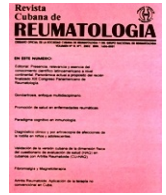


Revista Cubana de *Reumatología*

Órgano oficial de la Sociedad Cubana de Reumatología y el Grupo Nacional de Reumatología
Volumen XIV Número 21, 2012 ISSN: 1817-5996

www.revreumatologia.sld.cu



COMUNICACIÓN CORTA

Utilidad del Reibergrama para el estudio neuroinmunológico del lupus eritematoso sistémico

Utility of Reibergrama for the study neuroinmunológico of systemic lupus erythematosus

Martínez Larrarte José Pedro*, Padilla-Docal Bárbara*, Dorta-Contrera Alberto Juan**

*MSc.

**Dr. C.

Laboratorio Central de Líquido Cefalorraquídeo (LABCEL). Facultad de Ciencias Médicas "Dr. Miguel Enríquez".
Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. La Habana, Cuba

RESUMEN

En el curso del lupus eritematoso sistémico, se pueden desarrollar diversos signos y síntomas asociado a los auto anticuerpos producidos en esta enfermedad, uno de los sistemas que con frecuencia se afecta es el sistema nerviosos central, cuya expresión pueden variar desde cefaleas discretas o persistentes, hasta casos de extrema gravedad de inflamación o infartos cerebrales; hasta la actualidad las investigaciones para el estudio de estas manifestaciones están centradas en la detección de los distintos tipos de anticuerpos antinucleares, incluyendo a los anticuerpos antiproteína P ribosomal, y a los estudios de imágenes dirigidos a identificar lesiones inflamatorias vasculares o áreas asociadas a infartos cerebrales, con esta comunicación queremos dar a conocer la posibilidad de utilizar el Reibergrama como otro medio orientativo en el estudio de las manifestaciones neuropsiquiátricas de esta entidad.

Palabras clave: reibergrama, neurolupus, lupus eritematoso sistémico, manifestaciones neuropsiquiátricas del lupus eritematoso sistémico

ABSTRACT

During the course of systemic lupus erythematosus, it is possible to develop signs and symptoms related with auto antibodies produced by this illness. Central Nervous System is one of the systems more affected and its expression can change since discrete and persistent headache until an inflammatory process of elevated gravity or cerebral infarction. Currently some investigations are directed in the detection of different types of antinuclear antibodies, including anti-protein P ribosomal antibodies and imagery studies directed to identify vascular inflammatory lesions or associated areas to cerebral infarcts. With this short communication we want to give knowing the possibility of using the Reibergram like tool in the neuropsychiatric manifestations of this entity.

Keywords: reibergram, neurolupus, systemic lupus erythematosus, neuropsychiatric manifestations of systemic lupus erythematosus.

INTRODUCCIÓN

Entre los aparatos y sistemas que se afectan en el curso del lupus eritematoso sistémico (LES), se encuentra el sistema nervioso central (SNC), dando lugar sus signos y síntomas, a uno de los criterios de clasificación de esta entidad, ^{tabla 1} los cuales prevalecen entre el 25 y el 70% de estos pacientes. ¹ Si bien con frecuencia se puede afectar el sistema nervioso periférico (SNP), las manifestaciones más graves están relacionadas con el SNC. ^{2, 4}

Tabla 1

Criterios para la clasificación del Lupus Eritematoso Sistémico	
1-	Eritema malar
2-	Lupus discoide
3-	Fotosensibilidad
4-	Úlceras orales
5-	Artritis
6-	Serositis <ul style="list-style-type: none"> • Pleuritis • Pericarditis
7-	Afección renal <ul style="list-style-type: none"> • Proteinuria persistente mayor de 0.5g/día o mayor de 3 cruces si no se logró cuantificar • Cilindros celulares que pueden ser de eritrocitos, hemoglobina, granulares, tubulares o mixtos
8-	Alteración neurológica <ul style="list-style-type: none"> • Convulsiones o • Psicosis
9-	Trastorno hematológico <ul style="list-style-type: none"> • Anemia hemolítica con reticulocitosis o <ul style="list-style-type: none"> • Leucopenia: menos de 4000 leucocitos/mm³ en dos o más ocasiones • Linfopenia: menos de 1500 linfocitos/mm³ en dos o más ocasiones • Plaquetopenia: Menos de 100 000 /mm³ en ausencia de medicamentos lesivos
10-	Alteración inmunológica <ul style="list-style-type: none"> • Células LE positivas; o • Anti-DNA: anticuerpos anti-DNA nativo a título anormal o • Anti-Sm: Presencia de anticuerpos contra el antígeno nuclear Sm; o • Pruebas serológicas para la sífilis falsas positivas
11-	Anticuerpos antinucleares

