

Respuesta inmune humoral intratecal en pacientes pediátricos con meningoencefalitis por *Coxsackie B₅*

A.J. Dorta-Contreras, E. Agüero-Valdés, X. Escobar-Pérez, E. Noris-García, M. Ferrá-Valdés

INTRATHECAL HUMORAL IMMUNE RESPONSE IN PEDIATRIC PATIENTS WITH MENINGOENCEPHALITIS DUE TO COXSACKIE B₅

Summary. Introduction. Childhood is sensibly affected by viral meningoencephalitis outbreaks. Objective. To study the intrathecal humoral immune response in a group of children suffering from Coxsackie B₅ meningoencephalitis outbreak. Patients and methods. Forty eight sick children were studied. Serum and cerebrospinal IgA, IgM, IgG and albumin were quantified by radial immunodiffusion. It had been evaluated by reibergrams. Results. Seventeen children has blood-cerebrospinal fluid barrier dysfunction. Four different patterns of intrathecal immune humoral response were observed mainly IgG and three major immunoglobulins class. Mean cell counts was $624 \pm 517 \times 10^6$ cells/l with a lymphocyte predominance. Conclusion. An intrathecal humoral response were reported as an early patterns like in delayed non-diagnostic puncture and in evolutive puncture in adults patterns with viral meningoencephalitis [REV NEUROL 1999; 28: 739-41].

Key words. Blood-cerebrospinal fluid barrier. Cerebrospinal fluid. Coxsackie B₅. Immunoglobulins. Meningoencephalitis.

INTRODUCCIÓN

Los brotes epidémicos de meningoencefalitis viral en niños se producen en todos los países del mundo cada vez que nos hallamos ante una población pediátrica que emerge y es susceptible al virus que circula en la población [1,2].

A veces sucede que la población infantil que enferma en períodos epidémicos se comporta de forma diferente, desde el punto de vista de la respuesta inmunológica, a aquellos pacientes que enferman en las etapas entre epidemia y epidemia, por lo que se ha sugerido la existencia de algún cambio estructural e inmunogénico en las cepas virales que provocan un comportamiento inmunológico diferente en el huésped [3,4].

De forma general, cuando se habla de respuesta inmune intratecal frente a los virus que provocan meningoencefalitis, nos referimos al adulto [5,6].

El objetivo de este trabajo es presentar los patrones de la respuesta humoral intratecal en un grupo de niños afectados por un brote de meningoencefalitis viral por *Coxsackie* ocurrido en 1994 en La Habana.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se estudian 48 niños con un promedio de edad de 6 años que ingresan en el Hospital Pediátrico San Miguel de La Habana con diagnóstico de meningoencefalitis viral. Se toman muestras de forma simultánea de líquido cefalorraquídeo (LCR) y de suero para el diagnóstico y estudio inmunológico en el momento del ingreso. También se envían muestras de líquido, suero y heces al Instituto de Medicina Tropical Pedro Kourí en La Habana, donde se realiza el diagnóstico virológico.

En el suero y LCR se cuantificó albúmina, IgA, IgM e IgG por inmunodifusión en placas NOR y LC Partigen, respectivamente (Dade Behring, Marburg), junto al estudio citotóxico del LCR.

Para estudiar la existencia de síntesis intratecal de inmunoglobulinas, se

procedió al cálculo de las razones LCR/suero de albúmina e inmunoglobulinas, y se realizaron los reibergramas [7] mediante el sistema Neuroimmunoblab [8].

RESULTADOS

El aislamiento viral realizado correspondió con el virus *Coxsackie*. El estudio citotóxico reflejó un recuento celular medio en el LCR de $624 \pm 517 \times 10^6$ cél/l. El predominio medio fue de linfocitos ($0,63 \pm 0,32$), seguido de polimorfonucleares ($0,49 \pm 0,26$) y eosinófilos ($0,02 \pm 0,01$).

En la figura se muestran los reibergramas o diagramas de las razones de Reiber. Los puntos situados por encima de la curva hiperbólica más gruesa indican síntesis intratecal de la inmunoglobulina en cuestión.

En la tabla se muestra la frecuencia de los distintos patrones de síntesis encontrados.

