
Knapp (1955)	P	4,3	46,0	7,2	10,5	14,8	7,4	9,6

LAMINA 6

Valores relativos normales del LCR del adulto (Laterre)

Autores	Tec- nica	Pral- bumina	Albu- mina	Alfa -I	Alfa -2	Beta	Tau	Gamma
Lowenthal (1964)	A	2,0	55,0	5,0	6,0	7,0	3,0	Gamma I 2 3 I I 2
Mumenthaler Marki (1957)	P	1,2	46,0	2,6	2,6	7,7	3,6	6,3
Olderhausen col. (1953)	P	4,3	51,3	5,8	8,4	17,1	6,8	6,3
Rossi y Sch- neider (1953)	P	54,2		10,0		15,0		5,6
Schmidt y Ma- tiar (1956)	P	5,2	52,9	6,7	8,1	12,2	5,6	9,3
Schmidt (1956)	P	6,4	53,9	13,5		8,0	6,2	12,0
Spina-França (1960)	P	2,2	51,6	5,0	8,7	21,6		10,9
Weise (1960)	P	2,88	59,12	6,58	7,16	13,99	3,54	6,73
Widell (1958)	P	2,0	70,0	3,8	5,1	4,9	4,9	7,5
Laterre	A	4,6	62,9	5,9	6,5	10,9	4,2	4,7
Serum Normal Sonnet (1956)	P		60,42	4,60	7,86	10,50		16,58

LAMINA 7

Fracciones proteicas %

<u>Autor</u>	<u>Tecnica</u>	<u>Prealb</u>	<u>Albu</u>	<u>Alfa-I</u>	<u>Alfa-2</u>	<u>Beta</u>	<u>Tau</u>	<u>Gamma</u>
Lownthal (Gras) Pg.256		2- 5,9	55- 66,9		II-18	10- 15,8		4- 11,7
Rice, J.D. Bleakuey, B. 1964 -78-	Turbidime- tria (aceta to de cel)		54,6 ± 6	9,5 ± 3,6		19,5 ± 2,5		16,4 ± 2,9
Kaplan, A. Murray, Joh nstone 1966 -45-	Ultrafiltra ción. Membra na col. ace- tato de cel	4,9 ± 1,2	61,5 ± 5,3	4,5 ± 1,4	6,7 ± 1,8	13,7 ± 3,6		8,8 ± 2,6
Gilland, O. 1967 -31-	Dialisis al vacio. Papel	2,6 ± 1,2	69,2 ± 3,9	3,7 ± 0,6	5,2 ± 0,8	9,9 ± 1,3	5 ± 1,0	6 ± 0,6
Windisch, Rita M. Bracken, M. 1970 -109-	Membrana de ultrafiltra ción. Aceta to de cel	5,2 ± 1,23	63,9 ± 9,14	3,6 ± 1,10	6,1 ± 2,38	12,9 ± 3,06		8,2 ± 2,85
		3,8 ± 1,18	65,5 ± 5,34	3,6 ± 1,32	6,8 ± 2,15	12,4 ± 2,62		7,6 ± 2,36

LAMINA 8

		Fracciones proteicas %						
<u>Autor</u>	<u>Tecnica</u>	<u>Prealb</u>	<u>Albu</u>	<u>Alfa-I</u>	<u>Alfa-2</u>	<u>Beta</u>	<u>Tau</u>	<u>Gamma</u>
Vandvick, B.	Ultrafiltra-							
Skrede, S.	ción al vacio	2-	40-	2,7	2,8	10-		9-
1973 -105-	Acetato cel.	10	65			20		18
Latinville, D., Henry, P. -53-	Filtración bajo presion de N acetato de cel.	3-	50-	3-	4-	8-	3,7	3-
1972		7	60	7	8	12		10
Sancho, I.	Ultrafiltra							
1971 -85-	ción. Aceta	9	61,4	4,3	6,5	10,7	4	9,8
	to de cel.							
Castaigne, P L'Hermitte	Ultrafiltra					10,3		
	ción.					±3,20		
Schuller, E. Rouques, C.	Acetato de cel.	6,1	58,5	4,5	4,6			9,5
		±2,19	±6,74	±1,44	±1,39			±2,40
Loridan, M.						6,2		
1971 -6-						±2,49		
Sanchez Agre da, M. y	Presion ne							
1975 -84-	tiva. Mem-	5,9	55,6	4,7	8,3	8,9	7.1	9,5
	brana Sar-							
	torium. Acetato de celulosa							

LAMINA 9

Fracciones proteicas %

<u>Autor</u>	<u>Tecnica</u>	<u>Prealb</u>	<u>Albu</u>	<u>Alfa-I</u>	<u>Alfa-2</u>	<u>Beta</u>	<u>Tau</u>	<u>Gamma</u>
Esser 1952	Ultrafiltra ción	1,2	56,1	4,7	7,5	24,1		6,4
Bucher y col. 1952	Acetona en frio	4,4	49,7	15,4		11,5	8,0	11,0
Plucthum y Mathes 1953	Dialisis	4,4	52,4	5,3	8,1	18,3		11,5
Bauer 1953	Ultrafiltra ción	4,2	59,4	13,4		7,1	5,7	9,4
Oldershau- sen. 1953	Ultrafiltra ción	4,3	51,3	5,8	8,4	17,1	6,8	6,3
Booij 1956	Ultrafiltra ción	3,9	52,7	5,1	8,2	14,2	6,6	9,3
Sarteschi y Fabiani. 1956	Dialisis	2,4	52,8	6,8	9,1	19,7		9,2
Delank 1956	Ultrafiltra ción	1,9	53,4	6,4	8,4	15,8	4,2	9,9
Schimdt y Matiar. 1956	Ultrafiltra ción	5,2	52,9	6,7	8,1	12,2	5,6	9,3

LAMINA IO

<u>Autór</u>	<u>Tecnica</u>	<u>Fracciones proteicas %</u>						
		<u>Prealb</u>	<u>Albu</u>	<u>Alfa-I</u>	<u>Alfa-2</u>	<u>Beta</u>	<u>Tau</u>	<u>Gamma</u>
Rossi. 1957	Dialisis	1,2	55,3	7,0	5,5	11,7	9,3	9,5
Risio, Inesi Tonini.	Liofiliza- ción	7,3	45,2	13,4		20,3		13,8
1957								
Wymazal y col. 1957	Dialisis	2,9	59,8	11,1		17,4		8,8
Mumenthaler y col. 1957	Liofiliza- ción	4,4	49,2	6,5	8,1	16,5	9,7	5,6
Habeck 1960	Ultrafiltra- ción	4,2	53,8	6,9	7,6	13,9	5,1	8,5
Belanger y col. 1962	Ultrafiltra- ción	3,3	53,3	4,7	8,0	19,7	1,5	9,4
Castellanos Mateos, F. 1967		4,4	52,6	6,1	8,2	13,8	4,9	9,9

En el estudio de esta fracción existen varios criterios entre los investigadores. Unos la incluyen dentro del grupo de las globulinas beta. Para otros debería incluirse en el grupo de las globulinas gamma. Otros defienden la independencia de esta fracción, de las adyacentes y la consideran específica del LCR - Bozig, Bane, Habeck, Zengeneh, etc.

Schmidt y Mattar - I.956 - han descrito un aumento de esta fracción en el LCR ventricular.

La fracción Tau procedería, según Laterre, de la transferrina plasmática después de haber sido sometida a la acción de un enzima, la neuramidasa, que está presente normalmente en los tejidos nerviosos. La acción de la neuramidasa sobre la transferrina provoca un enlentecimiento electroforético con cinco bandas en el suero, correspondientes cada posición a la pérdida de una molécula de ácido siálico. La banda Tau corresponde a la posición más lenta y por lo tanto a una ausencia de ácido siálico.

En las láminas 4-5 y 6 se ofrecen valores relativos de proteinogramas normales - según Laterre -

En las 7, 8, 9 y 10 se listan asimismo valores de protenogramas normales extraídos de la bibliografía que se aporta.

Después de los trabajos recientes sobre las proteínas del LCR se pueden distinguir dos grandes grupos:

I- Proteínas de tipo plasmático, en gran cantidad, un 95 % de las proteínas

totales, que serían resultado de una filtración selectiva y que describiremos a continuación de modo resumido:

- albúmina. Es cuantitativamente la fracción más importante de las proteínas. Por electroforesis sobre papel su valor relativo oscila entre el 47 y el 60 % del total proteico. Es reguladora de la presión osmótica y vector de la mayoría de los productos del metabolismo y otras sustancias que circulan ligadas a ella.

- alfa - I - globulinas. Son en general más elevadas en el LCR que en el suero. Comprenden:

alfa - I - glicoproteína ácida o alfa - I - seromucoide. Representa un 0,7 % de las proteínas totales; no se conoce su papel biológico.

alfa - I - lipoproteína. Su valor es de 3 a 3,5 %. Por inmuno-electroforesis se desplaza hacia la región anódica.

alfa - I - antitripsina. Se conoce desde los comienzos de los estudios por electroforesis y es constituyente normal del LCR. Se comporta como inhibidor de la tripsina, siendo su valor relativo de hasta 2,3 %.

- alfa - 2 - globulinas. Su valor relativo es semejante en el LCR y en el suero, diferenciándose por la constitución de sus componentes.

haptoglobina. Muy escasa en el liquor. Tiene la propiedad de unirse a la hemoglobina.

ceruleoplasmina. Para demostrarla en LCR es necesario concentrarlo mu-

-cho por hallarse en pequeña cantidad. Fué aislada por Holmberg y Laurell como la proteína que transporta el cobre. Su cantidad en el liquor es de 0,13 mg/ 100 ml. Su relación con la ceruloplasmina del suero se expresa por el cociente ceruloplasmina en LCR / ceruloplasmina en suero que es igual a 1:200.

alfa - 2 - macroglobulina. Aislada en 1.955 por Schultze se le considera inexistente en el LCR normal pero algunos autores le han aislado regularmente, como Rosenthal y Sothil en 1.962 y Dencker en 1.961.

alfa - 2 - beta-lipoproteína. Los primeros trabajos por electroforesis sobre papel denotaban su ausencia. Utilizando la doble difusión en agar en 1.962 Rosenthal y Sothil la han puesto de manifiesto en afecciones no orgánicas del sistema nervioso. Usando líquido cefalorraquídeo muy concentrado en 1.960 Frick también la detecta.

- beta-globulinas. Alcanzan cifras relativas del 13 al 16 % en el LCR y si se añade la banda Tau hasta un 20 %.

transferrina. Se describe en 1.950 por Swerbeck. Su valor en el LCR es aproximadamente el doble que en el suero : 6,7 %. Bücher y colaboradores la observan entre las bandas beta y gamma y la denominan fracción Tau.

hemopexina. Descrita por Laterre en el LCR, su propiedad destacada es la de fijar la hemoglobina.

beta - I - AC-globulina. Identificada en el liquor por Clausen(1.960) Otras beta-globulinas como la beta - 2 - glicoproteína, beta - 2 - K , no parecen existir en el líquido cefalorraquídeo normal.

- gammaglobulinas. Ver inmunoglobulinas en LCR. Pag.62.

II- Proteínas de tipo tisular. Utilizando diversos inmunosueros anti-LCR , anti- orina normal, anti- extracto cerebral, etc , se pueden determinar diez líneas de precipitación que representan proteínas particulares del LCR. Se distinguen claramente cinco regiones:

zona alfa-2. En la que se aprecian cuatro líneas de precipitación que se extienden desde la zona alfa - I hasta la beta - I. La alfa- 2 - a - T tangente a la gota de antisueros. La alfa- 2 - b - T y la alfa- 2 -c - T , paralelas, siendo más extensa y larga la primera. La alfa- 2 -d - T de precipitación más arqueada que es difícil de observar netamente.

zona- alfa-3. En la que se aprecian tres líneas de precipitación bien definidas situadas en la región anódica. Son :alfa-3-a-T , alfa-3-b-T y alfa-c-T.

zona beta-I. Con arco de precipitación muy débil. Se le denomina con el nombre de beta-I-a-T.

zona beta-2. Se aprecia una muy larga línea de precipitación llamada beta-2-a-T. Se sitúa entre las bandas de movilidad alfa-2 y gamma.

zona gamma-delta. Que corresponde a la proteína lenta, ocupada por la post-gamma y que recibe el nombre de delta -a - T. La deta - a - T y la beta-2-a-T parecen las más importantes cuantitativamente. La delta-a-T tiene la forma de arco asimétrico y su valor es de 0,2 y 0,5 % de las proteínas totales del LCR normal, pudiendo llegar patologicamente hasta un 5 %.

De todas las expuestas adquieren especial importancia la alfa-2-b-T y la beta-2-a-T.

Perfiles patológicos de las proteínas del LCR.

Desde los inicios de la aplicación de la microelectroforesis los investigadores trataron de clasificar los perfiles del LCR en diversos tipos, según el predominio de las fracciones más caracterizadas. Esser -I.953- clasifica en seis los principales tipos. El I sería el perfil del LCR normal. El II, disminución de albúmina y aumento de globulina beta. El III, aumento de albúmina y disminución de beta. Los IV, V y VI, por diferentes intensidades del aumento de gammaglobulinas.

Bauer-I.953 - clasificó 5 tipos: normal, alfa, beta, gamma y mixto.

Delank -I.956 - cuatro tipos: I, normal. II, disminución de albúmina y aumento de gamma. III, ausencia de prealbúmina, Tau fracción, aumento de albúmina y globulina gamma y descenso de beta. IV, elevación de beta y descenso de albúmina.

Laciga -I.957- cuatro tipos: albuminico, mixto, gamma y beta.

F.Castellanos - II - establece seis tipos: I, normal. II, predominio de la albúmina. III, predominio de fracciones alfa. IV, predominio de beta. V, predominio de gamma. VI, mixto con ausencia de fracción Tau y de prealbúmina

Schultze y Heremans - 96 - exponen diversos modelos patológicos : de aumento de proteínas en plasma, de cambios en las proteínas del plasma, de producción local de inmunoglobulinas y modelo degenerativo.

Laterre - 51 - expone perfiles de tipo gamma : en esclerosis en placas, encefalitis subagudas, meningitis tuberculosas, neurosífilis, etc. Perfil alfa : con aumento de alfa - I y alfa - 2 en meningitis agudas, polirradiculoneuritis de evolución subaguda, infiltraciones neoplásicas leucémicas, metástasis cerebrales, etc. Perfil trasudativo: con aumento más o menos simétrico de todas las fracciones. Observado en bloqueo medular, en Guillain-Barré , en meningitis vírica... Perfil " ralentissement " : con enlentecimiento de la fracción beta, con disminución de alfa-I , hallado en afecciones de tipo degenerativo.

Todas estas clasificaciones son útiles en el estudio de los perfiles patológicos y pueden ser encuadrados en la clasificación que Latinville - 53 - expone. E. Maravi y col - 63 - siguen idéntica clasificación.

Son pues tres los principales perfiles patológicos de las proteínas del LCR

- 53 -

- I-- Tipo trasudativo
- 2-- Perfil degenerativo
- 3-- Perfil gammaglobulínico

I.- Perfil trasudativo. Se caracteriza por:

- hiperproteíorraquia global

- disminución de la prealbúmina y la fracción Tau.
- disminución discreta de beta-I
- aumento de la albúmina y de la fracción alfa, sobre todo alfa I
- inversión de la relación alfa I / alfa 2

La hiperproteinoorraquia se desarrolla a expensas de las proteínas del plasma. Supera en muchos casos los 100 mg %. Corresponde a una gran variedad de procesos patológicos entre los que cabe destacar :

- en gran número de tumores cerebrales, sin que por ello se pueda sospechar el tipo de tumor.
- algunos accidentes cerebrales en los que Lowenthal halla un aumento de las alfa-I
- en procesos que se oponen a la libre circulación del LCR a nivel espinal, particularmente tumores medulares, hernias discales, aracnoiditis.
- en los procesos inflamatorios del neuroeje: meningitis bacteriana y tuberculosa, abscesos cerebrales, meningoencefalitis víricas. Es interesante asimismo , seguir la evolución de electroforesis seriadas para la observación de las meningitis - Maravi y col. 1970 -
- algunas poliradiculoneuritis del tipo Guillain- Barré
- en las infiltraciones meníngeas neoplásicas y leucémicas

Por estudios electroforéticos el aumento de las gammaglobulinas es de aspecto idéntico al del suero, en forma difusa, que la diferencia de las gammaglobulinas de origen local en las que su distribución es discontinua. Se pueden observar , en ocasiones , dos bandas adicionales de prealbúmina, tanto en

algunas meningitis supuradas así como algunos procesos de destrucción del parénquima cerebral. Por inmunolectroforesis aparecen líneas de precipitación de las proteínas del suero. Y así aparecen alfa-2-beta-lipoproteínas, alfa-2-macroglobulinas, fibrinógeno, IgA e IgM.

En cuanto a la fisiopatología hay que anotar que se describen tres tipos.

El tipo alfa que está constituido por dos fracciones de peso molecular débil -seromucóide y alfa-I-antitripsina. Este tipo alfa no se puede considerar una verdadera individualidad pues representa una alteración de la barrera hemato-encefálica que deja pasar a los constituyentes de bajo peso molecular o bien se debe a una anomalía del suero con aumento de las alfa-globulinas.

El tipo albúmina tampoco puede considerarse como grupo, significativo. El tipo gamma que es característico de la producción local de gammaglobulinas por elementos plasmocitarios en forma de bandas de distribución oligoclonal.

Por técnicas inmunoquímicas se puede observar bandas de precipitación de proteínas séricas de elevado peso molecular contando siempre con proteinorraquias elevadas ya que cuando no es así no son detectables. La haptoglobulina, por ejemplo, no se encuentra con proteinorraquias moderadas. Su paso al LCR se debe a la observación de Blan y col -I.963-. En cuanto a la alfa-2-macroglobulina, estudiada por Kutt y col. se hallan en diversos procesos tumorales, neuropatías diabéticas, arteriosclerosis, meningitis, etc. Observando un aumento de la banda alfa-2-lenta la interpretan como una alteración de la barrera hemato-encefálica.

Relacionada también con la existencia de hiperproteinorraquias importantes es la presencia de la alfa-2-beta-lipoproteína, hallada en varias enfermeda-

-des del sistema nervioso. Existen excepciones pudiendo aparecer, en ocasiones con niveles de proteínas en LCR normales. Su presencia se interpreta como una alteración de la barrera hemato-encefálica y su origen es siempre plasmático. La IgA se puede identificar en diversos líquidos patológicos así como en la neurosífilis y esclerosis múltiple ; parece participar en la producción local de inmunoglobulinas. Los estudios de Svendsen y colaboradores - 1961 - parecen confirmar la presencia frecuente de IgM en diferentes perfiles trasudativos.

En conjunto podemos concluir diciendo que los líquidos cefalorraquídeos con gran hiperproteíorraquia tienen una composición parecida a la del suero. La alteración de la barrera hemato-encefálica consistiría en una mayor permeabilidad para las macromoléculas hecho que explica la preponderancia de las albúminas, alfa-I y la inversión del cociente alfa-I / alfa-2.

II.- Perfil degenerativo. Los líquidos cefalorraquídeos que presentan este perfil tienen valores normales o bajos en proteínas. Sólo excepcionalmente está aumentada la proteíorraquia. Sus principales características son, según Laterre:

- proteíorraquia normal o baja
- prealbúmina ligeramente elevada
- albúmina discretamente disminuida
- aumento discreto de las alfa globulinas
- presencia de beta-I no aumentada en conjunto pero ocupando posición -

-nes anómalas, intermedias entre beta y Tau o bien englobando a Tau.

- disminución de gammaglobulinas

- presencia frecuente de las proteínas llamadas tisulares, de origen cerebral probablemente: son las delta-alfa-T y las fracciones beta-2-K y beta-2-alfa-T que emigran entre la fracción Tau y la fracción gamma.

Presenta, en principio cierta similitud con la composición del líquido ventricular. Por estudio inmunolectroforético no se identifican características particulares siendo de destacar que bajo la influencia de la neuroamidasa se produce una acusada desviación catódica que se centra en los constituyentes glico-proteicos-transferrina, seromucoide y alfa-I-antitripsina. No es perfil específico de ningún proceso hallándose en gran variedad de enfermos del sistema nervioso cuyo común denominador es la agresión progresiva lesional del SNC siendo altamente sugestivo el daño enzimático sufrido por las proteínas del LCR. Este perfil lo hallamos en amplia miscelánea de enfermedades: atrofias cerebrales y cerebelosas, esclerosis lateral amiotrófica, siringomielia, paraplejia espasmódica, epilepsias, en la migraña durante la crisis o después de varios ataques, arteriosclerosis, en algunas esclerosis múltiples, etc. Por el contrario Heremans no le halló en ningún caso de enfermos con infecciones del SNC.

Laterre interpreta este perfil como una combinación de varios fenómenos:

1.- Hipofiltración plasmática, al revés de lo que ocurre en el perfil trasudativo. 2.- Concentración excesiva de proteínas tisulares. 3.- Degradación parcial de estructuras glicoproteicas de diversas proteínas presentes en

el liquor.

III.- Perfil gammaglobulínico. Es sin duda el perfil más interesante en patología pues su fisonomía está claramente individualizada y se halla en un limitado número de enfermedades, lo que da un cierto valor de apoyo diagnóstico. Se caracteriza :

- la proteinorraquia es normal o poco elevada.

- las gammaglobulinas están aumentadas en fracciones selectivas, presentando en el perfil hipergammaglobulínico una distribución discontinua al contrario de lo que observamos en el perfil trasudativo donde aumentan de forma homogénea.

El estudio del proteinograma muestra a nivel de la zona gamma un cierto número de bandas bastante bien individualizadas. El número de estas fracciones es variable. Lowenthal individualiza ocho que separa en función de su movilidad:

- fracciones rápidas, elevadas en la neurosífilis y tripanosomas - Matheron -referencia 64 -

-fracciones media, elevadas en la esclerosis en placas

-fracciones lentas, elevadas en la leucoencefalitis esclerosante sub-aguda.

Por inmunolectroforesis se aprecia una acentuación de la línea de precipitación de IgG. La IGA se ha identificado en algunos casos de neurosífilis y en perfiles intermedios entre el trasudativo y el gamma. Laterre en tres

casos de tripanosomiasis halla acentuada la línea de precipitación de la IgM.

El perfil gammaglobulínico se encuentra en diversas afecciones clínicas:

I.- Esclerosis en placas. Es una de las entidades neurológicas que con mayor ahínco han estudiado los neurologos. Los trabajos dedicados a este tema son múltiples, hecho que ha permitido perfilar con bastante exactitud lo que puede ofrecernos el estudio de las proteínas del L.C.R.

Es ya clásica la afirmación del aumento de las gammaglobulinas en el LCR de los enfermos afectados de esclerosis en placas. Dicho aumento varía según los autores. A. Kabat -43- lo cifra diciendo que en la esclerosis múltiple un 85% muestra incremento de gammaglobulina. M. Goodman -33- habla de altos valores, al igual que Foster -28- quien ante una hipergammaglobulinorraquia en ausencia de sífilis, lo orienta hacia una esclerosis múltiple. W.B. Chodiker -17- y Rosenthal 82- confirman asimismo el aumento.

K. Schapira -87- establece un grupo de control con los siguientes resultados :

	<u>Nº casos</u>	<u>Gammaglobulinas</u>
		<u>% de prot-Totales</u>
Control	25	11,1 ± 3,18
Múltiple esclerosis	81	22,4 ± 9,47
Otras enf. neurológicas	50	13 ± 4,57

Por el contrario estudiando el suero de los enfermos no se halla aumento significativo:

	<u>Nº casos</u>	<u>Gammaglobulinas</u> <u>% de prot-totales</u>
Control	16	21 ± 6,05
Ultiple esclerosis	27	20,6 ± 4,06
Otras enf. neurologicas	22	18,6 ± 4,29

Hallan un aumento en 93% de casos cronicos, en 83% del primer episodio y en un 67% en las exacerbaciones.

Laterre estima el aumento de un 85% de los casos -5I- y P. Castaigne en un 74,7%, R. Ivers -4I- en un 72%. M. Sanchez Agreda -84- en un 73% (con un aumento mayor de un 20%, en 43%, mayor del 40% en 6%; mayor de 60% en 6% y del 100% en 18% casos). F. Castellanos -II- en un 60%. Yahr y col. la cifran en un 66,5%. Henry en 1970 en 87%.

I. Sancho, Lindback y Van Vick, confirman el aumento. Tambien Lowenthal -60-. P. Castaigne -9- define la hipergammaglobulinorraquia como sintoma guía de la enfermedad.

Tomas F. Hartley -35- identifica valores elevados de IgG en la esclerosis multiple.

Stuart A. Schneck -89- en más de la mitad de pacientes con esclerosis múltiple evidencia IgG con valores superiores al 14% de las proteínas totales. Aquellos con valor normal de proteínas totales el 71% presentaba de IgG

elevado; de los que presentaban proteínas elevadas sólo un 26% mostró elevación de IgG. Únicamente un 12,7% de pacientes con otras enfermedades presentaban elevaciones anormales (se excluyen neurosífilis, Guillain-Barré y neuritis óptica). Según Shneck cuando el nivel de proteínas en LCR es anormal es cinco veces más probable que una elevación de IgG se deba a esclerosis múltiple que a cualquier otra enfermedad. Si el nivel de proteínas está elevado, la probabilidad de que se deba a esclerosis múltiple, es tres veces mayor a la de cualquier enfermedad.

D. Riddick M.B. -80- llega a similares conclusiones, hallando un porcentaje elevado de IgG en un 62% de los casos, en contraposición a sólo un 14% en las demás enfermedades.

H. Hirsch-Marie -37- halla niveles de IgG altos, en la esclerosis múltiple así como J.N. Cumings -14- Jerome J. Berner -3- en un estudio de 200 pacientes, con 39 diagnosticados con posible o probable esclerosis múltiple. De estos 35,9% presenta un marcado incremento del % de IgG. De los pacientes no afectados de la enfermedad menos del 1% evidencia un aumento marcado.

Schuller -94- ratifica los resultados y en una serie de 61 esclerosis en placa dice no parece existir correlación entre IgG sérica y la del LCR.

Hans Link -58- establece que la IgG está aumentada en un 73%, la IgA en un 9% e IgM en un 0% en la esclerosis múltiple en contraposición a un 36%, 27% y 9% en las enfermedades infecciosas del SNC.

Son interesantes los valores que cuantitativamente se obtienen, la hipergammaglobulinorraquia se manifiesta como el doble o más de los grupos testigos:

	<u>Esclerosis múltiple</u>	<u>Testigo</u>
Papel----- Schapira y Park	22,4 % \pm 9,47	11,1 \pm 3,18
Agar ----Lowenthal y col.	11,1 % - [8 - 27,3]	5,1 [3 - 10]
Inmunequi--- Goodman-Vulpe	32,1 % \pm 14,37	10,7 \pm 2,94
----- Hanok	23,3 \pm 8,15	12,2 \pm 3,38
Gel de agar---Laterre	15,68 \pm 8,76	5,68 \pm 1,91

Se ha intentado relacionar estos hallazgos con la fase evolutiva de la enfermedad.

Robert R. Ivers - 41 - no halla relación con la fase de la enfermedad. Tampoco J. Prineas - 77 - la halla ; las proporciones de gammaglobulinas no mantienen correlación con la actividad clínica o duración de la enfermedad. D. Riddoch M. B. - 80 - tampoco halla diferencia entre la esclerosis activa o en remisión. Kurt Schapira - 87 - halla diferencias según la fase de la enfermedad. P. Castaigne - 6 y 9 - halla también diferencias según la fase evolutiva del proceso morbozo:

	<u>Agrav. rápida</u>	<u>Agrav. lenta</u>	<u>Regresión</u>	<u>Fase estac.</u>
Gammaglobulinas				
Met. químico	15,7	13,5	10,1	8,8
Met. electroforético	14,6	13,5	10,5	8,9

Asimismo la asociación de una hiper-alfa-2-globulinorraquia más una hpergamma-

-globulinorraquia es más frecuente después de los cinco años de evolución y en los procesos de agravación lenta.

Siguiendo con la exposición de estos datos P. Castaigne afirma que después de 5 años de evolución las gammaglobulinas líquorales tienden a aumentar y la pleocitosis linfocitaria desciende. Parece como si después de una fase celular de la enfermedad ésta evolucionara como una inmunización de tipo humoral con alteración de los cambios hemomeningeos. En la fase de agravación existe un aumento de la reacción celular con hipergammaglobulinorraquia. La dosificación de gammaglobulina y reacción celular deben ser los parámetros de enjuiciamiento de la enfermedad.

Laterre - 51 - afirma que la distribución discontinua de gammaglobulinas es un argumento a favor de la producción local de gammaglobulinas en las afecciones inflamatorias del SN. Identifica cinco o seis fracciones. I. Cankov - 5 - en un estudio que incluye 262 esclerosis en placas concede mucho valor a los cambios cualitativos de la zona gamma con varias finas subfracciones. Fenómeno que observa incluso en los casos en que esta zona se halla en los límites normales. Asimismo halla acentuación de subfracciones en el ánodo.

P. Castaigne - 6 y 9 - halla dos o más subfracciones. Vandvik - 105 - halla dos o más bandas homogéneas. E. Frick - 27 - pudo detectar una segunda globulina gamma que tiene distintas velocidades de emigración. Lowenthal - 60 - estudia la movilidad relativa, la frecuencia de aparición y concentración relativa de varias fracciones. Identifica un aumento de las alfa globulinas lentas y una fragmentación de las gammaglobulinas. P. Castaigne - 8 - en 1972 y en un

estudio de 4620 electroforesis estudia la distribución oligoclonal de la gammaglobulina en el LCR. Este término, distribución oligoclonal, se reserva para la existencia de más de dos fracciones gamma. Laterre insiste sobre su valor para el diagnóstico de la esclerosis en placas atribuyendole una gran importancia, más que al aumento de gammaglobulinas. No obstante esta distribución oligoclonal se presenta en las siguientes enfermedades: esclerosis en placas, neurosífilis, leucoencefalitis esclerosante subaguda y tripanosomiasis, esencialmente, aunque otras: meningitis bacterianas, tumores, poliradiculoneuritis, etc., la pueden presentar. Es de frecuencia rara: sólo un 17 % de los casos de esclerosis múltiple. Deben valorarse sobre todo, más de tres fracciones (sólo en un 6 % de los casos). Si se asocia a una hipergammaglobulinorraquia el diagnóstico de esclerosis en placas debe ser la primera enfermedad evocada.

Es interesante el trabajo de Zettervall y Link - III - que estudian en el LCR y el suero de enfermos con esclerosis múltiple los componentes K y L de cadenas ligeras. Estas fracciones, homogéneas electroforéticamente, de inmunoglobulina conteniendo un exceso de K y L se hallan en el LCR pero no en el suero. Interpretan el hallazgo como un argumento en favor de la producción de inmunoglobulinas monoclonales dentro del SNC en la esclerosis múltiple. También refiriéndose al origen de las gammaglobulinas del líquido cefalorraquídeo W. Tourtellotte - IO2 - demuestra que los cerebros afectados de esclerosis en placas, muestran contener significativos aumentos de la concentración de IgG en comparación a cerebros aparentemente normales. Puede ser que IgG sea sin -

-tetizada en los tejidos del SNC en algunos pacientes afectados de esclerosis múltiple. El mismo autor en otro estudio -100- analiza la relación entre la IgG cerebral - en placas de esclerosis múltiple - y la concentración de IgG en el LCR. Parece deducirse que el aumento de IgG en el LCR sería un reflejo de esta globulina en el cerebro.

Sidney Cohen -13 - en un paciente con esclerosis múltiple, mantiene in vitro células linfocitarias del LCR que producen IgG e IgA pero no IgM. Hecho que demuestra que al menos en parte IgG e IgA son sintetizadas en células del SNC.

2- La neurosífilis. Aparece un perfil gammaglobulínico, en un caso de neurosífilis con actividad. Se puede apreciar una cierta evolución de la enfermedad por la electroforesis. Las gammaglobulinas están más aumentadas que en la esclerosis en placas. El aumento afecta sobre todo a las gammaglobulinas rápidas - Lowenthal,60-. Según Laterre - 51 - existe un aumento de gammaglobulinas en la mayor parte de los casos. Schapira - 87 - expone dos casos con 20 y 15,8 % de las proteínas totales.

Comparte con la esclerosis en placas y la leucoencefalitis esclerosante subaguda la preferencia en la distribución oligoclonal en la zona gamma.

3- Leucoencefalitis esclerosante subaguda. Es una enfermedad de gran interés para el estudio inmunológico dado el papel etiopatológico jugado por el virus de la rubeola. La electroforesis que aparece en esta enfermedad es característica - Lowenthal,60-: disminución de las alfa-I y aumento de todas las fraccio-

- nes gamma tanto sean rápidas , medias o lentas. Buche y col. en 1952 describieron el aumento de las gammaglobulinas en esta enfermedad. Posteriormente otros autores confirman la descripción (Pette, Delank , Baner, Van Sande,etc). Laterre - 51 - cree que las gammaglobulinas en esta entidad pueden llegar a alcanzar valores del 30-40 % de las proteínas totales. G.Nellhaus - 71 - halla que en el 88 % de los niños con enfermedad desmielinizante, la IgG del LCR fué superior a 8,3 % - controles inferiores a 8,2 % - Koch, Beeller y Schwich - 33 - observan que los pacientes con panencefalitis muestran IgG elevada y la presencia de cadenas L de inmunoglobulinas que interpretan como una sobreproducción o un producto colateral de la síntesis local en el territorio del sistema nervioso central, de la IgG.

F. Castellanos - 10 - identifica un gran aumento de gamma y O. Kolar - 49 - halla un aumento de la parte anódica de las gammaglobulinas en todos los casos en el curso de la enfermedad. Hallazgo más característico y más marcado que en otras enfermedades del SNC.

4.- Otras enfermedades. En la toxoplasmosis, Laterre y Habeck - 1961 - describieron este perfil.

-- En la tripanosomiasis se describen fracciones gammaglobulínicas rápidas por Lowenthal - 6 - que remarca asimismo la disminución relativa de las beta-I globulinas, la relación beta-I / Tau se halla netamente modificada. Se caracteriza, no obstante, por el aumento considerable de las gammaglobulinas que se presentan como una placa difusa en la que la absorción máxima se coloca a ni-

-vel de las gammaglobulinas lentas o más lentas que lo normal.

-- En la cisticercosis Spina-Franca - 1960 - halla también aumentos considerables de las gammaglobulinas.

-- En infecciones meníngeas crónicas, en algunas meningoencefalitis de etiología imprecisa - Laterre - 5I - .

Estos tres perfiles expuestos, esquemáticamente, son un resumen de lo que podemos hallar en el estudio de ciertas enfermedades neurológicas sistemáticas. Pero son posibles otros perfiles. Y así :

-- Repercusión de las anomalías plasmáticas sobre el perfil proteico del LCR en :

a.- En un buen número de enfermedades de Kahler se puede hallar a nivel del LCR perfiles específicos de estas afecciones, observandose una fracción densa y estrecha, monoclonal, emigrando a la zona de gammaglobulinas. En el caso de macroglobulinemia la fracción anormal del líquido cefalorraquídeo es supuestamente una proteína del tipo de Bence-Jones, ya que se ha comprobado que no pueden llegar al LCR ni los polímeros más altos de las IgA ni los de elevado peso molecular IgM - 96 -

b.- En la cirrosis hepática pueden existir perturbaciones de las proteínas liquorales que pueden traducir las anomalías séricas. Por lo tanto es importante no interpretar ningún modelo de LCR sin antes compararlo con el patrón suero / proteína del mismo paciente - Schultze, 96 ; Laterre, 5I -. Algunos hallazgos no indican necesariamente enfermedad neurológica.

Queda pues, hasta aquí, hecho juicio breve, la aportación que al estudio de

las enfermedades del sistema nervioso han hecho los métodos electroforéticos e inmunolectroforéticos. Son objetivas las limitaciones que ambos poseen pero no es menos cierto que su estudio ha permitido avances considerables en el mejor conocimiento de diversas enfermedades neurológicas, en especial en el diagnóstico y conocimiento del curso clínico de la esclerosis en placas que como hemos apreciado es objeto de especial atención de los investigadores.

Otros métodos se han utilizado en el estudio de las proteínas del LCR. Así la inmunoprecipitación electroforética de Laurell, que permite la medida de numerosas proteínas biológicas. No puede ser usado habitualmente en el estudio de las inmunoglobulinas porque sus cargas eléctricas se diferencian de las de los anticuerpos y precipitan después de una emigración de forma irregular. Este inconveniente se puede subsanar por la carbamilación de las inmunoglobulinas tanto en el suero como en líquidos de baja concentración. Mediante esta técnica se obtienen notables cambios de la carga eléctrica conservando las propiedades de precipitación. Se obtienen así inmunoprecipitaciones electroforéticas francamente anódicas y medibles, sin concentración previa, por el

método de Laurell. Las propiedades de la carbamilación han sido demostradas por Stark, Cole, y Meecham y también por Wecke -1968-

H. Hirsch-Marie -37- en 1970 estudia por este método 4 LCR normales y 16 patológicos. Efectúa estudios comparativos para cada inmunoglobulina utilizando el método de inmunodifusión radial de Mancini, demostrando buena concordancia entre ambos métodos. Este trabajo confirma ciertos resultados precedentes en particular el trabajo de Goodman y Vulpe.

Demuestra habitualmente una sola inmunoglobulina en LCR normales y patológicos : IgG, IgA se muestra a niveles bajos. Ofrece los resultados siguientes:

Medidas de inmunoglobulinas después de la carbamilación
(Inmunoprecipitación electroforética según Laurell)

<u>Nº casos</u>	<u>IgG (mg./ml.)</u>	<u>IgA (mg./ml.)</u>
LCR normal ----- 6	20 (10-30)	2,0 (± 1)
Meningoencefalitis diversas --- 8	32 (21-39)	4,0 (± 2)
Esclerosis en placas ----- 2	58 (45-72)	3,0 (± 1)
Afecciones cardiovasculares --- 3	27 (25-31)	2 (± 1,5)
N. encefalitis con liq. ----- 1 xantocromico	180	5

Es con todo, un método poco utilizado en el estudio de las proteínas del LCR

Robert J. Laffin -50- valora la IgG directamente a partir del LCR no concen

trado utilizando la tecnica de inmunodifusion simple en tubos de control de lumen estrecho, siguiendo la tecnica preconizada por Oudin, Igual técnica es la usada por J. Savory -86- y col. para mensurar IgG, IgA e IgM en LCR no concentrado quien ademas presenta una tecnica automatizada para el mismo fin. La sensibilidad de esta tecnica es excelente.

En el procedimiento manual los tubos de difusion de vidrio se preparan fundiendo agar en un baño de agua a 100 grados C. Antes de añadir los sueros se enfria el agar a 56 grados para evitar la desnaturalización proteica. Se añade 0,1 ml. de IgG, 0,1 ml. de IgA y 0,025 ml. de IgM, mezclandose el contenido por inversion cuidadosa, la mezcla de agar se introduce en los tubos de vidrio por medio de pipetas de 1 ml. Se colocan en el refrigerador a 4 grados C. con lo que el agar se gelifica. Se añade LCR. La difusión y la inmunoprecipitación tiene lugar en los tubos que se incuban durante 16 horas a 37 grados C. Los precipitados que se forman no se ven facilmente pero se observan mejor si el LCR sobrenadante es extraido y se añade una cantidad equivalente de acido acético diluido. Se requieren unos 45 minutos para que el acido reaccione con el complejo antígeno-anticuerpo y se produzca opacidad. El acido acético produce cierta opacidad con el gel de agar, aunque la banda de opacidad pueda observarse con bastante facilidad por medio de un amplificador optico. Las curvas standard individuales se inscriben en papel semilogaritmico. La abscisa se convierte en la longitud de banda de precipitación y se enfrenta a las concentraciones patrón de la ordenada. Así las inmunoglobulinas se pueden cuantificar. R.J. Laffin -50- cuantifica la IgG

entre 1,4-5,6 mg/ 100 ml. con un valor medio de 3,2 mg/ 100 ml., para ICR normal; valores que coinciden con los establecidos por Kabat y col. por el método de precipitación cuantitativa que establece entre 1,2 a 5,6 mg/ 100 ml con un valor medio de 3,4 mg/ 100 ml.

Mancini y col. introducen los primeros procedimientos inmunoquímicos cuantitativos. Estos procedimientos se basan en la difusión de una proteína en un gel de agar que contiene anticuerpos monoespecíficos solubles para esta proteína. Esta difusión podría necesitar hasta dos semanas. El complejo antígeno-anticuerpo insoluble precipitaba como un anillo. En ocasiones este anillo era asimétrico, no formaba un verdadero círculo, circunstancia que condicionaba errores de medición. Fahey y McKelsey modificaron el método original acortando a 24 horas el tiempo de difusión.

La inmunodifusión radial cuantitativa se ha convertido en un importante recurso de laboratorio por su sencillez, sensibilidad y especificidad. El diámetro del anillo de precipitina varía en función del tamaño molecular y del coeficiente de difusión del antígeno. Cuando mayor es la molécula del antígeno más lento es el índice de difusión del antígeno -72-. Cuanto más grande es la molécula del antígeno, más lento el índice de difusión.

Las moléculas pequeñas difunden rápidamente y forman anillos comparativamente más grandes. La IgG con peso molecular aproximado de 160.000 forma anillos de precipitación de diámetro relativamente grande en comparación con la IgM, de elevado peso molecular

Aunque se obtienen relaciones bastante buenas entre los diámetros de los anillos de precipitina y la concentración logarítmica del antígeno, el va

lor final amplía el error en términos de mg/100 ml. por las pequeñas varia ciones en los diámetros de los anillos de precipitina. Por otro lado como estos anillos no son círculos perfectos pueden ampliar la dificultad y el error de cálculo.

Esta técnica permite la dosificación cuantitativa y específica de toda proteína de concentración igual o superior a 10 mg/l. Ha sido utilizado por múltiples investigadores para el estudio de las inmunoglobulinas en el LCR.

En 1970 D. Riddech M.B. y R.A. Thompson -80- estudian los niveles de inmu noglobulinas en el LCR utilizando este método y usando antisueros especi ficos de cordero frente a la inmunoglobulina humana del tipo IgG, IgA, IgM e IgD. Los autores establecen como limite inferior de sensibilidad de este método :

1 mg/ 100 ml.	para IgG
1 "	para IgD
3 "	para IgA
1,5 "	para IgM

Estudian 207 LCR de diferentes pacientes no seleccionados. Observa los si guientes resultados :

IgD.- No se pudo detectar en LCR

IgM.- Sólo se halló en cuatro pacientes, todos los cuales tenían proteínas superiores a 150 mg/100 ml. El valor máximo hallado fué de 7 mg/100 ml.

IgA.- Se halló en 33 casos (16%). Su valor ascendía hasta 42 mg/100 ml. Si las proteínas totales están aumentadas se incrementa su presencia.

IgG.- Se encontró en todas las muestras estudiadas del LCR. En general presenta valores menores de 8 mg/100 ml. Los valores se expresan en porcentajes en relación a las proteínas totales. Se considera el valor de 13% obtenido por otros autores como límite superior normal. En la esclerosis múltiple se observa un porcentaje de IgG elevado en un 62 % de los casos siendo solo de un 14 % en las demás enfermedades. No se hallan relaciones entre los niveles de IgG y la edad y sexo del paciente. Se estudia también IgG en 160 casos con otros diagnósticos neurológicos y se observa que el aumento de nivel de IgG es más frecuente en las muestras de LCR con tasas elevadas de proteínas. Sin embargo en la mayoría de los casos el exceso no era importante. Es curiosa la constatación que el valor promedio en varones era superior a los niveles de IgG hallados en mujeres, sobre todo si se tiene en cuenta que los niveles de proteínas totales no eran superiores en los varones.

El principal interés de este trabajo radica en el valor de IgG en relación a la esclerosis múltiple. Sobre todo el hallazgo de que un gran porcentaje de IgG en LCR, en presencia de un nivel de proteínas normal o ligeramente elevado, debe sugerir el diagnóstico de esclerosis múltiple en los casos dudéses.

J.J. Berner -3- usa inmunoplate, consistente en placas de agar tamponado, En esta placas hay 12 orificios practicados a una distancia de 1-2 cm. en

tre sí. Incluye unas soluciones de Ig humana a concentración de 120, 30, 10 y 4 mg/100 ml. Se rellenan los orificios con líquido cefalorraquídeo enfriado. Estas placas se colocan dentro de una cámara húmeda en la que se les deja difundir durante 4 horas a 37 grados C. Tras la incubación se miden los diámetros de los anillos de precipitina, Los diámetros de los anillos formados por las soluciones standard eran colocados en abscisas, las concentraciones de las soluciones standard eran colocadas en las ordenadas. La curva de referencia así hallada era usada para determinar la concentración de IgG en el LCR analizado.

El autor considera que la IDR es un método rápido, simple, que no necesita diálisis o preconcentración del LCR.

Comparando los resultados hallados con los obtenidos por electroforesis los hallazgos son similares.

Con un estudio de unos doscientos pacientes el autor concluye que el aumento en el % de IgG representa una significativa ayuda diagnóstica en la esclerosis múltiple.