En la actualidad, la prueba más útil para el diagnóstico de LES, es la detección de anticuerpos antinucleares dirigidos contra diferentes estructuras nucleares de la células, los cuales se encuentran presentes en casi el 100 % de los enfermos; son

ellos los responsable de la mayoría de las manifestaciones clínicas de esta entidad. ⁵

Uno de los inconvenientes que presenta la detección de anticuerpos antinucleares en el LES, está relacionado con la posibilidad de aparecer en el curso de otras entidades de origen sistémico-inmunológico. Los anticuerpos antinucleares más característico en LES son los de doble cadena, considerados con cierto nivel de especificidad para esta entidad. ^{6, 7}

Manifestaciones neuropsiquiátricas del LES

En ocasiones, las manifestaciones del SNC llegan a ser tan moderadas en sus inicios, que pueden confundirse con alteraciones transitorias de la población normal, fluctuando entre discretos dolores de cabeza, depresiones transitorias, o leves situaciones de hiperactividad que no se asocian directamente con el LES insipiente; otras veces las manifestaciones neuropsiquiátricas suelen ser más graves, e incluyen, la depresión profunda, severos cuadros psicóticos, disfunciones cognoscitivas o graves accidentes vasculares cerebrales que puedan comprometer inexorablemente la vida del paciente. ^{Tabla 2}

En este sentido, el American College of Rheumatology publicó en el año 1999, una lista con 19 síndromes neuropsiquiátricos descritos en enfermos de lupus. ⁴

Tabla 2 Manifestaciones neuropsiquiátricas más frecuentes en el LES

Manifestaciones neuropsiquiátricas del LES	
Manifestaciones del SNC	Manifestaciones del SNP
<ul style="list-style-type: none"> • Meningitis aséptica • Neuritis óptica • Enfermedad cerebrovascular • Síndromes desmielinizantes • Cefalea • Convulsiones • Corea • Ansiedad • Alteraciones cognoscitivas • Cambios de carácter • Psicosis 	<ul style="list-style-type: none"> • Sínd. de Guillain-Barré • Alteraciones autonómicas • Mononeuritis única • Mononeuritis múltiple • Miastenia gravis • Neuropatía craneal • Plexopatía • Polineuropatía

Otra de las causas frecuentes de las manifestaciones neuropsiquiátricas en el LES, está relacionada con los defectos de perfusión y los infartos cerebrales asociados a las lesiones vasculíticas, demostrados a través de gammagrafía cerebral y resonancia magnética nuclear; en ocasiones, se ha podido observar infartos cerebrales en ausencia de oclusión vascular, o de vasculitis, aún en presencia de anticuerpos antifosfolípidos.^{8,9}

Los anticuerpos antiproteína P ribosomal

En la actualidad, es reconocido por todos el papel de los anticuerpos antiproteína P ribosomal (anti-rib P) en la etiopatogenia de las manifestaciones neuropsiquiátricas en esta entidad, demostrada en el líquido cefalorraquídeo (LCR) de estos pacientes en varios estudios,¹⁰⁻¹² en contraste con los títulos de anticuerpos anti-ADN de doble cadena que no se elevan regularmente con la manifestación de la psicosis lúpica.^{13,14}

Estos anticuerpos, descritos en el suero de enfermos con LES por Elkon et al, han exhibido una gran reactividad a un complejo molecular de 3 fosfoproteínas constituyentes de la subunidad mayor del ribosoma, denominadas P0 (38kD), P1 (19kD) y P2 (17kD), presentándose con una alta frecuencia en estos pacientes.^{15,16}

A pesar del desarrollo alcanzado en el diagnóstico del LES, y específicamente de sus manifestaciones neurológicas, a través del conocimiento de los diferentes anticuerpos antinucleares y los múltiples estudios imagenológicos del cerebro, no sustituyen en la actualidad la información que logra el análisis del LCR obtenido mediante la punción lumbar, y específicamente los métodos dirigidos a identificar las diferentes inmunoglobulinas que se forman en el compartimento intratecal.