El reibergrama también nos indica el número de pacientes con disfunción de la barrera sangre-LCR, factor que depende de la edad. Diecisiete pacientes en total con una Qalbúmina (Qalb) >5 en el reibergrama, se corresponde con la primera barra vertical más gruesa que indica los valores normales de Qalb hasta 15 años. Las otras dos situadas a la derecha fijan la normalidad hasta los 40 y los 60 años, respectivamente. En el pie de la figura se incluye una explicación más detallada.

DISCUSIÓN

La dinámica de la respuesta inmune humoral en el LCR no se corresponde con el suero, donde primero se produce IgM para luego dar paso a la IgG e IgA. En el LCR esta secuenciación no tiene lugar debido, entre otras causas, a que los mecanismos de control sérico de la respuesta inmune se encuentran ausentes en el LCR, por lo que la respuesta está más relacionada con los mecanismos patológicos que con la secuencia en el tiempo y el espacio.

Ello provoca que pueda hablarse de determinados patrones de respuesta que identifican algunas enfermedades como la meningoencefalitis producida por *Angionstrongylus cantonensis* en pacientes pediátricos [9] y otras muchas enfermedades en el adulto [10].

Recibido: 30.12.98. Aceptado tras revisión externa sin modificaciones: 16.01.99.

Laboratorio de Neuroinmunología. Hospital Pediátrico San Miguel del Padrón. La Habana, Cuba.

Correspondencia: Dr. Alberto J. Dorta Contreras. Laboratorio de Neuroinmunología. Hospital Pediátrico San Miguel. Apartado 10.049. CP 11000 La Habana, Cuba. E-mail: adorta@infomed.sld.cu

© 1999, REVISTA DE NEUROLOGÍA

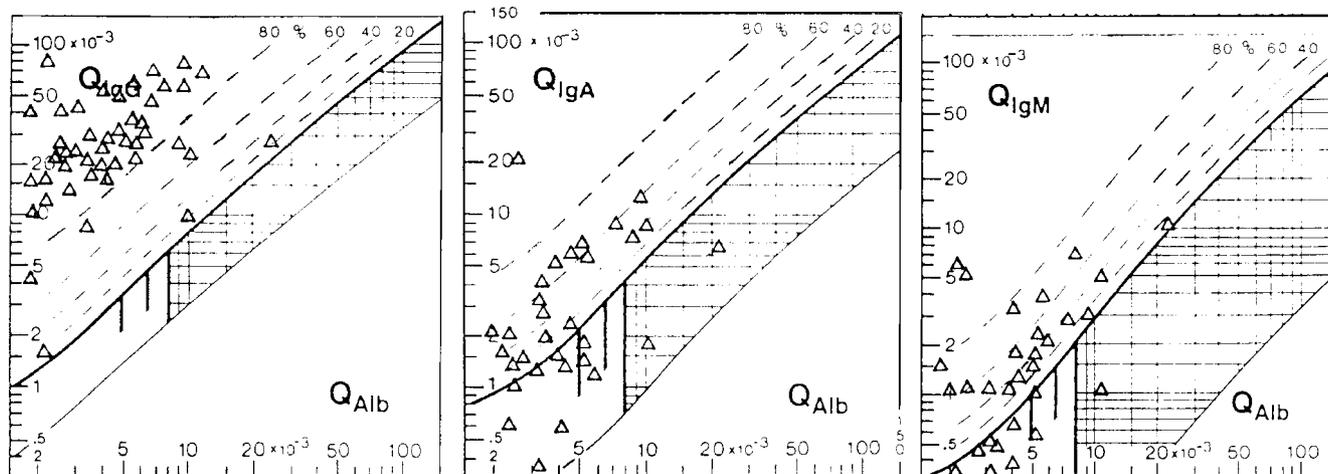


Figura. Reibergramas o diagramas de las razones de Reiber para IgG, IgA e IgM. Se basan en la relación hiperbólica entre la razón albúmina (QAlb) y las razones de inmunoglobulinas (QIg). La línea hiperbólica más fuerte señala el límite entre la fracción de inmunoglobulinas derivada de la sangre y la fracción sintetizada en el sistema nervioso central. Si el punto se sitúa por encima de la curva más fuerte, existe síntesis intratecal de IgA, IgM o IgG según el caso. Las líneas de puntos son líneas percentiles que indican las diferentes fracciones intratecales (FI) en un tanto por ciento (%) que indica el porcentaje de inmunoglobulina sintetizada localmente. También el reibergrama brinda información sobre la barrera sangre-LCR: la primera barra vertical (Qalb= 5) indica el límite superior normal hasta los 15 años, la segunda (Qalb= 6,5) hasta los 40 años y la tercera (Qalb= 8) hasta los 60 años. Valores superiores a éstos, de acuerdo con la edad, indican una disfunción de la barrera sangre-LCR.