El mismo método es aprovechado por B. Delpech y E. Lichtblau -20- para el estudio de 43 LCR normales y 16 de enfermos de esclerosis múltiple. Consideran que el cociente usado en multitud de trabajos, IgG/ Prot. totales, no es enteramente satisfactorio ya que IgG y las proteínas totales se determinan por métodos diferentes. Asimismo la proteinorraquia está sometida a fluctuaciones de un sujeto a otro y también en el mismo sujeto durante el tiempo. Estas fluctuaciones dependen de parametros desconocidos que pueden ser diferentes para las proteínas totales e IgG: por ejemplo, el aumento o

disminución de las proteínas tisulares de origen cerebral. Proponen una fórmula relacionando IgG/albúmina, pues ambas pueden ser dosificadas por el mismo método y parecen tener origen plasmático. Relacionan asimismo este coeficiente del LCR con otro semejante obtenido a nivel sérico, estableciendo la fórmula :

$$\frac{\text{IgG/ alb. del LCR}}{\text{IgG/ alb. del suero}}$$

El valor máximo de esta relación es de 0,85. Por encima del mismo la IgG del LCR está aumentada. En conjunto esta fórmula les permite detectar elevaciones de IgG en LCR y eliminan falsas elevaciones. Concluyen su trabajo quotando los resultados de los enfermos con esclerosis en placas, en los que 9 presentan valores superiores a 0,85, dos están en el límite y cinco en la zona normal.

También H. Link, Zettervall, O. y Blennow G. -59- eligen la inmunodifusión radial para un estudio de 20 pacientes con distintas enfermedades neurológicas. La elección de este método está basada principalmente en su sencillez en comparación a las técnicas de inmunoprecipitación y porque además sus necesidades de antisuero son menores que en la electroinmunodifusión. Las proteínas totales de los pacientes oscilan entre 26 y 299 mg por 100 ml. El estudio tiene la finalidad de correlacionar la concentración de un espectro de proteína de origen sérico y también de probable origen en el SNC en el contenido total de proteínas; investigar la influencia de la concentración en el LCR y determinar su valor diagnóstico, sobre todo cuando hay un aumento de las proteínas totales del LCR y determinar los valores

valores de inmunoglobulinas. Un aumento de la mayoría de las proteínas cuantificadas se correspondía con un aumento de las proteínas totales. La concentración de distintas proteínas en el LCR parecen estar influenciadas por el peso molecular de la proteína y en los pacientes con una concentración normal de proteínas totales en el LCR, así como las que las tenían elevadas, parecían disponer de mecanismos favorecedores de la entrada de proteínas de bajo peso molecular en el LCR. Aparecieron las siguientes excepciones: la concentración de seroalbúmina y transferrina en la mayoría de las muestras y las de IgG en muchas muestras procedentes de pacientes con esclerosis múltiple, fueron mayores de lo que cabía esperar en función de su peso molecular y de su concentración en el suero. La concentración de proteínas gamma en el LCR también fué considerablemente superior a lo que cabía esperar dado su peso molecular y su concentración en el suero. Otra excepción es la elevada concentración de IgM en el LCR de uno o dos pacientes con neurosífilis.

Hans Link - 58 - en 1971 usando también inmunodifusión radial, establece que la IgG está aumentada en un 73 %, la IgA en un 9 % e IgM en 0 % en la esclerosis múltiple ; y en un 36 %, 27 % y 9 % en pacientes con infecciones del SNC, determinando valores normales y patológicos de inmunoglobulinas.

B. Delpech y P. Rousseau - 19 - estudian también IgG y la siderofilina re - marcando que el método permite con buena precisión un estudio sobre cantidades ínfimas de muestra. Los resultados que obtiene concuerdan con los obtenidos por inmunoprecipitación y Kjeldhal turbidimetría.

H.W. Delank - I8 - estudia más de doscientos pacientes con este método determinando gammaglobulina, glicoproteína y haptoglobina, centrándose en la alteración de la barrera hemato-encefálica.

Esta técnica es la que se usa en el presente trabajo para la determinación de inmunoglobulinas en el LCR de los pacientes afectados de síndrome meningeo.

D. Wiedermann - IO8 - la usa en el estudio de los síndromes meníngeos determinando simultáneamente diez proteínas : albúmina, orosomucoide, haptoglobina, alfa-2macroglobulina, ceruloplasmina, transferrina, IgG, IgA, IgM e IgG. Establece que el flujo de la proteína del plasma al LCR a través de la barrera hematoencefálica está en razón del contenido de proteínas totales y la concentración de cada una de las investigadas. Hans Link - 58 - lo usa tanto en la determinación de las proteínas séricas como liquorales. No obstante J.M. Zeger - IIO - establece que no existe correlación entre los datos aportados por la inmunoelectroforesis y la inmunodifusión radial, en el suero, excepto para niveles normales y bajos.

Es el método elegido por F. Kaldor y A.A. Ferris - 44 - para el estudio de inmunoglobulinas en los síndromes meníngeos, en las que son identificadas según el autor a concentración más elevada y más frecuentemente que en los LCR normales. Estableciendo un estudio de niveles de inmunoglobulinas en las variedades etiológicas de las meningitis también Richard D. O' Toole y col - 73 - lo usan en el examen de los síndromes meníngeos, en un grupo de cincuenta y seis pacientes la mayor parte de los cuales habían sido sometidos a tratamiento antibiótico conjuntamente con corticosteroides.

Hillas Smith y Barbara Bannister - 97 - estudian las meningitis estableciendo los niveles de inmunoglobulinas, usando este método. Los autores establecen los valores normales en LCR en IgG : 3,1 - 1,2 mg / 100 ml. IgA en 0,43 - 0,55 y no detectan IgM. Proyectan su estudio sobre sesenta y ocho síndromes meníngeos estableciendo los hallazgos según sus características.

La electroinmunodifusión descrita por primera vez por Laurell en 1966 parece ser en principio una técnica específica y cuantitativa utilizable en las concentraciones proteicas habituales del líquido cefalorraquídeo. Al igual que la inmunodifusión radial es una técnica desarrollada en los últimos diez años. Parece resolver el problema de la dosificación específica y cuantitativa de una proteína en un medio biológico en el que el valor total llegue a menos de 1 mg. por litro. Hecho que es el que habitualmente observamos en la mayor parte de las proteínas de tipo plasmático del LCR. Tiene la considerable ventaja de que el líquido cefalorraquídeo no necesita ser concentrado y permite una dosificación rigurosa entre 1 y 10 mg. por litro. Las posibilidades de este método no están condicionadas por el haber proteico en estudio pues habitualmente nos basta 1 ml. de LCR para el estudio de todas las proteínas de tipo plasmático, actualmente

bien caracterizadas. Hay que adoptar las técnicas oportunas según la proteína que deseemos investigar. Se puede decir que es aplicable al estudio de cualquier proteína, independientemente de su movilidad electroforética y peso molecular y sin ser sometido el producto a manipulaciones químicas previas. Se cree por Schuller que se trata de un método de elección para estudios futuros, por todo lo dicho y por su facilidad de reproducción. Este método consiste en la difusión de antígenos en una capa de agar que contiene antisuero específico, bajo la influencia de un campo eléctrico. Técnicamente - 93 - se procede dejando enfriar una solución de agar al 1 % hasta 45° (dilución en el tampón de Laurell y añadiendo un volumen de inmunosuero específico Behring para tener el porcentaje deseado de anticuerpos. Se deposita el gel sobre placas de cristal 200 100 1 mm. Los depósitos tienen 3 mm. de diámetro y están colocados a 3 cm. del borde catódico de la placa. Se puede añadir una segunda hilera de 6 cm. Se llenan con una micropipeta (Marburg) de 5 ml. El tampón usado en la electroforesis es el de Laurell. Esta se desarrolla en cámara fría (- 4°) bajo intensidad estabilizada a 3 mA/ cm. Se recubre el gel con un papel especial (Saron Wrap) para evitar una posible evaporación. Las cubiertas se hacen por medio de papel Schleicher - 2 o 43 b).

La coloración se realiza después de haber secado las placas a 37° durante una noche, con azul de Coomasie según la fórmula:

Azul de Coomasie (Gurr) -- michronne n° II37	0,60
Metanol	425 ml.
Acido acético	140 ml.
H ₂ O (qsp)	1000 ml.

Después de 30 minutos de baño con el colorante se efectúa la decoloración con una solución de metanol-ácido acético. La lectura de los resultados se efectúa poniendo la placa sobre el papel milimetrado. Se usa el LCR, pues, sin concentrar ni coagular. Rossen y col. demostraron que estas maniobras desnaturalizan las inmunoglobulinas en las secreciones nasales.

En 1.966, T. Hartley y col. - 35 - usan este nuevo método para el estudio de las inmunoglobulinas en el LCR e identifican como límites inferiores de detección:

IgG	-----	0,2 mg/ 100 ml.
IgA	-----	0,7 "
IgM	-----	1,0 "

En LCR normal hallan un valor medio de IgG de 2,3 mg/ 100 ml. y no se detectan IgA e IgM. En LCR patológico IgG varía de 0,8 a 26 mg/ 100 ml ; IgA desde no detectable a 200 mg/100 ml. e IgM desde no detectable a 11 mg/ 100 ml.

Estudian asimismo los niveles de de inmunoglobulinas en el suero observando-se una falta completa de correlación entre ambas. Solamente en dos casos estudiados de mieloma y dermatomiositis esta correlación era más patente, casos que hablan a favor y apoyan el concepto de ultrafiltración de proteínas hacia el líquido cefalorraquídeo. Estudian una amplia miscelánea de enfermedades anotando que en los procesos inflamatorios se individualiza como mínimo la elevación de dos inmunoglobulinas, mientras que en la esclerosis múltiple se observa frecuente elevación de IgG y ausencia de IgA e IgM.

Deborah Merrill - 67 - usando idéntico método en 25 muestras estudiadas

establece el valor de I a 3,1 mg/ 100 ml. para IgG y no detectan IgA e IgM. Establecen una tabla de comparación de los límites inferiores de medida de inmunoglobulinas por varias técnicas:

<u>Técnica</u>	<u>IgG</u> mg/100 ml	<u>IgA</u> mg/100 ml	<u>IgM</u> mg/100 ml
Electroinmunodifusión	0,2	0,5	0,8
Inmunodifusión radial	0,4	0,11	2,9
Inmunoplate con electro- foresis simultánea	0,8	1,1	4,7
Hyland laboratory Inmunoplate (48 h)	1,6	2	4,7

Por su parte en I.969 Stuart A. Schneck, M - 89 - y col. establecen los límites inferiores de detección en :

IgG	-----	0,2
IgA	-----	0,4
IgM	-----	0,6

Estudiando 191 pacientes hallan IgG entre valores que oscilan de 0,8 a 21,9 mg/100 ml. IgA ofrece valores bajos, menos de 2 mg/100 ml. e IgM también menos de 2 mg/100 ml.

Midiendo IgG de LCR de niños en edades comprendidas entre 1 y 15 años Gerhard Nellhaus, en I.971 - 71 - establece que los que no padecen trastornos neurológicos desmielinizantes la relación IgG / proteínas totales en

LCR fué de 4,6 % en comparación a 7,1 % de los adultos con gran significado diferencial : En los afectos de procesos desmielinizantes la IgG fué superior al 8,3 % pero significativamente menor del 14 % , considerado como compatible con la esclerosis múltiple de los adultos.

E.Schuller. Alliquant B.,M.García, M.Lefevre,P.Moreno y Tömpe - 90 - en una miscelánea de 101 pacientes,aparte de determinar otras sustancias,determinan IgG. Usan inmunosueros Behring a una concentración de 0,20 en el gel (%), durando la electroforesis tres horas,a 9 grados,usando como tampón acetato-barbital de NaHCL, con pH de 8,6. IgA osciló entre 0,15 a 1,06 mg /100 ml.

También E.Schuller - 94 - describe en 1.973 un nuevo método para la determinación de la cadena pesada de IgG. Identifica en un grupo de enfermedades valores entre 1,1 a 25,8 mg/100 ml.para IgG.Antes en 1.970 el mismo autor - 93 - con el uso de idéntica técnica dosifica varias proteínas:prealbúmina, albúmina, alfa-1- antitripsina , alfa-1-glicoproteína ácida, alfa-2-haptoglobina,alfa-2- macroglobulina y transferrina.

Schuller,Delasnerie,Moreno y Tömpe - 91 - dosifican, asimismo, la alfa-1 lipoproteína, la beta -1- E (c' 4) y la beta-2-glicoproteína I. La técnica descrita permite la dosificación entre 0,1 y 1 mg/ 100 ml. en el LCR. La misma metodología se puede aplicar al estudio de proteínas plasmáticas.

Oldrich Kolar - 48 - establece el nivel de IgG en LCR en 5 mg/100 ml. IgA en 14,8 mg. y no detecta IgM.

Tourtellotte W. - 103 - estudia la albúmina y la IgG en el LCR y considera

este método válido, de fácil realización, rápido y sensitivo. Establece comparaciones entre sus resultados y los obtenidos por Kabat:

LCR Normal

IgG mg/100 ml.

Met. Kabat

2,8 ± 1,01

EID

2,7 ± 1,08

LCR . Esclerosis múltiple

Met. Kabat

13,8 ± 6,60

IgG mg/100 ml.

EID

13,9 ± 6,65

Schuller, E., L. Tömpe y N. Delasnerie - 95 - dosifican simultáneamente la albúmina e IgG en 50 sueros y 100 LCR de enfermos neurológicos por electroinmunodifusión y por inmunonefeletría automatizada. El análisis estadístico demuestra la bondad de ambos métodos aunque la electroinmunodifusión es diez veces más sensible que el método automatizado.

Nos hallamos actualmente en el estudio de la patología de las enfermedades nerviosas usando estos dos métodos : la inmunodifusión radial que describió Mancini y la electroinmunodifusión descrita por Laurell. Ambos métodos rinden notable utilidad en la búsqueda de nuevos hallazgos que permitan esclarecer las numerosas incognitas planteadas. Ambos soslayan la dificultad que se tuvo tiempo atrás : necesidad de concentración del LCR. La cantidad de muestra exigida para el estudio es mínima.

Jhon E. Salvaggio y col - 83 - en 1.970 publican un trabajo en el que comparan la electroinmunodifusión y la inmunodifusión radial. En el mismo se

utilizan antisueros de cabra para IgG, IgA e IgM. Los standards se preparan por dilución cuantitativa de sueros comerciales standarizados.

Para la electroinmunodifusión se usan tres tipos de agar : agarosa al 1 % para IgA e IgM, Noble 1 % para IgG e ionoagar nº 2 de agarosa para la albúmina. Agarosa al 1 % se usó en todos los experimentos de inmunodifusión radial. La electroinmunodifusión fué particularmente adecuada para la cuantificación de la albúmina probablemente porque es de bajo peso molecular y alta carga negativa. La intrínseca sensibilidad de la EID y SRD fué similar en la medida de algunas inmunoglobulinas pero la EID fué superior en la medida de moléculas más largas como IgM y II S secreciones de IgA con más lentos valores de difusión pasiva. La EID fué rápida, adecuada y ligeramente más sensitiva que la inmunodifusión. El lavado y decoloración fueron necesarios en ambos sistemas. El uso de cámaras especiales para electroforesis, periodos variables de migración y requerimientos de múltiples medios de agar, requeridos por la EID contrastan con la simplicidad de la inmunodifusión radial. Y así los autores consideran la inmunodifusión radial como método que ofrece más potencial de uso para extenderse entre los clínicos para la medida de las proteínas en soluciones diluidas.

Por el contrario Schuller - 95 - considera que la electroinmunodifusión es el método más preciso para la determinación de una proteína en el líquido cefalorraquídeo. Establece varias razones para demostrar la suficiencia del método sobre la inmunodifusión radial. La primera de ellas es que es más precisa. La segunda, y más importante, es que es diez veces más sensitivo (1 mg/ litro contra 10 mg/ litro para la inmunodifusión radial.). Con las

ventajas de la inmunodifusión radial (sencillez técnica, buena sensibilidad) y las de la electroinmunodifusión (mayor sensibilidad, mayor complejidad) las técnicas de estudio de las proteínas liquorales se hallan centradas actualmente en el uso de ambas. Las dos técnicas rinden excelente servicio a la investigación. Superadas rápidamente las etapas en el estudio de las proteínas del LCR, con las técnicas cuantitativas, inmunoquímicas, electrofo -
- réticas e inmunolectroforéticas, la inmunodifusión radial y la electwo -
- inmunodifusión se nos aparecen en los últimos diez años, como técnicas de elección en el estudio de la riqueza proteica liquoral.

Inmunoglobulinas. Estudio resumen.

Se pueden definir las inmunoglobulinas como proteínas animales que se hallan dotadas con actividad de anticuerpos. No obstante abarcan también otras proteínas, no obligatoriamente anticuerpos, que presentan relación química o de otra naturaleza con las inmunoglobulinas verdaderas. Sería el caso de las microglobulinas que se presentan de modo natural o bien de modo patológico cómo la proteína de Bence-Jones.

Para designarla se emplea, la letra gamma porque desde los trabajos de Kabat se observó que adquirirían la movilidad electroforética amplia característica de las gammaglobulinas aunque en realidad dicha movilidad se extiende por la región gamma hasta principios de la alfa-2 y toda la región beta.

Se describen actualmente las siguientes variedades:

- 1.- IgG
- 2.- IgA
- 3.- IgM
- 4.- IgD
- 5.- IgE

La IgG es con mucho la más importante perteneciendo al grupo que llamamos globulinas gamma.

La IgA que se extiende por la gammaglobulinica y la región beta.

La IgD, recibió este nombre de sus descubridores por ser la cuarta inmunoglobulina que se estudio.

La IgE, poco conocida actualmente.

El prefijo Ig significa inmunoglobulina y designa el tipo o clase de la letra que le sigue.

Para el estudio de su estructura molecular se recurre a diferentes esquemas

-62-

Y así el modelo de Edelman-Gally para el estudio de IgG, probablemente incorrecto pero que ofrece en cambio una clara imagen de los fragmentos. Se muestra como un cilindro de sección transversal ovalada, compuesto de dos mitades iguales y simétricas. Se han establecido sus medidas en 230 a 240 Å por 57 Å por 19 Å con un volumen de $1.98 \times 10^5 \text{ Å}^3$ y un peso molecular de 1.62×10^5 . Se ha considerado un coeficiente de sedimentación de 7 S. Cada mitad de la molécula consta de dos unidades. Cada una es una cadena polipeptídica. La mayor de las dos cadenas en la mitad de la molécula tienen un peso molecular de 53.000 y se llama cadena "H" o pesada. La cadena menor se llama cadena "L" o ligera y tiene un peso molecular de 22.000.

El enlace principal entre las cadenas L y H y entre las dos mitades de la molécula está formado por puentes de disulfuro. Los puentes pueden ser 15 pero solo tres de ellos mantienen unida la cadena. No basta romper la molécula y se suponen que existen otras fuerzas entre las cadenas más débiles uniéndola.

El modelo Porter se diferencia del anterior en la situación de la cadena L y parece constituir una imagen más real de la configuración de la molécula.

Este autor demostró que cuando se reducen levemente moléculas de IgG y se tratan luego con ácido clorhídrico se desdoblaron en dos mitades, provistas de

actividad biológica. Demostro asimismo que la hidrolisis con papaina, seguida de reducción del puente disulfuro entre las dos mitades de la molecula, daba origen a tres fragmentos cada uno con un peso molecular vecino de 50.000. Estos tres elementos representan los dos fragmentos Fab (fragmentos fijadores de antígeno) y un fragmento Fc (fragmento cristalizabile) -2-. Tambien Porter y Edelman mostraron que la reducción de IgG por mercaptoetanol en presencia de urea, seguida de separación en ácidos acéticos o propionico normales y filtración por gel, predica la disociación de las moleculas de IgG en sus componentes H y L. La reducción y alquilación de los fragmentos Fab Los desdobra en sus partes componentes o sea en la cadena L o ligera completa y una parte grande-fragmento Fd- de la cadena H.

El modelo Tanford -65 y 66- presenta la molecula IgG como trianguloide. Basicamente consta de tres subunidades (dos cadenas L y H apareadas y el fragmento Fc) unidas cerca de su centro geometrico. Es notable el hecho de cada una de las tres subunidades serían en este modelo capaces de desplazamientos especiales, independientemente de las otras dos.

Inmunoglobulinas normales

IgG.

Sus propiedades más destacadas se exponen en las laminas, II, I2

Su vida media en el organismo, que representa el equilibrio entre la síntesis de nuevas moléculas y el catabolismo de las viejas, es de unos veinte días -40-. Es la única de las inmunoglobulinas en que la velocidad del catabolismo aumenta con la concentración de IgG en la sangre. En las otras la velocidad del catabolismo es muy constante, independientemente de su concentración en la sangre. La consecuencia es que cuando los niveles de IgG aumenten mucho la vida media de todas las IgG puede ser mucho más corta de lo habitual. Cuando la IgG inicia la cadena de reacciones conocida como fijación del complemento este hecho depende de ciertas propiedades asociadas a la porción Fc. Esta propiedad dota a la IgG de gran importancia en la lucha contra la infección. La IgG soporta la carga principal de neutralizar las toxinas bacterianas y combinarse con los microorganismos para facilitar la fagocitosis. Se conocen hoy cuatro subclases de IgG. No todas ellas tienen la propiedad de adherirse a las células fagocitosis o fijar complemento. La IgG tiene la propiedad de fijarse a la piel de cobayo. Atraviesa la barrera placentaria proporcionando una línea de defensa en las primeras semanas de vida.

IgA.

Sus principales características se exponen en las laminas II, I2

Durante mucho tiempo se confundió con la IgG hasta que se identificó por antisueros específicos. Las principales diferencias con IgG es su alto contenido de carbohidratos y una tendencia a las moléculas 7 S a polimerizarse en formas con coeficientes de sedimentación más elevados. La vida media es mu

cho más corta que la IgG siendo solo de 5-6 días. Los anticuerpos IgA no ac
tivan el complemento. Pueden neutralizar toxinas pero no destruye los germe
nes Gran-Negativos in vitro, ni aun en presencia de complemento. Puede demo
strarse su actividad antibacteriana cuando esta presente el lisozima. No esta
bien definido su papel biológico. Sin embargo se ha demostrado ser la inmuno
globulina dominante en secreciones traqueobronquiales, lagrimas, leche, moco
nasal, etc. ; También se ha demostrado su paso selectivo hacia la luz del in
testino delgado, superando a este nivel a IgG. Parece que puede ser sinteti
zada localmente por las células plasmáticas en los mismos tejidos. La démo
stración que IgA esta concentrada selectivamente en ciertas secreciones de un
modo natural, indica que posee un papel protector de las superficies mucosas
Además el tipo de IgA segregado tiene aumentada la resistencia a la diges
tion por enzimas proteolíticos y agentes reductores lo que facilita, se supo
ne, su supervivencia en el medio intestinal.

En 1965 Tomasi y col. (libro "Met. Laboratorio". Lynch, pg.255) observaron
que la IgA de las secreciones diferia de la del plasma por diferente coefi
ciente de sedimentación y constitución antigenica. Pero investigadores de la
escuela de Good (South y col. 1966) administrando el plasma normal a paciente
que no mostraban IgA detectable en el suero observaron que la IgA del plasma
se secretaba por la saliva de la parotida. Durante dicho fenomeno observaron
que a IgA se añadía otra proteína a la que dieron el nombre de "fragmento de
transporte". Parece adecuado para IgA el nombre de inmunoglobulina de super

ficie mucosa y parece que es producida por las células plasmáticas.

IgM.

Las principales propiedades de IgM se exponen en las láminas II, I2. Son anticuerpos que tienden a formarse rápidamente en las respuestas inmunológicas y a estar presentes en la sangre, de un modo pasajero cuando el antígeno es soluble aunque pueda formarse por tiempos más prolongados como respuesta a ciertos antígenos. Se ha observado que muchos anticuerpos naturales contra antígenos bacterianos y celulares pertenecen a este grupo o clase. Se distribuye predominantemente por el suero sanguíneo probablemente debido a su gran tamaño que le impide pasar a los capilares en ausencia de inflamación. Su vida media es de unos 5-6 días. Las células que la sintetizan se hallan distribuidas por todos los ganglios linfáticos y el bazo.

Son anticuerpos singularmente bien adaptados para combinarse firmemente por medio de cinco grupos de combinación, con cualquier antígeno que tenga un modelo repetido de determinantes antígenos adaptados a una superficie. Sus múltiples lugares de combinación que suelen ser de poca avides no pueden enlazarse todos a la misma molécula antigénica. Por tanto para neutralizar las toxinas bacterianas o proteger a las células contra una infección vírica los anticuerpos IgG que son más avidos son posiblemente más eficaces. Es probable que los anticuerpos IgM sean de particular importancia en los casos de bacteremia -81-

LAMINA II

CARACTERISTICAS ESTRUCTURALES Y BIOLOGICAS DE LAS INMUNOGLOBULINAS HUMANAS (I)

	<u>Clases</u>				
	<u>IgG</u>	<u>IgA</u>	<u>IgM</u>	<u>IgD</u>	<u>IgE</u>
Fórmula molecular	$\gamma_2 \kappa_2$ $\gamma_2 \lambda_2$	$\alpha_2 \kappa_2$ $\alpha_2 \lambda_2 - \text{CS} - \gamma$	$(\mu_2 \kappa_2)_3 - \gamma$ $(\mu_2 \lambda_2)_3 - \gamma$	$\delta_2 \kappa_2$ $\delta_2 \lambda_2$	$\epsilon_2 \mu_2$ $\epsilon_2 \lambda_2$
Peso molecular (x 10 ³)	I43-I49	I58-I62	800-950	I75-I80	I85-I90
Constante sedimentación	6.17 S	6.18-11.4 S	19.0 S	6.6 S	8.0 S
Concentración suero (g/1000)	I2	2	I	0.03	0.0003
Proporción liq. extrac/plasma (% Plasma)	44	40	70		
Tiempo semi/vida (días)	25	6	5	3	2
Fijación complemento	IgG ₁ ++ IgG ₂ ± IgG ₃ +++	-	+		-
Paso a placenta	+ (IgG ₂ ±)	-	-	-	-
Paso a secreciones externas	?	++	-		
Acción reagínica (citoflítica)	+				+++

(I) Modificado de Gally J.A. Structure of immunoglobuline. En "The antigens" Edit. por M. Sela. Vol.I, pgl161. Academic Press. New York I.973.

LAMINA I2

INMUNOGLOBULINAS HUMANAS (I)

<u>Propiedades</u>	<u>IgG</u>	<u>IgA</u>	<u>IgM</u>	<u>IgD</u>	<u>IgE</u>
Peso molecular	155.000	170.000	950.000	160.000	190.000
Constante sedimentación	7 S	7 S	19 S	7 S	8 S
Cadenas pesadas	γ_1-4	α_1-2	μ_1-2	δ	ϵ
% Carbohidratos	3	8	12	12	10
Niveles medios en suero (mg/100 ml)	1000	260	100	3	0,03
T I/2 (días)	24	6	5	3	2
Turnover diario (g/70 kg)	2,3	1,7	0,5	0,03	0,0014
Distribución :					
Intravascular	40%	40%	80%	73%	si
Otras		secreciones			mastocitos
Paso a traves placenta	+	0	0	0	0
Neutralización toxinas	++++	?	+	?	?
Bacteriolisis	+	+	++++	?	?
Inhibición viral	+	+++	+	?	?
Reagínica	?	0	0	0	+++
Función conocida	Inactivación de sustancias que cruzan tejidos	Protecto ra de mucosas	Prevencción de sepsis	?	Reagínas

(I) Tomado de J.R. Hobbs "Immunoglobulins in clinical chemistry, Advances in chemical chemistry Vol.I4, pg.233 (1971)

IgD.

Se exponen sus propiedades en las laminas, II, I2

Su concentración pequeña y variable se ha puesto en evidencia en el plasma de personas normales. Esencialmente intravascular tiene una vida media de tres días.

IgE.

Se exponen sus principales propiedades en las laminas II, I2

Se sabe muy poco de los anticuerpos IgE. Se hallan en muy pequeñas cantidades en el suero. No se ha observado que precipiten con el antígeno ni que fijen el complemento. Ciertos antígenos inhalados, polenes, provocan su aparición. No obstante altos niveles de IgE pueden permanecer asintomáticos, sin reacciones de hipersensibilidad. No se ha observado ninguna clara función protectora. Su papel fisiológico es incierto pero se ha observado que su nivel sérico aumenta en las infecciones debidas a ciertos parásitos.

Su función sería: IgG, protector de líquidos corporales. IgA, protector de mucosas. IgM, protector del torrente circulatorio. IgE, mediadora de la hipersensibilidad reagínica -39-.

Referencias -2, 39, 40, 62, 65, 66, 81-

Desde los trabajos de E.A. Fabat -43- mediante método inmunoquímico inicia el estudio de las gamma-globulinas en el LCR han sido múltiples los trabajos encaminados al estudio de la gammaglobulina del LCR usando los diversos

métodos que han aparecido a lo largo de los años y de los que se realiza un resumen en este trabajo. Esencialmente los últimos años, con las modernas técnicas, han sido pródigos en el estudio de las inmunoglobulinas, individualizadas en las fracciones IgG, IgA e IgM.

Hartley - 35 - estudiando 26 LCR normales y 83 LCR anormales establecen para IgG un valor normal entre 1 - 3,1 mg, no detectando IgA e IgM.

Concentrando 10 veces las muestras detectan IgA entre 0,10 - 0,25 mg / 100 ml. pero no detectan IgM. En el LCR patológico IgG oscila entre 0,8 a 26 mg/ 100 ml., los valores de IgA desde no detectable a 200 mg / 100 ml., e IgM desde no detectable a 11 mg/ 100 ml., ofrece la siguiente miscelánea:

	<u>IgG</u> mg/100	<u>IgG</u> promedio	<u>IgA</u>	<u>IgM</u>
Enfermedades inflamato- -rias -9 -	1,3 a 32,5	9,3	0 a 20	0 a 11
Esclerosis múltiple	posible 2 probable 2 definitiva 4	1,1 a 2,1 1,6 7,6 5,2	0 0 0	0 0 0
Desórdenes convulsivos II	1 a 2,8	1,9	0	0
Enf. metabólicas y tox. agudas - 15 -	1 a 10,5	4,5	0 a 1,9	0
Enf. cerebrales-vasculares I6	2,4 a 12,9	5,7	0 a 1,7	0 a 1,0
Leucoencefalitis 31	11,2 a 26	16,3	0	0
N. pulposo herniado 9	1,9 a 9,4	4,1	0 a 1,3	0
Tumores intracraneales	2 a 18	5,7	0 a 1,6	0

S.Cohen - 13 - en un caso de esclerosis múltiple establece para IgG 26,7 mg/100 ml., para IgA de 1,1 a 2 mg/100 ml., e IgM por debajo de 0,3.

S.Schneck - 89 - en LCR patológicos, en su mayoría esclerosis múltiple, establece para IgG valores entre 0,8 y 21,9 mg/100 ml., valor medio 7,7 mg / 100 ml. IgA se pudo detectar en 12 de 46 casos de E.M. y en 7 de 13 de enfermedades desmielinizantes y en 25 de 64 muestras en otras condiciones. En general valores pequeños: menos de 2 mg/100 ml. El valor máximo registrado en un Guillain-Barré : 6,9 mg/100 ml. IgM pudo detectarse en 4 de 46 E.M. En cinco de trece procesos desmielinizantes y en 2 de 61 pacientes con otros problemas. Valor pequeño: 2 mg/100 ml. El valor máximo registrado fué : 3,7 mg/100 ml.

P.Riddoch - 80 - en 1970 estudia el LCR de 207 pacientes no seleccionados estableciendo para IgG valores menores de 8 mg/100 ml. Detecta asimismo a IgA estableciendo un valor de 4,2 mg/ 100 ml. IgM sólo se identificó en cuatro pacientes todos los cuales tenían proteínas totales superiores a 150 mg/ 100 ml. Su valor máximo lo cifró en 7 mg/ 100 ml. Para Hirsh-Marie - 37 - se detecta una sola inmunoglobulina en los LCR normales y patológicos : IgG. Para R.J.Laffin - 50 - en un estudio de muestras del liquor , señala que el nivel de IgG es de 1 a 5,4 mg/100 ml., mientras que para J. Berner-3- el valor de IgG es de 3,6 mg/100 ml. en la esclerosis múltiple.

Por inmunodifusion radial, B. Delpech -20- establece para IgG valores oscilantes entre 1-9 mg/100 ml. en LCR normales y entre 3 y 26 mg/100 ml. en la esclerosis múltiple.

Savory -86- establece el valor de IgG entre 3,33 a 3,78 mg/100 ml. Schuller E. -90- estudia IgA en una serie de pacientes. La IgA aparece presente en todos los líquidos en contraste con el concepto clasico. Se anota como valor normal de orientación al comprendido entre 0,15 y 0,30 mg/100 ml. Los aumentos por encima de 0,60 se observaron en varios casos entre los que cabe consignar 3 esclerosis en placas y 2 neurosífilis.

Usando electroinmunodifusion E.Schuller -94- considera para IgG razonable considerar patologica cualquier elevación superior a 5 mg/100 ml.

Obtiene los siguientes valores en una miscelanea de enfermedades:

<u>Diagnostico</u> =====	<u>Nº casos</u> =====	<u>IgG</u> ===== valores en mg/100 ml.	
		<u>Limite</u>	<u>Valor medio</u>
E. múltiple	61	1,8-25,8	8,26
Tumores y lesiones obstructivas del SNC	7	2-24,1	7,2
Infecciones o enf. inflamatorias del SNC	10	1,9-17,3	5,36
Neuropatias perifericas	10	1,1-9,6	4,28
Enf. cerebro-vasculares	6	1,3-12,7	4,92
Miscelanea	8	1,9-7,5	3,49

LAMINA 13

<u>Autor</u>	<u>Año</u>	<u>Metodo</u>	<u>V. Medio</u>	<u>V. Limite</u>	<u>V. Menor det.</u>
Hartley	I.966	EID	2,3	I-3,I	0,2
Riddoch	I.970	IDR	menos de 8	--	I
Hirsh-Marie	I.970	Carbamyl	2	I-3	-
J.N. Cumings	I.970	Electrofor	8,67		
Robert Laffin	I.970	Simple dif.	-	I-5,4	
Gerard Nellhaus	I.97I	EID	Valores en tanto por cien		
Jerome J. Berner	I.97I	IDR	3,6	-	-
Delpech, B.	I.97I	IDR	2,I3	I-9	-
Savory, M.G.	I.972	Inmunoprec.	-	3,33-3,78	-
H. LinK	I.972	IDR		0,8-3,5	-
Gottesleben	I.967	EID	I,76	0,9-2,6	
Takasse	I.969	EID	I,44	0,5-2,5	
Tourtellotje	I.970	Inmunoprec.	3,6	I,8-5,4	
	I.97I	EID	2,7	0,6-4,8	
Sheth, Neela K.	I.97I	Inmunoelec.		3-3,8	
K. Ganrot	I.974	Electrofor.	2,06	0,8-6,4	
Kabat, E.A.	I.950	Inmunoprec.	2,8	I,0I	
Kaldor y Ferris	I.969	IDR		0,8-3,5	
Smith, U.	I.973	IDR	3,I	I,2	

LAMINA 14

IgG EN L.C.R. PATOLOGICOS (en mg/100 ml.)

<u>Autor</u>	<u>Año</u>	<u>Metodo</u>	<u>E. Multiple</u>	<u>Meningitis</u>	<u>Otras</u>
Hartley	I.966	EID	I,6-7,6	I,3-23,5	0,8-26
Sidney Cohen	I.967	Inmunolect.	26,7-27,9		
S. Schneek	I.969	EID	0,8-21,9		
Hirsh-Marie	I.970	Inmunopreci.	4,5-7,2	2,1-3,9	
Berner	I.971	IDR	5,2		
Delpech	I.971	IDR	3-26		
Link	I.972	IDR	I,5-27	I,3-64,4	I,3-103
E. Schuller	I.973	EID	I,8-26,8	I,9-17,3	II-24,I
Sheth, Neela	I.971	Inmunolect.			2-31
K. Ganro6	I.974	Electrofore.	7,06		
Tourtellotte	I.971	EID	I3,9 6,65		
Kabat, E.A.	I.950	Inmunopreci.	I3,8 6,60		

LAMINA I5

<u>Autor</u>	<u>Año</u>	<u>Metodo</u>	<u>IgA (en mg/100 ml.)</u>		
			<u>V. Medio</u>	<u>V. Limite</u>	<u>V. Menor d.</u>
Hartley	I.966	EID	No detec.		
Merrill Deborah	I.966	EID	No detec.		
Hirsh-Marie	I.970	Inmunoprec.	0,2		
J.N. Cumings	I.970	Electrofor.	Valores en tanto por cien		
E, Schuller	I.971	EID	0,15-0,60		
Sheth, Neela K.	I.971	Inmunoeclec.	No detec.		
Kaldor y Ferris	I.971	IDR	0		
Smith H.	I.973	IDR	0,43	0,55	

	<u>LCR PATOLOGICO</u>		<u>IgA (en mg/100 ml.)</u>		
Hartley	I.966	EID	De 0 a 20 (enf. inflamatorias)		
Sidney Cohen	I.967	Inmunoeclec.	De 1,1 a 2 (enf. multiple)		
Stuart A Schneck	I.969	EID	Menos de 2 (enf. multiple)		
Ridloch	I.970	IDR	Hasta 42		
Hirsh-Marie	I.970	Inmunoprec.	Niveles bajos dificilmente medibles		
E. Schuller	I.971	EID	0,15 a 1,06		
H. Link	I.972	IDR	0,2 y 8,4		
Sheth, Neela K.	I.971	Inmunoeclec.	2-17,5		

LAMINA I6

<u>LCR NORMAL</u>			<u>IgM (mg/100 ml.)</u>		
<u>Autor</u>	<u>Año</u>	<u>Metodo</u>	<u>V. Medio</u>	<u>V. Limite</u>	<u>V. Menor</u>
Smith, H.	I.973	IDR	No detec.		
Hartley	I.966	EID	No detec.		I mg/100 ml.
Hirsch-Marie	I.970	Inmunoprec.	No detec.		
Sheth, Neela K.	I.971	Inmunoelec.	No detec.		
Kaldor y Ferris	I.971	IDR	No detec.		

<u>ECR PATOLOGICO</u>			<u>IgM (mg/100 ml.)</u>		
Hartley	I.966	EID	No detec. a II mg.		
Sidney Cohen	I.967	Inmunoelec	Menos de 0,3		
Schneck, S.A.	I.969	EID	Menos de 2	-3,7	0,6
Riddoch	I.970	IDR		-7	I,5
Hirsch-Marie	I.970	Inmunoprec.	No detec.		
H. Link	I.972	IDR	2	0,25-4,4	

LAMINA I7

LCR NORMAL IgD

<u>Autor</u>	<u>Año</u>	<u>Metodo</u>	<u>V. Medio</u>	<u>V. Limite</u>	<u>V. Menor</u>
Wiedermann, D.	I.973	IDR	No detecta		
Riddoch, D.	I.970	IDR	No detecta		
Tavolato, Z.	I.968	Inmunoeclec.	No detecta		
Kolar, O.	I.970	Inmunoeclec.	Se detecta	(I caso. Proceso linfoproliferativo afectando SNC	

Hans Link - 58 - obtiene los siguientes valores, usando inmunodifusión radial:

<u>LCR normal</u>	<u>V.Medio</u>	<u>V.límite</u>
IgG (mg/100 ml.)	2,2	0,8 - 3,5
IgA " "	-	0,2 - 0,6
IgM " "	No detecta	

LCR patológico

	<u>Esclerosis múltiple</u>	<u>Meningitis</u>	<u>Otras</u>
IgG (mg / 100 ml)	1,5 - 27	1,3 - 64,4	1,3 - 103
IgA " "	0,2 - 1,6	0,2 - 21,6	0,2 - 30,5
IgM " "	-----	0,25- 5,4	0,25- 7,8

Neela K.Sheth - 98 - aporta las cifras siguientes en LCR normal:

IgG -----	de 3 a 3,8 mg/100 ml.
IgA -----	No se detecta
IgM -----	No se detecta

Karin Ganrot - 29 - por electroforesis, ofrece los resultados siguientes:

IgG

LCR normal
2,06 ± 1,4

LCR Esclerosis múltiple
7,06 ± 3,37

Tourtellotte, W. - 103 - establece así sus resultados:

	<u>IgG</u>
LCR normal	2,7 ± 10,8
LCR en E. múltiple	13,9 ± 6,65

Kaldor, J. y A.A. Ferris - 44 - establecen entre 0,8 - 3,5 los límites normales para IgG e IgA e IgM no se detectan.

Hillas Smith - 97 - en un estudio que abarca 20 casos considerados como LCR no normales halla para IgG un valor medio de $3,1 \pm 1,2$ mg/ 100 ml, y para IgA $0,43 \pm 0,55$ mg/ 100 ml.

Este grupo de trabajos son testimonios del interés que los investigadores centran en este estudio. Ellos nos dan noticia de los valores que se pueden considerar normales:

IgG: valores comprendidos entre 1,76 - 3,6 mg/100 ml.

IgA: valores entre no detección a 0,60 mg/100 ml.

IgM: no detectable

IgD: no detectable

En las láminas 13, 14, 15, 16, 17 exponemos los resultados publicados por diferentes autores hasta época muy reciente.

No son mucho los trabajos dedicados al estudio de las inmunoglobulinas en las meningitis. D. Wiedermann y col. - 108 - por inmunodifusión radial las estudian en niños hospitalizados con síndrome meníngeo (95 casos) y

establecen los valores de IgG, IgA e IgM en los meningismos, meningitis aséptica, meningitis de las paperas y meningitis bacteriana. J. Kaldor y A.A. Ferris - 44 - estudian una serie de 162 casos estableciendo niveles en meningismos, meningitis por enterovirus, meningitis de las paperas, meningitis de etiología no conocida y meningitis bacteriana, concluyendo que existen importantes diferencias en el contenido de inmunoglobulinas en los diversos grupos y establecen la conducta de las mismas en muestras iniciales y tardías. También Richard D. O' Toole y col. - 73 - estudian niveles de inmunoglobulinas en pacientes con meningitis meningocócica, neumocócica y tuberculosa; determinan la conducta de IgG que es constante en todas las muestras con un promedio más elevado en las neumocócicas. No detectan IgM en un tercio de los casos. IgG e IgA están relacionadas con las concentraciones totales de proteínas en el LCR, pero no así IgM.

Hillas Smith y col - 97 - realizan también estudio en 88 pacientes y establecen, asimismo, niveles en las diferentes entidades. Resaltan las elevadas tasas de IgM en las muestras iniciales de las meningitis bacterianas.

Todos los trabajos que enumeramos se detallan y comentan con extensión en la discusión del estudio presente. Para evitar repeticiones remitimos al lector al citado capítulo.

PLANTEAMIENTO DE LA TESIS

Nos ha parecido útil al iniciar nuestro trabajo realizar una exposición histórica resumida de los trabajos que al estudio de las proteínas del LCR se han dedicado. En dicha exposición observamos como son múltiples los autores que han dedicado sus esfuerzos a este campo. También son numerosos los métodos ensayados y aplicados al estudio de las proteínas líquorales. Los métodos de precipitación, inmunoquímicos y electroforéticos se aplicaron sucesivamente al estudio de las proteínas. Más recientemente la inmunodifusión radial y la electroinmunodifusión se han unido al arsenal clásico en el estudio de este tema.

No obstante el estudio de las inmunoglobulinas del líquido cefalorraquídeo es reciente y no son numerosos los trabajos dedicados al tema. La introducción de la inmunodifusión ha hecho que estos trabajos, con individualización de las diversas inmunoglobulinas, hagan su aparición en la literatura. Con todo son pocos los trabajos dedicados al estudio de las inmunoglobulinas líquorales en las meningitis. Ciniéndonos a este tema consideramos básicos, hasta la fecha, los trabajos que aportan J. Kaldor y A.A. Ferris - 44 - y Richard D. O'Leary - 73 - así como el más reciente de Hillas Smith y col - 97 - quienes estudian series considerables de enfermos afectados de síndrome meningeo, estableciendo la conducta que asumen las diversas inmunoglobulinas (IgG, IgA e IgM) en las diversas meningitis.

Desarrollando nuestro trabajo en un centro - Hospital General de N^o. Sr^{as}. del Mar - donde el número de síndromes meníngeos que se atienden son numerosos, nos ha parecido interesante indagar en este tema. Con este fin desde diciembre

de I.973 hasta junio de I.975 se recogieron y examinaron 334 LCR para estudiar en los mismos las inmunoglobulinas. Dichos líquidos procedían de enfermos que ingresaron en el Hospital con el diagnóstico de síndrome meníngeo. Con este material se ha procedido al estudio para la realización del trabajo presente. Se intenta en el mismo determinar los niveles normales de inmunoglobulinas líquorales mediante el estudio de los líquidos procedentes de enfermos con meningismos. El estudio de los niveles de IgG, IgA e IgM en los diversos grupos de meningitis. La relación de estos niveles con las proteínas totales del líquido cefalorraquídeo. Se consideran asimismo el sexo y la edad de los enfermos. También se estudian la evolución de los niveles de inmunoglobulinas en el tiempo, en líquidos tardíos.

Mediante este examen se pretende confirmar los datos que la literatura nos aporta y contestar a las preguntas que básicamente fueron el estímulo para el desarrollo de este trabajo.

Dichas preguntas, que nos formulamos, son:

1ª.- ¿ Se conducen IgG, IgA e IgM de modo distinto según se trate de un meningismo, de una meningitis supurada, linfocitaria o tuberculosa y puede ser útil su determinación como ayuda al diagnóstico diferencial de las mismas?