Entre los estudios con esta posibilidad se encuentra los Reibergramas, donde básicamente se analiza de forma integrada, la funcionabilidad de la barrera sangre-LCR y la síntesis intratecal de proteínas, que de forma aislada, no lograrían tener un mayor impacto en el diagnóstico de esta enfermedad.¹⁷

Este diagrama fue definido inicialmente para las clases mayores de inmunoglobulinas, primero de forma empírica basado en el resultado de varios miles de perfiles y luego comprobado a partir de las leyes de la difusión de Fick por la teoría de la difusión molecular/velocidad de flujo del LCR.

La primera ley de Fick plantea que la difusión de una proteína a través de una barrera o membrana depende del coeficiente de difusión de la proteína en cuestión, y del gradiente de concentración de esta molécula en los dos compartimentos que separa la barrera, dependiendo el coeficiente de difusión, del peso molecular de la proteína. La segunda ley de Fick trata de la trayectoria y el tiempo de la difusión en una concentración dada de la proteína a difundir, tomando en cuenta sus características moleculares.^{17,18}

La teoría de la difusión molecular/velocidad de flujo del LCR explica que la difusión de las proteínas a través de la barrera

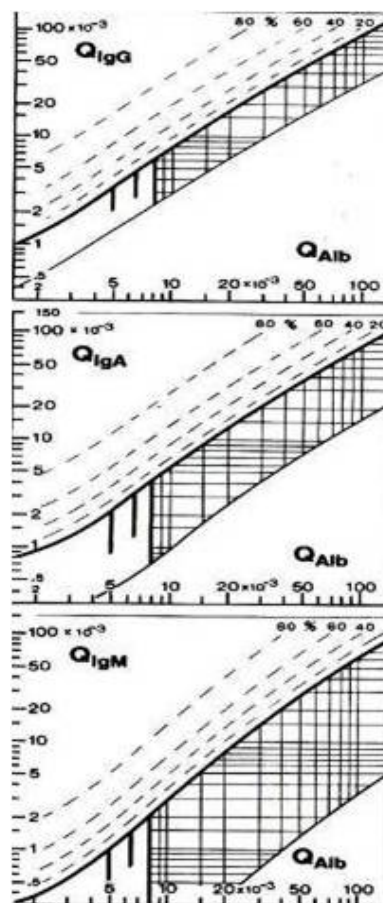
sangre/LCR sigue una función hiperbólica, capaz de explicar varios eventos fisiológicos y fisiopatológicos del SNC.^{17,18}

El Reibergramas

Este gráfico consta de las partes siguientes:

- Unas líneas verticales para indicar los rangos de referencia según la edad para la razón albúmina. Un incremento de la razón albúmina (QAlb) indica disfunción de la barrera sangre/LCR.
- Una línea hiperbólica discriminadora que separa, el rango de referencia para la fracción de las proteínas derivadas de la sangre por debajo de la línea, y de la fracción de las proteínas sintetizadas intratecalmente por encima de esa línea.

Figura 1 Modelo de Reibergrama para las inmunoglobulinas IgG, IgA e IgM



Los rangos de referencia para las razones LCR/suero del Reibergrama se apoyan en las líneas discriminatorias, una superior (Q límite) dibujada más fuerte y una inferior, mas tenue (Q bajo),^{Figura 3} usando una escala logarítmica que cubren los rangos más frecuentes para las proteínas, siendo para QAlb desde 1,5 a 150 x10⁻³.¹⁸

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

partir de $Q_{lim}=0\%$. Esta gráfica permite la integración de las barras verticales fijas para valores normales de QAlb como lo muestra la Figura 1, para las edades de 15, 40 y 60 años.¹⁸

El Reibergrama ofrece además una serie de ventajas, entre ellas tenemos la posibilidad de evaluar la síntesis intratecal de la proteína que se desee analizar, conocer la funcionabilidad de la barrera sangre-LCR, y encontrar patrones de síntesis intratecal típicos para una enfermedad en particular, relacionándolas con otras entidades de un solo vistazo, todo lo cual abre nuevas posibilidades de evaluación de enfermedades neurológicas autoinmunes.

