

Patrones de síntesis de inmunoglobulinas en pacientes pediátricos con meningoencefalitis por *Coxsackie A₉* durante la epidemia de neuropatía en Cuba

A.J. Dorta-Contreras^{a,b}, H. Reiber^b, P. Lewczuk^{b,c}, E. Noris-García^a, X. Escobar-Pérez^a,
R. Bu-Coiffú-Fanego^a, M.^aT. Interián-Morales^a

PATTERNS OF IMMUNOGLOBULIN SYNTHESIS IN PAEDIATRIC PATIENTS WITH COXSACKIE A₉
MENINGOENCEPHALITIS DURING THE NEUROPATHY EPIDEMIC IN CUBA

Summary. Introduction. Simultaneously with the origin and development of the Cuban epidemic neuropathy, cases of viral meningoencephalitis with particular characteristics due to Coxsackie were found. This virus and Inoue-Melnick virus were found too in patients suffering from Cuban epidemic neuropathy. Patients and methods. 31 pediatric patients suffering from viral meningoencephalitis were studied. Albumin, IgA, IgM and IgG were quantified in serum and cerebrospinal fluid by nephelometry. Cytochemical studies and reibergrams were performed. Results. There was a lymphocyte predominance in cerebrospinal fluid. A dysfunction of blood-cerebrospinal fluid barrier was shown in 10 patients. Twenty patients have no immunoglobulins intrathecal synthesis. The synthesis patterns were: five patients with local IgM synthesis, two patients with local IgG synthesis and IgA+IgM. IgA+IgG and IgA+IgM pattern was synthesized in one patient respectively. Two patients with low IgG synthesis percentage or IgG intrathecal fractions were reported. Conclusions. The absence of immunoglobulins intrathecal synthesis and the immunoglobulins synthesis patterns differ from other pediatric patients with enterovirus meningoencephalitis. These patterns may have relationship with modified antigenic characteristics of the virus, also found in Cuban epidemic neuropathy. [REV NEUROL 2000; 30: 716-8] [<http://www.revneurolog.com/3008/i080716.pdf>]

Key words. Blood-cerebrospinal fluid barrier. Coxsackie A₉. Cuban epidemic neuropathy. Immunoglobulins. Intrathecal synthesis. Meningoencephalitis.

INTRODUCCIÓN

Simultáneamente a la aparición y desarrollo de la neuropatía epidémica cubana (NEC) [1,2] se detectaron casos de meningoencefalitis vírica por *Coxsackie A₉* con características peculiares.

De hecho, un porcentaje alto de pacientes con NEC presentaban anticuerpos séricos IgM y neutralizantes a *Coxsackie A₉*, así como sus contactos, lo cual se atribuyó a la circulación de dicho virus en el período y a la ocurrencia de infección subclínica de los contactos [3].

Además, se evidenció que en las muestras del líquido cefalorraquídeo (LCR) de pacientes con NEC se encontraron al menos dos virus a los que podría atribuírsele, tal vez, un papel etiológico: un virus *Coxsackie A₉*, modificado estructuralmente [4] y un virus de la familia *herpesviridae*, el virus *Inoue-Melnick*, responsable de una epidemia de neuropatía en Japón [5,6].

El presente trabajo muestra los resultados de la respuesta inmune intratecal en un grupo de pacientes pediátricos con meningoencefalitis por *Coxsackie A₉*, en el período comprendido entre 1993 y 1994.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se estudiaron 31 pacientes pediátricos con meningoencefalitis vírica por *Coxsackie A₉*, entre 1993 y 1994, durante la epidemia de meningoencefalitis

Recibido: 13.07.99. Aceptado tras revisión externa sin modificaciones: 26.07.99.

^a Laboratorio de Inmunología. Hospital Pediátrico San Miguel. Ciudad de La Habana, Cuba. ^b Laboratorio de Neuroquímica. Universidad de Georg-August. Göttingen, Alemania. ^c Laboratorio de Neurología Pediátrica. Academia Médica de Bialystok. Bialystok, Polonia.

Correspondencia: Dr. Alberto J. Dorta-Contreras. Hospital Pediátrico San Miguel. Apartado 10049. CP 11000 Ciudad de La Habana, Cuba. E-mail: adorta@infomed.sld.cu

© 2000, REVISTA DE NEUROLOGÍA

vírica y dentro del período activo de la neuropatía epidémica cubana. La edad media de los pacientes fue de 2 años y medio.