2ª.- Después del periodo agudo de la enfermedad meníngea, ¿ cómo varía su conducta a través de los días de evolución?

A contestar estos interrogantes se dedica nuestro trabajo. Otros aspectos, valorados en el curso del estudio, se analizan también.

En estos términos, pues, queda planteado nuestro trabajo. Y su contenido se desarrolla en las siguientes páginas.

MATERIAL Y METODOS

Se someten a estudio 180 síndromes meníngeos que ingresaron en el H. General de Nuestra Señora del Mar desde diciembre de 1.973 a junio de 1.975.

Con este diagnóstico sindrómico, aplicando los criterios diagnósticos que se resumen a continuación se llegaron a los siguientes diagnósticos definitivos:

Grupo I.- Meningismos ----- 28

Grup II.- M. supurada:

a/ de etiología no conocida	-----	41
b/ por meningococo	-----	42
c/ por neumococo	-----	6
d/ por E.Coli	-----	2

Grupo III.- M.linfocitaria:

a/ m.linfocitaria	-----	33
b/ m.encefalitis vírica	-----	4
c/ m. urliana	-----	10

Grupo IV.- M. tuberculosa ----- 14

Total casos ----- 180

LAMINA 18

<u>Edad</u>	<u>Meningismos</u>	<u>M.supurada</u>				<u>M.Linfocit</u>	<u>M.tuber.</u>	
		de etiol.						
		<u>no conocida</u>	<u>mening</u>	<u>neumo</u>	<u>Coli</u>			
31	0 a 10	4	0	10	I	-	15	I
96	10 a 20	9	13	9	2	-	12	I
35	20 a 30	6	7	7	-	-	11	4
23	30 a 40	3	4	3	-	I	7	5
20	40 a 50	-	8	6	I	-	2	3
11	50 a 60	I	4	4	I	I	-	-
7	60 a 70	2	3	2	-	-	-	-
5	más de 70	2	2	I	-	-	-	-
2	No conocida	I	-	-	I	-	-	-
<hr/>								
180	Total	28	41	42	6	2	47	14

Establecido el diagnóstico de síndrome meníngeo por la clínica de acuerdo con las descripciones clásicas y recientes - 22,23,25,75,76,88,99 - se determinaron de cada paciente los datos siguientes:

- 1.- Anamnesis
- 2.- Exploración general por aparatos
- 3.- Exploración de los signos meníngeos
- 4.- Analítica general : hemograma completo, urea, glucemia, pruebas de función hepática, proteinuria, densidad, sedimento urinario.
- 5.- Hemocultivo - en adultos esencialmente -
- 6.- Frotis faríngeo - en algunos -
- 7.- Radiografía de tórax anteroposterior
- 8.- Algunas pruebas especiales - intradermorreacción a la tuberculina, mucoproteínas, urincultivo, etc, en algunos pacientes.

Estos datos se consideran como básicos en el estudio de la enfermedad y se centra el máximo interés en el estudio de los datos específicos

que nos puede ofrecer el:

9.-Estudio del LCR, obtenido mediante la técnica habitual de punción lumbar, procurando que ésta sea poco traumática y en cuyo examen tenemos que considerar los siguientes puntos:

a/ Conservación del LCR. Es conservado en nevera, a baja temperatura, para la determinación en su momento de las diversas inmunoglobulinas. Otra muestra del LCR era enviada al laboratorio central para proceder a los exámenes de rutina. Esta segunda muestra era remitida al servicio sin otro requisito no olvidando recogerlo en tubo estéril para los exámenes bacteriológicos.

b/ Se usa como criterio de selección del líquido cefalorraquídeo el solo hecho de que el paciente presenta un síndrome meníngeo. Como criterio de exclusión : se excluyen aquellos que por ser traumáticos presentaban sangre mezclada. En este sentido se sigue el mismo criterio aplicado por diversos investigadores.

c/ Cuando ha sido posible se examina una muestra del LCR el día del ingreso. Si el enfermo era remitido con punción lumbar realizada y examen del líquido cefalorraquídeo realizado, se realizaron sólo las punciones de control.

d/ En cada uno de los LCR examinados, sea cual fuese el día del examen se procede a determinar:

- albúmina
- glucosa
- cloruros
- R. de Pandy
- R. de Nonne
- sedimento
- frotis y cultivo
- inmunoglobulinas : IgG, IgA, IgM

e/ Dejando aparte los datos que la clínica nos puede ofrecer y que en la introducción repasamos de modo somero la analítica del LCR ofrece los siguientes patrones que se han observado para establecer el diagnóstico -23 - :

Alteraciones del LCR en distintas formas etiológicas de las meningitis

<u>Etiología</u>	<u>Aspecto</u>	<u>Glucosa</u>	<u>Proteínas</u>	<u>Nº cel</u>	<u>Tipo cel</u>
LCR normal	Claro	50 mg	10-20 mg	0 - 3	Linfocit.
M. supurada	Turbio	- de 50 mg	100-10.000	500-100.000	Polinucl.
M. tuberculosa	Claro u opalescente	- de 50 mg	50-500 mg	50-1.500	Linfocit.
M. vírica	Claro	de 50 mg	hasta 200	hasta 1500	Linfocit.

f/ El estudio del LCR se divide en diversos apartados en relación a diversos factores:

- factor tiempo: se estudian los datos obtenidos en el examen de los líquidos de los dos primeros días de enfermedad una vez hospitalizado el enfermo. Se realizan estudios de los líquidos obtenidos entre el segundo y el quinto día de evolución, entre el quinto y noveno día y después de los diez días.

- factor sexo : establecidos los grupos y subgrupos anteriores se estudian en apartados según el sexo.

- factor edad : también son agrupados los resultados obtenidos en relación a este factor.

- factor etiológico : los líquidos son estudiados según la etiología del proceso. Se deslindan, pues, las meningitis supuradas de las linfocitarias y de las tuberculosas. Y aún dentro de las meningitis supuradas se deslindan las diferentes etiologías, aunque también se estudien conjuntamente.

- Se intenta establecer relación entre la riqueza proteica del líquido cefalorraquídeo y los niveles de inmunoglobulinas en los tres grandes grupos estudiados.

- Se realizan curvas de los niveles de inmunoglobulinas en cada uno de los grupos estudiados y también curvas de los niveles obtenidos en los diferentes grupos según el factor tiempo de evolución de la enfermedad.

MÉTODOS.

Técnicas de valoración de las inmunoglobulinas.-

La determinación de inmunoglobulinas en líquido cefalorraquídeo es un caso particular de la valoración de proteínas que se encuentran a niveles muy bajos en líquidos biológicos. Las técnicas inmunológicas han representado en este aspecto un avance muy importante ya que poseen un dintel de sensibilidad muy superior a las técnicas electroforéticas y por ello han permitido una valoración cuantitativa de numerosas proteínas que componen las fracciones electroforéticas. Estas fracciones son, en realidad, especialmente las alfa y beta, muy heterogéneas, tanto estructural como biológicamente. Están compuestas de múltiples proteínas, algunas de ellas a concentraciones muy bajas.

Las dos técnicas inmunológicas más interesantes son la electroinmunodifusión o inmunolectroforesis cruzada y la inmunodifusión radial. Esta última ofrece unas características de sencillez y sensibilidad que la hacen óptima.

La inmunodifusión radial se basa en el clásico hecho de que un sistema proteína-antiproteína a determinadas concentraciones de ambos (proporciones óptimas) da lugar a un precipitado. Si se dispone una solución de antígeno en un pocillo central de una placa de agar, que contiene uniformemente distribuido el antisuero, este antígeno difundirá radialmente hasta el punto en que se presenten las condiciones óptimas de antígeno-

-anticuerpo, en que aparecerá un precipitado en forma de anillo. Los diámetros de estos anillos o el área de los mismos están relacionados con la concentración antigénica. La lectura puede hacerse en el momento final de la inmunodifusión, que generalmente es a las 24 horas (Técnica de Mancini-Heremans) o bien al cabo de pocas horas (Técnica de Fahey). La primera es más exacta y menos sujeta a error, ya que en el punto final, dentro de unos límites de proporción antígeno-anticuerpo, la relación diámetro-concentración es lineal. Por lo tanto, la valoración utilizando diferentes concentraciones de antígeno hasta llegar a obtener diferencias muy pequeñas entre el anillo del problema y el de uno de los patrones, es la más correcta. Para llevar a cabo la metodología descrita se han utilizado las placas de inmunodifusión de Boehringer-Mannheim o Behring-Hoechst "ultra low level", especialmente preparadas para la valoración de inmunoglobulinas en el líquido cefalorraquídeo.

Placas de Inmunodifusión Ultra Low Level (Boehringer-Mannheim).

Dichas placas comprenden una " gelose " conteniendo el antisuero específico IgG, IgA e IgM.

Standards IgG:

3 mg/100 ml.

6 "

12 "

Standards IgA :

12,5 mg/ 100 ml

25 "

50 "

Standards IgM :

12,5 mg/ 100 ml

25 "

50 "

Método.- Se dejan las placas abiertas a temperatura ambiente durante 5 minutos para que se seque la humedad.

Los 3 primeros pocillos se llenan con los sueros standards y los restantes (6 en total) con los LCR.

Una vez llenos se cierran las placas y se colocan en una cámara húmeda durante 24 horas para la IgG y 48 horas para IgA e IgM.

Se mesuran los diámetros de los anillos precipitados con la ayuda de una lupa (medida precisa a 0,1 mm). Una luz lateral y un fondo negro facilita la lectura.

Cálculos.- La concentración del problema se calcula en base al diámetro de los halos obtenidos en relación a los de los standards. Se utilizan varios standards y para el cálculo se utiliza el que presenta un halo más igual al del problema. Si es conveniente para conseguir esto se hacen di-

-luciones de los standards; en valoraciones comparativas hemos visto que esta forma de operar es más engorrosa pero más correcta que establecer una gráfica.

En algunos casos se han usado también :

Placas de inmunodifusión Ultra Low Level (Behring-Hoechst).

Se sigue igual sistemática de estudio que con las otras placas pero si la precipitación es muy discreta se aconseja revelar las placas con tannino al 4 % durante 30 minutos. Antes se lavan con un tampón fosfato Na Cl pH = 7,2 durante 24 horas para eliminar de la " gelosa " todas las proteínas que no han precipitado. Después del revelado, se lavan con H₂O destilada durante una hora.

Con este método los precipitados (sobre todo para la IgM) son muy visibles y pueden ser medidos sin ninguna dificultad.

RESULTADOS.

En las siguientes páginas se procede a un examen de los distintos grupos que constituyen el material de este estudio.

En cada uno de ellos se examinan la totalidad de casos, se consideran los valores medios de las diversas inmunoglobulinas en los líquidos obtenidos ya sean del primer día o de días sucesivos. Se valora el sexo, la edad y la etiología y se resumen los datos en cuadros síntesis para mayor facilidad de lectura.

Nos ha parecido útil, en aras a la claridad, realizar el comentario y discusión de los hallazgos obtenidos a renglón seguido de cada uno de los datos parciales obtenidos. Se procura, no obstante, sintetizar las características más destacadas de cada uno de los grupos al final del estudio fraccionado a que es sometido cada uno de ellos.

Por último se exponen unas tablas resumen que condensan los datos de cada una de las meningitis.

GRUPO I

Meningismos.

Se estudia un grupo que comprende 28 pacientes que ingresaron con el diagnóstico de síndrome meníngeo y en los que el estudio del LCR demostró la ausencia de una meningitis. Estos enfermos nos ofrecen, pues, los datos analíticos de valores normales para las inmunoglobulinas. La relación desglosada de los líquidos que corresponden a este grupo de enfermos se expone en el cuadro nº I.

De los 28 pacientes estudiados se extrajeron los siguientes diagnósticos finales:

1.- Síndrome febril de etiología desconocida	-----	6
2.- Amigdalitis	-----	I
3.- Síndrome gripal	-----	3
4.- Catarro nasal.Convulsiones	-----	I
5.- Disfagia	-----	2
6.- Rinofaringitis	-----	2
7.- Otitis	-----	I
8.- Neumonía	-----	I
9.- Fiebre de Malta	-----	I
10.- Mononucleosis infecciosa (probable)	-----	I

11.- Hepatitis (coma)	-----	I
12.- Paludismo	-----	I
13.- Sock séptico. Infección urinaria	-----	I
14.- Coma. Insuficiencia renal	-----	2
15.- Enf. de Hodking. Tuberculosis pulmonar	-----	I
16.- Enf. de Hodking. Probable Guillain-Barré	-----	I
17.- Síndrome de Morgagni-Stuart-Morel	-----	I
18.- Síndrome depresivo	-----	I
19.- Crisis histérica	-----	I

La edad de los pacientes estudiados oscilaba de 2 a 74 con un predominio de líquidos obtenidos en pacientes jóvenes. Se estudian los LCR correspondientes a 18 varones y 10 hembras. Los líquidos examinados ofrecían por los métodos convencionales los siguientes resultados:

- Proteinorraquia	----	V. Medio ---33... V.Mx--- 0,95 ...V.Mn...0,14
- Glucorraquia	-----	V. Medio ---65... V.Mx--- 0,12 ...V.Mn...0,30
- R.Pandy	-----	Negativa
- R.Nonne	-----	Negativa
- Células (nº)	-----	V. Medio --- 5 ... Tres valores con 144,160 y 100 respectivamente.

Observando los valores medios: proteinorraquia --- 33; glucorraquia---65; Pandy---Neg; Nonne---Neg; células--- 5 , creemos lícito considerarlos como valores incluidos dentro de los límites normales. En todos estos líquidos

que consideramos como normales se determinaron las inmunoglobulinas IgG, IgA e IgM por inmunodifusión radial. Los valores obtenidos fueron los siguientes:

El valor medio de IgG fué de 7,52 mg / 100 ml. Se determinaron dos valores máximos de 31 y 33 mg / 100 ml. Dos valores fueron 0 , no detectaron IgG, lo que sin duda debe interpretarse como debido a algún error ya que IgG es una inmunoglobulina de detección constante. El valor medio de IgA fué de cero, no se detecta. Sólo en tres de los 28 casos ofreció los valores de 12,14 y 12 mg/ 100 ml. IgM no se detectó en 27 de los 28 casos estudiados debiéndose considerar su valor igual a cero. En el caso que se hizo presente ofreció el valor de 18 mg / 100 ml.

Los valores promedio aritméticos fueron : IgG= 7,52; IgA= 1,53; IgM= 0,64. Todos ellos expresados en mg/ 100 ml.

Estos datos han sido sometidos a estudio estadístico. Con ello se demuestra, en primer lugar, aplicando el programa ANCOR que existe una correlación de tipo positivo entre las proteínas del LCR e IgG con una recta de regresión $y = 15,313 x + 2,435$ con $r = 0,40279$ (apartado Estudio Estadístico). Dicha correlación positiva no existe para IgA e IgM. En segundo lugar y por aplicación del test de χ^2 de Pearson, para averiguar la existencia de una asociación significativa entre presencia o ausencia de inmunoglobulinas en relación a los meningismos se demuestra para IgA e IgM una ausencia altamente significativa estadísticamente , con $p \leq 0,001$, en los meningismos.

Por ello, a la vista de nuestros datos y los que aporta el estudio estadístico, la sensibilidad del método (hasta 1 mg / 100 ml) y la coinciden-

CUADRO I / MENINGISMOS

(niveles en 28 casos)

<u>Inmunoglobulinas en mg/ 100 ml</u>				<u>LCR</u>			
<u>IgG</u>	<u>IgA</u>	<u>IgM</u>	<u>Ptot</u>	<u>Gluc</u>	<u>Pandy</u>	<u>Nonne</u>	<u>Cel</u>
10	12	0	0,14	0,62	Neg	Neg	3
11	14	18	0,29	0,57	"	"	4
13	12	0	0,44	0,71	"	"	23
6,2	0	0	0,47	0,58	"	"	3
12	0	0	0,40	0,56	"	"	144
2,6	0	0	0,18	0,64	"	"	6
2,8	0	0	0,29	0,55	"	"	2
3	0	0	0,26	0,66	"	"	2
3	0	0	0,26	0,62	"	"	160
33	0	0	0,38	0,78	"	"	1
9	0	0	0,14	-	"	"	2
0	0	0	0,47	0,66	"	"	3
6	0	0	0,20	0,60	"	"	4
6,2	0	0	0,30	1,10	Pos	"	12
6	0	0	0,37	0,46	Neg	"	1
31	0	0	0,91	0,53	"	"	2
5,5	0	0	0,30	0,68	Pos	Pos	7
6	0	0	0,37	0,59	"	Neg	100
6,3	0	0	0,30	0,60	Neg	"	6

CUADRO I / MENINGISMOS (continuación)

<u>Inmunoglobulinas en mg/ 100 ml</u>				<u>LCR</u>			
<u>IgG</u>	<u>IgA</u>	<u>IgM</u>	<u>Prot</u>	<u>Gluc</u>	<u>Pandy</u>	<u>Nonne</u>	<u>Cel</u>
3	0	0	0,52	-	-	-	3
3,3	0	0	0,21	112	Neg	Neg	2
0	0	0	0,20	0,58	-	-	10
5,5	0	0	0,24	0,63	-	-	1
6	0	0	0,20	0,62	-	-	8
6	0	0	0,20	0,65	Neg	Neg	7
5,7	5	0	0,17	0,78	"	"	10
5,5	0	0	0,95	0,30	"	"	6
3	0	0	0,14	0,75	"	"	3

-cia con los que la literatura aporta, consideramos a los mismos como valores de confianza. Por tanto se mantiene el concepto de que IgM no está presente en el LCR normal. Tampoco lo está IgA y sí lo está IgG con un valor medio de 7,52 mg / 100 ml. En el cuadro II se expresan estos valores:

CUADRO II

Inmunoglobulinas en LCR normal

valores en mg / 100 ml

<u>Nº LCR examinados</u>	<u>IgG</u>	<u>IgA</u>	<u>IgM</u>
28	7,52	0	0

GRUPO II

Meningitis supuradas

Se incluyen en este grupo 91 meningitis supuradas que se clasifican de acuerdo con la etiología en:

a.- De etiología no conocida	-----	41
b.- Por meningococo	-----	42
c.- Por neumococo	-----	6
d.- Por E.Coli	-----	2

Se estudian cada uno de estos apartados iniciandolo por :

a.- MENINGITIS SUPURADA DE ETIOLOGIA NO CONOCIDA.

Comprende este apartado el estudio de 41 casos de meningitis en los que no se identificó el germen causal.

La edad en adultos osciló entre los 10 años y los 74 años. El sexo se repartió entre 21 varones y 20 mujeres.

Los cuadros números : 3, 4 , 5 , 6 , 7, 8 , 9 , 10 , 11 y 12 ofrecen los resultados parciales en mujeres y hombres, según el día de evolución de la enfermedad.

Examinamos los cuadros del 3 al 7 que nos ofrecen en primer lugar los hallazgos en el grupo de mujeres:

Las inmunoglobulinas en LCR de mujeres afectas de meningitis supuradas ofrecen los siguientes resultados:

IgG.- En examen del primer LCR, clásico de meningitis supurada, con proteinorraquia de 522, glucorraquia de 22, y 13.269 células de promedio, IgG alcanza valores de hasta 9 veces el valor considerado normal con un valor promedio de 5 veces el valor normal. Su presencia es constante en todos los líquidos.

En los líquidos obtenidos entre el segundo y noveno día en cuatro casos de trece ofrece valor normal, pero en los nueve restantes alcanza valores de 2 a 3 veces el valor normal con valor medio de 2 veces el valor habitual.

A partir del décimo día valores en regresión, con cifras unas dos veces el valor normal a excepción de 1 caso, de larga duración, que ofrece aún cifras muy elevadas (siete veces el valor normal).

CUADRO 3

M. SUPURADA DE ETIOLOGIA NO CONOCIDA

EXAMEN LIQUIDO Iº (Iº - 2º días ingreso)

MUJERES

<u>Edad</u>	<u>A los</u>	<u>IgG</u>	<u>IgA</u>	<u>IgM</u>	<u>Prot</u>	<u>Gluc</u>	<u>Células</u>
64	I	29	I4	0	422	I5	II940
56	I	66	9	I2	876	I4	42800
52	I	I7	I4	I8	280	I44	I200 Diab
I3	I	24	I9	22	730	I2	I2000
40	3	6I	25	I2	537	70	2470
58	I	23	I8	II	504		2560
	2	I7	9	0	504		25082
44	2	50	I2	0	324		8I00
<u>VALOR MEDIO</u>							
47	I	36	I5	I5	522	23	I3269

3 = 0

CUADRO 4

M. SUPURADA DE ETIOLOGIA NO CONOCIDA

EXAMEN ENTRE 2º y 5º DIA

MUJERES

<u>Edad</u>	<u>A los</u>	<u>IgG</u>	<u>IgA</u>	<u>IgM</u>	<u>Prot</u>	<u>Gluc</u>	<u>Cel.</u>
64	3	19	14	0	106	III	1950
17	4	3	0	0	34	57	75
24	3	5	0	0	20	60	48
72	5	17	10	0	150	56	16
28	4	55	0	0	40	60	138
20	4	14	17	0	98	44	2510
<u>VALOR MEDIO</u>							
37	4	19	14	0	75	64	956

CUADRO 5

M. SUPURADA DE ETIOLOGIA NO CONOCIDA

EXAMEN DEL LCR ENTRE 5º y 9º DIA

MUJERES

<u>Edad</u>	<u>A los</u>	<u>IgG</u>	<u>IgA</u>	<u>IgM</u>	<u>Prot</u>	<u>Gluc</u>	<u>Células</u>
12	8	21	15	21	30	58	10
14	9	9	15	0	20	60	8
15	7	3	0	0	30	60	12
56	9	31	0	0	20	58	10
52	7	9	0	25	30	60	11
13	8	12	0	0	20	61	4
46	6	10	12	0	30	60	10

VALOR MEDIO

30	8	13	14	23	25	59	9
			4 = 0	5 = 0			

CUADRO 6

M. SUPURADA DE ETIOLOGIA NO CONOCIDA

EXAMEN LCR A PARTIR 10º DIA

MUJERES

<u>Edad</u>	<u>A los</u>	<u>IgG</u>	<u>IgA</u>	<u>IgM</u>	<u>Prot</u>	<u>Gluc</u>	<u>Células</u>
43	13	12	0	0		119	4266
72	11	12	9	0	50	56	15
39	10	16	17	0	40	58	28
58	10	55	0	0	30	58	14
50	10	6	0	0	30	62	14
20	13	11	17	0		58	4
31	16	24	18	19	280	38	133
		16	16	15	40	58	8
<u>VALOR MEDIO</u>							
45	12	19	15	17	58	50	30
			3 = 0	6 = 0			I= 4266

CUADRO 7

RESUMEN MUJERES

INMUNOGLOBULINAS EN EL LCR DE M/ SUPURADAS DE ETIOLOGIA NO CONOCIDA

LCR	En 1º-2º día				Entre 2-5 d		Entre 5-9		Después 10 d	
	Nº. casos	8			6		7		7	
Datos	Presente	V.Med	V.Mx	V.Mn	V.Med	V.Dm	V.Med	V.Dm	V.Med	V.Dm
IgG	Sí	36	66	17	19	-	13	-	19	-
IgA	Sí	15	25	9	14	-	14	-	15	-
							4=0		3=0	
IgM	Sí	15	22	11	0	0	23	0	17	0
		3=0					5=0		6=0	

V.Med = Valor medio

V.Mx = Valor Máximo

V.Mn = Valor mínimo

V.Dm = Valor dominante

IgA.- Destaca su presencia constante en el examen del primer líquido con valores medios de 15 mg/ 100 ml. cuando en los líquidos considerados normales no se detectaba (sólo en 3 de 28).

En los líquidos obtenidos entre el 2º y 9º día su presencia es inconstante con ausencia en 7 de los 13 líquidos examinados y se muestra ausente incluso en el tercer día. En los casos en que permanece su valor oscila entre 10 y 17 mg/100 ml. A partir del décimo día ausente en 3 casos y presente en cinco, con valor medio de 15 mg / 100 ml.

IgM.- En el examen del primer líquido presencia con valores oscilantes entre 12-22 mg/100 ml. Tres ausencias en ocho casos. Valor medio de 15 mg/ 100 ml.

En los exámenes de LCR efectuados entre el 2º y 9º día ausencia en once de trece casos, siendo de destacar que en los casos en que está presente alcanza valores por encima de 20 mg/ 100 ml (21 y 25 mg/ 100 ml. respectivamente). En líquidos obtenidos a partir del 10º día ausencia en 6 de los ocho casos.

Se examinan a continuación una serie de varones, 21 en total. Las características de los líquidos y sus resultados se expresan en los cuadros números 8 , 9 , 10 , 11 y 12. Del estudio de los mismos, las inmunoglobulinas en las meningitis supuradas, en hombres, nos ofrecen los resultados siguientes:

IgG.- En el examen del primer líquido, característico de meningitis supurada, con cifras medias de proteinorraquia de 310, glucorraquia 44 y 8.153 células, IgG alcanza valores de hasta cuatro veces el valor considerado normal con un valor medio de aproximadamente tres veces el valor habitual. Como valor mínimo 2 veces el valor normal. Presencia constante en todos los líquidos.

En los líquidos obtenidos entre el 2º y 9º días valores medios de 2 a 3 veces el valor normal. En un caso un valor siete veces el normal. A partir del décimo día valores unas dos veces el normal.

IgA.- Presencia constante en el examen del primer líquido con un valor de 21 mg / 100 ml, cuando en los líquidos normales no se detectaba (sólo tres positivos en 28 casos). En los líquidos del 2º al 9º día, ausencia en 4 de 12 casos. En el resto, ocho casos, valores medios de

CUADRO 8

M. SUPURADA DE ETIOLOGIA NO CONOCIDA

EXAMEN LIQUIDO Iº (Iº - 2º dias)

HOMBRES

<u>Edad</u>	<u>A los</u>	<u>IgG</u>	<u>IgA</u>	<u>IgM</u>	<u>Prot</u>	<u>Gluc</u>	<u>Células</u>
43	I	24	16	17	267		10170
66	I	10	14	15	118		280
22	I	26	14	18	514	30	17060
17	I	12	7	0	130	58	520
19	I	13	8,4	0	130	56	1200
12	I	12	8,4	0	169	30	
37	2	25	44	10	840	65	33647
74	2	17	21	0	70	60	208
47	I	23	55	26	558	12	2140
 <u>VALOR MEDIO</u>							
37	I	18,6	21	17	310	44	8153

4 - 0

CUADRO 9

M. SUPURADA DE ETIOLOGIA DESCONOCIDA

EXAMEN LCR ENTRE 2º y 5º DIA

HOMBRES

<u>Edad</u>	<u>A los</u>	<u>IgG</u>	<u>IgA</u>	<u>IgM</u>	<u>Prot</u>	<u>Gluc</u>	<u>Células</u>
28	3	15	17	20	60	68	284
16	5	20	0	21	128	27	90
14	4	13	17	17	20	60	10
47	5	37	9	0	30	58	11
60	5	16	0	12	123	44	1835
20	5	17	14	0	40	58	12
15	4	10	0	0	50	-	63
20	3	15	8,5	0	680	61	24763

VALOR MEDIO

27	4	18	11	17	141	54	3383
			0 = 3	0 = 4			

CUADRO IO

M.SUPURADA DE ETIOLOGIA NO CONOCIDA

EXAMEN LCR ENTRE 5º y 9º DIA. HOMBRES

<u>Edad</u>	<u>A los</u>	<u>IgG</u>	<u>IgA</u>	<u>IgM</u>	<u>Prot</u>	<u>Gluc</u>	<u>Células</u>
45	9	17	10	0	40	63	18
22	8	11	15	22	20	63	10
74	9	6	9	0	60	30	4
10	6	62	0	0	20	59	4
<u>VALOR MEDIO</u>							
38	8	24	11	22	35	54	9
			I = 0	3 = 0			

CUADRO II

M.SUPURADA DE ETIOLOGIA NO CONOCIDA

EXAMEN LCR A PARTIR 10º DIA. HOMBRES

<u>Edad</u>	<u>A los</u>	<u>IgG</u>	<u>IgA</u>	<u>IgM</u>	<u>Prot</u>	<u>Gluc</u>	<u>Células</u>
28	10	16	0	16	20		12
16	10	18	0	0	87	31	65
17	11	16	11	0	260	230	481
39	16	10	8	0	20	60	12
<u>VALOR MEDIO</u>							
25	12	15	9	16	97	107	142
			2 = 0	3 = 0			

CUADRO 12

RESUMEN HOMBRES

INMUNOGLOBULINAS EN EL LCR DE M. SUPURADA DE ETIOLOGIA NO CONOCIDA

LCR	Entre 1-2 d			Entre 2-5 d		Entre 5-9		Después 10		
	Nº.casos	9		8		4		4		
<u>Datos</u>	<u>Presente</u>	<u>V.Med</u>	<u>V.Mx</u>	<u>V.Mn</u>	<u>V.Med</u>	<u>V.Dm</u>	<u>V.Med</u>	<u>V.Dm</u>	<u>V.Med</u>	<u>V.Dm</u>
IgG	Sí	18,6	26	12	18	-	24	-	15	-
IgA	Sí	21	55	7	11	-	11	-	9	-
IgM	Sí	17	26	10	17	0	1-22	0	1-16	0
					4-0		3-0		3-0	

V.Med = Valor medio

V.Mx = Valor máximo

V.Mn = Valor mínimo

V.Dm = Valor dominante

II mg/100 ml. A partir del 10º día ausencia en dos de los cuatro casos con valor medio de 9 mg/ 100 ml.

IgM.- En el primer líquido ausencia en 4 de 9 casos. Los restantes con valor medio de 17 mg/100 ml. En el examen del LCR entre el 2º y 9º día ausencia en 7 de 11 casos. En el resto valor medio entre 17 y 22 mg/ 100 ml. A partir del 10º día ausencia en 3 de los 4 casos con un valor de 16 en el restante. Es evidente que IgM, si está presente, lo hace con valores elevados.

b.- MENINGITIS MENINGOCÓCICA.

Se examinan 42 casos, tanto de adultos como de niños : 33 adultos y 9 niños.

Se distribuyen en : 25 varones y 17 mujeres.

En los cuadros 13 , 14 , 15 , 16 , 17 , 18 , 19 , 20 , 21 , 22 , 23 y 24 se exponen los resultados obtenidos en este grupo en mujeres, hombres y niños.

Observamos los datos siguientes:

Meningitis meningocócica. Mujeres :

IgG.- En examen del primer líquido clásico de meningitis supurada se obtiene proteinorraquia media de 589, glucorraquia de 18 y 19.516 células. IgG alcanza valores medios de 3 veces el valor considerado normal, siendo su valor mínimo de 2 veces el habitual. Su presencia es constante. En los líquidos entre 2º y 10º día, incluidos conjuntamente, valor medio de 2 veces el habitual. En cuatro de los ocho valores, cifras de 1,5 a 2 veces el valor normal.

IgA.- En examen del primer líquido, ausencia en un líquido y presencia en los cinco restantes con valores medios de 22 mg / 100 ml.

En estudio de líquidos entre el 2º y 10º día ausencia en tres de ocho casos y en el resto el valor medio de 13 mg / 100 ml.

IgM.- En examen del primer líquido, ausencia en 2 de 6 casos. Valor medio de 18 mg/ 100 ml. en el resto. En examen entre el 2º y 10º día ausencia en seis de los ocho de la serie. En los otros el valor medio es de 17 mg/ 100 ml.

Meningitis meningocócica. Hombres : las series se hallan reflejadas en los.

CUADRO I3

MENINGITIS MENINGOCOCICA

EXAMEN LIQUIDO Iº (I-2 días)

MUJERES

<u>Edad</u>	<u>A los</u>	<u>IgG</u>	<u>IgA</u>	<u>IgM</u>	<u>Prot</u>	<u>Gluc</u>	<u>Cel</u>
42	I	I4	II	I7	40		280
2I	I	27	0	0			
22	I	24	29	23	I095	I3	48300
65	I	33	30	0	830		37400
22	I	28	22	24	375	I8	8000
20	I	2I	I7	I0	604	23	3600
<u>VALOR MEDIO</u>							
32	I	24	22	I8	589	I8	I95I6
			I = 0	2 = 0			

CUADRO 14

MENINGITIS MENINGOCOCICA

EXAMEN LCR ENTRE 2º - 10º DIA

MUJERES

<u>Edad</u>	<u>A los</u>	<u>IgG</u>	<u>IgA</u>	<u>IgM</u>	<u>Prot</u>	<u>Gluc</u>	<u>Células</u>
46	5	9	14	18	80	58	210
47	9	18	13	16	70	58	203
52	7	27	0	0	20	60	12
32	8	11	0	0	20	38	10
17	6	10	0	0	20	-	12
53	10	11	13	0	20	59	6
23	6	15	13	0	50	58	15
74	5	21	10	0	60	58	206
<u>VALOR MEDIO</u>							
43	7	15	13	17	43	55	84

3 - 0 6 - 0

CUADRO 15

MENINGITIS MENINGOCOCICA

INMUNOGLOBULINAS EN LCR

RESUMEN MUJERES

LCR	Iº				Entre 2º y 10º día	
	Presente	V.Med	V.Mx	V.MN	V.Med	V.Dom
Nº casos	6				8	
IgG	SI	24	33	14	15	-
IgA	SI	22	30	11	13	-
	I=0				3=0	
IgM	SI	18	24	10	17	0
	2=0				6=0	

CUADRO 16

MENINGITIS MENINGOCOCICA

EXAMEN LIQUIDO 1º (1º-2º día). HOMBRES

<u>Edad</u>	<u>A los</u>	<u>IgG</u>	<u>IgA</u>	<u>IgM</u>	<u>Prot</u>	<u>Gluc</u>	<u>Células</u>
16	I	24	0	8	593	90	9810
15	I	55	II	12	580	102	13000
39	I	29	I9	28	447	28	10550
40	I	0	2I	II	740	68	28746
20	2	2I	23	10	576	3	14600
14	I	25	I2	9	1055	3	10340

VALOR MEDIO

24	I	3I	I7	I3	658	49	14508
		I = 0	I = 0				

CUADRO 17

MENINGITIS MENINGOCOCICA

EXAMEN LIQUIDO 2º (entre 2 y 5 días)

<u>Edad</u>	<u>A los</u>	<u>IgG</u>	<u>IgA</u>	<u>IgM</u>	<u>Prot</u>	<u>Gluc</u>	<u>Células</u>
16	5	20	I6	I5	I80	60	410
14	4	26	I6	22	640	1	7350
12	5	10	0	0	20	60	6

VALOR MEDIO

14	5	I9	I6	I8,5	420	60	2588
			I = 0	I = 0			

CUADRO 18

MENINGITIS MENINGOCOCICA

EXAMEN LIQUIDO 3º (entre 5º - 9º día)

HOMBRES

<u>Edad</u>	<u>A los</u>	<u>IgG</u>	<u>IgA</u>	<u>IgM</u>	<u>Prot</u>	<u>Gluc</u>	<u>Células</u>
15	9	35	0	0	30	-	3
16	6	33	0	0	30	58	10
40	9	33	0	0	70	58	578
62	7	11	0	0	30	65	25
41	9	15	10	0	40	62	36
40	7	6	0	0	30	60	18
20	9	15	9	10	250	58	879

VALOR MEDIO

33 8 21 9 10 69 60 221

5 - 0 6 - 0

CUADRO 19

MENINGITIS MENINGOCOCICA

EXAMEN LCR A PARTIR DEL 10º DIA

HOMBRES

<u>Edad</u>	<u>A los</u>	<u>IgG</u>	<u>IgA</u>	<u>IgM</u>	<u>Prot</u>	<u>Gluc</u>	<u>Células</u>
16	12	11	12	0	20	60	-
30	10	16	9	0	183	62	110
29	12	60	0	0	30	58	8
58	15	11	9	0	30	60	16
15	10	13	0	0	10	62	87
20	15	15	9	0	30	58	10
50	14	14	9	0	40	160	22
14	11	3	0	0	30	67	12
VALOR MEDIO							
29	12	18	9	0	47	76	38
3 = 0							

En un líquido de un mismo enfermo obtenido a los días 16 y 22

16	14	8	0	110	62	85
22	14	8	0	40	68	14

cuadros 16 , 17 ,18 , 19 y 20.

Los datos que aportan estas series, en las meningitis meningocócicas son :

IgG.- En examen del primer líquido con características evidentes de meningitis supuradas (proteinorraquia 658, glucorraquia 49 y 14.508 células), IgG alcanza valores de hasta siete veces el considerado normal, con valor medio de 31 mg/ 100 ml. y un valor mínimo de 21 mg/100 ml. Existe una ausencia.

En LCR obtenido entre el 2º y 5º día valor medio de 19 mg/100 ml, siendo en los LCR entre el 5º y 9º día de 21 mg/ 100 ml, alcanzando valores de 5 veces el valor habitual.

A partir del 10º día valor medio de 18 mg/ 100 ml, aunque en un enfermo alcanza ocho veces el valor normal.

En unos líquidos obtenidos a los 16 y 22 días valores alrededor de 2 veces el habitual.

IgA.- El examen del primer líquido ofrece ausencia en 1 caso que en líquidos posteriores se positiviza (a los 10 días valor 12). Resto con valor medio de 17 mg/ 100 ml. En LCR (2 - 5 días) ausencia en un caso y dos con valores de 16 mg / 100 ml.

CUADRO 20

MENINGITIS MENINGOCOCICA
INMUNOGLOBULINAS EN LCR
RESUMEN HOMBRES

LCR	Líquido Iº				Entre 2-5		Entre 5-9		Después 10	
Nº casos	6				3		7		8	
<u>Datos</u>	<u>Presente</u>	<u>V.Med</u>	<u>V.Mx</u>	<u>V.Mn</u>	<u>V.Med</u>	<u>V.Dm</u>	<u>V.Med</u>	<u>V.Dm</u>	<u>V.Med</u>	<u>V.Dm</u>
IgG	Sí	31	55	21	19		21		18	
IgA	Sí	17	23	11	2-16	16	1-10	0	9	
					1-0		1-9		3-0	
							5-0			
IgM	Sí	13	28	8	2-18,5		1-10	0	0	0
					1-0		6-0			

V.Med = Valor medio

V. Mx = Valor máximo

V.Mn = Valor Mínimo

V.Dm = Valor dominante

En LCR (5 - 10 días) ausencia en 5 de 7 casos y un valor de 9 y otro de 10 mg / 100 ml.

Después del décimo día ausencia en tres de ocho casos y en el resto valor medio de 9 mg / 100 ml.

En un líquido obtenido a los 16 y 22 días presencia con valor de 8 mg / 100 ml.

IgM.-En examen del primer líquido presencia constante con valor medio de 13 mg / 100 ml.

En examen del LCR (2 - 5 días) ausencia en 1 caso y en el resto valores de 15 y 22 mg / 100 ml.

En el LCR obtenido entre el 5º y 9º día ausencia en 6 de siete casos y en el que se halla presente valor de 10 mg por 100 ml. En los líquidos examinados a partir del 10º día ausencia constante.

En un enfermo examinado en los días 16 y 22 se confirma también la ausencia de IgM.

Meningitis meningocócica en niños, de 2 a 11 años. Las series se hallan expuestas en los cuadros : 21 , 22 , 23 y 24.

Poseemos sólo dos casos en niñas coincidentes con los resultados en niños.

Los datos que aportan estas series ,en la m.meningocócica,son:

IgG.- En examen del primer líquido (proteinorraquia LCR I^o 481-490. Proteinorraquia en posteriores,95), hallamos valor medio de 20 mg / 100 ml, con un valor máximo de 29 y un mínimo de 13. Presencia constante. En líquidos a partir del 2^o día hallamos un valor absolutamente normal con una media de 10 mg/ 100 ml.

IgA.- En examen del primer líquido valor constante con media de 14 mg / 100 ml. En exámenes posteriores ausencia en dos de cuatro y media de 14,5 mg/100 ml, en el resto.

IgM.- En exámenes del primer líquido -conjuntamente - ausencia en cuatro de siete casos con media en el resto de 21 mg por 100 ml.

En examen de líquidos sucesivos ausencia en tres de cuatro casos y un valor de 18 mg/ 100 ml, el restante.

CUADRO 21

MENINGITIS MENINGOCOCICA. NIÑOS..

EXAMEN LIQUIDO Iº (I - 2 días)

<u>Edad</u>	<u>A los</u>	<u>IgG</u>	<u>IgA</u>	<u>IgM</u>	<u>Prot</u>	<u>Gluc</u>	<u>Cel</u>
8	I	26	15	29	500	58	38000
7	I	29	24	18	-	30	28160
6	I	13	14	18	304	87	-
6	I	19	8,9	0	830	26	28780
8	I	13	8,4	0	290	60	12938
<u>VALOR MEDIO</u>							
7	I	20	14	3=2I 2=0	481	52	26969

CUADRO 22

MENINGITIS MENINGOCOCICA. NIÑAS

EXAMEN LCR Iº (I - 2 días)

7	I	16	14	0	290	66	18700
4	I	20	18	0	690	46	58680
<u>VALOR MEDIO</u>							
5	I	18	16	0	490	56	28690

CUADRO 23

MENINGITIS MENINGOCOCICA. NIÑOS.

EXAMEN DEL LCR DEL 2º DIA EN ADELANTE

<u>Edad</u>	<u>A los</u>	<u>IgG</u>	<u>IgA</u>	<u>IgM</u>	<u>Prot</u>	<u>Gluc</u>	<u>Cel</u>
2	8	I7	I3	I8	20	6I	8
5	?	3,3	0	0	II7	4I	8329
I/2	4	8,9	I6	0	I5	60	2
8	4	I2	0	0	230	-	476
<u>VALOR MEDIO</u>							
4	4	I0	2=I4,5 2=0	I=I8 3=0	95	54	2204

CUADRO 24

MENINGITIS MENINGOCOCICAS. NIÑOS-NIÑAS

INMUNOGLOBULINAS EN LCR

LCR	Iº				Sucesivos	
	Presente	V.Med	V.Mx	V.Mn	V.Med	V. Dm
Nº casos		7			4	
IgG	Sí	20	29	I3	I0	
IgA	Sí	I4	24	8,4	2= I4,5 2= 0	
IgM	Sí=3 No=4	3=2I 4=0	29	0	I= I8 3=0	0

c.- MENINGITIS NEUMOCOCICA

Se examinan cinco casos, 4 varones y 1 mujer. En los cuadros 27, 28 y 29 se exponen los resultados obtenidos en este grupo.

Meningitis neumocócica. Resumen:

IgG.- En examen del primer líquido valor medio de 32mg/100ml.
Entre 2-5 días, valor medio de 16,5 mg / 100 ml. Después del 10º día valor medio de 17 mg/ 100 ml.

IgA.- En examen del primer líquido valor medio de 17 mg/100 ml, con una ausencia. En examen entre los días del 2-5, existe presencia con valor medio de 14,5 mg/ 100 ml.
Después del 10º día, presencia con 16 mg/ 100 ml de valor medio.

IgM.- En el primer líquido, una ausencia y valor medio de 17 mg/ 100 ml.
Entre 2º-5º día, una ausencia y presente en el otro caso con 21 mg/ 100 ml.
Después del 10º día, una ausencia y un paciente con un valor de 17 mg.

CUADRO 27

MENINGITIS NEUMOCOCICA. EXAMEN LIQUIDO Iº (DIA Iº)

<u>Edad</u>	<u>A los</u>	<u>IgG</u>	<u>IgA</u>	<u>IgM</u>	<u>Prot</u>	<u>Gluc</u>	<u>Cel</u>
43	I	23	25	22	357	35	584
7	I	26	17	23	280	-	890
17	I	40	0	8,3	540		38628
?	I	40	II	0			
<u>VALOR MEDIO</u>							
-	I	32	17,7 I=0	17 I=0	392	35	13367

CUADRO 28

MENINGITIS NEUMOCOCICA. EXAMEN LCR (2º-5º día y sucesivos)

<u>Edad</u>	<u>A los</u>	<u>IgG</u>	<u>IgA</u>	<u>IgM</u>	<u>Prot</u>	<u>Gluc</u>	<u>Cel</u>
43	5	21	21	21	410	60	520
52	5	12	8	0	210	61	80
<u>VALOR MEDIO</u>							
47	5	16,5	14,5	21 I=0	310	60	350
43	15	19	18	17	60	70	6
52	10	12	8	0	20	20	8
	19	12	9	0	50	58	15
<u>VALOR MEDIO</u>							
47	18	17	14	17 2=0	43	49	10

CUADRO 29

MENINGITIS NEUMOCOCICA

INMUNOGLOBULINAS EN LCR

LCR

Nº casos

<u>Datos</u>	<u>Presente</u>	<u>V.Med</u>	<u>V.Mx</u>	<u>V.Mn</u>	<u>V.Med</u>	<u>V.Dm</u>	<u>V.Med</u>	<u>V.Dm</u>
IgG	Sí	32	40	23	16,5		17	
IgA	Sí=3 No=1	17	25	11	14,5		16	
IgM	Sí No=1	17	23	11	21	1=0	17	

V.Med = V. medio

V.Mx = V. máximo

V.Mn = V. mínimo

V.Dm = V. dominante

d.- MENINGITIS POR E.COLI

En los cuadros 25 y 26 se exponen los resultados obtenidos en el presente grupo.

En los dos únicos casos de meningitis por E.Coli, con una proteinorraquia en el primer LCR = 390 y en el último = 30, observamos los datos siguientes:

IgG.- En el primer líquido valor medio de 24 mg/ 100 ml. En el líquido final 14 mg/ 100 ml.