Por otro lado, el resultado no depende del volumen de LCR extraído y puede realizarse con LCR lumbar, ventricular o cisternal; además, las razones que se calculan no dependen del método analítico empleado en la cuantificación, siempre que se haga en la misma corrida analítica y por el mismo método, y puede trabajar en cualquier rango de QAlb.¹⁹

Este método analítico ha sido aplicado en el estudio de las síntesis intratecal de subclases de IgG en pacientes con enfermedad de Alzheimer,²⁰ y otras enfermedades autoinmunes como la Esclerosis múltiple,²¹ y el Guillain Barré,²² además de meningoencefalitis virales, bacterianas, y eosinofílicas en pacientes pediátricos.²³⁻²⁵

También ha sido útil en el estudio de otras proteínas no inmunoglobulinas, como el antígeno carcinoembrionario,²⁶ la enzima convertidora de angiotensina,²⁷ para evaluar la síntesis intratecal de proteínas del sistema de complemento como el C3c²⁸ y el C4,²⁹ y más recientemente la lectina de unión a manosa, proteína de la tercera vía de activación de este sistema.³⁰

Los Reibergramas representan en la actualidad, una de las formas más objetivas de caracterizar la función de la barrera sangre/LCR y la síntesis intratecal de inmunoglobulinas en enfermedades que cursan con manifestaciones neurológicas; quedando muchas en las que no ha sido aplicado este estudio, entre ellas se encuentra las manifestaciones neurológicas que se presentan en el LES, por lo que proponemos a los médicos reumatólogos y otras especialidades afines, que frecuentemente se enfrentan a entidades de etiología inmunológica con manifestaciones neuropsiquiátricas, la posibilidad de utilizar el Reibergrama para registrar patrones inmunológicos y de estabilidad de la barrera sangre/LCR que las identifiquen, y de esta forma ayudar al diagnóstico y pronóstico de estas entidades.

BIBLIOGRAFÍA

1. West SG, Emlen W, Wener MH, Kotzin BL. Neuropsychiatric lupus erythematosus: A 10-year prospective study on the value of diagnostic tests. *Am J Med.* 1995;99:15-57.
2. Conti F, Alessandri C, Bompane D, Bombardieri M, Spinelli FR, Rusconi AC, et-al. Autoantibody profile in systemic lupus erythematosus with psychiatric manifestations: A role for anti-endothelial-cell antibodies. *Arthritis Res Ther.* 2004; 6:366-72.
3. Hanly JG, Urowitz MB, Siannis F, Farewell V, Gordon C, Bae SC, et-al. Systemic Lupus International Collaborating Clinics. Autoantibodies and neuropsychiatric events at the time of systemic lupus erythematosus diagnosis: Results from an international inception cohort study. *Arthritis Rheum.* 2008; 58:843-53.
4. ACR AD HOC Committee on neuropsychiatric lupus nomenclature. The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis & Rheum* 1999; 42:599-610.
5. Isenberg DA, Garton M, Reichlin W, Reichlin M. Long-term follow-up of autoantibody profiles in black female lupus patients and clinical comparison with Caucasian and Asian patients. *Br J Rheumatol.* 1997; 136:229-33.
6. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey S.R.L, Cervera R, et-al. International Consensus statement on an update of the classification criteria for definite APS. *J Thromb Haemost.* 2006; 4:295-306.
7. Ouyang W, Kolls JK, Zheng Y. The biological functions of T helper 17 cell effector cytokines in inflammation. *Immunity.* 2008; 28:454-67.
8. Espinoza G, Cervera R, Font J, Shoenfeld Y. Antiphospholipid syndrome: pathogenic mechanism. *Autoimmun Rev.* 2003; 2:86-93.
9. Bowie EJ, Thompson JH, Pascuzzi CA, Owen C.A. Thrombosis in systemic lupus erythematosus despite circulating anticoagulants. *J Lab Clin Med.* 1963; 62:416-30.
10. Yoshio T, Hirata D, Onda K, Nara H, Minota S. Antiribosomal P protein antibodies in cerebrospinal fluid are associated with neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2005; 32:34-9.
11. Matus S, Burgos PV, Bravo-Zehnder M, Kraft R, Porras OH, Fariás P, et-al. Antiribosomal-P autoantibodies from psychiatric lupus target a novel neuronal surface protein causing calcium influx and apoptosis. *J Exp Med.* 2007; 204: 221-34.
12. Nagai T, Arinuma Y, Yanagida T, Yamamoto K, Hirohata S. Anti-ribosomal P protein antibody in human systemic lupus erythematosus up-regulates the expression of proinflammatory cytokines by human peripheral blood monocytes. *Arthritis Rheum.* 2005; 52:847-55.
13. Sun KH, Tang SJ, Chen CY, Lee TP, Feng CK, Yu CL, et-al. Monoclonal ribosomal P autoantibody inhibits the expression and release of IL-12, TNF-alpha and iNOS in activated RAW macrophage cell line. *J Autoimmun.* 2005; 24:135-43.
14. Katzav A, Solodееv I, Brodsky O, Chapman J, Pick CG, Blank M, et-al. Induction of autoimmune depression in mice by anti-ribosomal P antibodies via the limbic system. *Arthritis Rheum.* 2007; 56:938-48.
15. Katzav A, Ben-Ziv T, Chapman J, Blank M, Reichlin M, Shoenfeld Y.J. Anti-P ribosomal antibodies induce defect in

