

# **REIBERGRAMA: Análisis esencial en el estudio del líquido cefalorraquídeo.**

## **Introducción.**

A pesar del desarrollo y el impacto de la imagenología en el diagnóstico de las enfermedades neurológicas, no puede pensarse que éstas sean capaces hasta el momento de ofrecer la información que logra el análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR) obtenido mediante la punción lumbar.

Los avances en el estudio del LCR en los últimos años han permitido incorporar a la práctica clínica la cuantificación de proteínas y otros metabolitos en muchos países, incluso de manera automatizada y sobre la base de sistemas especializados [1-3].

También las casas productoras de equipos de laboratorio incluyen el software que posibilita un cálculo rápido y un resultado capaz de ser asimilado de forma interactiva entre el neurólogo y el equipo de profesionales del laboratorio.

A la luz de estas premisas quisiera hacerles un comentario sobre el uso del diagrama de las razones de Reiber o reibergrama como el elemento esencial en el análisis del LCR en las enfermedades neurológicas.

## **¿Qué son los Reibergramas?**

Son diagramas donde básicamente se analiza de forma integrada la funcionalidad de la barrera sangre - LCR y la síntesis intratecal de inmunoglobulinas que, de forma aislada, no lograrían tener un mayor impacto en el diagnóstico de algunas enfermedades asociadas a determinados patrones.

Los analitos que deben cuantificarse para confeccionar un reibergrama son albúmina, IgA, IgM e IgG tanto en LCR como en el suero. La razón LCR/suero (Q) es el cociente obtenido de la división entre la concentración del analito en LCR y en suero.

## **¿Qué significan las curvas y los distintos trazados del Reibergrama?**

El reibergrama consta de las siguientes partes:

- Líneas verticales para indicar los rangos de referencia según la edad para la razón albúmina. Un incremento de la razón albúmina indica disfunción de la barrera sangre-LCR.
- Una línea hiperbólica discriminadora que separa el rango de referencia para la fracción de inmunoglobulina derivada de la sangre por debajo de la línea, de la fracción de IgG sintetizadas intratecalmente por encima de esa línea.

Esta función hiperbólica fue introducida primeramente a partir de la observación de varios miles de ploteos de QIgG contra Qalbúmina y luego apoyada por la teoría de difusión molecular / flujo del LCR.

Los rangos de referencia para las razones LCR/suero del reibergrama se apoyan en la línea discriminadora superior (Q límite) dibujada más fuerte en la figura y el borde inferior (Q bajo). Esas líneas para la IgG, IgA e IgM siguen funciones hiperbólicas. El reibergrama usa escala logarítmica que cubren los rangos más frecuentes para las proteínas, siendo para la Qalb desde 1,5 a  $150 \times 10^{-3}$  y para las QIgG, QIgA, y QIgM desde 0,3 hasta  $150 \times 10^{-3}$ .

Las líneas de puntos indican la magnitud de la fracción sintetizada intratecalmente (FI=20,40,60,80%) y se calcula a partir de Qlim=0%.

Esta gráfica permite la integración de las barras verticales fijas para valores normales de Qalbúmina como lo muestra el reibergrama para las edades de 15,40 y 60 años.

La funciones hiperbólicas del rango de referencia son las siguientes:

La función hiperbólica general:

$$QIg = a/b \sqrt{Qalb^2 + b^2} - c$$

donde  $a/b$ ,  $b^2$  y  $c$  se han reportado para  $Q(\text{lim})$ ,  $Q_{\text{media}}$   $Q_{\text{bajo}}$  del rango de referencia para la IgG, IgA e IgM derivada de la sangre en LCR.

Los valores superiores límites  $Q(\text{lim})$  de los rangos de referencia del reibergrama se describen como:

$$Q_{\text{lim}}(\text{IgG}) = 0.93 \sqrt{Qalb^2 + 6 \times 10^{-6}} - 1.7 \times 10^3$$

$$Q_{\text{lim}}(\text{IgA}) = 0.77 \sqrt{Qalb^2 + 23 \times 10^{-6}} - 3.1 \times 10^3$$

$$Q_{\text{lim}}(\text{IgM}) = 0.67 \sqrt{Qalb^2 + 120 \times 10^{-6}} - 7.1 \times 10^3$$

Los valores de  $Q_{\text{IgG}}$ ,  $Q_{\text{IgA}}$  y  $Q_{\text{IgM}}$  por encima de la línea de discriminación hiperbólica, indican una síntesis intratecal. La cantidad de inmunoglobulina sintetizada localmente liberada al LCR puede ser expresada como contribución del LCR a la concentración total encontrada en ese líquido biológico o como fracción intratecal de inmunoglobulina  $F_{\text{IIg}}$ , refiriendo la  $Ig_{\text{loc}}$ , o sea la cantidad de inmunoglobulina que se sintetiza localmente como porcentaje de la concentración total de inmunoglobulina que se encuentra en el LCR.