IgA.- En el primer líquido valor medio de 19 mg/ 100 ml. En el líquido final ausencia en uno y 17 mg/ 100 ml, en el otro.

IgM.- En el primer líquido valor medio de 20 mg/ 100 ml. En el último líquido valor medio de 15 mg/ 100 ml.

Es interesante remarcar algunos datos clínicos referentes a estos casos. En el primero de ellos existió un error diagnóstico de laboratorio (confusión de E.Coli por un meningococo). El segundo de los casos era un enfermo polifracturado con un foco parameningeo. En ambos casos la evolución clínica fué satisfactoria pero de larga evolución.

CUADRO 25

MENINGITIS POR E.COLI (2 casos)

<u>Edad</u>	<u>A los</u>	<u>IgG</u>	<u>IgA</u>	<u>IgM</u>	<u>Prot</u>	<u>Gluc</u>	<u>Celulas</u>
37	I	26	I7	2I	580	30	48000
	6	24	I6	22	560	3I	22500
	IO	26	I7	22	620	58	I8700
	30	I2	0	I5	30	58	I8
50	4	22	22	I9	200	37	906
	I9	I5	I5	0	40	60	22
	29	I7	I7	I6	70	4I	4
VALOR MEDIO							
Initial	3	24	I9	20	390	33	24453
Final	30	I4	8	I5	30	49	II

CUADRO 26

MENINGITIS POR E.COLI.

INMUNOGLOBULINAS EN LCR

<u>Datos</u>	<u>Iº (2 casos)</u>				<u>Sucesivos (2 casos)</u>	
	<u>Presente</u>	<u>V.med</u>	<u>V. max</u>	<u>V.min</u>	<u>V.med</u>	<u>V.dom</u>
IgG	Sí	24	26	22	I4	
IgA	Sí	I9	22	I7	I7	
IgM	Sí	20	22	I9	I=0	I5

CUADRO 30

MUJERES. IgG

LCR	Iº			2-5º		5-9º		10º		casos
	<u>v.md.</u>	<u>v.mx.</u>	<u>v.mn.</u>	<u>v.md.</u>	<u>v.dm.</u>	<u>v.md.</u>	<u>v.dm.</u>	<u>v.md.</u>	<u>v.dm.</u>	
M.supurada	36	66	17	19		13		19		27
M.meningo	24	33	14	15		15				14
M.E.Coli	26	26	26	-		24	24	26	26	1
M.neumococ	23	23	23	21	21	-		19	19	1

CUADRO 31

MUJERES. IgA

LCR	Iº			2-5º		5-9º		10º		casos
	<u>v.md.</u>	<u>v.mx.</u>	<u>v.mn.</u>	<u>v.md.</u>	<u>v.dm.</u>	<u>v.md.</u>	<u>v.dm.</u>	<u>v.md.</u>	<u>v.dm.</u>	
M.supurada	15	25	9	14		14	0	15		27
						4=0		3=0		
M.meningo	22	30	11	13		13				
	1=0			3=0		3=0				
M.E.Coli	17	17	17	-		16	16	17	17	1
M.neumoco	25	25	25	21	21			18	18	1

CUADRO 32

MUJERES. IgM

LCR	Iº			2-5º		5-9º		10º		casos
	<u>v.md.</u>	<u>v.mx.</u>	<u>v.mn.</u>	<u>v.md.</u>	<u>v.dm.</u>	<u>v.md.</u>	<u>v.dm.</u>	<u>v.md.</u>	<u>v.dm.</u>	
M.supurada	15	22	11	0	0	23	0	17	0	27
	3=0					5=0		6=0		
M.meningo	18	24	10	17	0	17	0	-		14
	2=0			6=0		6=0				
M.E.Coli	21	21	21	-		22	22	22	22	1
M. neumoc	22	22	22	21	21			17	17	1

CUADRO 33

HOMBRES. IgG

LCR	I ^a			2-5 ^a		5-9 ^a		10 ^a		casos
	<u>v.md.</u>	<u>v.mx.</u>	<u>v.mn.</u>	<u>v.md.</u>	<u>v.dm.</u>	<u>v.md.</u>	<u>v.dm.</u>	<u>v.md.</u>	<u>v.dm.</u>	
M.supurada	19	26	12	18		24		15		18
M.meningo	31 I=0	55	21	29		21		18		18
M.E.Coli				22	22			16		1
M.neumoco	35	40	26	12	12			19	19	5

CUADRO 34

HOMBRES. IgA

LCR	I ^a			2-5 ^a		5-9 ^a		10 ^a		casos
	<u>v.md.</u>	<u>v.mx.</u>	<u>v.mn.</u>	<u>v.md.</u>	<u>v.dm.</u>	<u>v.md.</u>	<u>v.dm.</u>	<u>v.md.</u>	<u>v.dm.</u>	
M.supurada	21	55	7	28		11		9		18
M.meningo	17 I=0	23	11	16 3=0 I=0	16	9 I=0	0	9 2=0 3=0	9	18
M.E.Coli	-	-	-	22	22	-		16		1
M.neumoco	14 I=0	17	11	11		-		14		5

CUADRO 35

HOMBRES. IgM

LCR

Datos	<u>v.md.</u> <u>v.mx.</u> <u>v.mn.</u>			<u>v.md.</u> <u>v.dm.</u>		<u>v.md.</u> <u>v.dm.</u>		<u>v.md.</u> <u>v.dm.</u>		casos
	<u>v.md.</u>	<u>v.mx.</u>	<u>v.mn.</u>	<u>v.md.</u>	<u>v.dm.</u>	<u>v.md.</u>	<u>v.dm.</u>	<u>v.md.</u>	<u>v.dm.</u>	
M.supurada	17 4=0	26	10	17 4=0		22 3=0	0	16 3=0	0	18
M.meningo	13	28	8	18 I=0		10 6=0	0	0	0	18
M.E.Coli	-	-	-	19	19	-		16 I=0		1
M.neumococ	15 I=0	23	8,3	0	0	-		17 I=0		1

En los cuadros 30 , 31 , 32 , 33 , 34 y 35 se esquematizan los resultados en un estudio comparativo en meningitis supuradas según el sexo y la etiología.

De los datos expuestos extraemos las siguientes conclusiones. Resumen:

Según etiología

Mujeres.-

IgG.- En estudio del primer líquido y en las meningitis supuradas de etiología no conocida ofrece valores más altos que en las otras meningitis estudiadas, siendo, no obstante, de elevados valores en todas. En exámenes de LCR obtenidos con posterioridad cifras entre 13 y 26 con tendencia a bajar.

IgA.- Es practicamente constante su presencia en el estudio del primer líquido en todas las meningitis estudiadas, con valores medios entre 15 y 25 mg/100 ml. Se inician ausencias entre el 2º y 5º día. En la meningitis neumocócica se halla presente incluso tardamente.

IgM.- Se halla comunmente presente en examen del primer líquido (excepto 5 casos de 43) con valores medios entre 15 y 22 mg/100 ml. Ausencias a partir del 2º líquido siendo el valor cero el valor dominante. Persiste más en las meningitis neumocócica.

Hombres.-

IgG.-En el primer líquido examinado valores elevados. Lo son más en la etiología meningocócica y neumocócica que en el grupo de meningitis supurada de etiología no conocida. En líquidos posteriores cifras entre 12 y 29 mg/100 ml. A partir del décimo día valores entre 15 y 19 mg/100 ml.

IgA.- Es practicamente constante su presencia en el líquido I^o (dos ausencias en 42 líquidos examinados) con valores medios entre 14 y 21 mg/ 100 ml. A partir del 2^o líquido ausencias frecuentes que se intensifican en los exámenes de los líquidos obtenidos entre el 5^o y 9^o día, aunque permanece aproximadamente en la mitad de los casos.

IgM.- Escasas ausencias en el primer líquido con valor medio alrededor de 13 - 17 mg/ 100 ml, iniciándose ausencias entre el 2^o y 5^o día, con valor dominante cero a partir de los líquidos obtenidos entre el 5^o y 9^o día. En las meningitis neumocócicas permanece incluso en formas tardías pero también se negativiza.

Niños.- El grupo estudiado no ofrece diferencias respecto a los otros grupos considerados.

Todos estos datos nos permiten concluir que sea cual fuere el agente etiológico en las meningitis supuradas (meningococo, E.Coli , neumococo o de etiología no conocida) la respuesta de IgG,IgA e IgM es superponible de unas a otras, pudiendo variar la intensidad de la respuesta con niveles más o menos altos.Sólo la meningitis neumococica mantiene la presencia de IgA e IgM más persistente.En cuanto al sexo es evidente que los valores hallados en las diferentes series son también prácticamente superponibles,pudiendo variar el grado de respuesta,pero no significativa ni diferencialmente.

Por todo ello se estudian las meningitis supuradas como un todo pasando al estudio de la respuesta inmunológica según la edad y se estudia la posible relación entre la proteinorraquia y los niveles de inmunoglobulinas.

Dividimos el estudio en :

A- Estudio por edades

Meningitis supuradas

B- Estudio de inmunoglobulinas liquorales en relación a la proteinorraquia.

En ambos casos se agrupan en diversos grupos ,que se comentan a continuación .El apartado B es sometido ,asimismo , a estudio estadístico que se detalla en el capítulo correspondiente.Iniciamos la exposición:

MENINGITIS SUPURADAS.-

A.- Estudio por edades:

Atendiendo a este factor dividiremos el estudio en los siguientes apartados:

- Grupo de 12 a 30 años	-----	18 años(promedio)
- Grupo de 30 a 59 años	-----	46 " "
- Grupo de 60 o más años	-----	65 " "
- Niños hasta 12 años	-----	6 " "

En cada uno de estos grupos se considerará el estudio del LCR de acuerdo con el momento de la punción lumbar. Y así se estudiarán los LCR obtenidos el primer día, los obtenidos entre el 2º y 5º día, entre el 5º y 9º y después del 10º día de enfermedad.

Los cuadros 36 , 37 , 38 , 39 , 40 , 41 , 42 , 43 , 44 , 45 , 46 , 47 , 48 , 48 bis , 49 , y 50, resumen los datos obtenidos. Del estudio de los mismos deducimos los siguientes datos, expuestos en el siguiente resumen:

IgG.- Respuesta semejante tanto en niños como en adultos con cifras medias entre 15 y 30 mg/100 ml, con valores más altos en el grupo de los 30 a 60 años. En LCR posteriores valores semejantes en descenso aunque permanecen considerablemente altos.

IgA.- En el primer líquido valores semejantes en los diferentes

CUADRO 36

GRUPO DE 12 - 30 AÑOS

estudio líquido I^o

<u>Edad</u>	<u>A los</u>	<u>IgG</u>	<u>IgA</u>	<u>IgM</u>	<u>Prot</u>
13	0	24	19	22	730
22	I	26	14	18	514
17	I	12	7	0	130
19	I	13	8,4	0	126
12	I	12	8,4	0	169
21	I	27	0	0	
22	I	24	29	23	1095
22	I	28	22	24	375
16	I	24	0	18	193
15	I	55	11	12	580
17	I	40	0	8,3	540
20	I	21	17	10	604
20	2	21	23	10	576
14	I	25	12	9	1055
VALOR MEDIO					
18	I	25	15 3=0	15 4=0	514

CUADRO 37

GRUPO DE 30 - 59 AÑOS

estudio líquido I^o

<u>Edad</u>	<u>A los</u>	<u>IgG</u>	<u>IgA</u>	<u>IgM</u>	<u>Prot</u>
56	I	66	9	12	876
52	I	17	14	18	514
40	3	61	25	12	537
43	I	24	16	17	267
42	I	14	11	17	40
39	I	29	19	28	447
37	I	26	17	21	580
50	4	22	22	19	200
40	I	23	25	22	410
58	I	23	18	11	504
	2	17	9	0	504
44	I	36	15	15	522
37	2	25	44	10	840
47	I	23	55	26	558
40	I	0	21	11	740
VALOR MEDIO					
45	I	29 1=0	21	17 1=0	503

CUADRO 38

GRUPO DE MAS DE 60 AÑOS

estudio líquido Iº

<u>Edad</u>	<u>A los</u>	<u>IgG</u>	<u>IgA</u>	<u>IgM</u>	<u>Prot</u>
64	I	29	I4	0	422
66	I	I6	I4	I5	II8
65	I	33	30	0	830
74	2	I7	2I	0	70
VALOR MEDIO					
67	I	23	20	I5 3 = 0	360

CUADRO 39

GRUPO NIÑOS HASTA I2 AÑOS

estudio líquido Iº

<u>Edad</u>	<u>A los</u>	<u>IgG</u>	<u>IgA</u>	<u>IgM</u>	<u>Prot</u>
8	I	26	I5	29	500
7	I	29	24	I8	
6	I	I3	I4	I8	304
6	I	I9	8,9	0	830
8	I	I3	8,4	0	290
7	I	I6	I4	0	290
4	I	20	I8	0	690
7	I	26	I7	23	280
VALOR MEDIO					
7	I	20	I5	22	455 4=0

CUADRO 40

GRUPO DE I2 - 30 AÑOS

estudio 2º líquido

<u>Edad</u>	<u>A los</u>	<u>IgG</u>	<u>IgA</u>	<u>IgM</u>	<u>Prot</u>
I7	4	3	0	0	I34
24	3	5	0	0	20
28	3	I5	I7	20	60
I6	5	20	0	2I	I28
I4	4	I3	I7	I7	30
20	5	I7	I4	0	40
I6	5	20	I6	I5	I80
I4	4	26	I6	22	640
I2	5	I0	0	0	20
28	4	55	0	0	40
20	4	I4	I7	0	98
25	4	I0	0	0	50
20	3	I5	8,5	0	680
I6	3	I2	I4	0	I54
VALOR MEDIO					
I8	4	I7	I4,8	I9	I62 6=0 9=0

CUADRO 41

DE 30 a 59 AÑOS

estudio líquido 2º

<u>Edad</u>	<u>A los</u>	<u>IgG</u>	<u>IgA</u>	<u>IgM</u>	<u>Prot</u>
47	5	37	9	0	80
46	5	9	14	18	30
43	5	22	21	21	410
52	5	12	8	0	60

VALOR MEDIO

47	5	19,7	13	19,5	145
				2=0	

CUADRO 42

MAS DE 60 AÑOS

estudio líquido 2º

<u>Edad</u>	<u>A los</u>	<u>IgG</u>	<u>IgA</u>	<u>IgM</u>	<u>Prot</u>
64	3	19	14	0	106
72	5	17	10	0	150
60	5	16	0	22	123
74	5	21	10	0	60

VALOR MEDIO

67	4	18	11	22	110
			1=0	3=0	

CUADRO 43

NIÑOS

estudio líquido 2º

<u>Edad</u>	<u>A los</u>	<u>IgG</u>	<u>IgA</u>	<u>IgM</u>	<u>Prot</u>
5	-	3,3	0	0	117
2	4	8,9	16	0	15
8	4	12	0	0	230
9	4	0	0	18	36
Imes	5	11	0	0	230

VALOR MEDIO

5	4	8,8	16	18	125
		1=0	4=0	4=0	

CUADRO 44

GRUPO DE 12-30 AÑOS

estudio líquido 3º

<u>Edad</u>	<u>A los</u>	<u>IgG</u>	<u>IgA</u>	<u>IgM</u>	<u>Prot</u>
12	8	21	15	21	30
14	9	9	15	0	20
15	7	3	0	0	30
13	8	12	0	0	20
22	8	11	15	22	20
17	6	10	0	0	20
15	9	35	0	0	30
16	6	33	0	0	30
23	6	15	13	0	50
20	9	15	9	10	250

VALOR MEDIO

16	8	16	13	18	50
			5=0	7=0	

CUADRO 45

GRUPO DE 30-59 AÑOS

estudio líquido 3º

<u>Edad</u>	<u>A los</u>	<u>IgG</u>	<u>IgA</u>	<u>IgM</u>	<u>Prot</u>
56	9	31	0	0	20
52	7	9	0	25	30
45	9	17	10	0	40
47	9	18	13	16	70
52	7	27	0	0	20
40	9	33	0	0	70
41	9	15	10	0	40
46	6	10	12	0	30
32	8	11	0	0	20
40	7	6	0	0	30

VALOR MEDIO

45	8	18	11	20	37
			6=0	8=0	

CUADRO 46

GRUPO DE MAS DE 60 AÑOS

examen líquido 3º

<u>Edad</u>	<u>A los</u>	<u>IgG</u>	<u>IgA</u>	<u>IgM</u>	<u>Prot</u>
62	7	II	0	0	30
74	9	6	9	0	60
VALOR MEDIO					
68	8	8	9	0	45
I=0					

CUADRO 47

GRUPO DE NIÑOS

examen líquido 3º

<u>Edad</u>	<u>A los</u>	<u>IgG</u>	<u>IgA</u>	<u>IgM</u>	<u>Prot</u>
2	8	I7	I3	I8	20
10	6	6,2	0	0	20
VALOR MEDIO					
6	7	II,5	I3	I8	20
I=0 I=0					

CUADRO 48

GRUPO DE 12 - 30 AÑOS

estudio líquido después 10º día

<u>Edad</u>	<u>A los</u>	<u>IgG</u>	<u>IgA</u>	<u>IgM</u>	<u>Prot</u>
28	10	I8	0	0	20
17	II	I6	II	0	260
16	10	I8	0	0	80
16	12	II	I2	0	20
29	12	60	0	0	30
15	10	I3	0	0	10
20	13	II	I7	0	
20	15	I5	9	0	30
14	II	3	0	0	30
VALOR MEDIO					
19	II	I8	I2	0	60
5=0					

CUADRO 48 -bis

GRUPO DE 30 - 60 AÑOS

estudio líquido después 10º día

<u>Edad</u>	<u>A los</u>	<u>IgG</u>	<u>IgA</u>	<u>IgM</u>	<u>Prot</u>
-------------	--------------	------------	------------	------------	-------------

43	13	12	0	0	
----	----	----	---	---	--

39	10	16	17	0	40
----	----	----	----	---	----

53	10	11	13	0	20
----	----	----	----	---	----

58	15	11	9	0	30
----	----	----	---	---	----

50	19	15	0	0	40
----	----	----	---	---	----

52	30	19	20	17	20
----	----	----	----	----	----

58	10	55	0	0	30
----	----	----	---	---	----

50	10	6	0	0	30
----	----	---	---	---	----

31	16	24	18	19	280
		16	16	15	40

39	16	10	8	0	20
----	----	----	---	---	----

50	14	14	9	0	40
----	----	----	---	---	----

43	15	19	18	17	60
----	----	----	----	----	----

52	19	19	9	0	50
	30	19	20	17	20

VALOR MEDIO

47	16	18	14	17	51
----	----	----	----	----	----

4=0 10=0

CUADRO 49

DESPUES 60 AÑOS

líquido después 10º día

<u>Edad</u>	<u>A los</u>	<u>IgG</u>	<u>IgA</u>	<u>IgM</u>	<u>Prot</u>
-------------	--------------	------------	------------	------------	-------------

72	11	12	9	0	50
----	----	----	---	---	----

CUADRO 50

NIÑOS

líquido después 10º día

<u>Edad</u>	<u>A los</u>	<u>IgG</u>	<u>IgA</u>	<u>IgM</u>	<u>Prot</u>
-------------	--------------	------------	------------	------------	-------------

1mes	13	3	0	0	20
------	----	---	---	---	----

LAMINA 19

M.SUPURADAS. INMUNOGLOBULINAS EN LCR (según edad)

Valores en mg/ 100 ml.

Líquido 1º

<u>Edad</u>	<u>Nº casos</u>	<u>IgG</u>	<u>IgA</u>	<u>IgM</u>
hasta 12 años	9	20	15	22 (4=0)
de 12 a 30	14	25	15 (3=0)	15 (4=0)
de 30 a 59	14	29	21	17 (1=0)
más de 60	4	23	20	15 (3=0)

Líquido 2º

hasta 12 años	5	9	I6 (4=0)	I8 (4=0)
de 12 a 30	14	I7	I5 (6=0)	I9 (9=0)
de 30 a 60	4	20	I3	20 (2=0)
más de 60	4	I8	II (1=0)	22 (3=0)

Líquido 3º

hasta 12 años	2	II,5	I3 (1=0)	I8 (1=0)
de 12 a 30	10	I6	I3 (5=0)	I8 (7=0)
de 30 a 59	10	I8	II (6=0)	20 (8=0)
más de 60	2	8	9 (1=0)	0

Líquido 4º

hasta 12 años	I	3	0	0
de 12 a 30	9	I8	I2 (5=0)	0
de 30 a 60	I2	I8	I4 (4=0)	I7 (10=0)
más de 60	I	I2	9	0

grupos, entre 15 y 21 mg/100 ml. de valor promedio. En el grupo de 12 a 30 años ausencia en 3 de los 14 casos. En el examen del segundo líquido se inician ausencias en todos los grupos, excepto en el de 30 a 60 años. En el líquido 3º se negativiza en el 50% en el grupo de 12 a 30 años y en más de un 50% en el grupo de 30 a 60 años. Después del 10º día, ausencia en más del 50% en el grupo de 12 a 30 años, con valor medio de 12 mg/100 ml, cuando persiste. Se halla presente con valor de 14 mg/100 ml en el grupo de edad madura (30 a 60) en 8 de los 12 casos. En los cuatro restantes ausencia. De presencia constante en el primer líquido de edad madura.

IgM.- Aparecen valores entre 9 y 29 mg/100ml, en todos los grupos, en el primer líquido, apareciendo ausencias entre un 30 a 50% de los casos excepto en el grupo de edad madura (30 a 60) en el que solo existe una ausencia entre 14 casos. Se negativiza en alta proporción en los días siguientes y en 100% de casos después del 10º día en el grupo de 12 a 30 años, permaneciendo aún detectable (25% casos en el grupo de 30 a 60 años).

Todos estos datos concluyen que la edad media de la vida (30 a 60 años) es el más regular en sus respuestas, con niveles de IgG altos e IgA e IgM más constantes en el examen del primer líquido y de mayor persistencia. En los demás grupos la respuesta es parecida. Estos son los datos que obtenemos.

B.- Inmunoglobulinas en relación a la proteinorraquia.

Se estudia la relación existente entre las proteinorraquias halladas en las meningitis supuradas y el valor de inmunoglobulinas IgG, IgA e IgM para lo que se usa de los cuadros 36 , 37 , 38 , 39 , 40 , 41 , 42 , 43 , 44 , 45 , 46 , 47 , 48 , 48 bis , 49 , 50 , en los que se hace constar la cifra de proteínas en LCR y los niveles de diversas inmunoglobulinas. Se consideran las cifras de inmunoglobulinas detectadas, según sea el valor de la proteinorraquia:

Proteinorraquia mayor de 5 gr.

"	"	entre 4- 5 gr.
"	"	" 3- 4 gr.
"	"	" 2- 3 gr.
"	"	" 1- 2 gr.
"	"	menor de 1 gr.

Los valores de inmunoglobulinas según proteinorraquia se obtienen hallando el promedio de los valores, según esquema anterior , de los líquidos cefalorraquideos expuestos de los cuadros números 36 a 50. Se considera en primer lugar:

IgG.- De presencia constante en todos los líquidos, mantiene un claro paralelismo entre los niveles alcanzados y los valores

de proteínas totales en el liquor de modo que a mayor proteinorraquia corresponden niveles más altos de IgG:

<u>Proteinorraquia</u>	<u>IgG (mg/100 ml)</u>	<u>LCR exam.</u>	<u>Ausencias</u>
Mayor de 5 gr	29	24	I
Entre 4 -5 gr	25,5	4	-
Entre 3 -4 gr	20,5	2	-
Entre 2 -3 gr	18,6	9	-
Entre 1 -2 gr	14,3	13	-
Menos de 1 gr	16,9	61	1

Este hecho con la salvedad de los valores menores de Ig, se aprecia claramente en la curva 4. (Lámina 29).

IgA.- De presencia no constante. Cuando está presente mantiene paralelismo con las cifras de proteína del LCR, prácticamente, como se desprende de la siguiente relación:

<u>Proteinorraquia</u>	<u>IgA (mg/100 ml)</u>	<u>LCR exam</u>	<u>Ausencias</u>
Mayor de 5 gr	19,4	24	I
Entre 4 -5 gr	19,7	4	-
Entre 3 -4 gr	18	2	-
Entre 2 -3 gr	14,3	9	I
Entre 1 -2 gr	10,1	13	5
Menos de 1 gr	13,1	61	27

Estos valores se reflejan en la curva 5.(lámina 30)

Todos ellos se obtienen al dividir la suma de los valores en que IgA está presente, por el número de los mismos sin incluir en el divisor los casos en que su valor es cero (no detectable). Se estudian los siguientes casos:

- Examen del primer líquido: 40 casos con presencia en 37 y ausencia en 3. Total 7,5 % de ausencias.
- Examen del segundo líquido: 27 casos con presencia en 17 y ausencia en 10. Total : 37 % de ausencias.
- Examen del tercer líquido : 24 casos con presencia en 13 casos y ausencia en 11. Total 45,8 % de ausencias.
- Examen del cuarto líquido (después de 10 días) : 23 casos con presencia en 13 casos y ausencia en 10. Total 43,4 % de ausencias.

Estos resultados nos informan de la inconstancia de IgA que ya en primera determinación está ausente en un 7,5 % de los casos sea cual sea la proteinorraquia y asimismo de la frecuencia en que estas ausencias se producen ya que al llegar al décimo día de evolución de la enfermedad en más de un 43 % de los casos no es posible detectar su presencia. Es pues una inmunoglobulina relativamente fugaz ya que en pocos días puede pasar de un valor relativamente alto a estar ausente del LCR, hecho que contrasta con la conducta de IgG, siempre constante. Pero además estos valores nos informan de que existe una relación entre las cifras

de proteinorraquia y los niveles que alcanza IgA pues la relación entre ambas es evidente : solo un 7,5 % de ausencias con proteínas altas y más de un 45 % con proteínas bajas.

Llama la atención , no obstante, que con proteinorraquia menor de 1 gr, excluyendo las ausencias , los niveles hallados son relativamente altos. Fenómeno que en principio se debe interpretar, siguiendo el concepto de otros autores, como una posible síntesis local de inmunoglobulinas, en el SNC.

Por otra parte la constancia de su presencia se da en el grupo de adultos, en la edad media de la vida.

Las ausencias progresivas de IgA en el curso evolutivo de la enfermedad se expresan en la curva 7. (Lámina 20).

IgM.-Inmunoglobulina de presencia inconstante, la más inconstante, como puede apreciarse:

-Examen líquido 1º(40 casos)--- Ausencia en 12. 30 % ausencias.

-Examen líquido 2º(27 casos)--- Ausencia en 18. 66,6 % "

-Examen líquido 3º(24 casos)--- Ausencia en 18. 75 % "

-Examen líquido 4º(23 casos)--- Ausencia en 20. 87 % "

En relación a la proteinorraquia obtenemos los datos siguien-

-tes:

<u>Proteinorraquia</u>	<u>IgM (mg/100 ml)</u>	<u>Casos</u>	<u>Ausencias</u>
Más de 5 gr	15,7	24	5
Entre 4-5 gr	23,6	4	1
Entre 3-4 gr	21	2	-
Entre 2-3 gr	17,6	9	4
Entre 1-2 gr	14,2	13	8
Menos de 1 gr	11,3	61	48

Se ofrecen estos resultados en la curva 6 (Lámina 31)

Las ausencias se expresan en la curva 8 (Lámina 20)

De estos datos deducimos el elevadísimo porcentaje de ausencias ya que en el primer líquido se identifican un 30 % llegando hasta un 87 % de ausencias a partir del décimo día.

La proteinorraquia creemos guarda relación en cuanto a la presencia de IgM (a más proteínas menor número de ausencias).

Sorprende no obstante observar que el valor medio en LCR con más de 5 gr. de proteínas ofrece un nivel inferior a los obtenidos con proteinorraqias más modestas, aunque por la heterogeneidad del número de casos no se pueden extraer conclusiones.

En general parece existir una cierta gradación en los niveles de respuesta según la proteinorraquia, extremo que se confirma por estudio estadístico. Al igual que ocurre con IgG e IgA la respuesta más constante la da el grupo de enfermos en edad me-

-día de la vida, con una sola ausencia en 15 casos.

En conjunto existe una clara correlación entre los valores de las proteínas liquorales y los niveles de IgG , IgA e IgM. Con las excepciones anotadas se puede decir que a mayor proteinorraquia niveles más elevados de inmunoglobulinas. Las ausencias (valores no detectables) de IgA e IgM son menos frecuentes cuando mayor es la cifra de proteínas en LCR. Cuando las proteínas tienden a la normalidad los valores no detectables de IgA aumentan más allá del 40 % y estos mismos valores para IgM alcanzan hasta un 87 % de ausencias.

IgA e IgM son inconstantes en su presencia. IgG es constante pero sus niveles descienden cuando las proteínas tienden a la normalidad en el curso de las meningitis supuradas.

El estudio estadístico confirma una correlación de tipo positivo, con $p \leq 0,001$, entre las proteínas en LCR y los niveles de inmunoglobulinas en las meningitis supuradas (capítulo Estudio Estadístico).

Síntesis : Niveles de inmunoglobulinas en LCR de las meningitis supuradas.

Se estudian 91 meningitis supuradas con etiología desconocida, por meningococo, por neumococo y por E.Coli, integrándose en estudio conjunto ya que por sexo y etiología no se han podido observar diferencias de respues-

-ta. De estas 91 meningitis supuradas de las cuales se obtuvo LCR el mismo día del ingreso en 40 casos; de los días 2 a 5 en 29 casos; del 5º al 9º día en 24 casos y después del 10º día en 24 casos. En varios enfermos se examinaron correlativamente los líquidos del día del ingreso y los de control entre el 2º y 5º día y después del 10º día.

Los líquidos examinados en el día primero ofrecen las características habituales de las meningitis supuradas con elevada proteinorraquia, glucorraquia descendida y muy elevado número de células. Consideramos las meningitis supuradas como un conjunto y obtenemos los siguientes resultados:

IgG.-

Niveles en el líquido 1º (total : 40 LCR)

-valor medio = 25,3 mg/ 100 ml

-valor máximo= 66 "

-valor mínimo= 12 "

Niveles en el líquido 2º (total : 26 LCR)

-valor medio = 16,2 mg/ 100 ml

-valor máximo = 55 "

-valor mínimo = 3 "

Niveles en el líquido 3º (total : 24 LCR)

-valor medio = 15,8 mg/ 100 ml

-valor máximo= 35 "

-valor mínimo= 3 "

Niveles en el líquido 4º (total 24 casos)

- valor medio = 17,2 mg/100 ml

- valor máximo= 35 "

- valor mínimo= 3 "

IgA.-

Niveles en el líquido Iº (total : 40 LCR)

-valor medio = 18,1 mg/ 100 ml

-valor máximo= 55 "

-valor mínimo= 8 "

Niveles en el líquido 2º (total : 26 LCR)

-valor medio = 14,7 mg/ 100 ml

-valor máximo= 21 "

-valor mínimo= 8 "

Niveles en el líquido 3º (total : 24 LCR)

-valor medio = 12,1 mg/100 ml.

-valor máximo= 15 "

-valor mínimo= 9 "

Niveles en el líquido 4º (total : 24 LCR)

-valor medio = 13,4 mg/100 ml.

-valor máximo= 20 "

-valor mínimo= 8 "

IgM.-

Niveles en el líquido 1º (total : 40 LCR)

-valor medio = 17 mg/ 100 ml.

-valor máximo= 29 "

-valor mínimo= 8 "

Niveles en el líquido 2º (total : 26 LCR)

-valor medio = 18,2 mg/100 ml.

-valor máximo= 22 "

-valor mínimo= 15 "

Niveles en el líquido 3º (total : 24 LCR)--18 ausencias

-valor medio = 18,6 mg/100 ml.

-valor máximo= 25 "

-valor mínimo= 10 "

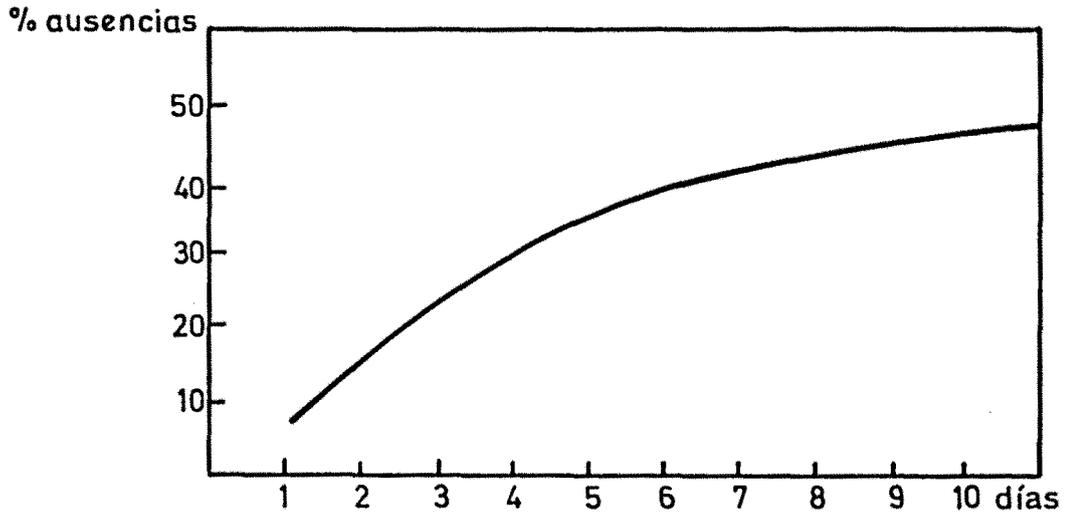
Niveles en el líquido 4º (total : 24 LCR)--21 ausencias

-valor medio = 17 mg/ 100 ml.

-valor máximo= 19 "

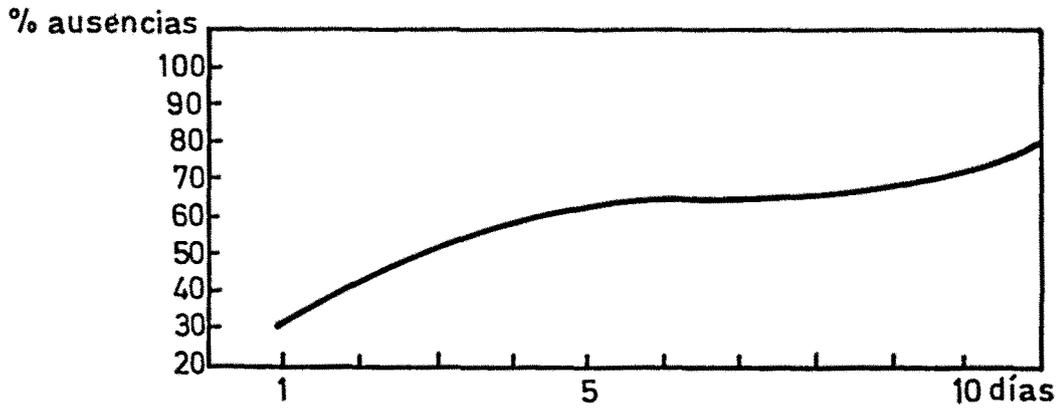
-valor mínimo= 15 "

CURVA N° 7



Meningitis supurada. Ausencia de IgA en el LCR hasta después del 10° día.

CURVA N° 8

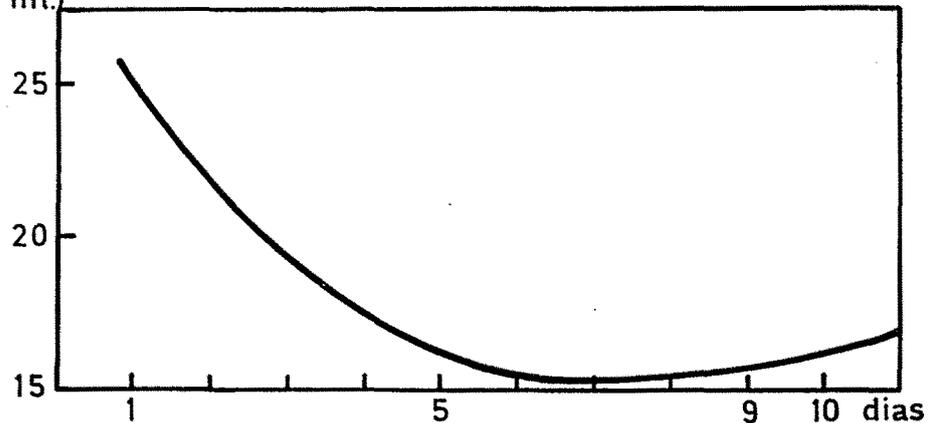


Meningitis supurada. Ausencia de IgM en el LCR hasta después del 10° día.

LAMINA 21

CURVA Nº 9

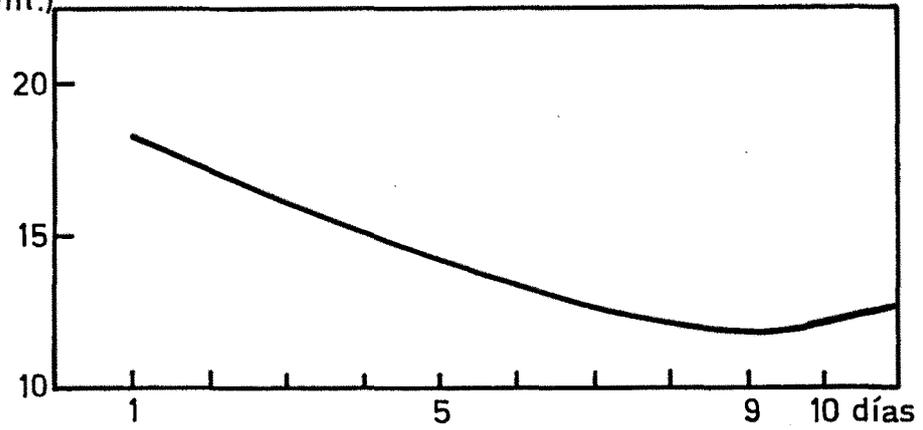
IgG (mg/100 ml.)



Meningitis supurada. Descenso IgG según días evolución

CURVA Nº 10

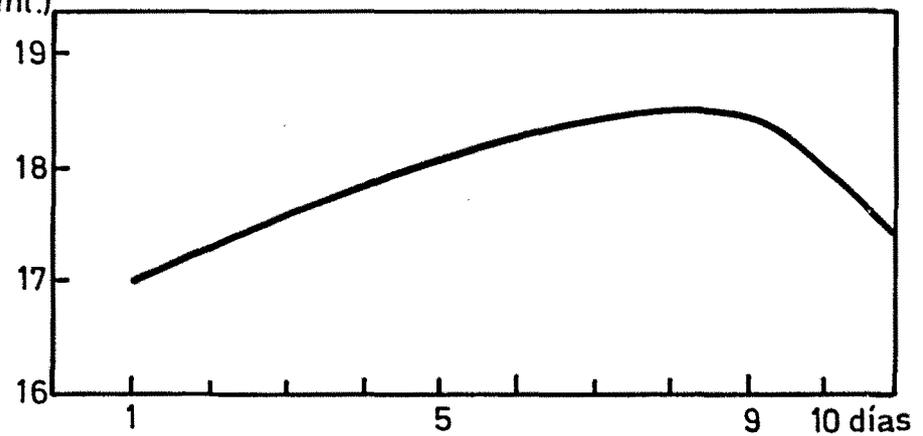
IgA (mg/100 ml.)



Meningitis supurada. Descenso IgA según días evolución

CURVA Nº 11

IgM (mg/100 ml.)



Meningitis supurada. Niveles de IgM según días evolución

Resumen datos en meningitis supuradas.-

1º.-Los niveles hallados, en la primera parte de este estudio, de inmunoglobulinas en el LCR de hombres y mujeres afectados de meningitis supuradas, son semejantes y superponibles por lo que el sexo no será tenido en cuenta.

2º.-Estudiadas las diversas etiologías de las meningitis supuradas (meningocócica, neumocócica y por E.Coli) separadamente y las meningitis supuradas sin etiología conocida se concluye que las respuestas halladas son semejantes sea cual fuese la etiología lo que clínicamente es justificable ya que en el grupo de meningitis supuradas de etiología no conocida deben estar incluidas gran número de meningitis que etiologicamente corresponden al meningococo. Los niveles de IgG, IgA e IgM pueden ser más o menos altos pero no significativa ni diferencialmente. Sólo las meningitis neumocócicas deben ser consideradas en un claro apartado pues la duración de las mismas y la presencia de IgA e IgM, de lábil presencia en todas las formas, adquieren en las meningitis neumocócicas presencia más constante y más prolongada. Conviene destacar en cuanto a la respuesta de IgM su coincidencia con los datos experimentales que comprueban que los neumococos, especialmente antígenos polisacáridos de neumococo, dan con facilidad una gran respuesta en IgM.

3º.-La edad del paciente debe ser tomada en cuenta al enjuiciar la respuesta inmunológica en las meningitis. La edad media de la vida (entre 30-60

años) es el grupo más regular en sus respuestas, más constante, el que presenta valores de IgG más altos y sobre todo el hecho de que tanto IgA como IgM son de constante presencia en el examen del primer líquido (sólo una ausencia en IgM). Por estudio estadístico se demuestra una presencia de IgA e IgM altamente significativa en las meningitis supuradas.

4º.- Existe una correlación positiva, con $p \leq 0,001$, entre los valores hallados de proteinorraquia y de inmunoglobulinas de modo que cuanto más elevada es la cifra de proteínas en el LCR los niveles de inmunoglobulinas son más elevados, aunque tanto IgA como IgM pueden estar ausentes primariamente sea cual fuese el valor proteico, pero estas ausencias primarias son mucho menores cuanto más elevada es la proteinorraquia e inciden con intensidad cuando las cifras del capital proteico descienden por debajo de 2 gr.

5º.- IgG. Presencia constante. El valor máximo detectado es de 66 mg/100 ml. El valor mínimo es de 3 mg / 100 ml. Existe una correlación positiva con $p \leq 0,001$, con la proteinorraquia. Adquiere valores decrecientes a partir del primer examen, con una diferencia altamente significativa entre las diferentes extracciones de líquidos ($p \leq 0,001$).

6º.- IgA. Presencia inconstante en el LCR de las meningitis supuradas aunque en el primer líquido hay una tendencia a la positividad, estadísticamente muy significativa, con $p \leq 0,001$. El valor máximo detectado es

de 55 mg/ 100 ml. El menor de 8 mg/100 ml. Mantiene una correlación positiva con la proteinorraquia. Curva 5 (lámina 30).

Adquiere valores decrecientes a partir del primer examen (curva 10. Lámina 21 .). Presenta ausencias primarias de un 7,5 % llegando hasta un 45,8 % en días sucesivos. Presenta ausencias escasas con proteinorraquia alta (curva 7, lámina 20)

IgM. - Es la inmunoglobulina más inconstante en el LCR de las meningitis supuradas. El valor máximo detectado es de 29 mg/ 100 ml. El menor 9 mg/ 100 ml. Existe una correlación de tipo positivo , con $p \leq 0,001$, entre la proteinorraquia y los niveles de IgM, sobre todo las ausencias son menores a mayor proteinorraquia . Aunque existe un 30 % de ausencias en el primer líquido existe una presencia altamente significativa en el primer líquido examinado. Las ausencias llegan a un 87 % a partir del 10º día.

Cuando se halla presente ofrece valores promedio elevados en todos los líquidos (curva 11. Lámina 21). Al igual que ocurre con IgA el grupo más constante es el de edad media.

Si se efectúa promedio aritmético incluyendo los valores no detectables (valores cero) los niveles descienden en sucesivos exámenes, con clara significación estadística.

GRUPO III.-

Meningitis linfocitarias.-

Se estudian en este apartado 47 meningitis linfocitarias que incluyen 10 meningitis urlianas y cuatro de ellas que cursaron clinicamente con gran componente encefalítico y son estudiadas en un apartado.

Al igual que en el grupo anterior se estudia el LCR del primer día. Un segundo grupo con líquidos obtenidos entre el 2º y 5º día. Otro entre el 5º y 9º día y finalmente un grupo con estudios liquorales después del 10º día. Se considera asimismo la relación entre los niveles de inmunoglobulinas y la edad del paciente, así como la relación entre los niveles de inmunoglobulinas y la tasa de proteínas en LCR.

Los cuadros 51 , 52 , 53 y 54 ofrecen la relación de los LCR obtenidos de los enfermos. Podemos observar que la media de los valores corresponde al líquido clásico de una meningitis linfocitaria, con valores medios de proteínas = 67 mg, glucosa = 58, y 610 células (linfocitos). También los líquidos sucesivos se incluyen dentro de los mismos parámetros.