El agente causal se diagnosticó por métodos tradicionales en el Laboratorio de Virología del Instituto de Medicina Tropical Pedro Kourí en Ciudad de La Habana y fue comprobado en el Instituto de Higiene de la Universidad de Georg August de Göttingen, Alemania. Como parte del diagnóstico, se tomaron muestras simultáneas de suero y LCR de todos los pacientes. Las inmunoglobulinas A, M y G y la albúmina se cuantificaron en un nefelómetro Behring con reactivos de Dade Behring, Marburg, de acuerdo con un protocolo descrito anteriormente [7]. Se realizó igualmente el estudio citológico del LCR.

La síntesis intratecal de inmunoglobulinas y la disfunción de la barrera sangre-LCR se estudiaron a través del cálculo de las razones LCR/suero de albúmina e inmunoglobulinas.

Se realizaron reibergramas [8,9] mediante el sistema Neuroimmunolab [10].

RESULTADOS

En las muestras estudiadas hubo un claro predominio de linfocitos con un promedio del 83%. El recuento celular medio fue de $201 \pm 48 \times 10^6$ células/L.

La figura muestra los reibergramas obtenidos a partir del cálculo de las razones de albúmina e inmunoglobulinas. Puede observarse cómo la mayoría de los pacientes en fase aguda no sintetizaron inmunoglobulinas en el sistema nervioso central al estar situadas por debajo de la línea hiperbólica más fuerte, que señala el límite por encima del cual hay síntesis (para más detalles puede consultarse una revisión [9] y el pie de la figura).

Diez pacientes mostraron disfunción de la barrera sangre-LCR por poseer valores de Q(alb) superior a 5×10^{-3} .

En la tabla aparecen los patrones de síntesis encontrados en estos pacientes. Debemos destacar que la mayoría de los enfermos no sintetizan alguna de las inmunoglobulinas, y dos de ellos sintetizaron menos del 10% de la IgG encontrada en el LCR; por ello, algunos autores recomiendan calificar a estos casos como no sintetizadores [7].