La fracción intratecal  $F_{\text{IIg}}$  se prefiere para el análisis de rutina porque la contribución de inmunoglobulina sintetizada localmente, esto es,  $Ig_{\text{loc}}$  en mg/L depende de la función de la barrera sangre-LCR. En contraste la  $F_{\text{IIg}}$  referida en % del total de inmunoglobulina en LCR es independiente de la velocidad de flujo del LCR y ofrece mejores términos para definir el predominio de síntesis intratecal entre las diferentes clases de inmunoglobulinas.

En la figura aparece un reibergrama típico. Las curvas siguen una distribución hiperbólica obtenida experimentalmente a partir de varios miles de perfiles de LCR donde se comprobó que a medida que aumenta la razón albúmina – una medida de la funcionalidad de la barrera sangre – LCR -, se incrementa la razón de inmunoglobulina; es decir, la relación de concentración de las inmunoglobulina entre el LCR y el suero, la cual anteriormente se pensaba que era constante [4].

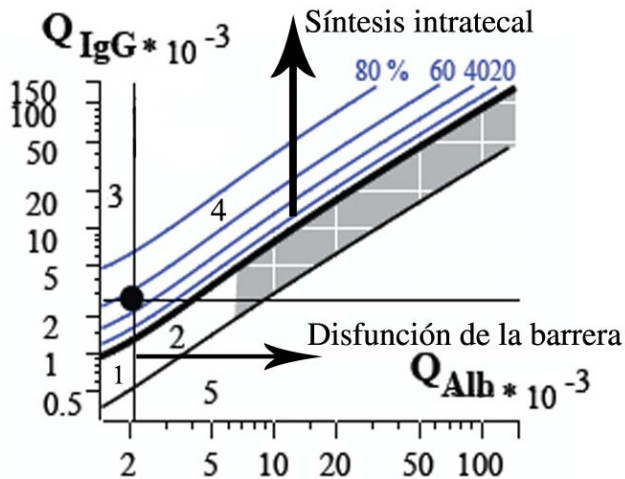
La línea hiperbólica más oscura señala el límite ( $Q_{\text{límite}}$ ) entre el aporte de inmunoglobulina de la sangre y del LCR, y la inmunoglobulina debida a la síntesis local. De esta manera, si al ubicar el resultado del estudio éste cayera por encima de la curva, podemos afirmar que hay síntesis local de inmunoglobulina.

Las curvas porcentuales nos darían la fracción de inmunoglobulinas sintetizada, o sea el porcentaje de inmunoglobulina fabricada en el LCR con respecto al total de inmunoglobulina que se encuentra en este líquido biológico.

Como se señaló anteriormente, la Qalbúmina ( $Q_{\text{alb}}$ ) mide la condición de la barrera sangre – LCR ya que esta proteína se fabrica exclusivamente en el hígado; así pues, todo lo que se encuentra en el LCR ha procedido de la sangre, y por tanto, es una medida del paso de la sangre al LCR. Esta razón albúmina depende de la edad, es decir,

que a medida que aumenta la edad se produce una permeabilidad diferente que resulta algo mayor; para su señalización hay tres barras verticales más pronunciadas: la primera (de izquierda a derecha) señala el límite hasta los 15 años, la segunda hasta los 40 y la tercera hasta los 60.

Zonas del Reibergrama.



El reibergrama actual conserva las cinco zonas reportadas para el gráfico de Reiber correspondientes a la fórmula de 1980. Esto quiere decir que se pueden perfectamente delimitar 5 zonas en el reibergrama. En la figura aparece el reibergrama con las 5 zonas delimitadas. Estas zonas van a variar de acuerdo con el valor de QAlb normal para la edad. Suponemos en este caso que el paciente tiene un valor de QAlb que es normal (digamos 2,3 de valor de QAlb normal para la edad). Este paciente tiene síntesis intratecal de IgG porque al colocar en la figura los valores de QAlb y Q IgG el punto queda por encima de la curva hiperbólica más fuerte, pero no tiene disfunción de la barrera porque su valor de QAlb es de 2,3 que es el valor normal para su edad.

El paciente que en este caso es un niño porque tiene valores de QAlb por debajo de 5 y tiene de acuerdo con el cálculo realizado debe tener una QAlb igual a 2,3 que coincide con el valor encontrado. Si en este caso el valor de QAlb hubiese estado por encima de 2,3 entonces decimos que el paciente tiene una disfunción de la barrera porque tiene valores de QAlb mayores que el reportado para su edad específica.

En la zona 1 se situarían los pacientes de la misma edad pero que no tienen síntesis intratecal de IgG porque esta zona marca los valores normales de QIgG o sea que toda la IgG detectada en el LCR proviene de la sangre ni tienen disfunción de la barrera.