Estudio del primer líquido:

- a) IgG.- Alcanza un valor medio de 13 mg/100 ml. Un valor máximo de 35 y un mínimo de 54 mg/100 ml. Constante presencia.
- b) IgA.- Presente en dos casos de quince. Valor medio de 11mg/100ml

CUADRO 51

MENINGITIS LINFOCITARIA

EXAMEN LIQUIDO Iº (Iº-2º DIA)

<u>Edad</u>	<u>A los</u>	<u>IgG</u>	<u>IgA</u>	<u>IgM</u>	<u>Prot</u>	<u>Gluc</u>	<u>Cel.</u>
33	I	I2	0	0	30	56	I44
I8	I	I0	0	0	II0	58	380
8	I	I0	0	0	55	50	2760
20	2	29	0	0	54	75	I6
36	2	I7	I3	I8	60		227
8	2	35	0	0	II9	45	I8I2
6	I	6	0	0	50	65	200
I4	2	I2	0	0	37	52	30
I7	I	5,5	0	0	42	64	37
26	I	I2	0	0	I00	80	I30
I7	I	II	0	0	87	53	700
39	2	I4	9	0	I26	60	I750
2I	I	I4	0	0	84	50	285
30	I	5,4	0	0	20	60	-
30	I	6,3	0	0	26	52	I06

VALOR MEDIO

20 I I3,2 II I8 67 58 6I0

I3=0 I4=0

CUADRO 52

MENINGITIS LINFOCITARIA

EXAMEN LCR ENTRE 2º-5º DIA

<u>Edad</u>	<u>A los</u>	<u>IgG</u>	<u>IgA</u>	<u>IgM</u>	<u>Prot</u>	<u>Gluc</u>	<u>Cel</u>
36	4	I7	I7	I7	I64	55	520
43	3	I4	8,9	0	240	6I	I362
I3	4	6,3	0	0	20	6I	I0
26	3	I6	0	0	20	58	4
20	5	0	0	0	29	50	I50
I2	5	6	0	0	30	60	I2
I8	5	II	0	0	50	76	8
I7	4	II	0	0	II0	60	468
I3	5	6	0	0	70	-	272
8	3	5,5	0	0	20	65	I00
25	3	6,5	0	0	70	60	243
VALOR MEDIO							

2I 4 9 I3 I7 75 6I 295

I=0 9=0 I0=0

CUADRO 53

MENINGITIS LINFOCITARIA

EXAMEN LCR ENTRE 5º-9º DIA

<u>Edad</u>	<u>A los</u>	<u>IgG</u>	<u>IgA</u>	<u>IgM</u>	<u>Prot</u>	<u>Gluc</u>	<u>Cel</u>
36	6	10	8	0	80	63	305
13	6	6	0	0	15	60	5
43	6	11	7,5	0	-	-	-
3	7	10	0	0	20	58	8
5	8	3	0	0	20	65	-
2	8	10	0	0	60	58	196
20	7	30	9	0	-	60	18
4	9	5,5	0	0	20	60	8
19	8	3,1	0	0	20	58	4
12	6	3,3	0	0	25	69	45
8	9	13	0	0	30	61	10
4	7	10	0	0	30	60	9
10	8	5,5	0	0	20	60	6
13	8	5,9	0	0	41	72	310
39	6	13	9	10	70	50	178
21	6	6	0	0	80	61	589
4	6	5,5	0	0	20	60	4
31	8	12	0	13	25	85	5

VALOR MEDIO

16 7 9 8 11 36 62 106

I4=0 I6=0

CUADRO 54

MENINGITIS LINFOCITARIA

EXAMEN LCR DESPUES 10º DIA

<u>Edad</u>	<u>A los</u>	<u>IgG</u>	<u>IgA</u>	<u>IgM</u>	<u>Prot</u>	<u>Gluc</u>	<u>Cel</u>
33	10	2,8	0	0	-	10	144
36	12	12	8	2	30	61	8
18	18	3	0	0	30	50	28
29	13	10	0	0	50	58	28
43	10	12	7,5	0	70	59	52
17	13	5	0	0	39	61	32
26	12	6,5	0	9	30	60	18
17	10	6	0	0	90	-	586
	14	12	0	0	70	60	261
13	12	5	0	0	20	60	4
25	10	13	0	0	20	60	9
5	13	12	9	0	30	60	9
3	14	6	0	0	30	63	15

VALOR MEDIO

22 12 9 8 5 42 55 92

I0=0 II=0

CUADRO 55

MENINGITIS LINFOCITARIA

ESTUDIO DEL LCR EN 4 COMAS ENCEFALICOS

<u>Edad</u>	<u>A los</u>	<u>IgG</u>	<u>IgA</u>	<u>IgM</u>	<u>Prot</u>	<u>Gluc</u>	<u>Cel</u>
29	3	I4	I4	2I	29	82	50
	II	I4	I2	2I	20	62	6
27	I	I4	I3	I7	40	58	28
4I	I	I8	I4	I7	22	77	5
29	I	I4	I5	I8	63	6I	I90
VALOR MEDIO							
30	I	I5	I4	I8	43	69	68

CUADRO 56

MENINGITIS LINFOCITARIA. NIÑOS HASTA I2 A.

estudio líquido Iº

<u>Edad</u>	<u>A los</u>	<u>IgG</u>	<u>IgA</u>	<u>IgM</u>	<u>Proteina</u>
8	I	I0	0	0	55
8	2	35	0	0	II9
6	I	6	0	0	50
VALOR MEDIO					
7	I	I7	0	0	74

CUADRO 57

M.LINFOCITARIA. EDAD: I2-30 AÑOS

estudio líquido Iº

<u>Edad</u>	<u>A los</u>	<u>IgG</u>	<u>IgA</u>	<u>IgM</u>	<u>Prot</u>
I8	I	I0	0	0	II0
20	2	29	0	0	54
I4	2	I2	0	0	37
I7	2	5,5	0	0	42
26	I	I2	0	0	I00
VALOR MEDIO					
I7	I	II	0	0	87
2I	I	5,4	0	0	20
30	I	5,4	0	0	84
30	I	6,3	0	0	26
VALOR MEDIO					
2I	I	IO,6	0	0	62

CUADRO 58

M.LINFOCITARIA. EDAD: 30-60 AÑOS

estudio líquido Iº

<u>Edad</u>	<u>A los</u>	<u>IgG</u>	<u>IgA</u>	<u>IgM</u>	<u>Prot</u>
33	I	I2	0	0	30
36	2	I7	I3	I8	60
39	2	I4	9	0	I26
VALOR MEDIO					
36	2	I4	II	I8	72
I-0 2-0					

CUADRO 58-bis

M.LINFOCITARIA.NIÑOS HASTA 12 A.
estudio líquido 2º

<u>Edad</u>	<u>A los</u>	<u>IgG</u>	<u>IgA</u>	<u>IgM</u>	<u>Prot</u>
8	3	5,5	0	0	70

CUADRO 59

M.LINFOCITARIA.De 12-30 AÑOS
estudio líquido 2º

<u>Edad</u>	<u>A los</u>	<u>IgG</u>	<u>IgA</u>	<u>IgM</u>	<u>Prot</u>
12	4	6,3	0	0	20
26	3	16	0	0	20
20	5	0	0	0	29
12	5	6	0	0	29
18	5	11	0	0	50
17	4	11	0	0	110
13	5	6	0	0	70
25	3	6,5	0	0	70

VALOR MEDIO

18	4	7 I=0	0	0	50
----	---	----------	---	---	----

CUADRO 60

M.LINFOCITARIA.DE 30-60 AÑOS
estudio líquido 2º

<u>Edad</u>	<u>A los</u>	<u>IgG</u>	<u>IgA</u>	<u>IgM</u>	<u>Prot</u>
36	4	17	17	17	164
43	3	14	8,9	0	240

VALOR MEDIO

39	4	15	13	17	202
----	---	----	----	----	-----

CUADRO 61

M.LINFOCITARIA.NIÑOS HASTA 12 A.
estudio líquido 3º

<u>Edad</u>	<u>A los</u>	<u>IgG</u>	<u>IgA</u>	<u>IgM</u>	<u>Prot</u>
3	7	10	0	0	20
5	8	3	0	0	20
2	8	10	0	0	60
4	9	5,5	0	0	20
8	9	13	0	0	30
4	7	10	0	0	30
10	7	5,5	0	0	20
4	6	5,5	0	0	20

VALOR MEDIO

5	8	7,7	0	0	27
---	---	-----	---	---	----

CUADRO 62

M.LINFOCITARIA. DE 12-30 AÑOS
estudio líquido 3º

<u>Edad</u>	<u>A los</u>	<u>IgG</u>	<u>IgA</u>	<u>IgM</u>	<u>Prot</u>
13	6	6	0	0	15
20	7	30	9	0	
19	8	3,1	0	0	20
12	6	3,3	0	0	25
13	8	5,9	0	0	41
21	6	6	0	0	80
16	7	9	9	0	36 =V.MEDIO

5=0

CUADRO 63

M.LINFOCITARIAS. DE 30-60 AÑOS

estudio líquido 3º

<u>Edad</u>	<u>A los</u>	<u>IgG</u>	<u>IgA</u>	<u>IgM</u>	<u>Prot</u>
36	6	10	8	0	80
43	6	11	7,5	0	
39	6	13	9	10	70
31	8	12	0	13	25

VALOR MEDIO

37	6	11	8	11	58
----	---	----	---	----	----

I=0 I=0

CUADRO 64

M.LINFOCITARIAS.DE 12-30 AÑOS

estudio líquido 4º

<u>Edad</u>	<u>A los</u>	<u>IgG</u>	<u>IgA</u>	<u>IgM</u>	<u>Prot</u>
18	18	3	0	0	30
29	13	10	0	0	50
17	13	5	0	0	39
26	12	6,5	0	9	30
17	10	6	0	0	90
	14	12	0	0	70
13	12	5	0	0	20
25	10	13	0	0	20

VALOR MEDIO

21	12	8,5	0	9	44
----	----	-----	---	---	----

7=0

CUADRO 63-bis

M.LINFOCITARIAS.NIÑOS HASTA 12 A.

estudio líquido 4º

<u>Edad</u>	<u>A los</u>	<u>IgG</u>	<u>IgA</u>	<u>IgM</u>	<u>Prot</u>
5	13	12	9	0	30
3	14	6	0	0	30
VALOR MEDIO					
4	13	9	9	0	30

I=0

CUADRO 65

M.LINFOCITARIA.DE 30 - 60 AÑOS

estudio líquido 4º

<u>Edad</u>	<u>A los</u>	<u>IgG</u>	<u>IgA</u>	<u>IgM</u>	<u>Prot</u>
33	10	2,8	0	0	1
36	12	12	8	2	30
43	10	12	7,5	0	70

VALOR MEDIO

37	10	2=12	2= 8	1=2	50
		I= 3	I= 0	2=0	

Ausente en 13 casos.

c/IgM.- Presente solamente en 1 caso de 15, con valor de 18 mg/100 ml.

Ausencia en 14 casos.

Estudio del líquido 2º:

a) IgG.- Con valor medio de 9 mg/100 ml. Una ausencia.

b) IgA.- Presente en dos casos de once, con valor medio de 13 mg/100 ml.

Ausente en 9 casos.

c) IgM.- Presente en un caso de 11, con valor de 17 mg/100 ml. Ausente en 10 casos.

Estudio líquido 3º:

a) IgG.- Valor medio de 9 mg/100. Un valor máximo de 30 mg/100 ml.

b) IgA.- Presente en 4 casos con valor medio de 8 mg/100 ml. Ausencia en nueve casos.

c).- Presente en dos casos de 18 con valor medio de 4 mg/100 ml. Ausente en 16 casos.

Estudio líquido 4º:

a) IgG.- Valor medio de 8,7 mg/100 ml. Siete valores alcanzan la normalidad (7 de 12)

b) IgA.- Presente en tres casos de doce, con valor medio de 8. En nueve casos ausencia.

c) IgM.- Presente solo en 2 casos de 12, con valor medio de 5 mg/100 ml. Diez ausencias.

En el cuadro 55 se agrupan cuatro casos de meningoencefalitis vírica con gran componente encefálico (coma).

En el estudio de estos 4 casos, con LCR obtenido el día I^o:

IgG.- Presencia constante con valor 15 mg/100 ml.

IgA.- Presencia constante. Valor 14 mg/100 ml

IgM.- Presencia constante. Valor 18 mg/100 ml.

Es de remarcar que el único LCR que poseemos de estos casos a los II días IgG, IgA e IgM mantienen valores semejantes a los del primer día.

Se examinan a continuación las relaciones entre la edad y los valores de inmunoglobulinas.

El estudio, que incluye 43 meningitis linfocitarias, nos ofrece los siguientes resultados:

IgG.- En niños hasta 12 años, en el líquido I^o valores irregulares desde 5 veces el valor normal hasta niveles normales.

En sucesivos líquidos valores ligeramente elevados.

De 12 a 30 años en el líquido primero valor doble del normal con 4 valores normales. En sucesivos líquidos raramente alcanza valores dobles, con tendencia a la normalidad y media de 8,5 mg/100 ml, en el cuarto líquido.

De 30 a 60 años, en el líquido I^o valor medio de dos veces

el valor normal, valor que se mantiene en sucesivos líquidos aunque en los últimos aparece algún valor normal.

IgA.- En niños: ausencia tanto en el primer líquido como en los examinados posteriormente. Sólo un valor de 9 mg/100 ml en un líquido tardío.

De 12 a 30 años: ausencia en todos los líquidos. Sólo un valor de 9 mg/100 ml en un líquido tardío.

De 30 a 60 años: En el líquido 1º valor medio 9. Una ausencia. En el líquido 2º valor medio 13. Cero ausencias. En el líquido 3º valor medio 8. Una ausencia. En el líquido 4º valor medio 8. Una ausencia.

IgM.- En niños: ausencia en todos los líquidos examinados. De 12 a 30 años: ausencia en todos los líquidos examinados. Sólo un valor de 9 mg/ 100 ml. en un líquido tardío. De 30 a 60 años en el líquido 1º un valor de 18 mg. Dos ausencias. En el líquido 2º un valor de 17 mg. Una ausencia. En el líquido 3º valor medio 11. Dos ausencias. En el líquido 4º un valor de 2. Dos ausencias.

En relación a la edad también en la meningitis linfocitaria se evidencia que el grupo de edad media de la vida es el más regular en su respuesta,

con valores de IgG más homogéneos, IgA presente en casi todos los líquidos pero no IgM que solo se halla presente en reducido número de casos. No obstante cuando está presente es en el grupo de edad adulta.

Se examinan las posibles relaciones entre la proteinorraquia y los niveles de inmunoglobulinas en LCR. Se agrupan los casos estudiados, según tengan valores:

Más elevados de 1 gr.

Entre $\frac{1}{2}$ y 1 gr.

Menos de $\frac{1}{2}$ gr.

Para este estudio se consultan los cuadros 51 , 52 , 53 , 54 , 55 , 56 , 57, 58 y 58 bis, 59 , 60, 61 , 62 , 63 y 63 bis , 64 y 65.

IgG.- Se mantiene la relación hallada en las meningitis supuradas: a mayor proteinorraquia IgG más elevada en el LCR. Existe una clara correlación de tipo positivo, $p \leq 0,001$.

<u>Proteinorraquia</u>		<u>IgG</u>
Más de 1gr	=	16,1
De $\frac{1}{2}$ a 1gr	=	11,2
Menos de $\frac{1}{2}$ gr	=	7,7

Estos datos se expresan en la curva 2 (lámina 27).

IgA.- Inconstante. Cuando se halla presente existe correlación positiva, $p \leq 0,001$, con las cifras de proteínas en LCR. Y así:

<u>Proteinorraquia</u>		<u>IgA</u>
Más de 1 gr	-	11,6
Entre $\frac{1}{2}$ - 1 gr	-	9,2
Menos de $\frac{1}{2}$ gr	-	8,5

Estos datos se expresan en la curva 3 (lámina 28).

IgM.- Prácticamente ausente. Cuando está presente, ofrece los valores siguientes:

<u>Proteinorraquia</u>		<u>IgM</u>
Más de 1 gr	-	17
Entre $\frac{1}{2}$ - 1 gr	-	14
Menos de $\frac{1}{2}$ gr	-	8

Estadísticamente no se demuestra correlación positiva entre proteinorraquia y los niveles de IgM.

Por todo ello creemos existe correlación entre las cifras de proteinorraquia y los niveles de inmunoglobulinas del LCR de modo que a mayor cifra de proteínas, niveles de inmunoglobulinas más elevados y menores ausencias. Dicha correlación no se demuestra estadísticamente para IgM.

Esquematisamos a continuación los valores no detectables: las ausencias..

Ausencias. Valores no detectables.-

IgA.-

En líquido Iº (15 casos). Presencia 2.Ausente 13. 86% ausencias.
En " 2º (11 casos). Presencia 2.Ausente 9. 81% "
En " 3º (18 casos). Presencia 4.Ausente 14. 77% "
En " 4º (12 casos). Presencia 3.Ausente 9. 75% "

La curva nº 12 de la lámina 22 refleja estos resultados.

IgM.-

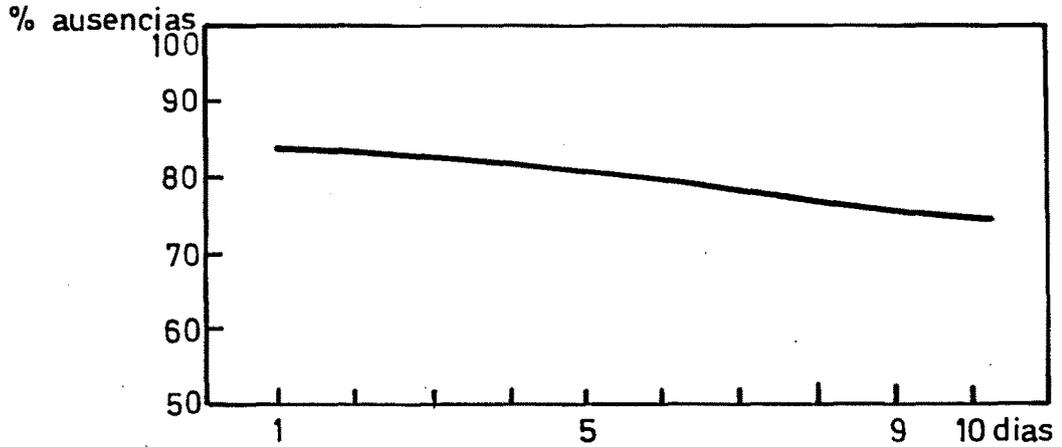
En líquido Iº (15 casos).Presencia 1. Ausencia 14. 93% ausencias.
En " 2º (11 casos) .Presencia 1. Ausencia 10. 90% "
En " 3º (18 casos) .Presencia 2. Ausencia 16. 88% "
En " 4º (12 casos) .Presencia 2. Ausencia 10. 83% "

La curva nº 13 de la lámina 22 ofrece estos resultados.

Estos datos tienen comprobación estadística.Por aplicación del test de χ^2 de Pearson se demuestra, con elevado valor estadístico, $p \leq 0,001$, la ausencia de IgA e IgM en los líquidos de las meningitis linfocitarias.

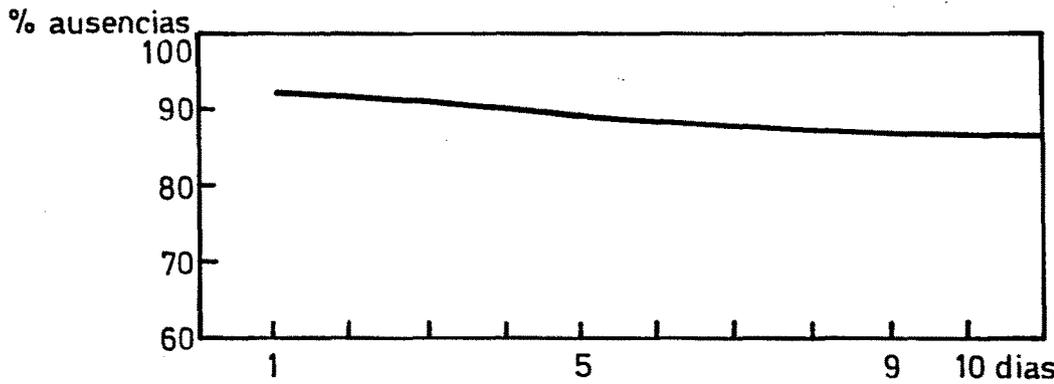
LAMINA 22

CURVA N° 12



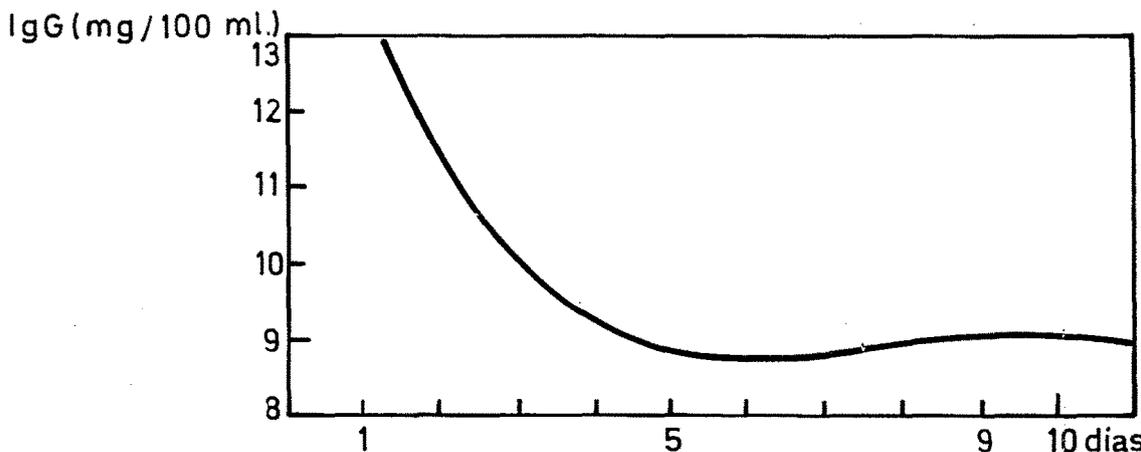
Meningitis linfocitarias. Ausencias (valores no detectables) de IgA.

CURVA N° 13



Meningitis linfocitaria. IgM, valores no detectables (ausencias)

CURVA N° 14

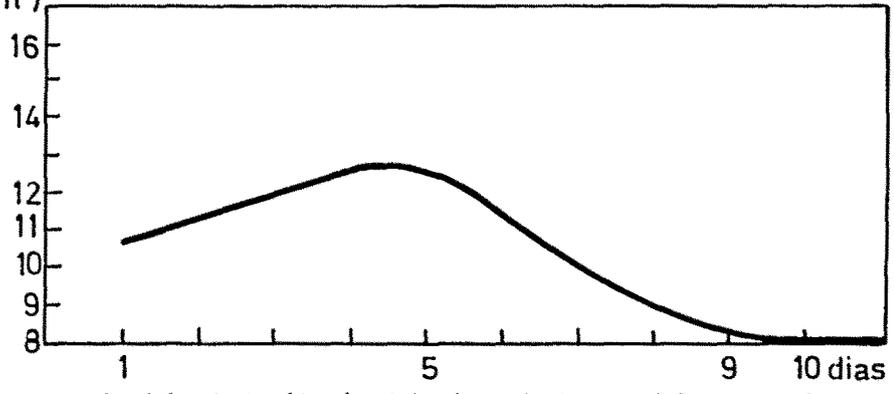


Meningitis linfocitaria. IgG. Niveles en días sucesivos

LAMINA 23

CURVA Nº 15

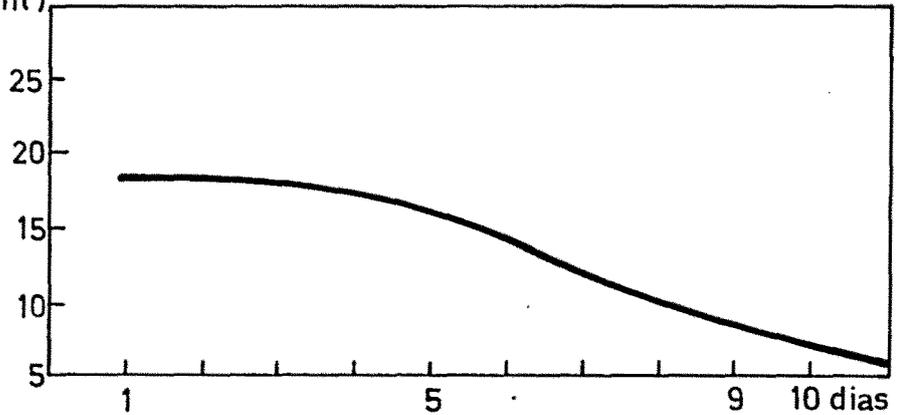
IgA (mg/100 ml)



Meningitis linfocitaria. Niveles de IgA en LCR sucesivos

CURVA Nº 16

IgM (mg/100 ml)



Meningitis linfocitaria. Niveles de IgM en LCR sucesivos

Resumen de datos en meningitis linfocitaria.-

1º.- La edad debe tenerse en cuenta. El grupo de edad media es el más regular en su respuesta, con valores de IgG más homogéneos, con IgA presente en casi todos los líquidos, pero no IgM que se halla presente en pocos casos. Pero si lo está, es en este grupo.

2º.- Existe una correlación positiva entre cifras de proteinorraquia y los niveles de inmunoglobulinas del LCR, de modo que a mayor cifra de proteínas, niveles de inmunoglobulinas más elevados y menores ausencias. Estadísticamente se demuestra para IgG e IgA, pero no para IgM.

3º.- IgG. Presencia constante. El valor máximo detectado es de 35 mg/100ml. El menor de 3 mg/100 ml.

Los valores medios de los sucesivos líquidos van descendiendo desde 13,2 mg/100 ml en el líquido 1º a 8,7 en el líquidos después del 10º día, con diferencia estadísticamente muy significativa (curva nº 14, lámina 22). Ya en el primer líquido existen valores normales, tendencia que se acentúa en líquidos sucesivos. Niveles más bajos que en las meningitis supuradas. Mantiene correlación positiva, $p \leq 0,001$, con la tasa de proteínas en LCR.

4º.- IgA. Inconstante presencia. El valor máximo detectado es de 17 mg/100 ml. Con elevado significado presenta ya en el primer líquido un 86 % de ausencias (curva nº 12, lámina 22). Observa correlación positiva con la

proteinorraquia (curva 3. Lámina 28).

Sus niveles descienden en los líquidos tardíos (curva 15, lámina 23), con elevada significación.

5º.- IgM. Con alto significado estadístico prácticamente ausente en las meningitis linfocitarias con un 93% de valores no detectables en el primer líquido (curva 13, lámina 22). No existe correlación positiva con la tasa de proteínas en LCR y sus valores aún manteniéndose regulares descienden en líquidos sucesivos (curva nº 16, lámina 23).

6º.- En los 4 casos de meningoencefalitis, de gran componente encefálico, incluso coma, observamos:

a - Todas las inmunoglobulinas están presentes, constantes.

b - Sus valores medios son :

IgG ----- 15 mg/100 ml.

IgA ----- 14 mg/100 ml.

IgM ----- 18 mg/100 ml.

El único valor que poseemos del estudio del LCR al 10º día mantiene cifras semejantes al primer día.

GRUPO IV

Meningitis tuberculosa

Se examinan 14 casos de meningitis tuberculosa, 8 varones, 5 mujeres y una niña, con historia y clínica características de la meningitis tuberculosa. Se sigue la misma sistemática que en los grupos anteriores aunque por la larga evolución de la meningitis tuberculosa se valoran los primeros líquidos obtenidos, a los quince días, al mes, y más de un mes.

Los cuadros 66, 67, 68 y 69 nos ofrecen los primeros resultados.

IgG.-

Primer líquido. II casos

Valor medio = 22 mg/100 ml

Valor máximo = 50 "

Valor mínimo = 12 "

Líquido 2º. 5 casos

Valor medio = 20 mg/100 ml

Valor máximo = 24 "

Valor mínimo = 17 "

I ausencia

Líquido 3º. 5 casos

Valor medio = 16 mg/100 ml

Valor máximo = 18 mg/100 ml.

Valor mínimo = 12 "

Líquido 4º. 4 casos. De uno se examinan 5 líquidos

Valor medio = 18 mg/100 ml

Valor máximo= 23 "

Valor mínimo= 5 "

IgA.- Constante. Sólo un caso de una niña con valores normales para todas las inmunoglobulinas en el LCR correspondiente a la 4ª punción.

Primer líquido. II casos.

Valor medio = 18 mg/ 100 ml.

Valor máximo= 27 "

Valor mínimo= 11 "

Líquido 2º. 5 casos

Valor medio = 17 mg/ 100 ml

Valor máximo= 26 "

Valor mínimo= 12 "

Líquido 3º. 5 casos

Valor medio = 13 mg/100 ml.

Valor máximo= 15 "

Valor mínimo= 12 "

Líquido 4º. 4 casos. De uno se examinan 5 líquidos.

Valor medio = 16 "

Valor máximo = 20 mg/100 ml.

Valor mínimo = 11 "

I ausencia

IgM.- Inconstante.

Primer líquido. 11 casos. 5 ausencias = 45 % ausencias.

Valor medio = 21 mg/100 ml.

Valor máximo= 24 "

Valor mínimo= 16 "

Líquido 2º. 5 casos. 1 ausencia = 20 % ausencias.

Valor medio = 18 mg/100 ml.

Valor máximo= 28 "

Valor mínimo= 10 "

Líquido 3º. 5 casos. 1 ausencia = 20 % ausencias.

Valor medio = 13 mg/100 ml.

Valor máximo= 17 "

Valor mínimo= 2 "

Líquido 4º. 4 casos. De 1 de ellos se examinan 5 líquidos.

Valor medio = 14 mg/100 ml.

Valor máximo= 16 "

Valor mínimo= 9 "

2 ausencia = 25 % ausencias.

Estos datos nos dicen que :

IgG.- Se mantiene constante excepto en un caso (el enfermo fallado). La tasa liquoral es considerablemente más alta que en las meningitis linfocitarias con diferencia altamente significativa. Adquiere valores decrecientes en los sucesivos líquidos con significación estadística.

IgA.- De presencia constante, altamente significativa estadísticamente, con $p \leq 0,001$, tanto en el primer líquido como en los sucesivos. Adquiere valores decrecientes en los sucesivos líquidos con, asimismo, alta significación.

IgM.- Inconstante. En los exámenes del 2º, 3º y 4º líquido presencia muy significativa con $p = 0,02$. Adquiere valores decrecientes en exámenes sucesivos, con alto significado. Presenta ausencias primarias (45 %) y también en sucesivas extracciones (25%). Fallecieron 2 enfermos con IgM no detectable, uno de ellos el mismo que presentaba IgG ausente.

En la meningitis tuberculosa la persistencia de IgA e IgM se refiere a periodos de meses, coincidiendo con la evolución lenta de la enfermedad hacia la curación.

Relación de los niveles de inmunoglobulinas con la proteinorraquia en las meningitis tuberculosas.-

Se sigue idéntica sistemática que en las anteriores estableciendo el estudio en grupos con proteinorraquia:

- Mayor de 2 gr.
- Entre 1 - 2 gr.
- Menor de 1 gr.

Nos ofrece los siguientes resultados:

IgG.-

<u>Proteinorraquia</u>		<u>IgG</u>
Más de 2 gr	=	23,4 mg/100 ml.
Entre 1 y 2 gr	=	18,7 "
Menos de 1 gr	=	16,3 "

IgA.-

<u>Proteinorraquia</u>		<u>IgA</u>
Más de 2 gr.	=	16,4 mg/100 ml.
Entre 1 y 2 gr.	=	18,7 "
Menos de 1 gr.	=	13,9 "

IgM.-

<u>Proteinorraquia</u>		<u>IgM</u>
Más de 2 gr.	-	15 mg/100 ml.
Entre 1 y 2 gr.	-	15,8 "
Menos de 1 gr.	-	11,1 "

Estos datos parecen informar, en principio, de que cifras elevadas de proteínas en el LCR se corresponden con niveles más altos de inmunoglobulinas liquorales. No obstante, no existe una correlación positiva para ninguna de las tres inmunoglobulinas estudiadas. Para IgG e IgA se adivina una cierta tendencia a una débil asociación de tipo positivo que quizás, con un aumento importante de la casuística, pudiera llegar a ser significativa. Esta tendencia no existe para IgM.

Los cuadros 70 , 71 y 72 , separan en grupos por edad las meningitis tuberculosas estudiadas.

Del examen de los cuadros referidos observamos que la respuesta para IgG e IgA es semejante en el grupo de edad hasta los 30 años y en el de más de 30 años.

IgM se comporta de modo distinto, ya que tanto sus ausencias primarias como en líquidos sucesivos se dan mayormente en el grupo joven.

CUADRO 69

MENINGITIS TUBERCULOSA

examen del LCR después de 1 mes

<u>Edad</u>	<u>IgG</u>	<u>IgA</u>	<u>IgM</u>	<u>Prot</u>	<u>Gluc</u>	<u>Cel</u>
32	23	20	14	230	61	160
	21	20	14	210	58	195
	21	18	16	130	58	28
	21	18	16	20	60	10
	17	13	0			
31	16	16	15	40	58	8
1	5	0	0	20	39	7
45	19	11	9	220	59	28

VALOR MEDIO

27	18	16	14	124	56	62
		1=0	2=0			

CUADRO 70

M. TUBERCULOSA

Líquido I^o. Hasta 30 años

<u>Edad</u>	<u>IgG</u>	<u>IgA</u>	<u>IgM</u>
23	24	21	0
26	18	19	0
21	21	23	24
20	19	23	22
14	50	11	0
30	17	12	0
VALOR MEDIO			

21	23	18	23
			4=0

CUADRO 71

MENINGITIS TUBERCULOSA

Edad hasta 30 años. Lfquido 2º

<u>Edad</u>	<u>IgG</u>	<u>IgA</u>	<u>IgM</u>
21	22	26	28
14	0	12	0
VALOR MEDIO			
18	22	19	28
	I=0		I=0

Lfquido 3º

<u>Edad</u>	<u>IgG</u>	<u>IgA</u>	<u>IgM</u>
26	18	15	17
21	16	12	2
30	12	12	0
VALOR MEDIO			
26	15	13	9
			I=0

Lfquido 4º

<u>Edad</u>	<u>IgG</u>	<u>IgA</u>	<u>IgM</u>
23	17	13	0
1	5	0	0
VALOR MEDIO			
12	11	13	0
		I=0	

CUADRO 72

MENINGITIS TUBERCULOSA

Edad : más de 30 años

<u>Edad</u>	<u>IgG</u>	<u>IgA</u>	<u>IgM</u>
43	31	27	22
45	19	14	16
VALOR MEDIO			
37	22	18	21
31	24	18	19
32	12	12	0

VALOR MEDIO

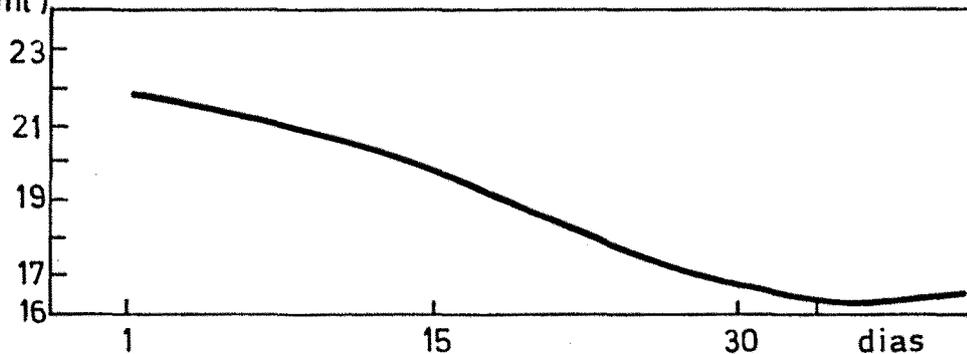
39	21	18	17
			I=0

Lfquido 4º

<u>Edad</u>	<u>IgG</u>	<u>IgA</u>	<u>IgM</u>
31	16	16	15
45	19	11	9
VALOR MEDIO			
38	17	13	12

CURVA Nº 17

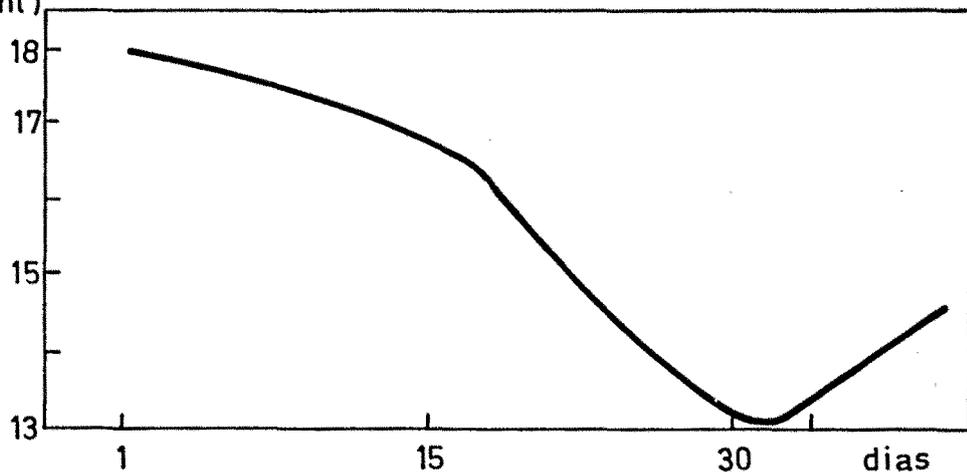
IgG (mg / 100 ml)



Meningitis tuberculosa. IgG: Niveles en LCR sucesivos

CURVA Nº 18

IgA (mg / 100 ml)

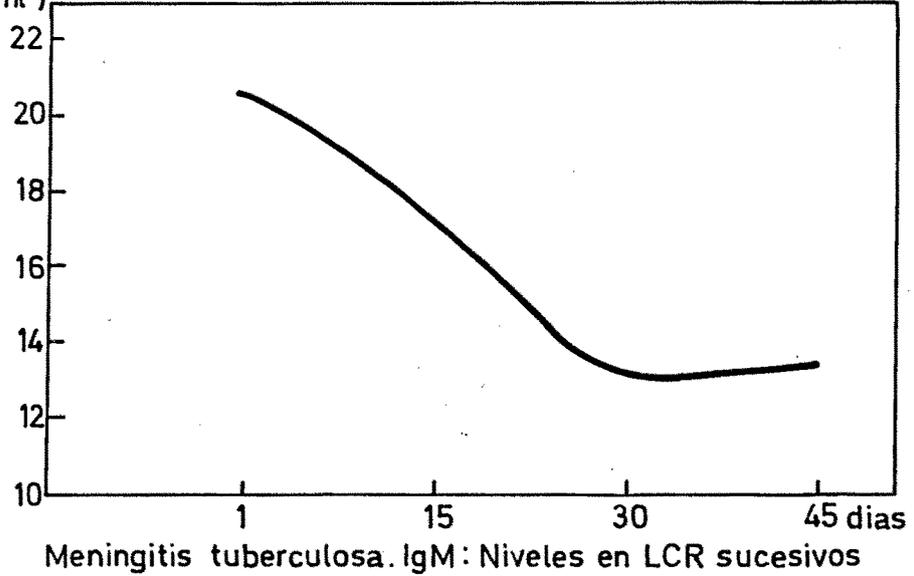


Meningitis tuberculosa. IgA: Niveles en LCR sucesivos

LAMINA 25

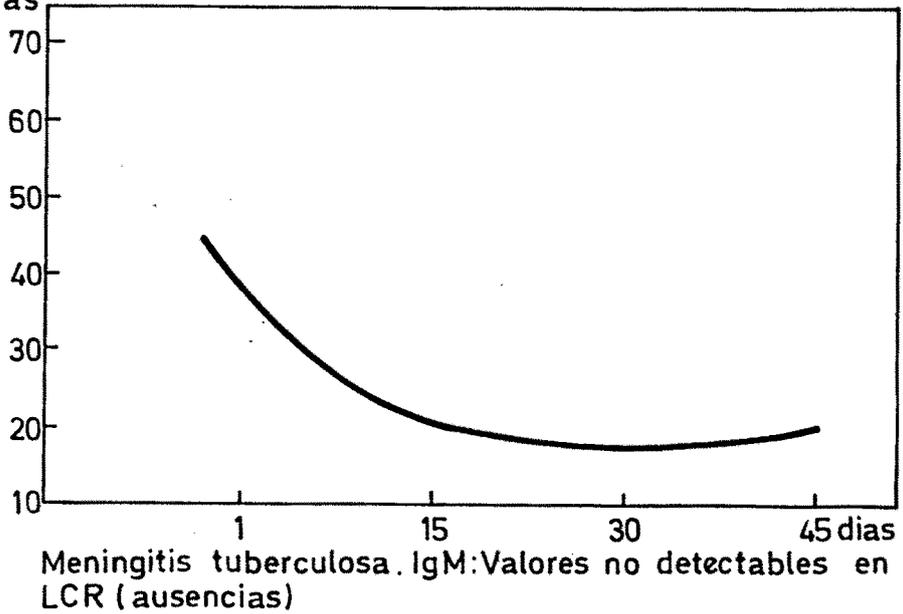
CURVA Nº 19

IgM (mg/100 ml)



CURVA Nº 20

% ausencias



Resumen de datos en meningitis tuberculosa.-

1º.- No existe una correlación positiva entre las cifras de proteínas en el LCR y los niveles de inmunoglobulinas.No obstante para IgG e IgA se insinúa una tendencia a dicha positividad.

2º.- La edad del paciente debe ser tomada en cuenta ya que la conducta de IgG,IgA e IgM puede verse influenciada por ella.Tanto IgG como IgA se comportan de modo semejante en el grupo joven como en el adulto.Pero IgM presenta mayores ausencias - tanto primarias como en líquidos sucesivos - en el grupo joven.

3º.- IgG. Es de presencia constante. Su tasa liquoral es considerablemente más alta que en las meningitis linfocitarias con diferencia muy significativa , $p \leq 0,001$. Presenta en el líquido Iº un valor medio de 22 mg/100 ml. Con clara significación estadística sus valores disminuyen en líquidos sucesivos (curva 17. Lámina 24).

4º.- IgA.De presencia constante con valor medio de 18 mg/100 ml. en el primer líquido.Mantiene su presencia mientras la enfermedad se halla en evolución,con presencia altamente significativa tanto en el Iº como en los sucesivos líquidos ($p \leq 0,001$). Desciende lentamente en sucesivos líquidos,con claro significado estadístico (curva 18. Lámina 24).

5º.- IgM. Inconstante presencia. En el líquido primero ofrece un valor medio de 21 mg/100 ml. Presenta un 45 % de ausencias en el primer líquido (curva 20, Lámina 25) . No obstante en líquidos posteriores presenta sólo un 20 % de ausencias, lo que adquiere clara significación estadística ($p \leq 0,02$). Incluso se positiviza en casos en que primariamente está ausente. El mayor número de valores no detectables aparecen en el grupo joven. Con valor estadístico adquiere valores decrecientes en sucesivos líquidos, aunque mantiene valores medios elevados

6º.- Los niveles de IgG, IgA e IgM son, en las meningitis tuberculosas persistentes, continuados, a lo largo de semanas y meses. Sólo cuando el LCR ofrece resultados normales aparecen con gran intensidad valores no detectables de IgM, y aún en estos IgA permanece presente. Una de las historias (nº 15,249 de archivo) ilustra con su evolución este hecho. Enfermo con lesiones específicas, diseminadas, tuberculosis pulmonar, intestinal y meningitis tuberculosa ofrece una presencia constante de IgG e IgA pero IgM no detectable en el líquido Iº que se positiviza en líquidos posteriores y sólo desaparece cuando el LCR es normal. Otro caso con IgM no detectable en el primer líquido se positiviza en el LCR examinado a los 15 días. Dos enfermos que fallecen presentan IgM no detectable en el primer líquido y tampoco detectable en el LCR obtenido antes del fallecimiento.

TABLA 1

INMUNOGLOBULINAS EN LCR. MENINGITIS*

VALORES MEDIOS Y VALORES NO DETECTABLES (ausencias)

1º LIQUIDO

Enfermedad	casos examinados	Inmunoglobulinas (mg/100ml)					
		IgG		IgA		IgM	
Normal	28	Mx = 33	ausencias				
		75.2	1	0			
		Mn = 2.6		1=14			
				2=12	24		27
				1= 5		1=18	
M. Supurada	40	Mx = 66		Mx = 55		Mx = 29	
		V. Md = 26	1	V. Md = 18	3	V. Md = 18	12
		Mn = 12		Mn = 8	7.5%	Mn = 8	30%
M. Linfocitaria	15	Mx = 35					
		V. Md = 13	0	V. Md = 11	13	V. Md = 18	14
					86%		93%
M. Tuberculosa	11	Mx = 50		Mx = 27		Mx = 24	
		V. Md = 22	0	V. Md = 18	0	V. Md = 21	5
		Mn = 12		Mn = 11		Mn = 16	45%

- Valores aproximados por defecto o exceso. El valor medio que exceda en más de la mitad se considera el inmediato superior.
- Los valores medios se refieren a los presentes. No se consideran los casos con valor 0.