DISCUSIÓN

Los pacientes que padecieron meningoencefalitis por *Coxsackie*

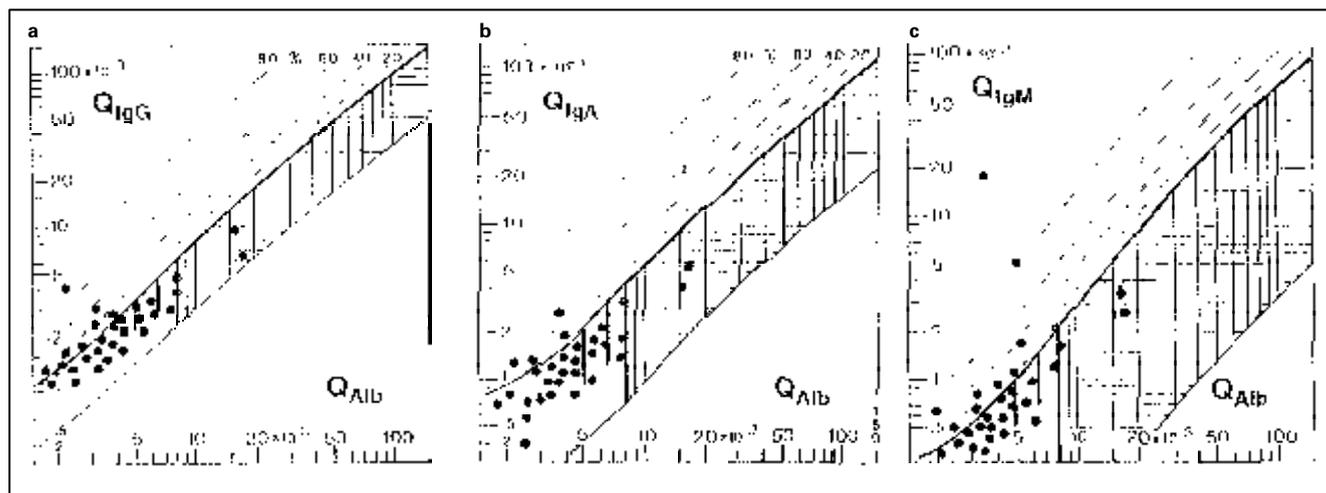


Figura. Reibergramas. Q (inmunoglobulina) (Ig): Ig LCR/Ig suero es una función de Q (Alb): albúmina LCR/Albúmina suero que representa la distribución heperbólica entre ambas. La línea más gruesa representa el límite donde no hay síntesis local de Ig en LCR. Por encima de la curva hay síntesis local de Ig en el LCR de forma creciente, dado por la contribución de la fracción de Ig sintetizada localmente. Una medida de ésta son las curvas percentiles que expresan en porcentaje la fracción de Ig sintetizada con respecto a la Ig total en LCR. La tres barras verticales más fuertes indican los valores normales de Q (Alb), que es una medida de la permeabilidad de la barrera sangre-LCR hasta 15, 40 y 60 años, respectivamente, de izquierda a derecha.

Tabla. Patrones de síntesis encontrados en fase aguda de pacientes con meningoencefalitis por *Coxsackie A₉*.

Patrón	N.º de pacientes
Sin síntesis intratecal	20
IgM	5
IgG ^a	2
IgA + IgM	2
IgA + IgG	1
IgG ^a + IgM	1
Total	31

^a Un paciente con síntesis IgG.

A₉ y su enfermedad coincidió con el período en que ocurrió la NEC mostraron un patrón de respuesta atípica en relación con los hallazgos encontrados en pacientes pediátricos afectados con meningoencefalitis víricas causadas por otros agentes como *Coxsackie B₅* [11] y otros virus [12,13].

Ello indica la presencia de un agente biológico muy particular, con capacidad para producir una respuesta poco habitual en el huésped, que remeda lo observado en la primera punción en adultos con meningoencefalitis víricas [14].

Además, resulta interesante que la NEC afectara muy poco a la población infantil, hecho que no se corresponde con la epidemiología de los enterovirus. Sólo se comunicaron algo más de un centenar de pacientes de un total de más de 50.000 afectados [1]. Sin embargo, los pacientes pediátricos con NEC tuvieron una evidente respuesta de síntesis intratecal de IgG [15,16], lo cual no sucede en la mayoría de los enfermos de igual edad con meningoencefalitis vírica, como se observa en este trabajo.

Debemos recordar que la dinámica de la respuesta inmune que se observa en la sangre no se cumple en LCR y en la fase

aguda no existe la típica respuesta de IgM que luego da paso a la síntesis de IgG. Los patrones de síntesis que se observan en LCR dependen del agente biológico, de la edad del paciente y de si la punción lumbar se realiza en los primeros momentos junto al diagnóstico o se trata de una punción evolutiva. La síntesis intratecal sólo indica si estamos en presencia de una enfermedad inflamatoria aguda, si es un proceso que comienza o si es un proceso crónico inflamatorio, por ejemplo, de tipo autoinmune.

Particularmente este patrón de síntesis difiere de otros patrones en pacientes pediátricos en fase aguda, ya que la mayoría no sintetizó ninguna inmunoglobulina y sólo cinco sintetizaron IgM de forma aislada, dos sintetizaron IgG y el resto en combinaciones de dos inmunoglobulinas. De los pacientes sintetizadores, dos de ellos lo hicieron por debajo del 10% de IgG.

La información comunicada hasta la aparición de esta respuesta inmune atípica señala que, en pacientes pediátricos, ocurre una respuesta inmune humoral intratecal anticipada del patrón, que en el adulto se observa en punciones evolutivas.

Hubo un 32% de pacientes que cursaron con disfunción de la barrera sangre-LCR en el momento de la punción diagnóstica.

Todo ello nos lleva a pensar en las particulares características desde el punto de vista inmunológico de este virus que provoca en el huésped una respuesta no habitual.

Como sabemos [4], este virus también se aisló en pacientes con NEC. Se desconocen los mecanismos por los cuales una parte de la población infantil cursó con meningoencefalitis, una parte muy pequeña con NEC y otra no enfermó, si partimos del hecho de que ambas entidades fueron causadas por el mismo agente biológico, lo cual queda aún por demostrar.

Si se tratara de dos agentes biológicos y un tercero modificado: un *Coxsackie A₉* típico, un *Coxsackie A₉* modificado y que produce un efecto citopático ligero [17] y el virus *Inoue-Melnick* tipo 2, unidos a factores nutricionales y tóxicos [5,6], habría que ver en cada caso cómo podrían influir en la aparición o no de ambas entidades.