En la zona 2 estarían los pacientes que tienen disfunción de barrera (Alb mayores de 2,3) pero no está por encima de la curva hiperbólica más fuerte por lo que no tienen síntesis intratecal.

En la zona 3 los pacientes tienen síntesis intratecal de IgG pero no tienen disfunción de la barrera sangre-LCR y en la zona 4 los pacientes tienen síntesis combinada con disfunción de la barrera.

La zona 5 no tiene significación biológica por lo que si un punto cayera en esa zona obedece a un error metodológico y debe ser repetido el análisis.

### **¿Qué ventajas ofrece el Reibergrama?**

El Reibergrama permite conocer las condiciones de la barrera sangre – LCR y si hay síntesis de inmunoglobulinas. Pero esto no es todo.

Para el laboratorio ofrece la ventaja de poder comprobar parte del aseguramiento de la calidad del análisis y puede sugerir al neurólogo o al clínico la posibilidad de un análisis adicional para llegar a un diagnóstico siempre en comunicación con el neurólogo o clínico.

Al especialista clínico si se le ofrecen otras informaciones adicionales como los antecedentes y síntomas del enfermo, puede tener la posibilidad de descartar un grupo de enfermedades, saber que estamos en presencia de una infección oportunista, una tuberculosis cerebral o una neuroborreliosis.

La utilización del reibergrama también podría contribuir a conocer la causa de la enfermedad en el caso de que esté producida por un microorganismo (con otras pruebas adicionales como el índice de anticuerpo) que provoca el proceso inflamatorio.

De acuerdo con este punto anterior se podría llegar a la temprana caracterización de un proceso inflamatorio crónico como la esclerosis múltiple.

Además, se podrá detectar la presencia de un tumor metastásico intratecal, monitorizar la eficacia de terapias y el curso de una enfermedad, así como saber el origen orgánico cerebral de síntomas psiquiátricos, la detección temprana de una infección posquirúrgica o el pronóstico clínico resultado de una hipoxia o infarto cerebral [5] a partir de pistas que se abren cuando se realiza el reibergrama.

Se ha podido comprobar el patrón típico del reibergrama en meningoencefalitis virales, bacterianas y eosinofílicas en pacientes pediátricos [6-8] También se ha aplicado los reibergramas en el estudio de la síntesis intratecal de subclases de IgG en pacientes con la enfermedad de Alzheimer [9] y en pacientes con neuropatía epidémica cubana [10].

Los reibergramas se han utilizado también para el estudio de otras proteínas no inmunoglobulinas como el antígeno carcino embionario [11] y la enzima convertidora de angiotensina [12].

El reibergrama puede ser utilizado para evaluar la síntesis intratecal de inmunoglobulinas en líquido cisternal y ventricular además del lumbar si tenemos en cuenta la conversión al valor normal de QAlb como hemos explicado anteriormente en el tópico de marcadores del paso de la barrera.

Los reibergramas representan la mejor forma para caracterizar la función de la barrera sangre – LCR y la síntesis intratecal de inmunoglobulinas en las enfermedades neurológicas.