TABLA 2

INMUNOGLOBULINAS EN LCR. MENINGITIS
 VALORES MEDIOS Y NO DETECTABLES (ausencias)
 2º LIQUIDO

Enfermedad	Nºcasos	Inmunoglobulinas (mg/100 ml)					
		IgG		IgA		IgM	
M. Supurada	23	Mx =55	ausencias	Mx = 17	ausencias	Mx= 22	ausencias
		V.Md=15	1	V.Md=14	11	V.Md=19	16
		Mn= 3		Mn=8	48 %	Mn=17	76%
M. Linfocitaria	11	Mx =17	1	Mx=17	9		10
		V.Md=9		V.Md=13	82%	V.Md=17	91%
		Mn= 5.5		Mn= 8.9			
M. Tuberculosa	5	Mx = 24	1	Mx= 26	0	Mx= 28	1
		V.Md= 20		V.Md=18		V.Md=18	20%
		Mn=17		Mn=12		Mn= 10	

TABLA 3

INMUNOGLOBULINAS EN LCR. MENINGITIS
 VALORES MEDIOS Y NO DETECTABLES (ausencias)
 3º LIQUIDO

Enfermedad	Nº casos	Inmunoglobulina (mg/100 ml)					
		IgG		IgA		IgM	
M. Supurada	24	Mx=35	ausencias	Mx=15	ausencias	Mx=25	ausencias
		V.Md=16	0	V.Md=12	13	V.Md=19	18
		Mn=3		Mn=9	54%	Mn=10	75%
M. Linfocitaria	18	Mx=30		Mx=9		Mx=13	
		V.Md=9	0	V.Md=8	14	V.Md=11	16
		Mn=3		Mn=7.5	77%	Mn=10	89%
M. Tuberculosa	5	Mx=18		Mx=15		Mx=17	
		V.Md=16	0	V.Md=13	0	V.Md=13	1
		Mn=12		Mn=12		Mn=2	20%

TABLA 4

INMUNOGLOBULINAS EN LCR. MENINGITIS
 VALORES MEDIOS Y NO DETECTABLES (ausencias)
 4º LIQUIDO

Enfermedad	Nº casos	Inmunoglobulinas (mg/100ml)					
		IgG		IgA		IgM	
M. Supurada	23	Mx=60	ausencias	Mx=20	ausencias	Mx=19	ausencias
		V.Md=17	0	V.Md=13	10	V.Md=18	20
		Mn=3		Mn=8	43 %	Mn=17	87 %
M. Linfocitaria	12	Mx=13		Mx=9		Mx=9	
		V.Md=9	0	V.Md=8	9	V.Md=5	10
		Mn=2.8		Mn=7	75 %	Mn=2	83 %
M. Tuberculosa	4	Mx=23		Mx=20		Mx=16	
		V.Md=18	0	V.Md=16	1	V.Md=14	1
		Mn=5		Mn=11	25 %	Mn=9	25 %

ESTUDIO ESTADISTICO

Métodos estadísticos.

Los resultados obtenidos se tratan estadísticamente mediante métodos paramétricos de valoración. El estudio estadístico consistió en :

- 1- Estadística descriptiva
- 2- Tests de significación

De acuerdo con los primeros se calcularon parámetros posicionales y de dispersión (promedios aritméticos, varianzas, desviaciones típicas - S.D. - y errores típicos de la media - S.E.M -).

En cuanto a tests de significación se aplicaron los siguientes:

- análisis de varianza y cálculo de razones F para procesos y tiempos de extracción del LCR.
- pruebas de significación de promedios, cuando F fué significativa estadísticamente.

Para averiguar la existencia de una asociación significativa entre presencia y ausencia de inmunoglobulinas con respecto a cada cuadro clínico meníngeo y también respecto al periodo de extracción del LCR se ha utilizado el test de χ^2 de Pearson tomándose como nivel crítico de probabilidad de error una $p \leq 0,05$.

Para el estudio de la correlación entre las proteínas del LCR e inmunoglobulinas en los diferentes síndromes meníngeos se ha utilizado el programa

ANCOR en ordenador IBM 370 / II5 , sin diferenciar fechas en la obtención de líquidos. La aplicación de dicho programa tiene interés para verificar, cuando se efectúa un estudio en presencia de 2 variables que parecen relacionadas , que dicha relación no es falsa y se deba a una variable subyacente desconocida.

Se calculan los coeficientes de correlación y si son significativos, ecuaciones de las rectas.

ESTUDIO ESTADISTICO DE ASOCIACION ENTRE CUADRO CLINICO Y PRESENCIA DE IN-
MUNOGLOBULINAS.

Para el estudio estadístico realizado con el fin de averiguar la existencia de una asociación significativa entre presencia y ausencia de inmunoglobulinas con respecto a cada cuadro clínico meníngeo y también respecto al periodo de extracción del LCR se ha utilizado el test de χ^2 de Pearson tomándose como nivel crítico de probabilidad de error una $p \leq 0,05$.

Con ello se demuestra que para:

IgG

no existe, considerados meningismos, meningitis supuradas, meningitis linfocitarias y meningitis tuberculosas, una asociación significativa diferencial entre ellos, sea cual fuere el periodo de extracción (primero, segundo, tercero o cuarto líquido).

En las páginas siguientes se detalla la aplicación parcial del test en cada uno de los líquidos.

IgG

Primer líquido

<u>Cuadro clínico</u>	<u>Presente en</u>	<u>Ausente en</u>	<u>Total</u>	<u>Resultado</u>
Meningismos	27	I	28	
M. Supuradas	39	I	40	
M. Linfocitarias	15	-	15	$\chi^2 = 0,872$
M. Tuberculosas	II	-	II	$p > 0,50$
Total	92	2	94	No significativo

Segundo líquido

<u>Cuadro clínico</u>	<u>Presente en</u>	<u>Ausente en</u>	<u>Total</u>	<u>Resultado</u>
M. Supuradas	22	I	23	
M. Linfocitarias	10	I	II	$\chi^2 = 1,459$
M. Tuberculosas	4	I	5	$p > 0,30$
Total	36	3	39	No significativo

IgG - continuación -

Tercer líquido

<u>Cuadro clínico</u>	<u>Presente en</u>	<u>Ausente en</u>	<u>Total</u>	<u>Resultado</u>
M. Supuradas	24	-	24	
M. Linfocitarias	18	-	18	$\chi^2 = 0,00$
M. Tuberculosas	5	-	5	$p > 0,90$
Total	47	-	47	No significativo

Cuarto líquido

<u>Cuadro clínico</u>	<u>Presente en</u>	<u>Ausente en</u>	<u>Total</u>	<u>Resultado</u>
M. Supuradas	23	-	23	
M. Linfocitarias	12	-	12	$\chi^2 = 0,00$
M. Tuberculosas	4	-	4	$p > 0,90$
Total	39	-	39	No significativo

IgA

en el examen del primer líquido hallamos una presencia altamente significativa estadísticamente con $p < 0,001$ en las meningitis supuradas y meningitis tuberculosas. En la clínica la presencia de IgA en el líquido cefalorraquídeo nos guiará, inicialmente, hacia estos procesos patológicos.

Existen, asimismo, ausencias altamente significativas con $p < 0,001$ en los líquidos de los meningismos y las meningitis linfocitarias.

En el examen del segundo y tercer líquido se evidencia una presencia muy significativa, con $p < 0,01$, en las meningitis tuberculosas y una ausencia igualmente significativa estadísticamente en las meningitis linfocitarias.

El estudio del cuarto líquido no adquiere valores estadísticamente significativos.

En las páginas siguientes se detallan los estudios acerca de IgA en cada uno de los líquidos.

IgA

Primer líquido

<u>Cuadro clínico</u>	<u>Presente en</u>	<u>Ausente en</u>	<u>Total</u>	<u>Resultado</u>
Meningismos	4	<u>24</u>	28	
M. Supuradas	<u>37</u>	3	40	
M. Linfocitarias	2	<u>13</u>	15	$\chi^2 = 61,532$
M. Tuberculosas	<u>II</u>	0	II	$p < 0,001$
Total	54	40	94	A. Significativo

Segundo líquido

<u>Cuadro clínico</u>	<u>Presente en</u>	<u>Ausente en</u>	<u>Total</u>	<u>Resultado</u>
M. Supuradas	12	II	23	
M. Linfocitarias	2	<u>9</u>	II	$\chi^2 = 9,749$
M. Tuberculosas	<u>5</u>	0	5	$p < 0,01$
Total	19	20	39	A. Significativo

IgA - continuación -

Tercer líquido

<u>Cuadro clínico</u>	<u>Presente en</u>	<u>Ausente en</u>	<u>Total</u>	<u>Resultado</u>
M. Supuradas	11	13	24	
M. Linfocitarias	4	<u>14</u>	18	$\chi^2 = 9,899$
M. Tuberculosas	<u>5</u>	0	5	$p < 0,01$
Total	20	27	47	A. Significativo

Cuarto líquido

<u>Cuadro clínico</u>	<u>Presente en</u>	<u>Ausente en</u>	<u>Total</u>	<u>Resultado</u>
M. Supuradas	13	10	23	
M. Linfocitarias	3	9	12	$\chi^2 = 4,368$
M. Tuberculosas	3	1	4	$p < 0,10$
Total	19	20	39	No significativo

IgM

en el examen del primer líquido se identifica una presencia altamente significativa, con $p < 0,001$, en las meningitis supuradas. Y ausencia igualmente significativa estadísticamente en meningismos y meningitis linfocitaria.

En el estudio del segundo y tercer líquido se objetiva una presencia muy significativa, con $p < 0,02$, en las meningitis tuberculosas e igualmente significativa ausencia en las meningitis linfocitarias.

En el cuarto líquido existe una presencia muy significativa estadísticamente en las meningitis tuberculosas con una $p < 0,02$.

Se especifican, con detalle de cada uno de los líquidos, estos datos, en las páginas siguientes.

IgM

Primer líquido

<u>Cuadro clínico</u>	<u>Presente en</u>	<u>Ausente en</u>	<u>Total</u>	<u>Resultados</u>
Meningismos	I	27	28	
M. Supuradas	<u>28</u>	I2	40	
M. Linfocitarias	I	<u>I4</u>	I5	$\chi^2 = 38,881$
M. Tuberculosas	6	5	II	$p < 0,001$
Total	36	58	94	A. Significativo

Segundo líquido

<u>Cuadro clínico</u>	<u>Presente en</u>	<u>Ausente en</u>	<u>Total</u>	<u>Resultados</u>
M. Supuradas	7	I6	23	
M. Linfocitarias	I	<u>I0</u>	II	$\chi^2 = 8,117$
M. Tuberculosas	<u>4</u>	I	5	$p < 0,02$
Total	I2	27	39	A. Significativo

IgM - continuación -

Tercer líquido.

<u>Cuadro clínico</u>	<u>Presente en</u>	<u>Ausente en</u>	<u>Total</u>	<u>Resultados</u>
M. Supuradas	6	18	24	
M. Linfocitarias	2	<u>16</u>	18	$\chi^2 = 9,774$
M. Tuberculosas	<u>4</u>	1	5	$p < 0,01$
Total	12	35	47	A. Significativo

Cuarto líquido

<u>Cuadro clínico</u>	<u>Presente en</u>	<u>Ausente en</u>	<u>Total</u>	<u>Resultados</u>
M. Supuradas	3	20	23	
M. Linfocitarias	2	10	12	$\chi^2 = 8,179$
M. Tuberculosas	<u>3</u>	1	4	$p < 0,02$
Total	8	31	39	A. Significativo

CORRELACION ENTRE PROTEINAS EN LCR E IMMUNOGLOBULINAS EN LOS SINDROMES
MENINGEOS.

El examen de la correlación entre las proteínas del LCR e inmunoglobulinas en los diferentes síndromes meníngeos se ha efectuado utilizando el programa ANCOR (F. Grémy y D.Salmón. Bases statistiques pour la recherche médicale et biologique. Ed. DUNOD.París,I.969) en ordenador I B M I370 / II5 , sin diferenciar fechas en la obtención de líquidos. Mediante esta sistemática se obtienen los siguientes resultados:

a. En meningismos.

En esta entidad existe para IgG una correlación positiva con $p < 0,05$ y una recta de regresión de $y = B_I \cdot X + K_I$ siendo $B_I = 15,313$ y el valor $K_I = 2,435$ con coeficiente de correlación $r = 0,40279$.

Dicha correlación no existe para IgA e IgM.

b. En meningitis linfocitaria.

Para IgG existe una correlación positiva, con $p < 0,001$ y una recta de regresión $y = 0,608 x + 6,408$ y un coeficiente de correlación $r = 0,433$.

Para IgA existe también una correlación positiva , con $p < 0,001$ y una recta de regresión $y = 0,065 x - 1667$, con un coeficiente de correlación $r = 0,617$.

No existe correlación positiva para IgM.

c. En meningitis supuradas.

Hallamos para IgG una correlación positiva con una $p < 0,001$ y una recta de regresión $y = 0,01723 x + 15,395$ siendo el coeficiente de correlación $r = 0,367$.

Para IgA existe también correlación positiva ,con $p < 0,001$ y una recta de regresión de $y = 0,0185 x + 6.624$ con un coeficiente de correlación de $r = 0,516$.

Existe asimismo correlación positiva para IgM con una recta de regresión $y = 0,01238 x + 4,730$ y un coeficiente de correlación $r = 0,349$.

d. En meningitis tuberculosas.

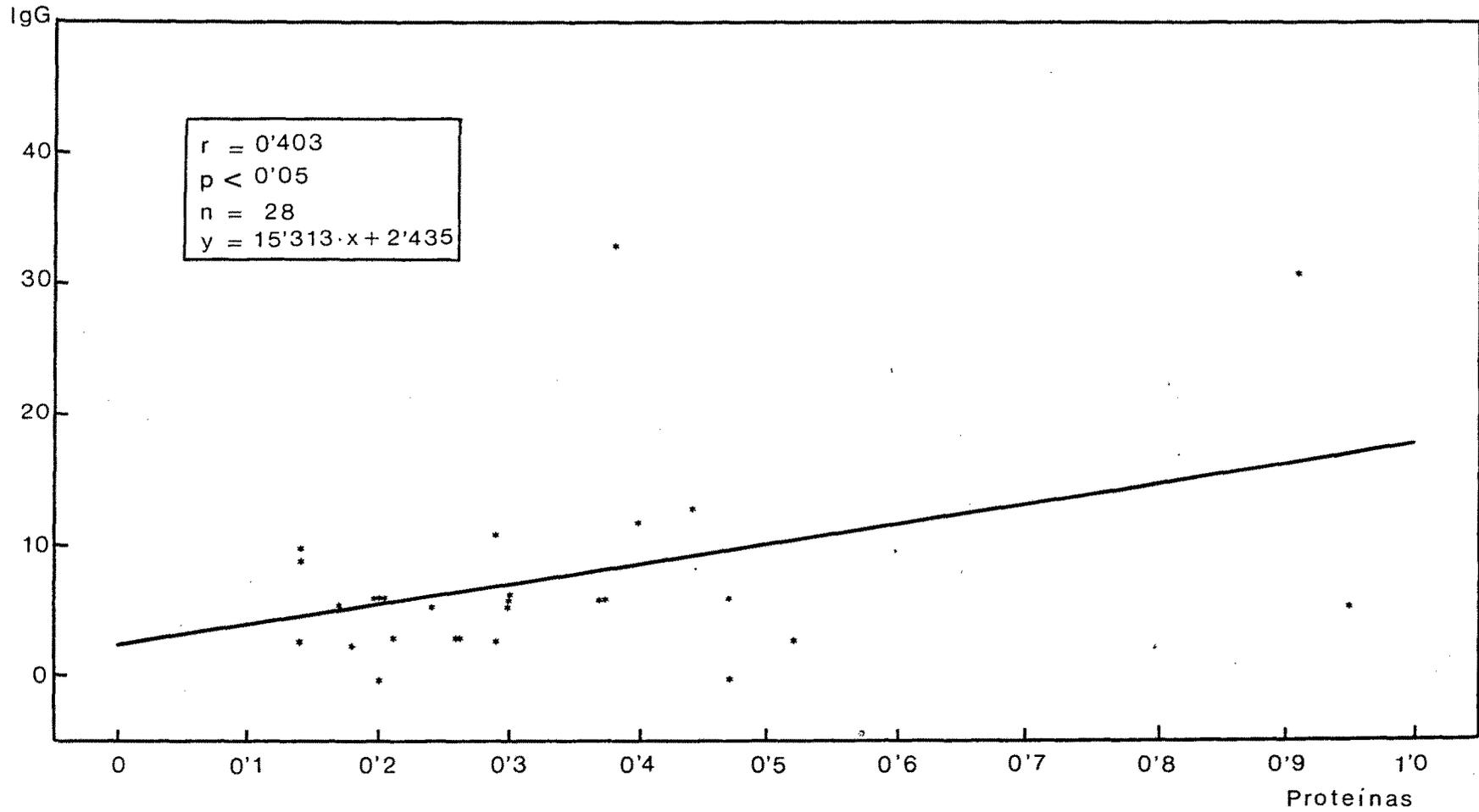
~~No hallamos en esta entidad patológica correlación positiva para ninguna de las tres inmunoglobulinas estudiadas.~~

Para IgG e IgA se adivina una cierta tendencia a una débil asociación de tipo positivo entre estos dos parámetros que quizás con un aumento importante de la casuística pudiera llegar a convertirse en significativa desde el punto de vista estadístico. Esta tendencia no se observa para IgM.

En la lámina número 32 se listan los coeficientes de correlación e inmunoglobulinas en el LCR.

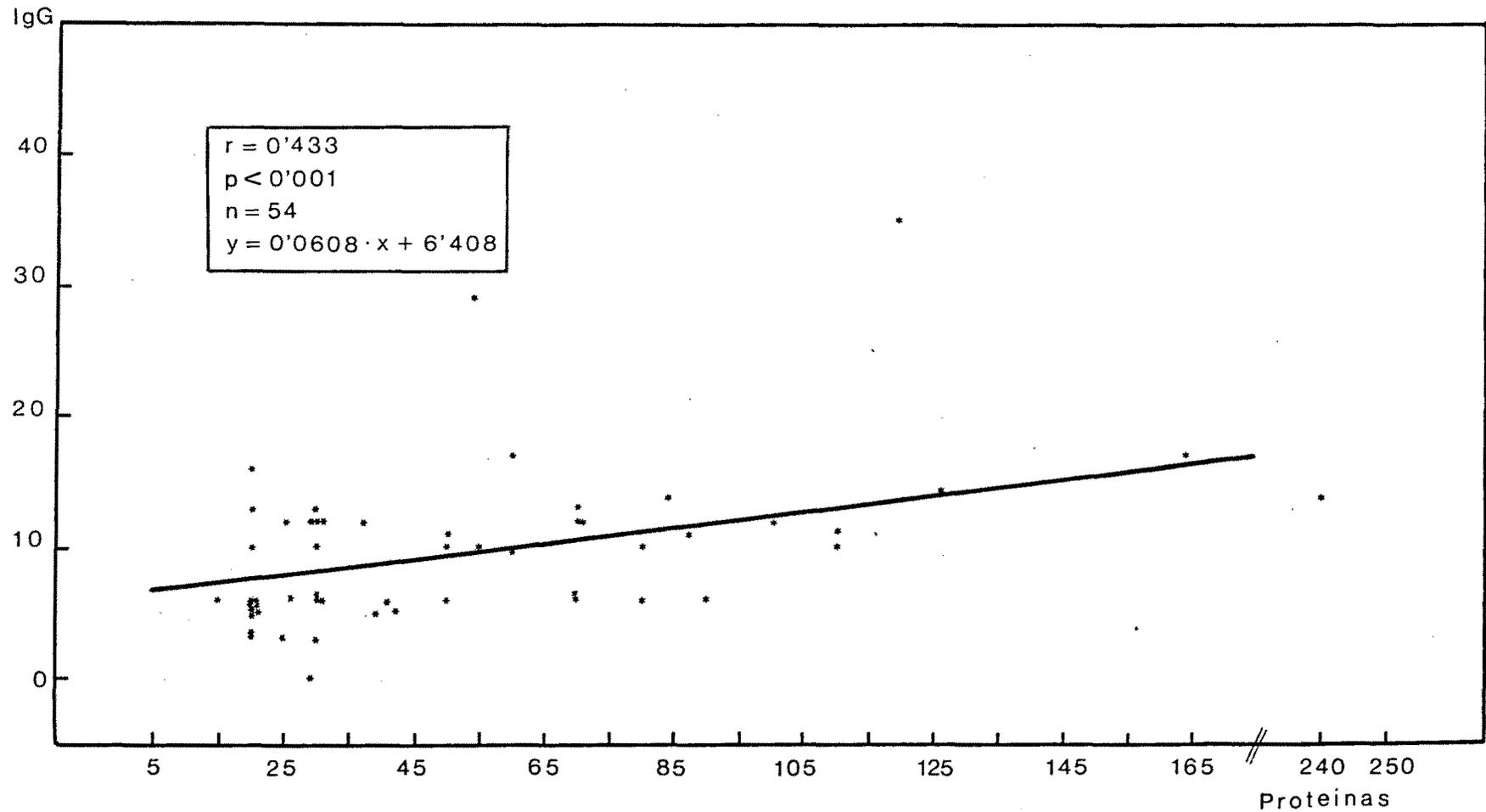
LAMINA 26

GRAFICA 1: CORRELACION ENTRE PROTEINAS E IgG EN LIQUIDO CEFALORRAQUIDEO
(CURVA 1) DE MENINGISMOS



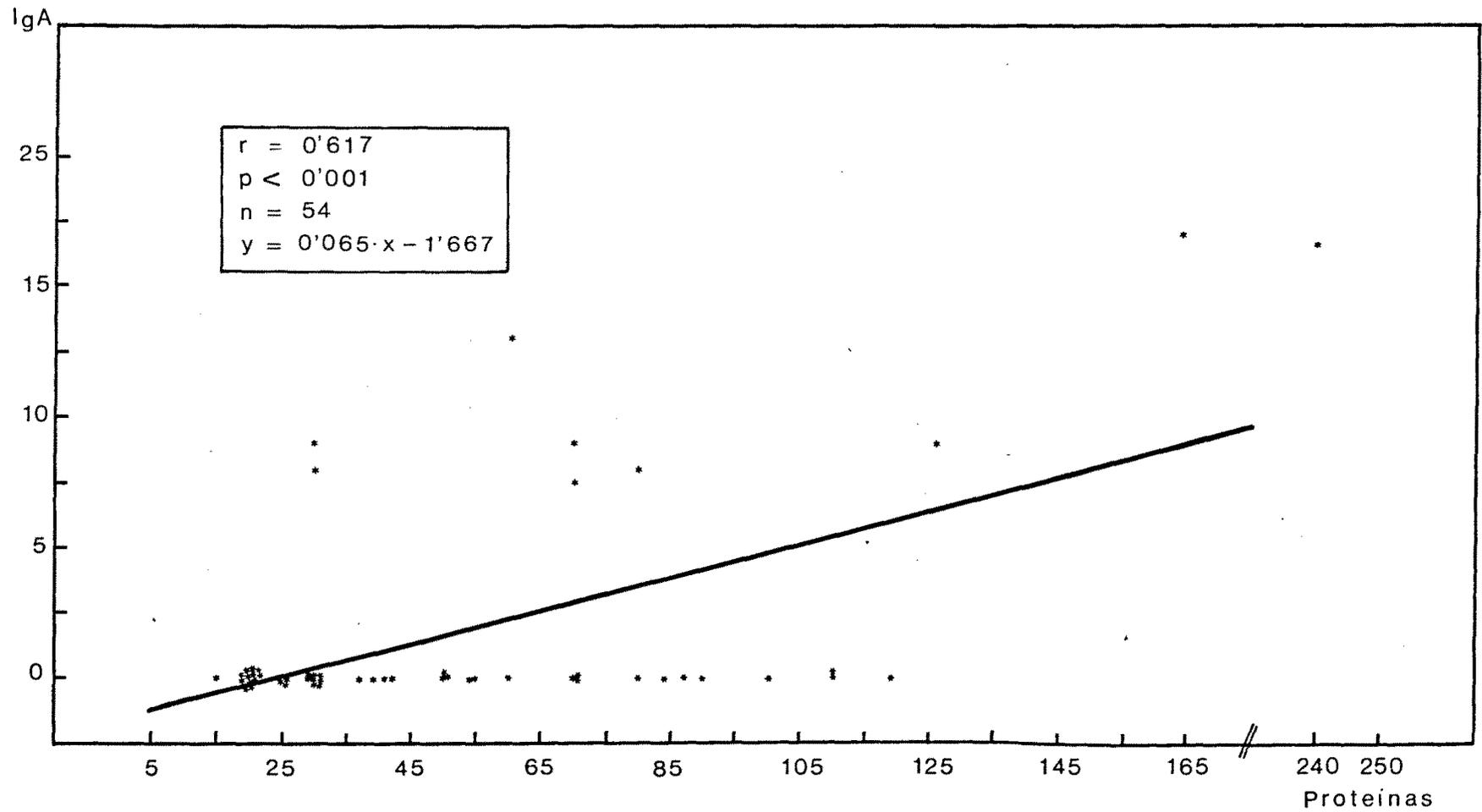
LAMINA 27

GRAFICA 2: CORRELACION ENTRE PROTEINAS E IgG EN LIQUIDO CEFALORRAQUIDEO
(CURVA 2) DE MENINGITIS LINFOCITARIAS



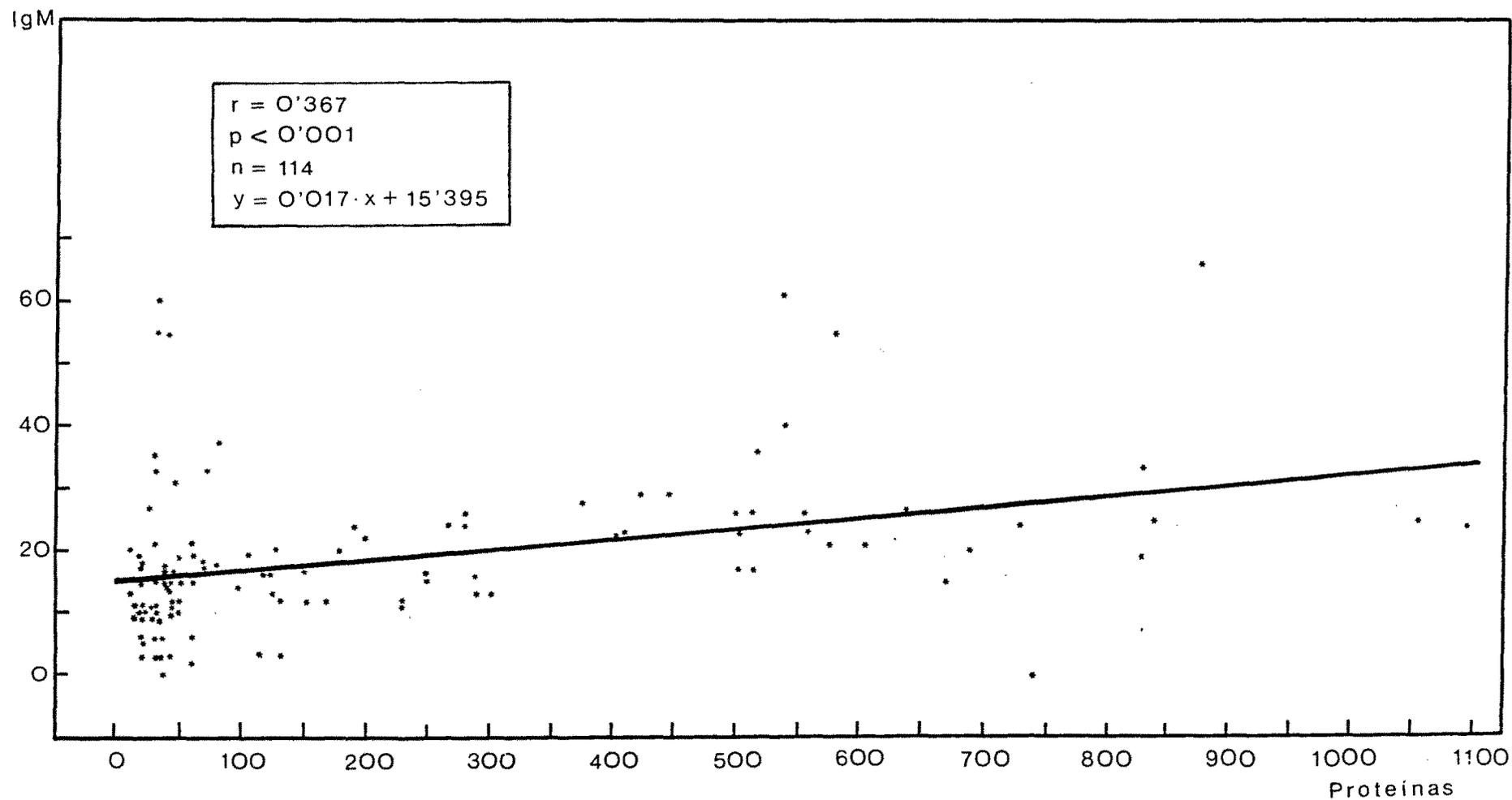
LAMINA 28

GRAFICA 3: CORRELACION ENTRE PROTEINAS E IgA EN LIQUIDO CEFALORRAQUIDEO DE
(CURVA 3) MENINGITIS LINFOCITARIAS



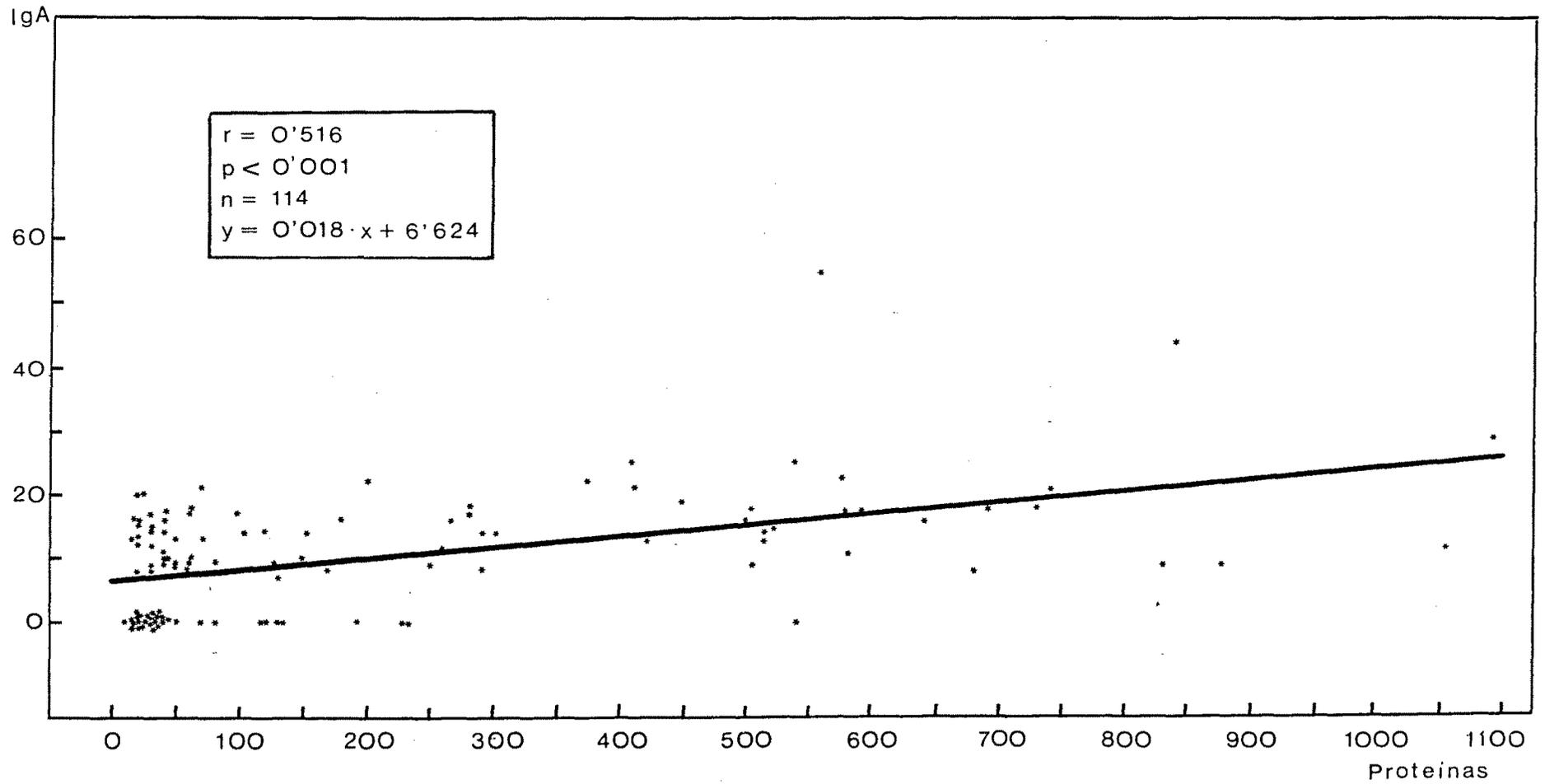
LAMINA 29

GRAFICA 4: CORRELACION ENTRE PROTEINAS E IgG EN LIQUIDO CEFALORRAQUIDEO DE
(CURVA 4) MENINGITIS SUPURADAS



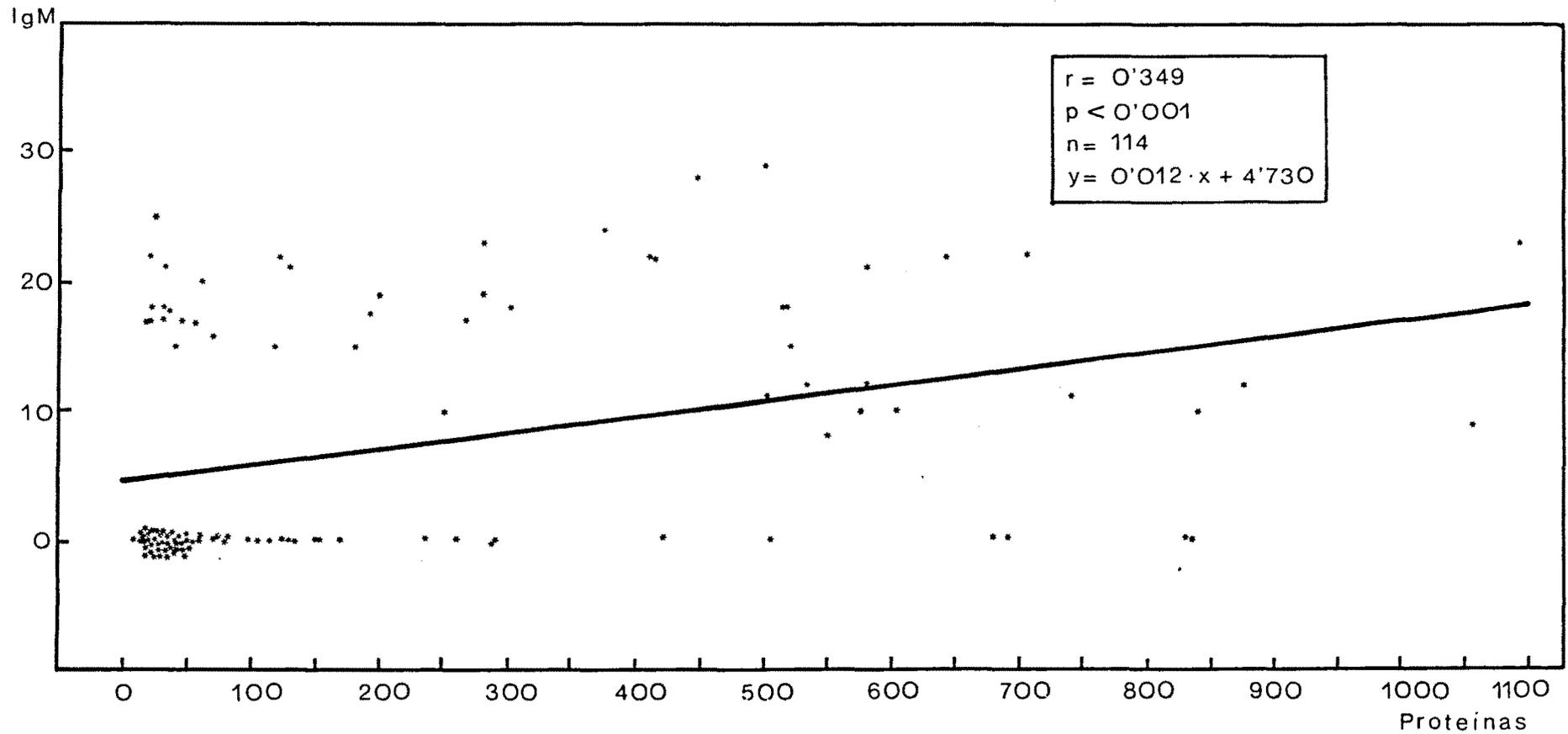
LAMINA 30

GRAFICA 5: CORRELACION ENTRE PROTEINAS E IgA EN LIQUIDO CEFALORRAQUIDEO DE
(CURVA 5) MENINGITIS SUPURADAS



LAMINA 31

GRAFICA 6: CORRELACION ENTRE PROTEINAS E IgM EN LIQUIDO CEFALORRAQUIDEO DE
(CURVA 6) MENINGITIS SUPURADAS



LAMINA 32

Coeficientes de correlación entre proteínas e inmunoglobulinas en el líquido cefalorraquídeo.

<u>Enfermedad</u>	<u>Inmunoglob.</u>	<u>r</u>	<u>p</u>	<u>Recta de regresión</u>
1.Meningismos	IgG	0,403	< 0,05	$y = 15,313 x + 2,435$
	IgA	-0,110	N.S.	---
	IgM	-0,041	N.S.	---
2.M.Linfocitaria	IgG	0,433	< 0,001	$y = 0,608 x + 6,408$
	IgA	0,617	< 0,001	$y = 0,065 x - 1667$
	IgM	0,165	N.S.	---
3.M. Supurada	IgG	0,367	< 0,001	$y = 0,017 x + 15,395$
	IgA	0,516	< 0,001	$y = 0,0185x + 6,624$
	IgM	0,349	< 0,001	$y = 0,0123x + 4,730$
4.M.Tuberculosa	IgG	0,324	N.S.	---
	IgA	0,319	N.S.	---
	IgM	0,069	N.S.	---

COMPARACION DE REGRESIONES DE IMMUNOGLOBULINAS EN FUNCION DEL PROCESO
PATOLOGICO Y DE EXTRACCION DEL L.C.R.

Estudio de IgG.

1-El análisis estadístico efectuado revela lo siguiente: hay una diferencia altamente significativa entre los procesos estudiados , $p \leq 0,001$, en el sentido de que la tasa liquoral de IgG es considerablemente más alta para las meningitis supuradas y meningitis tuberculosas en comparación a las meningitis linfocitarias y los meningismos. Los valores medios totales considerados todos los líquidos son respectivamente:

m. supurada ... 19,2 mg / 100 ml.

m. tuberculosa. 19,2 mg / 100 ml.

m. linfocitaria 9,93 "

meningismos 7,52 "

Esta diferencia no es significativa en la segunda extracción y lo es en la tercera y cuarta con $p < 0,02$ y $p < 0,05$, respectivamente.

2-Hay también una diferencia altamente significativa, con $p < 0,001$, entre las diversas extracciones de líquidos con independencia del proceso patológico. Los niveles van descendiendo desde 21,9 mg / 100 ml de promedio total en el primer líquido a 14,2 mg / 100 ml en el segundo , 13,2 en el tercero y 14,7 en el cuarto líquido.

El estudio estadístico que nos permite llegar a estas conclusiones de detalla en las páginas siguientes.

Las siglas que se usan en el estudio detallado corresponden a los significados siguientes:

- X - Suma
- \bar{X} - Promedio
- XX - Suma cuadrados
- SAQ - Numerador de la Varianza
- s^2 - Varianza
- S.D. - Desviación standard o Desviación Típica
- S.E.M - Error típico
- G.L - Grados de libertad
- MAQ - Varianza
- F - Razón de varianzas

Comparación de regresiones de inmunoglobulinas en función del proceso patológico y de extracción del L.C.R.

<u>Proceso</u>	<u>IgG</u>				
	<u>Líquido 1º</u>	<u>Líquido 2º</u>	<u>Líquido 3º</u>	<u>Líquido 4º</u>	
	(67)	(43)	(47)	(47)	
	X	X	X	X	
M.Linfocit (57)	199,20	99,30	162,80	105,30	566,60
M.Supurada (IIB)	1015,00	423,20	381,20	446,00	2265,40
M.Tubercul. (29)	257,00	81,00	78,00	143,00	559,00

	1471,20	603,50	622,00	694,30	3391,00
\bar{X} . Total =	21,9	14,2	13,2	14,7	

<u>Origen</u>	<u>G.L.</u>	<u>SAQ</u>	<u>MAQ</u>	<u>F</u>	
Entre procesos	2	3532,1863	1766,0932	17,495	p < 0,001
Entre líquidos	3	2895,9161	965,3054	9,562	p < 0,001
Interacción	6	-372,3876	62,0646	0,615	No signif
Biológica	192	19382,2015	100,9490		
Total	203	25437,9163			

Análisis de Varianza de inmunoglobulinas en función del proceso patológico y de extracción del LCR.

<u>Proceso</u>	<u>N</u>	<u>IgG</u>			<u>Líquido Iº</u>			<u>S.D.</u>	<u>S.E.M.</u>
		<u>X</u>	\bar{X}	<u>XX</u>	<u>SAQ</u>	<u>s²</u>			
Meningismo.	28	210,6	7,52	3146,3	1562,2871	57,8625	7,6067	1,4375	
M.Linfocit	15	199,2	13,28	3635,1	989,7240	70,6946	8,4080	2,1710	
M.Supurada	41	1015,0	24,76	31465,0	6337,5610	158,4390	12,5872	1,9658	
M.Tubercul	11	257,0	23,36	7017,0	1012,5455	101,2546	10,0625	3,0340	
	95	1681,8		45263,4	8902,1176				
	67	1471,2		42117,1	8339,8305				

<u>Origen</u>	<u>G.L.</u>	<u>SAQ</u>	<u>MAQ</u>	<u>F</u>
Entre procesos	3	5588,1115	1862,7038	17,118 p < 0,001
Biológica	91	9902,1176	108,8145	

Total 94 15490,2291

Análisis de Varianza de inmunoglobulinas en función del proceso patológico y de extracción del LCR.

<u>Proceso</u>	<u>N</u>	<u>X</u>	<u>IgG</u>	<u>Líquido 3º</u>	<u>SAQ</u>	<u>s²</u>	<u>S.D.</u>	<u>S.E.M.</u>
			<u>X̄</u>	<u>XX</u>				
M.Linfocit.	18	162,8	9,04	2130,06	657,6244	38,6838	6,2196	1,4640
M.Supurada	24	381,2	15,88	8099,44	2044,7133	88,9006	9,4287	1,9247
M.Tubercul	5	78,0	15,60	1244,00	27,20	6,80	2,6076	1,1662

47	622,0	11473,50	2729,5377
----	-------	----------	-----------

<u>Origen</u>	<u>G.L.</u>	<u>SAQ</u>	<u>MAQ</u>	<u>F</u>
Entre procesos	2	512,3878	256,1939	4,130 p < 0,02
Biológica	44	2729,5377	62,0349	

Total	46	3241,9255
-------	----	-----------

Análisis de Varianza de inmunoglobulinas en función del proceso patológico y de extracción del LCR.

<u>Procesos</u>	<u>N</u>	<u>IgG</u>			<u>Líquido 4º</u>			<u>S.D.</u>	<u>S.E.M.</u>
		<u>X</u>	<u>X̄</u>	<u>XX</u>	<u>SAQ</u>	<u>s²</u>			
M.Linfocit	13	105,3	8,10	1026,09	173,16	14,43	3,7986	1,0536	
M.Supurada	26	446,0	17,15	11802,00	4151,3846	166,0554	12,8862	2,5272	
M.Tubercul.	8	143,00	17,87	2783,00	226,8750	32,4107	5,6830	2,0128	

47 694,30 15611,09 4551,4196

<u>Origen</u>	<u>G.L.</u>	<u>SAQ</u>	<u>MAQ</u>	<u>F</u>
Entre procesos	2	803,2344	401,6172	3,883 p < 0,05
Biológica	44	4551,4196	103,4414	

Total 46 5354,6540

Estudio de IgA.

1- El análisis estadístico efectuado nos muestra una diferencia altamente significativa , $p \leq 0,001$,entre los procesos estudiados.La tasa de IgA es considerablemente más alta para las meningitis supuradas y meningitis tuberculosas que para las meningitis linfocitarias.Los valores medios totales,considerando todos los líquidos,son respectivamente:

m. tuberculosa.....	16,03 mg / 100 ml.
m. supurada	10,67 "
m.linfocitaria.....	1,86 "

Estas diferencias se mantienen en los diversos líquidos extraídos con alta significación estadística.

2-Existe una diferencia altamente significativa , $p \leq 0,001$, entre las diversas extracciones de líquidos con independencia del proceso patológico.Los niveles van descendiendo de 13,57 mg / 100 ml de promedio del total en el primer líquido a 7,73 en el segundo, 4,97 en el tercero y 7,56 en el cuarto líquido.

En las páginas siguientes se detallan los estudios estadísticos que nos permiten las conclusiones precedentes.

Comparación de regresiones de inmunoglobulinas en función del proceso patológico y de extracción del LCR.

<u>IgA</u>					
<u>Proceso</u>	<u>Líquido 1º</u>	<u>Líquido 2º</u>	<u>Líquido 3º</u>	<u>Líquido 4º</u>	
	(67)	(43)	(47)	(47)	
	X	X	X	X	
M.Linfocit. (57)	22,00	25,90	33,5	24,5	105,9 0
M.Supurada. (118)	689,10	221,50	134,0	215,0	1259,6
M.Tubercul. (29)	198,00	85,00	66,0	116,0	465,0
<hr/>					
	909,10	332,40	233,50	355,50	1830,5
X Total	13,57	7,73	4,97	7,56	

<u>Origen</u>	<u>G. L.</u>	<u>SAQ</u>	<u>MAQ</u>	<u>F</u>	
Entre procesos	2	4673,3336	2336,6668	45,949	p < 0,00 I
Entre líquidos	3	2328,6362	776,2121	15,264	p < 0,00I
Interacción Biológica	6	261,9455	43,6576	0,858	No signif.
	192	9763,7864	508531		
<hr/>					
Total	203	17027,7017			

Análisis de Varianza de inmunoglobulinas en función del proceso patológico y de extracción del LCR.