De hecho, un *Coxsackie A₉* típico no da este patrón intratecal en el huésped pediátrico por lo que podría ser un *Coxsackie A₉*

modificado y/o el virus *Inoue-Melnick*. Además, ambos virus presentan una característica común: su alta persistencia en LCR [18,19]. Otro punto a favor del *Coxsackie A₉* modificado es que afectó considerablemente a la población adulta [3].

Como no se ha comunicado que el *Inoue-Melnick* ocasione

meningoencefalitis vírica [20], podría pensarse que el *Coxsackie A₉* encontrado en LCR y atribuido como agente etiológico en nuestra muestra ha sufrido modificaciones [21], así como que éste podría, tal vez, relacionarse con el virus causante de la NEC junto a otros factores desencadenantes.

BIBLIOGRAFÍA

- Llanes G, Asher D, Brown P, et al. Neuropatía epidémica en Cuba. Bol Epidemiol OPS 1993; 14: 1-4.
- OPS. Neuropatía epidémica cubana: una actualización. Bol Epidemiol OPS 1994; 15: 7.
- Ribas MA, Más P, Rodríguez L, Balmaseda A. Comparación de los resultados obtenidos en la serología de IgM y la neutralización anti-*Coxsackie* (cepa 47) en casos de neuropatía epidémica y sus contactos. Rev Cubana Med Trop 1995; 47: 50-3.
- Más P, Pelegino JL, Guzmán MG, et al. Viral isolation from cases of epidemic neuropathy in Cuba. Arch Pathol Lab Med 1997; 121: 825-33.
- Ito M. Melnick isolation of Inoue-Melnick virus from cerebrospinal fluid of patients with epidemic neuropathy in Cuba. Arch Pathol Lab Med 1998; 122: 520-2.
- Dorta-Contreras AJ. Isolation of Inoue-Melnick virus. Arch Pathol Lab Med 1999; 123: 282.
- Reiber H. Die diagnostische Bedeutung neuroimmunologischer Reaktionsmuster im liquor cerebrospinalis. Lab Med 1995; 19: 444-62.
- Reiber H. Flow rate of cerebrospinal fluid (CSF): a concept common to normal blood-CSF barrier function and to dysfunction in neurological disease. J Neurol Sci 1994; 122: 189-203.
- Dorta-Contreras AJ. Reibergramas: elemento esencial en el análisis inmunológico del líquido cefalorraquídeo. Rev Neurol 1999; 28: 996-8.
- Dorta-Contreras AJ, García-Fernández L, Gil-Chaviano M. Neuroimmunolab: sistema para la evaluación de la respuesta inmune en el sistema nervioso central. Rev Cubana Invest Biomed 1991; 10: 155.
- Dorta-Contreras AJ, Agüero-Valdés E, Escobar-Pérez X, Noris-García E, Ferrá-Valdés M. Respuesta inmune humoral intratecal en pacientes pediátricos con meningoencefalitis por *Coxsackie B_s*. Rev Neurol 1999; 28: 739-41.
- Dorta-Contreras AJ, Ferrá M, González N, et al. Hallazgos inmunológicos en meningoencefalitis por *Neisseriameningitidis B_{1s}*, echo 4 y *Angiostrongylus cantonensis*. Rev Latinoam Microbiol 1987; 29: 287-91.
- 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.
- Reiber H, Sindic CJM, Thompson EJ. Cerebrospinal fluid. In Clinical neurochemistry of neurological diseases. Heidelberg: Springer-Verlag; 1999.
- Dorta-Contreras AJ. Immune response in Cuban epidemic neuropathy. Mol Chem Neurobiol 1995; 24: 263-6.
- Dorta-Contreras AJ, Martínez-Torres E, Dotres-Martínez C. Local IgG synthesis in three pediatric patients with Cuban epidemic neuropathy. Arq Neuropsiquiatr 1995; 54: 98-101.
- Resik S, Guzmán MG, Rodríguez R, et al. Factores que influyen en el crecimiento del agente productor de efecto citopático ligero aislado en pacientes con neuropatía epidémica. Rev Cubana Med Trop 1995; 47: 41-3.
- Melnick JL, Seidel E, Wang SS, et al. Persistence of Inoue-Melnick virus and antibody in cerebrospinal fluid. J Clin Microbiol 1985; 22: 651-3.
- Más-Lago P, Guzmán MG, Capo V, et al. Neuropatía epidémica cubana. Parte I. Aislamiento viral. Rev Cubana Med Trop 1995; 47: 11-45.
- Pulli T, Lankinen H, Rovainen M, Hxypia T. Antigenic sites of *Coxsackie* virus. Virology 1998; 240: 123-5.
- Inoue YK. Inoue-Melnick virus and associated diseases in man: recent advances. Prog Med Virol 1991; 38: 167-79.