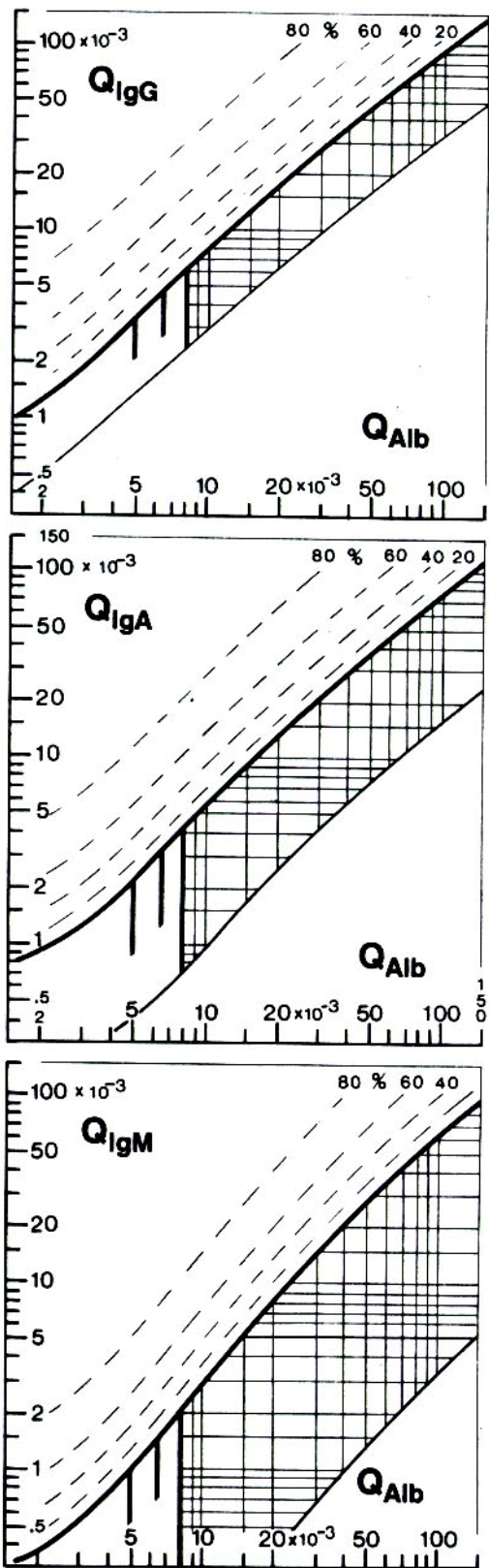


Figura 1.

**Diagrama de las razones para la IgG,IgA e IgM (Reibergramas).** La curva superior hiperbólica más fuerte representa la línea de discriminación entre la fracción de inmunoglobulinas proveniente de la sangre y la fracción proveniente del cerebro. Valores por encima de esa línea indica que hay síntesis intratecal de IgG, IgA o IgM. Las líneas discontinuas indican en que medida ha ocurrido la síntesis intratecal como fracción intratecal (FI IgG, FIIgA o FI IgM) expresada en % con 20,40,60 y 80% del total de inmunoglobulina medida en el LCR., donde la línea de discriminación es la referencia del 0% de síntesis intratecal. El rango límite de referencia para Qalb para evidenciar disfunción de la barrera sangre-LCR es dependiente de la edad y está indicado por las tres líneas verticales más fuertes: hasta Qalb  $5 \cdot 10^{-3}$  (hasta 15 años), Qalb  $6.5 \cdot 10^{-3}$  (hasta 40 años), y Qalb  $8 \cdot 10^{-3}$  (hasta 60 años).

## BIBLIOGRAFÍA

1. Dorta-Contreras A.J, García-Fernández L, Gil-Chaviano M. Neuroimmunolab: sistema para la evaluación de la respuesta inmune en el sistema nervioso central. Rev. Cubana Investig. Biomed 1991; 10: 155.
2. García-Fernández L, Gil-Chaviano M, Dorta-Contreras A.J. Desarrollo de un sistema computarizado de aplicación en la esfera de la inmunoglobulina . Revista CID 1993; 1: 40-1.
3. Trendelenburg Chr. Labormedizinische Spezialbefundung und ärztliche Verantwortung. Lab. Med. 1994; 18: 545-51.
4. Reiber H, Felgenhauer K. Protein transfer at blood-CSF barrier and the quantitation of the humoral immune response within the central nervous system. Clin Chim Acta 1987; 163: 319-28.
5. Reiber H. Cerebrospinal fluid-physiology, analysis and interpretation of protein patterns for diagnosis of neurological diseases. Mult Scler 1998; 4: 99-107.
6. Dorta-Contreras A.J. Ferrá-Valdés M, Torres-Romo U, et al. Local synthesis of immunoglobulins in meningoencephalitis. In Felgenhauer K, Holzgraep M, Prange HW, eds. CNS barriers and modern CSF diagnostics. Weinheim: VCH: 1993. P. 396-9.
7. Dorta-Contreras AJ, Vázquez-Martínez M, Ferrá-Valdés M, Bu-Coifú Fanego R, García-Imía I. Inmunidad intratecal anti-Neisseria meningitis. Rev. Esp. Pediatr. 1995; 51: 245-52.
8. Dorta-Contreras AJ, Reiber H. Intrathecal synthesis of immunoglobulins in eosinophilic meningoencephalitis. Clin Diagn. Lab. Immunol. 1998; 5: 452-5.
9. Dorta-Contreras AJ, Robinson-Agramonte MA, Mena-López R, Cepero-Rodríguez A, McRae A, Serrano-Hernández T. Local synthesis of IgG subclasses in patients with Alzheimer's disease. Alzheimer Dis. Rev. 1998; 3: 63-6.
10. Dorta-Contreras AJ. Martínez-Torres E, Dotres-Martínez C, Reiber H. Nuevos hallazgos en líquido cefalorraquídeo en pacientes pediátricos con neuropatía epidémica cubana. Rev. Esp. Pediatr. 1998; 54: 213-6.
11. Jacobi C. Reiber H, Felgenhauer K. The clinical reference of the locally produced carcinoembryonic antigen in cerebrospinal fluid. J. Neurol. 1986; 233: 358-61.
12. Reiber H. Evaluation of blood/CSF barrier function and quantitation of the humoral immune response within the CNS. In Thompson EJ, Trojano M, Livrea P, eds. Cerebrospinal fluid analysis in multiple sclerosis. Milan: Springer Verlag; 1996. P. 51-72.