Tabla. Frecuencia de los patrones de síntesis encontrados.

Patrón	N.º de pacientes
IgA + IgG + IgM	14
IgA + IgM	5
IgM + IgG	2
IgG	17
Sin síntesis	10
Total	48

Sin embargo, además del agente biológico y su virulencia también debemos hablar de la particularidad del paciente pediátrico.

Muchos de los patrones con que actualmente cuentan los reibergramas están realizados sobre la experiencia acumulada en adultos, por lo que no puede extrapolarse a los menores de 15 años.

Por ejemplo, no es habitual encontrar, en la primera punción diagnóstica, respuestas de síntesis intratecal en enfermedades virales y bacterianas en adultos, a excepción de las síntesis de IgA encontradas en la primera punción en pacientes con *Neisseria meningitidis* o en el curso de infecciones virales por herpes simple, que producen encefalitis, en cuyo caso pueden observarse síntesis de IgA + IgM en punciones evolutivas [11,12]. Sin embargo, éste y otros trabajos demuestran que en Pediatría existe una respuesta humoral anticipada del patrón que en el adulto se observaría en punciones evolutivas [13,14].

En el brote estudiado, se observan cuatro patrones el más frecuente de los cuales es la síntesis de IgG intratecal, seguido por un patrón de síntesis de IgG + IgA + IgM. Particularmente, este tipo de respuesta no se ha comunicado con anterioridad en cuanto a diversidad y tipo de patrones, por lo que se podría pensar en la existencia de características inmunogénicas diferentes en la cepa viral causante del brote; estos resultados reiteran la importancia no sólo patológica sino también epidemiológica.

BIBLIOGRAFÍA

- Wang DM, Zhao GC, Zhuang SM, Zhang YC. An epidemic of encephalitis and meningoencephalitis in children caused by echovirus type 30 in Shanghai. *Clin Med J (Engl)* 1993; 106: 767-9.
- Shoub BD, Johnson S, McAnerney JM, Dos Santos IL, Klaassen KI. Epidemic *Coxsackie B* virus infection in Johannesburg, South Africa. *J Hyg (Lond)* 1985; 95: 447-55.
- Dorta-Contreras AJ, Ferrá-Valdés M, Torres-Romo U, et al. Local synthesis of immunoglobulins in meningoencephalitis. In Felgenhauer K, Holzgraefe M, Prange HW, eds. *CNS barriers and modern CSF diagnostics*. Weinheim: VCH; 1993. p. 396-9.
- Escobar-Pérez X, Terry-Cárdenas J, Dorta-Contreras AJ, Interián-Morales MT. Algunas características neuroinmunológicas de un brote epidémico de meningoencefalitis a echo 6. *CENIC* 1995; 26 (Supl): 14.
- Sindic CJM, Monteyne PH, Laterre EC. Encephalitis in immunocompetent patients due to herpes simplex type 1 or 2: determination by polymerase chain reaction and detection of intrathecal virus-specific oligoclonal antibodies. *Akt Neurologie* 1996; 23 (Suppl): 567.
- Reiber H, Sindic CJM, Thompson EJ. Cerebrospinal fluid clinical neurochemistry of neurological diseases. Heidelberg: Springer-Verlag; 1999.
- Reiber H. Flow rate of cerebrospinal fluid (CSF). A concept common to normal blood-CSF barrier function and to dysfunction in neurological diseases. *J Neurol Sci* 1994; 122: 189-203.
- Dorta-Contreras AJ, García-Fernández L, Gil-Chaviano M. Neuroimmunolab: sistema para la evaluación de la respuesta inmune en el sistema nervioso central. *Rev Cub Invest Biomed* 1991; 10: 155.
- Dorta-Contreras AJ, Reiber H. Intrathecal synthesis of immunoglobulins in eosinophilic meningoencephalitis. *Clin Diagn Lab Immunol* 1998; 5: 452-5.
- Reiber H. Cerebrospinal fluid-physiology, analysis and interpretation of protein patterns for diagnosis of neurological diseases. *Mult Scler* 1998; 4: 99-107.
- Reiber H. Evaluation of blood-cerebrospinal fluid barrier function and quantification of the humoral immune response within the central nervous system. In Thompson EJ, Trojano M, Livrea P, eds. *Cerebrospinal fluid analysis in multiple sclerosis*. Milano: Springer-Verlag; 1996. p. 51-72.
- Reiber H. Die diagnostisch Bedeutung neuroimmunologischer Reaktionsmuster im liquor cerebrospinalis. *Lab Med* 1995; 19: 444-62.
- Dorta-Contreras AJ. Intrathecal synthesis of immunoglobulins in *Neisseria meningitidis* and Echovirus 6 meningoencephalitis. *Mol Chem Neuropathol*. (En prensa).
- Dorta-Contreras AJ, Escobar-Pérez X, Ferrá-Valdés M, et al. Meningoencefalitis epidémica por echo 6. Aspectos neuroinmunológicos en la fase aguda. *Rev Esp Pediatr* 1998; 54: 313-5.