PATRONES DE SÍNTESIS DE INMUNOGLOBULINAS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON MENINGOENCEFALITIS POR COXSACKIE A₉ DURANTE LA EPIDEMIA DE NEUROPATÍA EN CUBA

Resumen. Introducción. Simultáneamente a la aparición y desarrollo de la neuropatía epidémica cubana se detectaron casos de meningoencefalitis vírica por *Coxsackie* con características peculiares. En pacientes con neuropatía epidémica cubana se aisló este virus y también el *Inoue-Melnick*. Pacientes y métodos. Se estudiaron 31 pacientes pediátricos con meningoencefalitis por este virus. Se cuantificó la albúmina, IgA, IgM e IgG por nefelometría en suero y líquido cefalorraquídeo. Asimismo, se realizaron los reibergramas y un estudio citoquímico. Resultados. En el estudio citoquímico de líquido cefalorraquídeo hubo un predominio de linfocitos. Diez pacientes exhibieron disfunción en la barrera sangre-líquido cefalorraquídeo y 20 no sintetizaron inmunoglobulinas intratecalmente. Los patrones de síntesis fueron: en cinco pacientes IgM, en dos pacientes IgG, las combinaciones IgA+IgM en dos pacientes y con IgA+IgG e IgG+IgM en sendos pacientes. Dos de ellos cursaron con bajos porcentajes de síntesis o fracción intratecal de IgG. Conclusiones. La ausencia de síntesis intratecal y los patrones de síntesis de inmunoglobulinas difieren respecto a los hallados en pacientes pediátricos con meningoencefalitis producida por otros enterovirus. Estos patrones pueden estar asociados con las características antigénicas modificadas del virus, que también fue encontrado en la epidemia de neuropatía cubana. [REV NEUROL 2000; 30: 716-8] [<http://www.revneurolog.com/3008/i080716.pdf>]

Palabras clave. Barreras sangre-líquido cefalorraquídeo. *Coxsackie A₉*. Inmunoglobulinas. Meningoencefalitis. Neuropatía epidémica cubana. Síntesis intratecal.

PADRÕES DE SÍNTESE DE INMUNOGLOBULINAS EM DOENTES PEDIÁTRICOS COM MENINGOENCEFALITE POR COXSACKIE A₉ DURANTE A EPIDEMIA DE NEUROPATIA EM CUBA

Resumo. Introdução. Simultaneamente com o aparecimento e desenvolvimento da neuropatia epidémica cubana, foram detectados casos de meningoencefalite viral por *Coxsackie* com características peculiares. Foi isolado este vírus bem como o *Inoue-Melnick* em doentes com neuropatia epidémica cubana. Doentes e métodos. Foram estudados 31 doentes pediátricos com meningoencefalite por este vírus. Quantificou-se a albumina, IgA, IgM e IgG por nefelometria em soro e LCR. Efectuaram-se também reibergramas e estudo citoquímico. Resultados. No estudo citoquímico do LCR observou-se um predominio de linfócitos. Dez doentes apresentaram disfunção na barreira hemato-encefálica e 20 não sintetizaram imunoglobulinas intratecalmente. Os padrões de síntese foram: em cinco doentes IgM, em dois doentes IgG, a combinação IgA+IgM em dois doentes e IgA+IgG e IgG+IgM em um doente respectivamente. Dois doentes apresentaram baixas percentagens de síntese ou fracção intratecal de IgG. Conclusões. A ausência de síntese intratecal e os padrões de síntese de imunoglobulinas diferem no que diz respeito aos achados em doentes pediátricos com meningoencefalite provocada por outros enterovírus. Estes padrões podem estar associados às características antigénicas modificadas do vírus, que também foi encontrado na epidemia de neuropatia cubana. [REV NEUROL 2000; 30: 716-8] [<http://www.revneurolog.com/3008/i080716.pdf>]

Palavras chave. Barreira hemato-encefálica. *Coxsackie A₉*. Inmunoglobulinas. Meningoencefalite. Neuropatia epidémica cubana. Síntese intratecal.