<u>Procesos</u>	<u>N</u>	<u>IgA</u>		<u>Líquido Iº</u>		<u>s</u> ²	<u>S.D.</u>	<u>S.E.M.</u>
		<u>X</u>	<u>X̄</u>	<u>XX</u>	<u>SAQ</u>			
Meningismos	28	43,0	1,53	509,00	442,9643	16,4061	4,0504	0,7655
M.Linfocit.	15	22,0	1,47	250,00	217,7333	15,5524	3,9436	1,0183
M.Supurada	41	689,10	16,81	15913,89	4331,9678	108,2992	10,4066	1,6252
M.Tubercul.	11	198,00	18,00	3842,00	278,00	27,80	5,2725	1,5897

95	952,10	20514,89	5270,6654
67	909,10	20005,89	4827,7011

<u>Origen</u>	<u>G.L</u>	<u>SAQ</u>	<u>MAQ</u>	<u>F</u>
Entre procesos	3	5702,1782	1900,7261	32,8167
Biológica	91	5270,6654	57,9194	p < 0,001
Total	94	10972,8436		

Análisis de Varianza de inmunoglobulinas en función del proceso patológico y de extracción del LCR.

<u>Procesos</u>	<u>N</u>	<u>X</u>	<u>IgA</u>		<u>Líquido 2º</u>		<u>S.D.</u>	<u>S.E.M</u>
			<u>X̄</u>	<u>XX</u>	<u>SAQ</u>	<u>S²</u>		
M.Linfocit.	11	25,90	2,35	368,21	307,2273	30,7221	5,5428	1,6712
M.Supurada	27	221,50	8,20	3277,25	1460,1296	56,1588	7,4939	1,4422
M.Tubercul.	5	85,00	17,00	1569,00	124,00	31,00	5,5677	2,49

43 332,40 5214,46 1891,3569

<u>Origen</u>	<u>G.L.</u>	<u>SAQ</u>	<u>MAQ</u>	<u>F</u>
Entre procesos	2	753,5738	376,7869	7,969 p < 0,01
Biológica	40	1891,3569	47,2839	

Total 42 2644,9307

Análisis de Varianza de inmunoglobulinas en función del proceso patológico y de extracción del LCR.

<u>Procesos</u>	<u>N</u>	<u>X</u>	<u>IgA</u>	<u>Líquido 3º</u>	<u>SAQ</u>	<u>s²</u>	<u>S.D.</u>	<u>S.E.M.</u>
			<u>X̄</u>	<u>XX</u>				
M.Linfocit.	18	33,50	1,86	282,25	219,9028	12,9355	3,5965	0,8477
M.Supurada	24	134,00	5,58	1688,00	939,8333	40,8623	6,3923	1,3048
M.Tubercul	5	66,00	13,20	882,00	10,80	2,70	1,6431	0,7348

47 233,50 2852,25 1170,5361

<u>Origen</u>	<u>G.L.</u>	<u>SAQ</u>	<u>MAQ</u>	<u>F</u>
Entre procesos	2	521,6660	260,8330	9,805 p < 0,001
Biológica	44	1170,5361	26,6031	
Total	46	1692,2021		

Análisis de Varianza de inmunoglobulinas en función del proceso patológico y de extracción del LCR

<u>Procesos</u>	<u>N</u>	<u>X</u>	<u>IgA</u>	<u>Líquido 4º</u>	<u>SAQ</u>	<u>s²</u>	<u>S.D.</u>	<u>S.E.M.</u>
			<u>X̄</u>	<u>XX</u>				
M.Linfocit.	13	24,50	1,88	201,25	155,0769	12,9231	3,5948	0,9970
M.Supurada	26	215,00	8,27	3185,00	1407,1154	56,2846	7,5023	1,4713
M.Tubercul.	8	116,00	14,50	1994,00	312,00	44,5714	6,6761	2,3604

47 355,50 5380,25 1874,1923

<u>Origen</u>	<u>G.L.</u>	<u>SAQ</u>	<u>MAQ</u>	<u>F</u>
Entre procesos	2	817,1162	408,5581	9,5916 p < 0,001
Biológica	44	1874,1923	42,5953	
Total	46	2691,3085		

Estudio de IgM.

I- El análisis estadístico efectuado demuestra que existe una diferencia altamente significativa, $p \leq 0,001$, entre los tres procesos meníngeos patológicos en el sentido de que la tasa liquoral de IgM es considerablemente más alta en las meningitis tuberculosas y meningitis supuradas en oposición a las meningitis linfocitarias. Los valores medios totales, considerando todos los líquidos, son respectivamente:

m. tuberculosa	11,5 mg / 100 ml.
m. supurada	7,34 "
m. linfocitaria	,.....	1,21 "

2- Se comprueba también una diferencia altamente significativa entre las diversas extracciones de los líquidos con independencia del proceso patológico. Los niveles liquorales van descendiendo desde 9,52 mg/ 100 ml de valor promedio en el primer líquido a 6,15 en el segundo, 4 en el tercero y 3,82 mg/100 ml en el cuarto.

Al igual que para IgG e IgA en las páginas siguientes se detallan los estudios parciales que nos conducen a las aseveraciones precedentes.

Comparación de regresiones de inmunoglobulinas en función del proceso patológico y de extracción del LCR.

	<u>IgM</u>					
	<u>Líquido 1º</u>	<u>Líquido 2º</u>	<u>Líquido 3º</u>	<u>Líquido 4º</u>		
<u>Procesos</u>	67 X	43 X	47 X	47 X		
M.Linfocit. (57)	18,0	17,0	23,0	11,0	69,0	1,21
M.Supurada. (118)	496,3	174,0	112,0	85,0	867,3	7,34
M.Tubercul. (29)	124,0	74,0	53,0	84,0	335,0	11,5
<hr/>						
	638,3	265,0	188,0	180	1271,3	
\bar{X} Total	9,52	6,15	4	3,82		

<u>Origen</u>	<u>G.L.</u>	<u>SAQ</u>	<u>MAQ</u>	<u>F</u>	
Entre procesos	2	2405,4418	1202,7209	19,568	p < 0,001
Entre líquidos	3	1232,9325	410,9775	6,686	p < 0,001
Interacción	6	391,9817	65,3303	1,063	No significat.
Biológica	192	11800,9669	61,4634		
<hr/>					
Total	203	15831,3229			

Análisis de Varianza de inmunoglobulinas en función del proceso patológico y de extracción del LCR.

<u>Procesos</u>	<u>N</u>	<u>IgM</u>		<u>Líquido I°</u>				
		<u>X</u>	<u>X̄</u>	<u>XX</u>	<u>SAQ</u>	<u>s²</u>	<u>S.D</u>	<u>S.E.M.</u>
Meningismos	28	18,0	0,64	324,00	312,4286	11,5714	3,4016	0,6428
M. Linfocit	15	18,00	1,20	324,00	302,40	21,60	4,6475	1,20
M. Supurada	41	496,30	12,10	9476,89	3469,2390	86,7310	9,3129	1,4544
M. Tubercul	11	124,00	11,27	2602,00	1204,1818	120,4182	10,9735	3,3087

95 656,30 12726,89 5288,2494

67 638,30 12402,89 4975,8208

<u>Origen</u>	<u>G.L.</u>	<u>SAQ</u>	<u>MAQ</u>	<u>F</u>
Entre procesos	3	2904,6439	968,2146	16,661 p < 0,001
Biológica	91	5288,2494	58,1126	

Total 94 8192,8933

Análisis de Varianza de inmunoglobulinas en función del proceso patológico y de extracción del LCR.

<u>Procesos</u>	<u>N</u>	<u>IgM</u>			<u>Líquido 2º</u>			<u>S.D.</u>	<u>S.E.M.</u>
		<u>X</u>	<u>Σ</u>	<u>XX</u>	<u>SAQ</u>	<u>S²</u>			
M.Linfocit.	11	17,00	1,54	289,0	262,7273	26,2727	5,1256	1,5454	
M.Supurada	27	174,00	6,44	3412,0	2290,6677	88,1026	9,3862	1,8064	
M.Tubercul	5	74,00	14,80	1532,0	436,80	109,20	10,4498	4,6734	

43 265,00 5233,00 2990,1940

<u>Origen</u>	<u>G.L.</u>	<u>SAQ</u>	<u>MAQ</u>	<u>F</u>
Entre procesos	2	609,6665	304,8333	5,078 p < 0,02
Biológica	40	2990,1940	74,7549	

Total 42 3599,8605

Análisis de Varianza de inmunoglobulinas en función del proceso patológico y de extracción del LCR.

<u>Procesos</u>	<u>N</u>	<u>IgM</u>			<u>Líquido 3º</u>			<u>S.D.</u>	<u>S.E.M.</u>
		<u>X</u>	<u>\bar{X}</u>	<u>XX</u>	<u>SAQ</u>	<u>s²</u>			
M.Linfocit.	18	23,0	1,28	269,0	239,6111	14,0948	3,7543	0,8849	
M.Supurada	24	112,0	4,67	2230,0	1707,3333	74,2319	8,6157	1,7587	
M.Tubercul	5	53,0	10,60	871,0	309,20	77,30	8,7920	3,9320	

47 188,0 3370,0 2256,1444

<u>Origen</u>	<u>G.L.</u>	<u>SAQ</u>	<u>MAQ</u>	<u>F</u>
Entre procesos	2	361,8556	180,9278	3,528 p < 0,05
Biológica	44	2256,1444	51,2760	
Total	46	2618,0		

Análisis de Varianza de inmunoglobulinas en función del proceso patológico y de extracción del LCR.

<u>Proceso</u>	<u>N</u>	<u>X</u>	<u>IgM</u>		<u>Líquido 4º</u>		<u>S.D.</u>	<u>S.E.M.</u>
			<u>X̄</u>	<u>XX</u>	<u>SAQ</u>	<u>s²</u>		
M.Linfocit	13	11,0	0,85	85,0	75,6923	6,3077	2,5115	0,6966
M.Supurada	26	85,0	3,27	1453,0	1175,1154	47,0046	6,8559	1,3446
M.Tubercul	8	84,0	10,50	1210,0	328,0	46,8571	6,8452	2,4202

47 180,0 2748,8077

<u>Origen</u>	<u>G.L.</u>	<u>SAQ</u>	<u>MAQ</u>	<u>F</u>
Entre procesos	2	479,8306	239,9153	6,686 p < 0,01
Biológica	44	1578,8077	35,8820	
Total	46	2058,6383		

DISCUSSION

Son relativamente escasos los trabajos que aparecen en la literatura dedicados al estudio de las inmunoglobulinas en las meningitis.

D.Wiedermann, D. Wiedermannová, K.Cidl y M. Macků - 108 - efectúan por inmunodifusión un estudio en niños hospitalizados con síndrome meníngeo que abarca:

- 25 síndromes meníngeos
- 26 meningitis asépticas
- 31 meningoencefalitis por parotiditis
- 13 meningitis bacterianas

Obtienen los siguientes valores, en única determinación y expresados en mg./ 100 ml :

	<u>S. meníngeo</u>	<u>Men. aséptica</u>	<u>M. paperas</u>	<u>M. bacteriana</u>
IgG	0,68 0,10	2,98 0,43	3,00 0,32	9,39 1,77
IgA	0,11 0,04	0,38 0,08	0,34 0,05	1,10 0,17
IgM	0,00	0,17 0,08	0,25 0,09	1,92 0,46

J.Kaldor y A.A. Ferris - 44 - por inmunodifusión radial en gel de agar examinan 162 muestras de LCR que abarcan 36 LCR de pacientes normales y 126 de pacientes con síndrome meníngeo. Estos 126 síndromes meníngeos se desglosaban en:

- Meningitis por enterovirus..... 21 casos
- Meningitis por parotiditis..... 26 "
- Meningitis bacteriana 25 "
- Meningitis de et.no conocida 54 "

Los microorganismos hallados en 19 de los 25 casos de meningitis bacteriana fueron:

Neisseria meningitidis	...	8
Strep. pneumoniae	...	6
Haemophilus influenzae	...	4
Listeria monocitogenes	...	1

Se obtienen los siguientes resultados:

Niveles de proteínas e inmunoglobulinas en 162 muestras de LCR.

<u>Muestra</u>	Niveles detectables de inmunoglobulina (mg/ 100 ml)			
	<u>Nivel total de</u> <u>proteína.</u> mg / 100 ml.	<u>IgG</u> (0,8 mg. o más)	<u>IgA</u> (0,2 mg. o más)	<u>IgM</u> (0,8 mg. o más)
" Normales" (36 pacientes)	15 a 60 (35) ^I	0,8-3,5 (22/36) ²	(0/36) ²	(0/36) ²
M. enterovirus (21 pacientes)	30 a 105 (55)	1,0-8,0 (21/21)	0,2-1 (12/21)	(0/21)
M.sin identificar (45 pacientes)	30 a 200 (59)	1 - 25 (54/54)	0,3-2 (35/54)	0,7-2,5 (3/54)
M.de paperas (26 pacientes)	25 a 130 (54)	2 - 17 (26/26)	0,15-2,4 (20/26)	0,9-3,8 (5/26)
M.bacteriana (25 pacientes)	85-920 (245)	4- 120 (25/25)	0,5-40 (24/25)	0,5-16 (22/25)

I- Los datos entre paréntesis en la columna de proteínas expresan prome-

-dios geométricos.

2-En todas las fracciones indicadas,el numerador se refiere al número de muestras que contienen inmunoglobulinas;el denominador al número total de muestras examinadas.

Con los datos que anteceden se llega a las siguientes conclusiones:

I- Las inmunoglobulinas se detectan más frecuentemente y en concentración más elevada en muestras de LCR procedentes de los 126 pacientes con meningitis que en las muestras consideradas normales.

2-Existían importantes diferencias en el contenido de inmunoglobulinas en los cuatro grupos de meningitis que se estudiaron,a saber,de enterovirus,paperas,bacterianas, y un grupo para el que no se había establecido la etiología.Y así mientras 5 de 26 muestras de LCR en pacientes con meningitis urliana tenían niveles de IgG de 10 mg. o más,las meningitis bacterianas presentaban este valor en 18 de 25 casos.

IgA no hallada en los controles se hacía presente en todos los grupos con diferencias notables en todos ellos.

No se detecta IgM en controles y meningitis por enterovirus pero estaba presente en casi todos los líquidos de meningitis bacteriana, en 5 de 26 de meningitis urliana y en tres muestras de meningitis sin clasificación; los niveles más elevados de IgM se hallaban en meningitis bacteriana.

En la tabla se aprecia una clara graduación en los niveles de inmunoglobulinas en estos grupos de meningitis con niveles más altos en meningitis bacteriana y los más bajos en meningitis por enterovirus.

El grupo de meningitis sin identificación se encuentra en medio entre me-

-ningitis de enterovirus y meningitis de paperas. Parece probable que la meningitis en este grupo sea predominantemente de origen viral pero pueden estar incluidos algunos casos de meningitis bacteriana oculta.

3-Estas diferencias entre los grupos de meningitis están seleccionadas con la reacción polimorfonuclear y con los niveles totales de proteínas,
4-En las meningitis víricas, los niveles de IgG e IgA son mucho más elevados en muestras tardías que en muestras tempranas de LCR (en los cuatro primeros días).

Al considerar conjuntamente los tres primeros grupos de meningitis (enterovirus, sin identificar y de paperas) como un total de " meningitis vírica" se encontró que la proporción de muestras con un contenido de IgG de 5 mg. por 100 ml. o más elevada, era mayor en las muestras tardías (25 de 41) que en las iniciales (15 de 60). De modo similar 30 de 60 muestras iniciales mostraban IgA en comparación a 37 de 41 en muestras tardías.

En el grupo de meningitis sin identificar y en meningitis por parotiditis más muestras tardías que iniciales mostraban IgM sin significado estadístico.

5-No se han podido comprobar diferencias en el nivel de inmunoglobulinas entre muestras iniciales y tardías en el LCR, en los casos de meningitis bacterianas.

Richard D.O' Toole, G.F. Thornton, Mrinas K. Mukherjee y Kripa Nath Neogy - 73 - estudian niveles de inmunoglobulinas en pacientes con meningitis meningocócica, neumocócica y tuberculosa, con 14, 31 y 11 casos respec-

-tivamente. Estos pacientes comprendían la parte más importante de casos bajo estudio en Calcuta para comprobar el efecto de los corticoides administrados además de la terapéutica antimicrobiana. Se cuantificaron las inmunoglobulinas por medio de inmunodifusión radial. La determinación y presencia de IgG fué constante en todas las muestras. Sólo 2 de 48 no tenían IgA. El valor promedio de IgG era más elevado para meningitis neumocócica que para meningocócica o tuberculosa.

Las concentraciones de IgG en el LCR no diferían de modo significativo entre las tres categorías etiológicas. IgM no se detectó en el LCR de 10 muestras de las 29 examinadas.

IgG e IgA están relacionadas con las concentraciones totales de proteínas en el LCR; sin embargo no había relación entre los niveles de IgM y las concentraciones totales de proteínas en el LCR de las meningitis neumocócicas.

Se estudiaron pocas muestras de LCR para detectar IgA en el LCR de las meningitis tuberculosas.

En la lámina 33 de la siguiente página se ofrecen los resultados obtenidos de la concentración de inmunoglobulinas en la meningitis.

Hillas Smith, Barbara Bannister y M.J. O'Shea - 97 - realizan un estudio con 88 pacientes, 20 de los cuales se hallaban afectados de meningismo, 24 pacientes con meningitis purulenta (N.Meningitidis 14; Str. pneumoniae, 4; Str. pyogenes, 1; L.monocitogenes, 1; H.influenzae, 1; 3 sin identificar), 35 meningitis asépticas (presumibles virales) y 6 meningitis tuberculosas

LAMINA 33

Concentración de inmunoglobulinas en LCR, en meningitis (I)

	<u>Diplococcus</u> <u>pneumoniae</u>	<u>Neisseria</u> <u>meningitidis</u>	<u>Mycobacterium</u> <u>tuberculosis</u>
IgG			
Nº estudiado	29	14	11
No detectado	1	1	0
<10 mg/100ml. ^I	2	0	4
>10 mg/100 ml.	27	14	7
Promedio ± SD ²	98,8 ± 7,2	50,6 ± 32,4	39,4 ± 27,6
IgA			
Nº estudiado	29	14	5
No detectado	1	1	0
<4 mg/ 100 ml. ^I	4	4	1
>4 mg/ 100 ml.	24	9	4
Promedio ± SD ²	11,3 ± 11,5	6,8 ± 2,6	8,4 ± 6,2
IgM			
Nº estudiado	20	0	0
No detectado	7		
<3 mg/ 100 ml. ^I	1		
>3 mg/ 100 ml.	12		
Promedio ± SD ²	9,3 ± 5,4		

I-Visible anillo de precipitina, pero valores derivados del diagrama standard donde no son fiables por debajo de esta concentración.

2-Concentración promedio de muestras cuantificadas.

N- Tomado de Richard D. O' Toole y col.

con cultivos positivos de *Mycobacterium tuberculosis*.

Usan como técnica la inmunodifusión radial de Mancini. Los valores obtenidos se resumen en la tabla original de los autores:

<u>Grupo</u>	<u>Nº Exami</u> <u>nados</u>	<u>Inmunoglobulinas en LCR</u> =====		
		<u>Inmunoglobulinas (mg/ 100 ml.)</u>		
		<u>IgG</u>	<u>IgA</u>	<u>IgM</u>
Normal	20	3,1 ± 1,2	0,43 ± 0,55	0
Meningitis vídrica precoz	35	3,8 ± 2,2	1,00 ± 0,40	0,5 ± 0,58
Meningitis vídrica tardía	5	11,7 ± 6,7	1,20 ± 0,90	1,6 ± 1,30
Meningitis purulenta	24	9,9 ± 8,2	4,10 ± 5,50	4,3 ± 5,86
Meningitis tuberculosa	6	23,6 ± 14,2	3,80 ± 0,40	1,6 ± 1,50

Las muestras iniciales procedentes de pacientes con meningitis purulenta muestran un gran aumento de IgM (media 4,3 ± 5,86) mientras que en las meningitis víricas la media es de 0,5 ± 0,58 mg / 100 ml. que se elevaba hasta 1,6 ± 1,3 en muestras tardías. Según estos datos parece que concentraciones de IgM superiores a 2,3 mg / 100 ml. excluyen la etiología vírica.

IgG alcanza valores altos en pacientes afectados de meningitis tuberculosa o purulenta. En la meningitis vírica, en fase tardía, alcanza valores similares. IgA mostró un nivel alto inicial en las meningitis tuberculosas

que persistió o aumentó a lo largo de un mes. En un paciente fallecido los niveles de IgA disminuyeron progresivamente.

De la revisión de los trabajos hallados en la literatura podemos extraer los siguientes datos:

a- Las inmunoglobulinas se detectan más frecuentemente y a concentraciones más elevadas en las meningitis que en los líquidos considerados normales.

b- Existen importantes diferencias en los niveles de inmunoglobulinas en el LCR según se trate de meningitis bacteriana, meningitis vírica o meningitis tuberculosa. Y pueden existir diferencias según la etiología de las víricas (enterovirus, paperas) y la determinación precoz o tardía y pueden existir diferencias cualitativas según la etiología de las bacterianas (IgG más elevada en las neumocócicas según O' Toole) pero no se han podido comprobar diferencias entre las muestras precoces y tardías en las meningitis purulentas.

c- Los valores más elevados de IgG suelen ser ofrecidos por las meningitis bacterianas; también los de IgA.

d- Las muestras iniciales de meningitis purulenta muestran aumento de IgM (según H. Smith promedio de $4,3 \pm 5,86$) en contraste con las meningitis víricas cuya media es de $0,5 \pm 0,58$. Concentraciones de IgM superiores a 3 - 4 mg / 100 ml. excluirían la etiología vírica.

e- En las meningitis tuberculosas IgA ofrece valor alto que se mantiene durante tiempo (Hillas Smith).

En la lámina 34 de la siguiente página puede visualizar el lector los datos comparativos entre los resultados que ofrecen diferentes autores (Wiedermann, Hillas Smith, Kaldor, etc) y el autor del presente estudio. Todos los trabajos han sido realizados con inmunodifusión radial según descripción de Mancini.

En el estudio de los meningismos es de anotar la concordancia de datos que unos y otros ofrecen. Los valores obtenidos en el presente estudio, en cuanto a IgG, están en concordancia con los niveles que los autores publican. Exactamente ocurre lo mismo en la consideración de IgA e IgM. No obstante, en nuestro trabajo, cuando IgA o IgM se hallan presentes adquieren valores más altos que los publicados.

En nuestro trabajo los datos obtenidos han sido sometidos a estudio estadístico que demuestra la existencia de una correlación de tipo positivo entre los niveles de proteínas del LCR y los niveles de IgG. Dicha correlación no existe para IgA e IgM. Asimismo se demuestra una ausencia altamente significativa estadísticamente, con $p \leq 0,001$, para IgA e IgM. De acuerdo con estos datos consideramos que un LCR normal nos ofrecerá la presencia de IgG con los niveles que se detallan y la ausencia de IgA e IgM. Concepto, que por otra parte, parece ser compartido por los autores estudiosos de este tema.

Examinando los niveles que se obtienen en las diversas determinaciones llama la atención que, efectivamente, las diversas inmunoglobulinas se detectan más frecuentemente y a concentraciones superiores en el LCR de las meningitis que en los líquidos cefalorraquídeos considerados nor-

LAMINA 34

Valores normales de inmunoglobulinas en el LCR (mg/ 100 ml)

	<u>IgG</u>	<u>IgA</u>	<u>IgM</u>
Wiedermann	0,68 ± 0,10	0,11 ± 0,04	0
Kaldor	0,80 ± 3,5	0	0
Hillas Smith	3,10 ± 1,2	0,43 ± 0,55	0
<u>P.Saballs</u>	7,52	0	0

Valores en meningitis supuradas

Wiedermann	9,39 ± 1,77	1,10 ± 0,17	1,92 ± 0,46
Kaldor	4 a 12	0,5 a 40	0,5 a 16
Hillas Smith	9,9 ± 8,2	4,1 ± 5,5	4,3 ± 5,86
O ' Tooles	50,6 ± 32,4	6,8 ± 2,6	--
<u>P.Saballs</u>	26 (12-66)	16 (7-30)	18 (8-29)

Valores en meningitis tuberculosas.

O ' Toole	39,4 ± 27,6	8,4 ± 6,2	--
Hillas Smith	23,6 ± 11,2	3,8 ± 0,4	1,6 ± 0,5
<u>P.Saballs</u>	23,5	19 (11-27)	12

Valores en meningitis linfocitarias.

Wiedermann	2,98 ± 0,43	0,38 ± 0,08	0,17 ± 0,08
Kaldor	1 a 25	0,3 a 2	0,7 a 2,5
Hillas Smith	3,8 2,2	1,0 ± 0,4	0,5 ± 0,58
<u>P.Saballs</u>	13 (6- 35)	11 (85% aus)	18 (85 % aus)

-males. Hallazgo publicado por diversos autores que nosotros confirmamos en el presente trabajo. Basta, para corroborar esta aseveración, consultar los niveles de las diferentes inmunoglobulinas en las distintas entidades patológicas, que se listan en la lámina 34 .

Nuestros datos nos llevan también a la confirmación de la existencia de importantes diferencias en los niveles de inmunoglobulinas en el LCR según se trate de una meningitis bacteriana, vírica o tuberculosa.

No nos ha sido posible observar diferencias entre las muestras tardías o iniciales en las meningitis linfocitarias, en el sentido de que tardíamente se obtendrían valores más elevados de las diferentes inmunoglobulinas. Por el contrario anotamos valores decrecientes en el examen de líquidos sucesivos, con independencia del proceso patológico considerado. Asimismo anotamos ausencias - valores no detectables - cada vez más frecuentes cuanto más tardío es el líquido examinado. Este aspecto concreto del estudio de las inmunoglobulinas ha sido sometido por nosotros a estudio estadístico y se concluye en el mismo de que existe una diferencia altamente significativa estadísticamente, con $p \leq 0,001$, entre las sucesivas extracciones del LCR, independientemente del proceso considerado; los niveles de las distintas inmunoglobulinas van descendiendo en los líquidos sucesivos.

Efectivamente: apreciamos alguna diferencia cualitativa en la respuesta inmunológica según la etiología bacteriana. O ' Toole habla de IgG más elevada en las meningitis neumocócicas. Nosotros hallamos niveles altos en todas las meningitis supuradas. Respecto a la meningitis neumocócica

la diferencia la establecemos , sobre todo , en cuanto a la constancia de presencia de IgA e IgM , que son más lábiles en otras etiologías. Pensamos que las meningitis neumocócicas se conducen con mayor regularidad de respuesta.

Los autores no han podido estudiar las posibles diferencias entre las muestras precoces y tardías en las meningitis purulentas. Parte de nuestro trabajo se orienta en este sentido. Anotamos como IgG desciende paulatinamente en las sucesivas extracciones; la conducta de IgA sigue idéntico camino, aumentando el número de valores no detectables - alrededor de un 50 % - a la semana de iniciado el proceso en contra de sólo un 7 % en el primer líquido. IgM , con relativas escasas ausencias en el primer líquido, alcanza hasta un 87 % de valores no detectables hacia el décimo día. Llama la atención que en cuanto está presente, lo está con valores bastante elevados.

Los trabajos publicados conceden a las meningitis purulentas los valores más elevados de IgG e IgA. Los niveles determinados por nosotros coinciden con esta aseveración. Concretamente los valores promedios del total de los líquidos son en las m. supuradas de 19,2 mg/100 ml; en las meningitis tuberculosa de 19,2 y en las linfocitarias de 9,93 mg/100 ml. Creemos, por tanto, se debe añadir que también la meningitis tuberculosa ofrece valores elevados y marcadamente constantes a lo largo de semanas. Los datos que poseemos no abonan la idea de que las meningitis linfocitarias ofrecen valores iniciales de IgM más bajos que las meningitis bacterianas. IgM se conduce de modo particular ya que si aparece lo hace con

niveles altos. Respecto a IgM observamos un elevado número de valores no detectables en las meningitis linfocitarias con un 93 % de ausencias en contra de sólo un 30 % en las meningitis bacterianas. Constatación que puede servirnos de ayuda para apoyar una u otra etiología.

El concepto de que una concentración de IgM superior a 4 mg / 100 ml. excluye la etiología vírica no ha podido ser comprobado por nosotros. Coincidimos con Hillas Smith quien asevera que IgA ofrece niveles altos en las meningitis tuberculosas y que se mantiene largo tiempo. Tanto es así que creemos poder asegurar que ante una ausencia de IgA en la determinación de inmunoglobulinas liquorales debemos descartar la etiología tuberculosa, tal es su constancia en esta enfermedad. El estudio estadístico, con $p \leq 0,001$, refuerza nuestra creencia.

Creemos, con O' Toole, que existe correlación entre los valores de proteínas liquorales y las tasas de IgG e IgA en el LCR. Esta creencia se demuestra en el presente trabajo con alto significado estadístico, $p \leq 0,001$, para las meningitis supuradas y meningitis linfocitarias. A proteínas más elevadas se corresponden niveles más elevados de inmunoglobulinas aunque tanto IgA como IgM pueden estar ausentes primariamente. La correlación positiva para IgM sólo se demuestra en los LCR de las meningitis supuradas.

En cuanto a las meningitis tuberculosas, debido probablemente a la casuística reducida, no se halla correlación de tipo positivo entre los parámetros estudiados.

En nuestro estudio se evidencia, asimismo, la influencia en la respuesta

que desempeña la edad del paciente. La influencia de este factor es común a todas las formas etiológicas y se pone de relieve con particular brillantez en las meningitis supuradas en las que la edad media de la vida - de 30 a 60 años - constituye el grupo más regular en su respuesta, el más constante, con valores de IgG más elevados y en el que tanto IgA como IgM son de presencia casi constante en el examen del primer líquido cuando en el grupo que corresponde a jóvenes o bien al que corresponde a la senectud se presentan notables ausencias.

Por otra parte evidenciamos tasas de IgG más elevadas en los LCR correspondientes a las meningitis supuradas y tuberculosas en comparación a las meningitis linfocitarias y meningismos. Hecho que es válido también para IgA e IgM, con cálculo estadístico significativo.

Añadamos, por fin, que diferentes matices de la conducta de IgG, IgA e IgM, detalles más precisos de sus niveles, de sus ausencias, presencia, conducta individualizada de cada una de ellos en los diferentes procesos, se exponen en el capítulo de los resultados y la síntesis de sus características se ofrece en las conclusiones generales. Motivo por el cual, para evitar el ser reiterativos, remitimos al lector a dichos capítulos.

CONCLUSIONES GENERALES.

1- Se someten a estudio 180 síndromes meníngeos que incluyen 28 meningismos, 91 meningitis supuradas, 47 meningitis linfocitarias y 14 meningitis tuberculosas. En todas ellas se procede a la determinación de los niveles de IgG, IgA e IgM mediante la moderna técnica de inmunodifusión radial que alcanza sensibilidad hasta 1 mg / 100 ml y no necesita concentración previa del LCR. Se determinan dichos valores en el primer líquido y en otros varios sucesivos.

2- Los resultados que se indican en estas conclusiones han sido sometidos a estudio estadístico tomándose como nivel crítico de probabilidad de error una $p \leq 0,05$. La expresión " con significado estadístico " o " altamente significativo estadísticamente " , usada en estas conclusiones atiende al nivel crítico de probabilidad reseñado. En general $p \leq 0,001$ como se puede comprobar en el capítulo estadístico.

3- Los niveles de inmunoglobulinas que se consideran normales en el LCR se obtuvieron de 28 enfermos que ingresaron con el diagnóstico de meningitis, pero que la clínica y el examen del liquor demostraron que se trataba de meningismos. Por media aritmética dichos niveles son:

IgG = 7,52 mg/ 100 ml

IgA = 0 (Valor no detectable)

IgM = 0 (")

Estadísticamente se demuestra para IgA e IgM una ausencia altamente significativa en los LCR considerados normales.

4- Los valores de inmunoglobulinas en dos grupos comparativos de enfermos, hombres y mujeres, en las meningitis supuradas, ofrecen valores superponibles por lo que el sexo de los enfermos no se considera para el estudio presente.

5- Estudiadas las diversas etiologías de las meningitis supuradas (meningitis meningocócica, neumocócica, por E. Coli) y las meningitis supuradas sin etiología conocida, se concluye que las respuestas halladas son semejantes, sea cual fuere la etiología bacteriana de las meningitis. Hecho que clínicamente es justificable ya que en el grupo de las meningitis supuradas de etiología no conocida debe incluir gran número de meningitis meningocócicas, por la frecuencia que se dan clínicamente. Los niveles de IgG, IgA e IgM pueden ser más o menos elevados, pero no diferencialmente. Sólo las meningitis neumocócicas deben ser consideradas en un claro apartado, pues su duración y la presencia de IgA e IgM, de lábil presencia en todas las meningitis supuradas, adquieren en las meningitis neumocócicas presencia más constante y más prolongada. Constancia clínica que concuerda con los datos experimentales en cuanto a IgM se refiere ya que comprueban que los neumococos, especialmente antígenos polisacáridos de neumococo, dan con facilidad una gran respuesta en IgM.

6- Las meningitis linfocitarias presentan valores no detectables de IgA e IgM en un 86% y 93% de los casos, respectivamente, en el primer líquido examinado, mientras que estos valores son solamente del 7,5% y 30% en el examen del primer líquido de las meningitis supuradas, con clara sig-

-nificación estadística. Este hecho puede apoyar uno u otro diagnóstico de modo auxiliar.

7-La determinación de inmunoglobulinas en el LCR puede ser de gran ayuda en el diagnóstico diferencial entre una meningitis linfocitaria y una meningitis tuberculosa. Los valores medios que ofrecen una y otra son los siguientes:

M.Linfocitaria : IgG..13; IgA..II (85% ausen,); IgM..18 (93% aus.)

M.Tuberculosa : IgG..22; IgA..18 (0 % ausen.); IgM..21 (45% aus.)

En ellos se observa un nivel casi doble en las meningitis tuberculosas de IgG y sobre todo IgA sin un solo valor 0 - no detectable - en la meningitis tuberculosa y un 85 % de ausencias en la meningitis linfocitaria. IgM se halla ausente en un 93 % de los casos en la meningitis linfocitaria y sólo en un 45 % en las meningitis tuberculosas. Todo ello con alta significación estadística.

Si la clínica coincide y de acuerdo con los datos que disponemos creemos poder afirmar que un valor ausente- no detectable - de IgA descarta la etiología tuberculosa en un síndrome meníngeo con celularidad linfocitaria.

8- La edad del paciente influye en la respuesta inmunológica en las meningitis. Así en las meningitis supuradas observamos que la edad media de la vida (30 - 60 años) es el grupo más regular en sus respuestas, más constante, el que presenta valores medios de IgG más altos y sobre todo el hecho de que tanto IgA como IgM son prácticamente constantes en

el primer líquido cuando los demás grupos presentan notables ausencias. También en las meningitis linfocitarias el grupo de edad media es el más regular de respuesta. Si se positiviza IgA e IgM lo hacen en este grupo y están ausentes primariamente en niños y jóvenes.

En la meningitis tuberculosa la respuesta inmunológica es semejante en el grupo joven y adulto para IgG e IgA, presente, constante, siempre. Los valores no detectables de IgM se dan en el grupo joven, no en el de edad media.

También, pues, el grupo de edad media es el que da respuesta más regular.

9- Para las meningitis supuradas y las meningitis linfocitarias existe una correlación positiva, de alto significado estadístico, entre los valores de proteínas hallados en el LCR y los niveles de inmunoglobulinas en el líquido cefalorraquídeo de las meningitis. A proteínas más elevadas corresponden más elevados de inmunoglobulinas aunque tanto IgA como IgM pueden estar ausentes primariamente, sea cual fuere el valor de las proteínas liquorales. Estos valores no detectables, ausencias, se dan en número menor cuanto más elevadas son las proteínas liquorales. Hay que anotar, no obstante, que con cierta frecuencia valores bajos de proteínas en el LCR se acompañan de niveles elevados de inmunoglobulinas. Esta anotación parece apoyar, en principio, la hipótesis de producción local, en el SNC, de inmunoglobulinas.

En las meningitis tuberculosas no existe dicha correlación para ninguna de las tres aunque para IgG e IgA se adivina una tendencia a una débil

asociación de tipo positivo entre estos dos parámetros que quizás con un aumento importante de la casuística pudiera llegar a convertirse en significativa desde el punto de vista estadístico. Esta tendencia no se observa para IgM.

IO- Para IgG se demuestra que considerados los diversos síndromes meníngeos no existe una asociación significativa diferencial entre ellos, sea cual fuere el periodo de extracción. Es una inmunoglobulina de presencia constante en el LCR. En el examen del primer líquido ofrece valores de 26 mg / 100 ml. en las meningitis supuradas, de 22 en las meningitis tuberculosas y de 13 en las meningitis linfocitarias.

Existe una diferencia muy significativa entre los procesos estudiados: los niveles de IgG son considerablemente más altos en las meningitis supuradas y tuberculosas que en las meningitis linfocitarias y meningismos. Los valores medios totales considerados todos los líquidos son:

m. supuradas	...	19,2 mg / 100 ml.
m. tuberculosas...		19,2 "
m. linfocitarias..		9,93 "
meningismos	...	7,52 "

II- Para IgG se demuestra una correlación de tipo positivo entre las proteínas del LCR y los niveles que alcanza en el mismo. Se evidencia esta correlación tanto para los meningismos como para las meningitis supuradas y linfocitarias. No se evidencia para las meningitis tuberculosas

aunque parece iniciarse una débil asociación de tipo positivo.

I2- Para IgG, en cualquiera de los procesos meníngeos estudiados, los valores medios más altos aparecen en el examen del primer líquido descendiendo en posteriores exámenes del LCR con diferencias altamente significativas. Los niveles descienden en pocos días en las meningitis supuradas y linfocitarias. En semanas en las meningitis tuberculosas.

I3. La conducta de IgA difiere según se trate de una meningitis supurada, linfocitaria o tuberculosa. En las dos primeras se manifiesta con carácter inconstante y es constante, a lo largo de meses, en la meningitis tuberculosa.

Los niveles más altos (18 mg / 100 ml) los ofrecen las meningitis supuradas y las tuberculosas.

Tiende a valores no detectables en la meningitis linfocitaria, rápidamente. No así en los otros tipos de meningitis.

I4- Los valores no detectables de IgA (ausencias) varían según el tipo de meningitis.

Las meningitis supuradas presentan valores no detectables de IgA solamente en un 7,5 % en el primer líquido, con presencia altamente significativa. Ausencias del 48,54 y 43 % en los líquidos segundo, tercero y cuarto respectivamente.

Las meningitis linfocitarias presentan valores no detectables de IgA en

el 86 % de los líquidos examinados en el día primero; 82, 77 , y 75 % en los líquidos segundo,tercero y cuarto,respectivamente, con ausencia de marcado significado.

Las meningitis tuberculosas ofrecen valores presentes,sin ausencias,en todos los líquidos examinados en el curso de la enfermedad.Presencia de muy elevado valor estadístico.

I5- Existe una correlación de tipo positivo,muy significativa, entre la tasa de proteínas liquorales y presencia de IgA en el LCR,en las meningitis supuradas y linfocitarias. Dicha correlación sólo se insinúa en el caso de las meningitis tuberculosas.

I6-Existen diferencias muy significativas entre los procesos estudiados. La tasa de IgA es considerablemente más alta en las meningitis tuberculosas y supuradas que en las linfocitarias.Los valores medios considerados todos los líquidos son:

m.tuberculosas	...	16,03 mg / 100 ml.
m.supuradas	...	10,67 "
m.linfocitarias	...	1,86 "

Los niveles más elevados corresponden al examen del primer líquido,con independencia del proceso estudiado,y descienden en los exámenes sucesivos,con marcada significación.Los más elevados y constantes se dan en la meningitis tuberculosa.

IgA

I7- IgM es una inmunoglobulina de presencia inconstante e irregular. El examen del primer líquido ofrece niveles de I8 , I8 y 2I mg /100 ml, según se trate de una meningitis supurada, linfocitaria o tuberculosa. Presenta solamente un 30 % de valores no detectables en el primer líquido de las meningitis supuradas, con presencia muy significativa. Dichos valores se elevan a un 45 % en las meningitis tuberculosas y a un 93 % en las meningitis linfocitarias, con muy elevada significación. En los líquidos sucesivos hallamos un 90 % de ausencias en las meningitis linfocitarias, un 70-80 % en las meningitis supuradas y solamente un 20 % en las meningitis tuberculosas, con presencia muy significativa.

I8- Existe una diferencia muy significativa entre los tres procesos estudiados. La tasa de IgM es más elevada en las meningitis tuberculosas y supuradas que en las meningitis linfocitarias. Los valores medios considerados todos los líquidos son:

m. tuberculosa	...	II,5 mg/ 100 ml.
m. supurada	...	7,34 "
m. linfocitaria	...	I,2I "

I9- Para IgM se demuestra una correlación positiva entre la tasa de proteínas en el LCR y los niveles alcanzados en las meningitis supuradas. Dicha correlación no parece existir en el caso de las meningitis linfocitarias y tuberculosas.

20- Con clara significación, los niveles de IgM descienden en líquidos sucesivos. Pero más que una reducción progresiva se observa en las extracciones posteriores ausencias, que en el caso de las meningitis tuberculosas pueden tardar meses en objetivarse aunque cuando el LCR se normaliza es la primera inmunoglobulina ausente.

En las meningitis tuberculosas, con un 45 % de ausencias primarias, se observa el hecho, no visualizado en las otras variantes etiológicas, de aparición de IgM detectable después de un primer examen con ausencia.

21- Los datos expuestos: niveles de inmunoglobulinas IgG, IgA e IgM, ausencias primarias y tardías, presencias, constancia de respuesta, etc. pueden ser útiles, como auxiliar diagnóstico, datos orientativos, en el diagnóstico diferencial de los diversos grupos de meningitis. En especial para el diagnóstico diferencial de los síndromes meníngeos con celularidad linfocitaria y exámenes rutinarios dudosos.

BIBLIOGRAFIA

- I - BALTACH, A.L. ; FULLER, T. ; OSBORNE, W.
Immunologic studies of cerebrospinal fluid proteins
in experimental aseptic meningitis in dogs
J. Lab. & Clin. Med., V.73, Pg.883-890, (1969)

- 2 - BELLANTI, JOSEPH A.
"Inmunologia" Iª edición. Ed. Interamericana
Pg.94-III, (1972)

- 3 - BERNER, J.J. ; CIEMINS, V.A. ; SCHROEDER, E.F.
Radial immunodiffusion of spinal fluid: diagnostic value
in multiple sclerosis
A.J.C.P.; V.58, Pg.I45-I52, (1972)

- 4 - BURTIN, P. ; POCIDALO, J.J.
Etude quantitative des gamma-globulines dans le liquide
cephalo-rachidien. Par une metode immuno-chimique
La Presse Medicale, N° 51, Pg.I072-I074, (1954)

- 5 - CANKOV, I. ; IVANCEV, V.
Observations on the modifications of globulins of the
cerebrospinal fluid in some neuroinfections
Folia medica, V.I2, Pg.302-308, (1970)

- 6 - CASTAIGNE, P. ; L'HERMITTE, F. ; SCHULLER, E. ;
ROUQUES, C. ; LORIDAN, M. ; DELOCHE, G. ; DUMAS, Y. ;
DELASNERIE, N.
Etude electrophoretique des proteines du liquide
cephalo-rachidien au cours de la sclerose en plaques
Recherche de correlations cliniques, biologiques, et
therapeutiques.
Revue Neur., V.124, Pg.97-105, (1971)
- 7 - CASTAIGNE, P. ; CAMBIER, J. ; SCHULLER, E.
Dosage des proteines totales et de certaines globuli
nes du liquide cephalo-rachidien. Application de l'ana
lyse automatique aux techniques de fractionnement chimi
que. I. Dosage des proteines totales du liquide cephalo-
rachidien.
Rev. Franç. Etudes Clin. et Biol., V.10, Pg.529-533, (1965)
- 8 - CASTAIGNE, P. ; L'HERMITTE, F. ; SCHULLER, E. ;
DELASNERIE, N. ; DELOCHE, G. ; DUMAS, Y.
Valeur diagnostique de la distribution oligoclonale
des gamma-globulines dans le liquide cephalo-rachidien
Rev. Europ. Etudes. Clin. et Bio., V.17, Pg.324-327, (1972)

9 - CASTAIGNE, P. ; LHERMITTE, F. ; SCHULLER, E. ;

LORIDAN, M.

Etude electrophoretique des proteines du liquide ce
phalo-rachidien au cours de la sclerose en plaques:

I. Recherche de correlations biochimiques, cytologi
ques et cliniques

Rev. Europ. Etudes Clin, et Biol.; V.16, Pg.610-615

(1971)

10 - CASTELLANOS MATEOS, F. ; GUTIERREZ LUENGO, M.

Estudio electroforetico de 600 liquidos cefalorra
quideos patologicos.

Medicina Clinica, V.58, Pg.203-207, (1972)

11 - CASTELLANOS MATEOS, F.

Estudio electroforetico de las proteinas del L.C.R.

Anales de la Universidad Hispalense, V.27

Pg.83-163, (1967).

12 - CLAUSEN, J. ; DENCKER, S.J. ; GILLAND, O. ;

MATZQUE, J. ; SVENNERHOLM, L.