**RESPUESTA INMUNE HUMORAL INTRATECAL
EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON MENINGOENCEFALITIS
POR COXSACKIE B₅**

Resumen. Introducción. Las meningoencefalitis virales ocurren de forma epidémica y afectan sensiblemente a la población infantil. Objetivo. Estudiar la respuesta inmune humoral intratecal en un grupo de niños afectados por un brote de meningoencefalitis viral a Coxsackie B₅. Pacientes y métodos. Se estudiaron 48 niños con la enfermedad a los cuales se les cuantificó albúmina, IgA, IgM e IgG por inmunodifusión radial en suero y líquido cefalorraquídeo diagnóstico, estudiados mediante reibergramas. Resultados. Diecisiete pacientes presentaron disfunción de la barrera sangre-líquido cefalorraquídeo y cuatro patrones de respuesta humoral intratecal principalmente IgG y de las tres clases, con un recuento celular medio de $624 \pm 517 \times 10^6$ cél/l con predominio de linfocitos. Conclusión. Se observa una respuesta inmune humoral anticipada del patrón comunicado en punciones no diagnósticas y en punciones evolutivas en el adulto para la meningoencefalitis viral [REV NEUROL 1999; 28: 739-41].

Palabras clave. Barrera sangre-líquido cefalorraquídeo. Coxsackie B₅. Inmunoglobulinas. Líquido cefalorraquídeo. Meningoencefalitis.

**RESPOSTA IMUNE HUMORAL INTRATECAL EM DOENTES
PEDIÁTRICOS COM MENINGOENCEFALITE
POR COXSACKIE B₅**

Resumo. Introdução. As meningoencefalite virais ocorrem de forma epidémica e afectam sobretudo a população infantil. Objectivo. Estudar a resposta imune humoral intratecal num grupo de crianças com um surto de meningoencefalite viral a Coxsackie B₅. Doentes e métodos. Estudaram-se 48 crianças com a doença, nas quais se quantificou a albumina, a IgA, a IgM e a IgG, por imunodifusão radial no soro e no líquido cefalorraquídeo diagnóstico, estudados com reibergramas. Resultados. Em 17 doentes houve disfunção da barreira sangue-líquido cefalorraquídeo e quatro padrões de resposta humoral intratecal, sobretudo IgG e das três classes, com uma contagem celular média de $624 \pm 517 \times 10^6$ células/l, com predomínio de linfócitos. Conclusão. Documentou-se resposta humoral intratecal, no líquor, como um marcador precoce em punções tardias não diagnósticas e ainda em punções evolutivas em adultos com meningoencefalites virais [REV NEUROL 1999; 28: 739-41].

Palavras chave. Barreira sangue-líquido cefalorraquídeo. Coxsackie B₅. Inmunoglobulinas. Líquido cefalorraquídeo. Meningoencefalite.