Panel discussion of proposed standardization of ana
lysis of cerebrospinal fluid proteins

Acta Neurol. Scand., V.40, Pg.125-128, (1964)

- I3 - COHEN, S. ; BANNISTER, R.
Immunoglobulin synthesis within central nervous
system in disseminated sclerosis.
The Lancet, V.I, Pg.366-367, (1967)
- I4 - CUMINGS, J.N. ; SHORTMAN, R.C. ; TOOLEY, M.
Polyacrylamide disc electrophoresis of cerebrospinal
fluid and cerebral cyst fluids
Clin. Chim. Acta, V.27, Pg.29-34, (1970)
- I5 - CUTLER, R.W.P. ; DENEL, K. MD. ; BAKLOW, CH.F.
Albumin exchange Between plasma and cerebrospinal fluid
Arch. Neurol., V.I7, Pg.261-270, (1967)
- I6 - CUTLER, R.W.P. ; MERLER, E. ; HAMMERSTAD, J.P.
Production of antibody by the central nervous system
in subacute sclerosing panencephalitis
Neurologic, V.I, Pg.129-132, (Jan. 1968)
- I7 - CHODIRKER, WB. ; TOMASI, T.B. Jr.
Gamma-globulins: Quantitative relationships in human
serum and nonvascular fluids
Science, V.142, Pg.1080-1081, (Nov. 1963)

18 - DELANK, H.W. ; WREDE, M.TH.

Der klinische wert quantitativ-immunochemischer bestim
mungen verschiedener proteine in liquor cerebrospinalis
Klin. Wschr., V.47, Pg.1270-1275, (1969)

19 - DELPECH, B. ; ROUSSEAU, P.Y.

Dosage par immuno-diffusion radiale simple des G globu
lines et de la sidephiline du liquide cephalo-rachidien
normal.

Rev. Franç. Etudes Clin. et Biol., V.I4, Pg.694-700
(1969)

20 - DELPECH, B. ; LICHTBLAU, E.

Etude quantitative des immunoglobulins G et de l'al
bumine du liquide cephalo-rachidien
Clin. Chim. Acta, V.37, Pg.15-23, (1972)

21 - DI CHIRO, GIOVANNI

Movement of the cerebrospinal fluid in human beings
Nature, V.204, Pg.290-293, (Oct. 1964)

22 - DROBNIC ORAZEN, L.

Tratamiento de las meningitis supuradas.
Conferencia magistral en H. Neurologico. No publicada
(Servicio del Dr. Subirana) (1968)

- 23 - DROBNIC ORAZEN, L.
Las meningitis supuradas
Medicine, V.10, Pg.863-878, (1975)
- 24 - EINSTEIN, E. Roboz ; RICHARD, K.A. ; KWA, G.B.
Determination of gamma globulin in the cerebrospinal
fluid by quantitative chromatography
J. Lab. & Clin. Med., V.68, Pg.120-130, (1966)
- 25 - FARRERAS VALENTI, P.
Medicina Interna. Septima edición
V.II, Pg.193-206 y 1096, (1967)
- 26 - FOSSARD, C. ; Dale, G. ; LATNER, A.L.
Separation of the proteins of cerebrospinal fluid
using gel electrofocusing followed by electrophoresis
J. Clin. Path., V.23, Pg.586-589, (1970)
- 27 - FRICK, E.
Immunophoretische untersuchungen am liquor cerebrospinalis
Klin. Wschr., V.I, Pg.645-651, (1959)

28 - FOSTER, J.B. ; HORN, D.B.

Multiple sclerosis and spinal-fluid gamma-globulin

British Medical Journal, Pg.1527-1528, (1962)

29 ± GANROT, K. ; LAURELL, C.B.

Measurement of IgG and albumin content of cerebrospinal fluid, and its interpretation

Clin. Chem., V.20, Pg.571-573, (1974)

30 - GARDNER, W.J. ; COLLIS, J.S. ; LEEIS, L.A.

Cystic brain tumors and the blood-brain barrier

Archives of Neurology, V.8, Pg.291-298, (1963)

31 - GILLAND, O.

Cerebrospinal fluid paper electrophoresis in healthy volunteers

Acta Neurol. Scandinav., V.43, Pg.403-406, (1967)

32 - GILLAND, O.

Lumbar cerebrospinal fluid total protein in healthy subjects

Acta Neurol. Scand., V.43, Pg.526-529, (1967)

- 33 - GOODMAN, M. ; VULPE, M.
A quantitative immunochemical method for determining
serum and cerebrospinal fluid proteins
World Neurology, V.2, Pg.589-601, (1961)
- 34 - GRAS RIERA, J.
Las proteínas plasmáticas. 3ª edición. Ed. Jims. Barcelona
Pg.256-259, (1967)
- 35 - HARTLEY, T.F. ; MERRILL, D.A. ; CLAMAN, H.N.
Quantitation of immunoglobulins in cerebrospinal
fluid
Arch. Neurol., V.5, Pg.472-479, (Nov. 1966)
- 36 - HELLE, I.
Newer diagnostic and therapeutic methods in meningitis
and encephalitis
Acta Neurol. Scand., 51, Pg.305-319, (1972), (Suppl)
- 37 - HIRSCH-MARIE, H.
Mesure directe des immunoglobulines de faible concentra
tion par le methode de laurell
Bull. Soc. CHim. Biol., V.52, Pg.631-637, (1976)

- 38 - HOCHWALD, G.M.; THORBECKE, G.J.
Use of antiserum against cerebrospinal fluid in
demonstration of trace proteins in biological fluids
Proc. Soc. Exp. Biol. V.109, Pg.91-95, (1962)
- 39 - HOBBS, J.R.
Advances in Clinical Chemistry, V.14, Pg.219-317, (1971)
- 40 - HUMPHREY, J.H. ; WHITE, R.G.
Immunologia Medica. 2ª edición. Ed. Toray
Pg.153-194, (1972)
- 41 - IVERS, ROBERT R. ; MCKENZIE, BERNARD F. ; WARREN F.
MCGUKIN and NORMAN P. GOLDSTEIN MD. ; ROCHESTER, MINN
Spinal fluid gamma globulin in multiple sclerosis and
other neurologic diseases
Jama, V.176, Pg.515-519, (1961)
- 42 - JOHANSSON, B.G.
Agarose gel electrophoresis
Scand. J. Clin. Lab. Invest., V.29, Pg.7-19, (1972) suppl.

43 - KABAT, E.A. ; FREEDMAN, D.A. ; DEUEL, R.K. ; BARLOW, C.
A study crystalline albumin, gamma globulin and total
protein in the cerebrospinal fluid of onehundred cases
of multiplesclerosis and in other diseases
Amer. J. Med. Sci., V.219, Pg.55-64, (1950)

44 - KALDOR, J. ; FERRIS, A.A.
Immunoglobulin level in cerebro-spinal fluid in viral
and bacterial meningitis
The Medical Journal of Australia, V.2, Pg.I206-I209
(1969)

45 - KAPLAN, A. ; JOHNSTONE, M.
Concentration of cerebrospinal fluid proteins an their
fractionation by cellulose acetate electrophoresis
Clin. Chem., V.I2, Pg.717-727, (1966)

46 - KOCH, Fr. ; BECKER, W. ; SCWICK, H.G.
Leichte ketten der immunoglobuline in liquor cerebrosp*u*
nalis bei patienten mit panenzephalitis
Deust. Me. Woch., V.8, Pg.391-394, (1970)

- 47 - KOLAR O.J. ; ROSS, A.T. ; HERMAN, J.T.
Serum and cerebrospinal fluid immunoglobulins in multi
ple sclerosis
Neurology, V.60, Pg.1052-1061, (1970)
- 48 - KOLAR, O. ; RUSSELL, D. ; HARTLAGE, P.
IgD and IgA in cerebrospinal fluid
The Lancet, V.I, Pg.622-623, (1970)
- 49 - KOLAR, O.
Problems of the origin of the amodic part of cerebrospi
nal fluid gamma-G-globulins in inflammatory affections of
the central Nervous system
Nature, V.214, Pg.524-525, (1957)
- 50 - LAFFIN, R.J.
A simple immunologic method for the quantitation of
immunoglobulin G in human cerebrospinal fluid
J. Lab. Clin. Med., V.76, Pg/816-823, (1970)

51 - LATERRE, E.C. ; HEREMANS, J.F. ; DEMANET, G.

La pathologie des proteines du liquide cephalo-rachidien. Etude electrophoretique et immunoelectrophoretique (600) observations)

Rêvue Neurologique, V.107, Pg.500-521, (1962)

52 - LATERRE, E.C. ; HEREMANS, J.F.

A note on proteins apparently "specific" for cerebrospinal fluid

Clin. Chim. Acta, V.8, Pg.220-226, (1963)

53 - LATINVILLE, D. ; HENRY, P.

Renseignements fournis par l'etude du liquide cephalo-rachidien

Bordeaux Medical, V.19, Pg.2551-2564, (1972)

54 - LAURELL, C.B.

Composition and variation of the gel electrophoretic fractions of plasma, cerebrospinal fluid and urine

Scand. J. Clin. Lab. Inv., V.29, Pg.71-82, (1972) suppl.124

55 - LINDBAK, H. ; SKANDSEN, S. ; JULSRUD, O.J.

Agarose-electrophoresis of spinal fluid

Acta Neurol Scand., Pg.381-383, (1972), suppl.48

56 - LINK, H.

Immunoglobulin G and low molecular weight proteins in
human cerebrospinal fluid

Acta Neurol. Scand., V.43, Pg.7-130, (1967), S.28

57 - LINK, H.

Isolation and partial characterization of trace proteins
and immunoglobulin G from cerebrospinal fluid

J. Neurol. Neurosurg. Psychiat., V.28, Pg.552-559, (1965)

58 - LINK, H. ; MULLER, R.

Immunoglobulins in multiple sclerosis and infections
of the nervous system

Arch. Neurol., V.25, Pg.326-344, (1971)

59 - LINK, H. ; ZETTERVALL, O. ; BLENOW, G.

Individual cerebrospinal fluid (CSF) proteins in the
evaluation of increased CSF total proteins

Z. Neurol., V.203, Pg.119-132, (1972)

60 - LOWENTHAL, A. ; PETRE-QUADENS, O.

Intérêt de l'electrophorese en agar proteines du
liquide céphalo-rachidien pour l'établissement du

diagnostic différentiel en neurologie

Rev. Franç. Etudes Clin. et Biol., V.8, Pg.255-263

(1963)

61 - LOWRY, O.H. ; ROSEBROUGH, N.J. ; FARR, A.L. ;

RANDALL, R.J.

Proteins measurement with the folin phenol reagent

J. Biol. Chem. V.193, Pg.265-275, (1951)

62 - LYNCH, M.J. ; RAPHAEL, S.S. ; MELLO, L.D. ; SPARE, P.D.

INWOOD, M.JH.

Metodos de laboratorio. 2ª edición

Pg.247-329, (1969)

63 - MARAVI, E. ; ARTIEDA, P. ; LOPEZ -BORRASCA, A. ;

MARTINEZ-LAGE, J.M.

Estudio inmunológico de las proteínas del líquido cefalorraquídeo.

Reunion conjunta de la "Soc. Francesa de Neurologie" y la

"Soc. Española de Neurologia". Barcelona, 21, 22, 23 (1967)

64 - MATTEVN, P. ; KLEIN, F. ; RADEMA, H. ; VAN FURTH, H.

Las gamma-macroglobulines reactionnelles et paraprotei-

niques dans le serum et dans le liquide céphalo-rachi-

dien humain

Annales de l'institut Pasteur, V.II3, Pg.857-866

(1967)

65 - MERLER, E. ; ROSEND, F.S.

The gamma globulins. The structure and synthesis of the
immunoglobulins

The New, Engl. Jour. of Med., V.275, Pg.480-486

(Sep. 1966)

66 - MERLER, E. ; ROSEND, F.S.

The gamma globulins. The structure and synthesis of the
immunoglobulins

The New. Engl. Jour. of Med., V.275, Pg.536-542, (1966)

67 - MERRILL, D. ; HARTLEY, T.F. ; CLAMAN, H.N.

Electroimmunodifusion (EID): A simple, rapid method for
quantitation of immunoglobulins in dilute biologicals
fluids

J. Lab. & Clin. Med., V.69, Pg.151-159, (1967)

68 - MEULEMANS, O.

Determination of total protein in spinal fluid with

sulphosalicylic acid and trichloroacetic acid
Clinica Chimica Acta, V.5, Pg.757-761, (1960)

69 - MONSEU, G. ; CUMINGS, J.N.

Polyacrylamide disc electrophoresis of the proteins
of cerebrospinal fluid and brain

J. Neurol. Neurosurg, Psychiat., V.28, Pg.56-60, (1965)

70 - MULLER, H.E.

Immuno-electrophoretisch nachweisbare liquorproteinveran-
derungen bei bakteriellen meningitiden

Path, Microbiol., V.38, Pg.83-92, (1972)

71 - NELLHAUS, G.

Cerebrospinal fluid immunoglobulin G in childhood

Arch. Neurol., V.24, Pg.441-448, (1971)

72 - NERENBERG, ST.

Diagnostico electroforetico. Ed. Med. Panamericana, (1975)

73 - O'TOOLE, R.D. ; THORNTON, G.F. ; MUKHERJEE, U.K. ;

NATH NEOGY, K.

Cerebrospinal fluid immunoglobulins in bacterial meningitis

Arch. Neurol., V.25, Pg.218-224, (1971)

- 74 - PAPADOPOULOS, E. ; HESS, W.C. ; O'DOHERTY, D. ;
MCLANE, J.E.
A procedure for the determination of cerebrospinal fluid
total protein and gamma globulin in neurologic disorders
Clin. Chem., V.5, Pg.569-574, (1959)
- 75 - PEDRO-PONS, A.
Patología y Clínica Médicas. Tomo VI. Enfermedades infec
ciosas. Pg.218. Salvat, 3ª edición
- 76 - PEDRO-PONS, A.
Patología y Clínica Médicas. Tomo IV. Enfermedades del
sistema nervioso. Pg.227. 3ª edición
- 77 - PRINEAS, J. ; TEASDALE, G. ; MILLER, H.
Spinal-fluid gamma-globulin and multiple sclerosis
British Medical Journal, V.2, Pg.922-924, (1966)
- 78 - RICE, J.D. ; BLEOKNEY, B.
Electroforesis of unconcentrated CSF using cellulose
acetate strips and the dye nigrosin
Clin. Chim. Acta, V.12, Pg.343-348, (1965)

- 79 - RICE, E.W.
Standard Methods of Clinical Chemistry. V.5, Pg.231-236
(1965)
- 80 - RIDDOCH, D. ; THOMPSON, R.A.
Immunoglobulin levels in the cerebrospinal fluid
British Medical Journal, V.I, Pg.396-399, (1970)
- 81 - ROITT, I.M.
Inmunologia esencial. Iª edición. Ed. Jims.
Pg.19-36, (1972)
- 82 - ROSENTHAL, F.D. ; SOOTHILL, J.F.
An Immunochemical study of the proteins in cerebrospinal
fluid
J. Neurol. Neurosurg. Psychiat., V.25, Pg.177-181, (1962)
- 83 - SALVAGGIO, J.E. ; ARQUEMBOURG, P.C. ; SYLVESTER, G.A.
A comparasion of the sensitivity of electroimmunodifu
sion and simple radial diffusion in quantitation of
immunoglobulins in dilute solution
J. Allerg., V.46, Pg.326-335, (1970)

- 84 - SANCHEZ AGREDA, M. ; ARQUILLUE, A. ; CABEZA, A. ; UGUET DE
RESAYRE, J.A. ; OLIVEROS, A. ; GRANES, M^a.P.; MARTINEZ
IBÁÑEZ, F.

Protinograma de L.C.R.. Valoración de nuestros hallazgos
Diag. Biologico, V.24, Pg.69-79, (1975)

- 85 - SANCHO VILLA, I.

"Contribución al estudio de proteínas del L.C.R."

Tesis Doctoral. (1971)

- 86 - SAVORY, J. ; Heintges, M.G. ; KILLINGSWORTH, L.M. ;
PTTER, J.M.

Manual and autimated determination of immunoglobulins in
unconcentrated cerebrospinal fluid

Clin. Chem., V.18, Pg.37-42, (1972)

- 87 - SCHAPIRA, K. ; PARK, D.C.

Gamma globulin studies in multiple sclerosis and their
application to the problen of diagnosis

J. Neurol. Neurosurg, Psychiat, V.24, Pg.121-124, (1961)

- 88 - SCHLESINGER, A.M.

Diagnostic de la meningitæ tuberculeuse

La Nouv, Pres. Medic., V.2, Pg.510, (1973)

89 - SCHNECK, S.A. ; CLAMAN, H.N.

CSF immunoglobulins in multiple sclerosis and other
neurologic diseases

Arch. Neurol., V.20, Pg.132-139 (1969)

90 - SCHULLER, E. ; ALLINQUANT, B. ; GARCIA, M. ; LAFEVRE, M. ;
MORENO, P. ; TOMPE, L.

Electro-immunodiffusion des proteines du liquide cephalo-
rachidien. Dosage de l' α_2 -HS, de la ceruloplasmine, de la
 β_{1A} - β_{1C} , de l'hémopexine et de l'IgA

Clin. Chim. Acta, V.33, Pg.5-11, (1971)

91 - SCHULLER, E. ; DELASNERIE, N. ; MORENO, P. ; TOMPE, L.

Electro-immunodiffusion des proteines du liquide cephalo-
rachidien. Dosage de l' α_1 -lipoproteine de la β_1 E(C'4) et
de la β_2 -glycoproteine I

Clin. Chim. Acta, V.39, Pg.233-238, (1972)

92 - SCHULLER, E.

Aspects actuels de la recherche sur les proteines du liqui
de cephalo-rachidien

Ann. Biol. Clin., V.30, Pg.297-300, (1972)

- 93 - SCHULLER, E. ; TOMPE, L. ; LEFEVRE, M. ; MORENO, P.
Electroimmunodiffusion des proteines du liquide cephalo-
rachidien. Dosage de la prealbumine, de l'albumine, de
l' α_1 -antitripsine, de l' α_1 glycoproteine-acide, de l' α_2
haptoglobine, de l' α_2 -macroglobine, et de la transferrina
Clin. Chim. Acta, V,30, Pg.73-82, (1970)
- 94 - SCHULLER, E. ; TOMPE, L.
Determination of IgG heavy chains by electroimmunodiffu-
sion in the nanogram range: simultaneous application to
serum and CSF neurological patients
Clin. Chim. Acta, V.44, Pg.287-294, (1973)
- 95 - SCHULLER, E. ; TOMPE, L. ; DELASNERIE, N.
Simultaneous determination of albumin and IgG in serum
and CSF: comparison of electro-immunodiffusion and
immuhonephelometry
Biomedicine, V,23, Pg.189-192, (1975)
- 96 - SCHULTZE, H.E. ; HEREMANS, J.F.
Molecular biology of human proteins. The proteins of
cerebrospinal fluid
V.I. , Pg.732-761, (1966)

- 97 - SMITH, H. ; BANNISTER, B. ; O'SHEA, M.J.
Cerebrospinal-fluid immunoglobulins in meningitis
The Lancet, V.2, Pg.591-593, (1973)
- 98 - SHETH, N.K.
The possible significance of IgA in abnormal cerebrospinal fluid
J. Clin. Path., V.24, Pg.363-365, (1971)
- 99 - STEVENSON, J.
Bacterial meningitis and tuberculous meningitis
British. Medical. Journal., V.2, Pg.411-414, (1973)
- 100 - TOURTELLOTTÉ, W.W. ; PARKER, J.A.
Multiple sclerosis: correlation between immunoglobulin-G
in cerebrospinal fluid and brain
Science, V.154, Pg.1044-1046, (1966)
- 101 - TOURTELLOTTÉ, W.W.
Esclerosis múltiple y líquido cefalorraquídeo
Med. Clin. North. Amer, V.47, Pg.1619-1628, (1963)

- I02 - TOURTELLOTTE, W.W. ; PARKER, J.A.
Multiple sclerosis: Brain immunoglobulin-G and albumin
Nature, V.214, Pg.683-687, (1967)
- I03 - TOURTELLOTTE, W.W. ; TAVOLATO, B. ; PARKER, J.A.
COMISO, P. ARBOR, A. , Mich.
Cerebrospinal fluid electroimmunodiffusion
Arch. Neurol., V.25, (Oct. 1971)
- I04 - URIEL, J.
Methode d'electrophorese dans des gels d'acrylamide-
agarose
Bull. Soc. Chim. Biol., V.18, Pg.969-982, (1966)
- I05 - VANDVIK, B. ; SKREDE, S.
Electrophoretic examination of cerebrospinal fluid proteins
in multiple sclerosis and other neurological diseases
Europ. Neurol., V.9, Pg.224-241, (1973)
- I06 - VAN WELSUM, R.A. ; VAN DER HELM, H.J.
Elevated γ -Globulin concentration of the cerebrospinal
fluid in a case of uveomeningoencephalitis
Europ. Neurol., V.9, Pg.315-318, (1973)

IO7 - WALRAVENS, PH. ; MATTERRE, E.C. ; ESTAS, A ; HEREMANS, J.F.

Further studies on low molecular weight proteins common
to cerebrospinal fluid and urine

Clin. Chim. Acta, V.18, Pg.355-343, (1967)

IO8 - WIEDERMANN, D. ; WIEDERMANNOVA, D. ; CILL, K. ; MACKU, M.

Quantitative-Immunochemische Untersuchungen von einzelnen
individual proteinen in liquor bei Kindern mit akuten entzündlichen
meningealen Erkrankungen

Helv. Paediat. Acta, V.28, Pg.221-229, (1973)

IO9 - WINDISCH, R.M. ; BRACKEN, M.M.

Cerebrospinal fluid protein: concentration by membrane
ultrafiltration and fractionation by electrophoresis on
cellulose acetate

Clin. Chem., V.16, Pg.416-419, (1970)

II0 - ZIGERS, J.M. ; POEN, H. ; STOOP, J.W. ; BALLIEUX, R.E.

Evaluation of the results of immunoelectrophoretic analysis
and the radial diffusion method

Clin. Chim. Acta, V.22, Pg.399-402, (1968)

III - ZETTERVALI, O. ; LINK, H.

Electrophoretic distribution of kappa and lambda immunoglobulin light chain determinants in serum and cerebrospinal fluid in multiple sclerosis

Clin. Exp. Immunol. V.7, Pg.365-372, (1970)

RESUMEN.-

Introducción.

X El estudio de las proteínas del LCR se inicia a principios de siglo con determinaciones cuantitativas. Los métodos colorimétricos y turbidimétricos - met. de Meulemans y Lowry , respectivamente - son los más usados. Pero el estudio cualitativo, dejando aparte las técnicas de interés histórico, es reciente. Este hecho parece hallar explicación en la pobreza proteica del LCR y en la necesidad de concentración del liquor para proceder a su estudio. Esta investigación se lleva a cabo en los últimos 30 años.

X Los métodos inmunoquímicos dieron paso al examen electroforético e inmuno-electroforético, necesitados ambos de una concentración previa del líquido para lo que se han usado múltiples técnicas (diálisis a presión, ultrafiltración, evaporación en vacio, etc) y utilizado diversos soportes: papel, gel de agar, gel de almidón, acetato de celulosa, gel de policrilamida, gel de agarosa... Estas técnicas demuestran la riqueza proteica del LCR y permiten visualizar múltiples fracciones de difícil interpretación.

Mediante las técnicas electroforéticas se han podido estudiar proteínas específicas, proteínas - traza de movilidad alfa, beta o gamma y se dividen

en dos grupos las proteínas del líquido cefalorraquídeo: las de tipo plasmático (95 %) y tisular. Se establecen asimismo diversos perfiles patológicos : trasudativo, degenerativo y gammaglobulínico que aparecerán en las diferentes enfermedades neurológicas.

En los últimos años aparecen nuevas técnicas. Esencialmente la inmunodifusión radial y la electroinmunodifusión que van a permitir el estudio fraccionado de las inmunoglobulinas.

La inmunodifusión radial no necesita concentración del LCR y su sensibilidad llega a menos de 1 mg/ 100 ml. Consiste en la difusión de antígenos en una capa de agar que contiene antisuero específico. El diámetro del anillo de precipitina varía en función del tamaño molecular y el coeficiente de difusión. Por su sencillez, sensibilidad y especificidad ha sido método de elección de múltiples autores (Riddoch, Berner, Delpech, Hans Link, Wiedermann, Kaldor, Hillas Smith...).

La electroinmunodifusión tampoco necesita de concentración del líquido cefalorraquídeo y su sensibilidad alcanza hasta 0,1 mg/ 100 ml. Se basa en principio semejante al anterior bajo la influencia de un campo eléctrico. También ha sido usada por múltiples autores y Schuller la presenta como técnica de los próximos años.

Ambas técnicas tienen ventajas e inconvenientes. La IDR se nos presenta con sencillez técnica y buena sensibilidad. La EID con mayor complejidad técnica y mayor sensibilidad,

Modernamente para el estudio de las proteínas liquorales las preferencias se centran en el uso de ambas, las cuales superadas las fases del estudio

cuantitativo, inmunoquímico, electro e inmunolectroforético, aparecen como técnicas de elección.

En el presente trabajo se ha elegido la inmunodifusión radial para el estudio de las inmunoglobulinas en el LCR. Las preguntas que nos planteamos en el mismo son básicamente dos:

1) ¿ Se conducen IgG, IgA e IgM de modo distinto según se trate de una meningitis supurada, linfocitaria o tuberculosa y puede ser útil su determinación como ayuda diagnóstica-diferencial entre ambas?

2) Después del periodo agudo de la enfermedad meníngea, ¿ cómo varía su conducta a través de los días de evolución?

Material y métodos.

Se estudian 180 síndromes meníngeos que corresponden a:

Grupo I - Meningismos ... 28

Grupo II- Meningitis supuradas ... 91 (de etiología no conocida, 41; por meningococo, 42; por neumococo, 6 ; por E.Coli, 2).

Grupo III- Meningitis linfocitaria ... 47 (10 m. urlianas; 4 meningo-encefalitis)

Grupo IV- Meningitis tuberculosa ... 14

Se someten a los pacientes a un estudio de base (anamnesis, exploración por aparatos, signos meníngeos, analítica general, radiografías, etc) y examen especial del LCR en el que se consideran los siguientes puntos:

I) Conservación. Se efectúa en nevera, a baja temperatura, para determi-

-nación de inmunoglobulinas. Se separa otra muestra para los exámenes habituales.

2) Exclusión: son excluidos aquellos que presentan sangre mezclada.

3) Determinaciones: en cada LCR se determinan albúmina, glucosa, r. de Pandy, r. de Nonne, frotis del sedimento, cultivo e IgG, IgA e IgM.

4) Para el examen se tienen en cuenta una serie de factores:

- f. tiempo, con los datos que aporten los líquidos examinados en los 2 primeros días, entre 2º-5º día, entre 5º-9º y después de 10 días.
- f. sexo, que es considerado en principio
- f. edad, estableciendo grupos: niños, jóvenes, de 30 a 60 años y más de 60.
- f. etiología: víricas, tuberculosas, supuradas por meningococo, neumococo, etc

5) Estudio de correlación entre la riqueza proteica y los niveles de inmunoglobulinas . λ_{94}/a ; λ_{95}/b ; λ_{96}/b ; λ_{98}

6) Curvas de niveles: se establecen en todos los grupos..

Métodos. Para la determinación de las tasas de inmunoglobulinas en el LCR se usa el método de inmunodifusión radial de Mancini para el que se usan:

- placas de inmunodifusión Ultra Low Level(Boehringer-Manheim): dichas placas comprenden una gelose conteniendo antisuero específico IgG, IgA e IgM con standards para IgG de 3,6 y 12 mg ; para IgA de 12,5,25 y 50 mg/100 ml. y para IgM los mismos valores standards que para IgA.
- Las placas se llenan con sueros standars en los 3 primeros pocillos y los restantes con LCR. Se cierran las placas y se colocan en cámara húme-

vease pag.

-da durante 24 horas para IgG y 48 horas para IgA e IgM. Se miden los diámetros de los anillos. La concentración del problema se calcula en base al diámetro de los halos obtenidos en relación a los standards.

En algunos casos se han usado también:

- placas de inmunodifusión Ultra Low Level (Boehringer-Hoeschst), usando idéntica sistemática, variando solamente la riqueza de los standards.

Resultados.

Grupo I.- Meningismos.

Comprende el estudio de 28 pacientes que ingresaron con el diagnóstico de síndrome meníngeo y que la clínica demostró se trataban de otros variados procesos (síndrome febril de etiología no conocida, amigdalitis, gripe, rinitis, otitis, neumonía, crisis histérica, etc). El LCR examinado ofrecía una proteinorraquia media de 33 mg/100; glucorraquia de 65 mg/100; Pandy - Neg ; Nonne - Neg ; células - 5.

En estos LCR se determinan las inmunoglobulinas que ofrecen los siguientes valores, expresados en mg/100 ml :

IgG = 7,52 IgA = 0 (Nodetectable) IgM = 0 (No detec.)

Las ausencias de IgA e IgM poseen elevado valor estadístico.

En los grupos II, III y IV, que se examinan a continuación se estudian los líquidos correspondientes al primer día, del 2º - 5º día, del 5º-9º día y días sucesivos.

Grupo II. Meningitis supuradas.

Se estudian 91 meningitis supuradas que se clasifican de acuerdo con la etiología en :

1-De etiología no conocida ...	41
2-Por meningococo	42
3-Por neumococo	6
4-Por E.Coli	2

Todas ellas se someten a examen de acuerdo con los factores de sexo, etiología, edad y estudio de la correlación de los niveles de inmunoglobulinas con la tasa de proteínas.

a- Por sexo: los niveles hallados son semejantes y superponibles. Este factor no debe tenerse en cuenta.

b- Por etiología: las respuestas en IgG, IgA e IgM pueden alcanzar niveles más o menos altos pero no significativa ni diferencialmente. Sólo las meningitis neumocócicas deben ser consideradas especialmente pues su duración y la presencia de IgA e IgM adquieren en ellas presencia más constante y prolongada, en coincidencia con los datos experimen-

-tales.

c- Por edad: este factor debe ser tenido en cuenta. La edad media de la vida es el grupo más regular en sus respuestas, más constante, con valores de IgG más altos e IgA e IgM de constante presencia en el primer líquido.

d- En el examen de inmunoglobulinas en relación a la tasa de proteínas en el LCR se demuestra una correlación de tipo positivo: a mayor tasa de proteínas en el LCR niveles más altos de inmunoglobulinas. IgA e IgM pueden, no obstante, estar ausentes primariamente.

e- IgG es de presencia constante. Su valor máximo: 66; el mínimo: 3 mg/100 ml. Presenta correlación positiva con la proteinorraquia y valores decrecientes en líquidos sucesivos.

f- IgA es de presencia inconstante en el LCR de las meningitis supuradas aunque en el primer líquido tiene tendencia muy significativa a estar presente. Su valor máximo es de 55 mg/100 ml y el menor de 8 mg. Presenta correlación positiva con la proteinorraquia y adquiere valores decrecientes en exámenes sucesivos. Puede presentar ausencias primarias (sólo 7,5 %) que aumentan en líquidos posteriores.

g- IgM es la más inconstante. Su valor máximo es de 29 mg/100 ml. El menor 9. Presenta correlación positiva con la proteinorraquia con menores ausencias cuanto más elevada es. Presenta ya un elevado número de ausencias en el primer líquido (30 %) que llega a ser del 87 % a partir del 10º día, aunque su presencia en el primer líquido es muy significativa. Sus niveles descienden en exámenes sucesivos.

Grupo III. Meningitis linfocitaria.

Comprende el estudio de 47 meningitis (10 de ellas urlianas y 4 con gran componente encefalítico). Líquido promedio con proteínas de 67 mg, glucosa, 58 y 610 linfocitos. Se estudian los mismos factores que en las meningitis supuradas:

a- La edad debe tenerse en cuenta. La edad media de la vida es el grupo más regular en su respuesta.

b- Existe una correlación entre cifras de proteínaorraquia y los niveles de inmunoglobulinas. Esto se demuestra para IgG e IgA pero no para IgM.

c- IgG es de presencia constante. Su valor máximo: 35 mg/100 ml. El menor de 3 mg/100 ml. Los niveles descienden en líquidos sucesivos y son menores que en las meningitis supuradas.

d- IgA es de inconstante presencia. Su valor máximo: 17 mg/100 ml. Presenta en el primer líquido un 86 % de ausencias con clara significación. Descienden sus niveles en líquidos sucesivos.

e- IgM se halla prácticamente ausente en las meningitis linfocitarias con un 93 % de valores no detectables en el primer líquido. Sus valores descienden en sucesivos líquidos.

f- En cuatro casos de meningoencefalitis, con coma, tanto IgG como IgA e IgM están presentes con valores de 15 mg/ 100 ml, 14 y 18 respectivamente.

Grupo IV. Meningitis tuberculosa.

Se estudian 14 casos con idéntica sistemática que en los anteriores grupos.

a- La edad debe ser tenida en cuenta: tanto IgG como IgA se comportan de modo semejante en jóvenes como en adultos. Pero las ausencias de IgM se producen en el grupo joven.

b- No existe correlación positiva entre las tasas de proteínas en LCR y los niveles de inmunoglobulinas. Probablemente con mayor casuística se pudiera demostrar para IgG e IgA.

c- IgG es de presencia constante con tasa mucho más elevada que en las linfocitarias. Presenta en el 1º líquido un valor medio de 22 mg/100 ml. Sus valores descienden en sucesivas extracciones.

d- IgA es de presencia constante tanto en el líquido primero como en los sucesivos con alto significado. Su valor medio es de 18 mg/100 ml en el primer líquido. Desciende en días sucesivos.

e- IgM es de inconstante presencia. Presenta un 45 % de ausencias en el primer líquido pero en los posteriores sólo un 20 %. Adquiere valores decrecientes en sucesivos líquidos aunque con valores medios elevados.

f- Los niveles de IgG, IgA e IgM son en la meningitis tuberculosa persistentes, continuados, durante semanas, meses.

En las tablas I, II, III y IV se condensan todos los datos expuestos.

págs. (entre págs 130 y 131)

Estudio estadístico.

Se ha realizado para averiguar varios aspectos:

I) Asociación entre cuadro clínico y presencia o ausencia de inmunoglobulinas. Se examina en relación a cada cuadro clínico meníngeo y periodo de extracción del LCR. Se ha utilizado el test de χ^2 de Pearson tomándose como nivel crítico de probabilidad de error una $p \leq 0,05$.

Se demuestra que para:

IgG: no existe una asociación significativa diferencial entre ellos, sea cual fuere el periodo de extracción.

IgA: en el primer líquido presencia muy significativa en m. supurada y tuberculosa y ausencias igualmente significativas en meningismos y meningitis linfocitarias. En el 2º y 3º líquido presencia en m. tuberculosa y ausencia muy significativa en m. linfocitaria.

IgM: en el primer líquido presencia altamente significativa en m. supuradas. Ausencias significativas en meningismos y m. linfocitaria. En el 2º, 3º y 4º líquido, presencia significativa en m. tuberculosa y ausencia igualmente significativa en m. linfocitaria.

2) Examen de correlación entre proteínas en LCR e inmunoglobulinas en los síndromes meníngeos. Se ha efectuado utilizando el programa ANCOR en ordenador IBM I370/ II5, sin diferenciar fechas de obtención.

Se aportan los siguientes resultados:

- a) En meningismos: existe una correlación de tipo positivo con $p \leq 0,05$, para IgG.
- b) en meningitis supurada: existe correlación positiva para IgG, IgA e IgM.
- c) en meningitis tuberculosa: no existe correlación positiva para ninguna de las tres (probablemente por escasa casuística).

3) En la comparación de regresiones de inmunoglobulinas en función del proceso patológico y de extracción del LCR se demuestra tanto para IgG como para IgA e IgM , la existencia de una diferencia altamente significativa entre los procesos estudiados en el sentido de que la tasa liquoral de ambas es más alta en las meningitis supuradas y en las meningitis tuberculosas que en las meningitis linfocitarias y en los meningismos.

Asimismo existe también una diferencia con alto significado estadístico entre las diversas extracciones de líquidos sucesivos , con independencia del proceso patológico considerado: los niveles de inmunoglobulinas van descendiendo en líquidos sucesivos.

Discusión.

De los datos más significativos recogidos en la literatura (trabajos

de Wiedermann y col; Kaldor y Ferris; O' Toole; Hillas Smith y Barbara Bannister) ofrecemos un cuadro síntesis al que añadimos los resultados del presente trabajo. (Lámina 34).

Anotamos la concordancia de datos en los meningismos con los diferentes autores/. Presencia de IgG y ausencia de IgA e IgM..

Confirmamos que los niveles de inmunoglobulinas son más elevados en las diversas meningitis que en los LCR normales. Anotamos también importantes diferencias en los niveles de inmunoglobulinas según se trate de una meningitis supurada, linfocitaria o tuberculosa.

No hemos podido comprobar diferencias entre las muestras tardías o tempranas en las meningitis linfocitarias en el sentido de que tardíamente se obtendrían valores más elevados. Por el contrario anotamos valores decrecientes en el examen de líquidos sucesivos sea cual fuere el tipo de meningitis considerado.

Efectivamente: apreciamos alguna diferencia cualitativa de la respuesta según la etiología bacteriana. O' Toole habla de niveles más elevados de IgG en la meningitis neumocócica. Nosotros hallamos niveles altos en todas las meningitis supuradas. En el caso de la m. neumocócica la diferencia la establecemos en cuanto a la constancia de presencia de IgA e IgM, más lábiles en otras etiologías.

Parte de nuestro trabajo se asienta en el estudio de las posibles diferencias entre muestras precoces y tardías en la meningitis purulenta. Anotamos como IgG, IgA e IgM adquieren valores decrecientes en sucesivas extracciones. Los trabajos publicados conceden a las meningitis purulen-

-tas los valores más elevados de IgG e IgA. Corroboramos estos datos y creemos hay que añadir también que la meningitis tuberculosa ofrece valores elevados y constantes a lo largo de semanas.

A la vista de los datos que poseemos observamos que no abonan la idea de que las meningitis linfocitarias ofrecen valores iniciales más bajos de IgM que las meningitis bacterianas. Creemos que IgM se conduce de un modo particular ya que si aparece lo hace con niveles altos. Constatamos un 93 % de ausencias primarias en las m. linfocitarias y sólo un 30 % en las m. supuradas. Hecho que puede sernos de ayuda en la orientación diagnóstica.

Coincidimos con H. Smith quien asevera que IgA ofrece valores altos en las meningitis tuberculosas y se mantiene largo tiempo. Tanto es así que creemos poder asegurar que ante una ausencia de IgA en LCR podemos lícitamente poner en duda la etiología tuberculosa.

Creemos, con O ' Toole que existe correlación positiva entre niveles de inmunoglobulinas y la tasa de proteínas en el LCR. Este extremo queda expuesto en el estudio estadístico.

Consideramos que la edad del paciente tiene importancia en la respuesta y particularmente en la m. supuradas observamos que la edad media de la vida - 30 a 60 años - es el grupo más regular, con valores de IgG más elevados e IgA e IgM casi constantes en el examen del primer líquido.

Conclusiones.

1- Se estudian 180 síndromes meníngeos (28 meningismos; 91 m. supuradas; 47 m. linfocitarias y 14 m. tuberculosas), para determinar en ellas IgG, IgA e IgM mediante la técnica reciente de inmunodifusión radial que no necesita concentración previa del LCR y se someten los resultados a estudio estadístico.

2- Los niveles normales de inmunoglobulinas provienen de 28 enfermos con meningismos. Dichos valores son:

IgG = 7,52 mg/100 ml

IgA = 0 - no detectable -

IgM = 0 - no detectable -

3- Los valores de inmunoglobulinas en dos grupos de enfermos, hombres y mujeres, en las meningitis supuradas, ofrecen valores superponibles por lo que el factor sexo no es tenido en cuenta.

4- Estudiadas diversas etiologías de las meningitis supuradas y un grupo en el que no se pudo demostrar la etiología se concluye que las respuestas halladas son semejantes, sea cual fuere la etiología. Los niveles de inmunoglobulinas pueden ser más o menos elevados pero no diferencialmente. Sólo las meningitis neumocócicas presentan una mayor duración clínica y una presencia de IgA e IgM más prolongada, en concordancia con los datos experimentales.

5- Las meningitis linfocitarias presentan valores no detectables de IgA e IgM en un 86 % y 93 % de casos, respectivamente, en el primer líquido examinado mientras que estas ausencias son solamente de un 7,5 % y 30 %

en las meningitis supuradas, con clara significación estadística.

6- La determinación de inmunoglobulinas puede ser de gran ayuda en el diagnóstico diferencial entre una meningitis linfocitaria y una meningitis tuberculosa. Los valores medios de ambas son:

m. linfocitaria.. IgG- 13; IgA - II (85% ausen.) ; IgM - ^(a)18 (93 % aus.)
m. tuberculosa .. IgG- 22; IgA - 18 (0 % ") ; IgM - 21 (45 % ")

Se observa, sobre todo, un nivel doble de IgG en las m. tuberculosa e IgA de constante presencia en la m. tuberculosa y un 85 % de ausencias en la m. linfocitaria. De acuerdo con nuestros datos, y si la clínica coincide, creemos que un valor no detectable de IgA, en líquidos de predominio linfocitario, puede descartar una meningitis tuberculosa.

7- La edad influye en la respuesta inmunológica en las meningitis. El grupo de edad media es el más regular en su respuesta, con menores ausencias y valores de IgG más elevados y menores ausencias de IgA e IgM.

8- Para las meningitis supuradas y m. linfocitarias existe una correlación de tipo positivo entre los valores de proteínas en el LCR y los niveles de inmunoglobulinas. Esto se demuestra en los meningismos para IgG; en las m. supuradas para IgG, IgA e IgM y en las m. linfocitarias para IgG e IgA. No se ha podido demostrar para IgM. En las meningitis tuberculosas no se ha podido demostrar para ninguna de las tres (probablemente por casuística escasa).

9- IgG. Para IgG se demuestra que considerando los diversos síndromes meníngeos no existe una asociación significativa diferencial entre ellos. Sus niveles son considerablemente más altos en las m. supuradas y en las

(a) Valor medio de valores presentes. No se consideran ausencias.

tuberculosas que en las m.linfocitarias y meningismos. Los valores medios totales considerando todos los líquidos son:

m.supuradas...19,2 mg/100 ml; m. tuberculosas...19,2 mg/100 ml
m.linfocitarias...9,93 mg/100 ml. meningismos...7,52 mg/100 ml.

10-Para IgG se demuestra una correlación de tipo positivo entre las proteínas liquorales y los niveles que alcanza en el LCR, a excepción de las m.tuberculosas.

11- Para IgG los valores medios más altos aparecen en en el examen del primer líquido descendiendo en posteriores exámenes. Este hecho se observa con independencia del proceso estudiado.

12-La conducta de IgA difiere según se trate de una m.supurada, linfocitaria o tuberculosa. En las dos primeras es inconstante y de presencia constante en la m.tuberculosa.

13- Los valores no detectables de IgA (ausencias) varían según el tipo de meningitis. Las m.supuradas presentan sólo un 7,5 % de ausencias en el primer líquido, con presencia altamente significativa. Las meningitis linfocitarias presentan un 86 % de ausencias en el líquido del primer día con ausencia altamente significativa. Las meningitis tuberculosas

ofrecen valores presentes, sin ausencias, en todos los líquidos examinados. Presencia de muy elevado valor estadístico.

14-Existe una correlación positiva entre la tasa de proteínas en el LCR y presencia de IgA en las meningitis supuradas y linfocitarias. Dicha correlación no existe en el caso de las m.tuberculosas.

15-Existen diferencias muy significativas entre los procesos estudiados.

La tasa de IgA es más alta en las m.tuberculosas y supuradas que en las linfocitarias. Los valores medios son:

m.tuberculosa...16,03 mg/100ml. m.supurada...10,67 mg/100 ml.

m.linfocitaria...1,86 mg/100 ml.

Los niveles más altos corresponden al examen del líquido Iº y descienden en exámenes sucesivos.

I6-IgM es inconstante e irregular. Presenta sólo un 30 % de ausencias en el primer líquido, con presencia muy significativa. Dichos valores se elevan a un 45% en las m.tuberculosas y a un 93 % en las m.linfocitarias. En LCR sucesivos se hallan un 90 % de ausencias en m.linfocitarias; 70-80 % en m. supuradas y sólo un 20 % en m. tuberculosas con presencia muy significativa.

I7-La tasa de IgM es más elevada en m.tuberculosas y m.supuradas que en m.linfocitarias. Los valores medios son:

m.tuberculosas...11,5 m.supuradas...7,34 m.linfocitarias...1,21

I8-Para IgM se demuestra una correlación positiva entre tasa de proteínas en LCR y los niveles alcanzados en m.supuradas. Dicha correlación no existe en m.linfocitaria y m.tuberculosa.

I9-Con clara significación los niveles de IgM descienden en líquidos sucesivos. Pero más que reducción sucesiva se observa en extracciones sucesivas, ausencias.

20- Los datos expuestos: niveles de IgG, IgA e IgM, ausencias primarias y tardías, presencias, constancia de respuesta, etc, pueden ser útiles como auxiliar diagnóstico en el diagnóstico diferencial de los diversos grupos de meningitis. En especial en síndromes meníngeos con celularidad linfocitaria y exámenes rutinarios dudosos.