- smell capability in a model of CNS-SLE. J Autoimmun.* 2008; 31:393-8.
16. Karassa FB, Afeltra A, Ambrozic A, Chang DM, De Keyser F, Doria A, et al. Accuracy of anti-ribosomal P protein antibody testing for the diagnosis of neuropsychiatric systemic lupus erythematosus: An international meta-analysis. *Arthritis Rheum.* 2006; 54:312-24.
 17. 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.
 18. Reiber H. The hyperbolic function: a mathematical solution of the protein flux/CSF flow model for blood-CSF barrier function. *J Neurol Sci.* 1994; 126: 243-45.
 19. Reiber H. Cerebrospinal fluid-physiology, analysis and interpretation of protein patterns for diagnosis of neurological diseases. *Mult Scler.* 1998; 4: 99-107.
 20. Dorta-Contreras AJ, Robinson Agramonte MA, Mena López R, et al. Local synthesis of IgG subclasses in patients with Alzheimer's disease. *Alzheimer Dis Rev.* 1998; 3: 63-6.
 21. Padilla-Docal B, Dorta-Contreras AJ, Noris-García E, et al. C3c Intrathecal synthesis evaluation in patients with Multiple sclerosis. *Arq Neuropsiquiatr.* 2007; 65 (3-B):800-02.
 22. Iglesias I, Dorta Contreras AJ, Padilla Docal B. Respuesta neuroinmunológica del VIH asociado al síndrome de Guillain Barré. Reporte de un caso. *WJNS.* 2012; 2: 32-35.
 23. Dorta-Contreras AJ, 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 diagnosis.* Weinheim: CVH: 1993:396-9.
 24. Dorta-Contreras AJ, Vásquez Martínez M, Ferrá Valdés M. Inmunidad intratecal anti-Neisseria meningitis. *Rev Esp Pediatr.* 1995; 51: 245-52.
 25. Dorta-Contreras AJ, Reiber H. Intrathecal synthesis of immunoglobulins in eosinophilic meningoencephalitis. *Clin Diagn Lab Immunol.* 1998; 5: 452-5.
 26. Jacobi C, Reiber H, Fergenhauer K. The clinical reference of the locally produced carcinoembryonic antigen in cerebrospinal fluid. *J Neurol.* 1986; 233: 358-61.
 27. 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: 51-72.
 28. Dorta-Contreras AJ, Noris-García E, Padilla-Docal B. Reibergrama para la evaluación de la síntesis intratecal de C3c. *Arq Neuropsiquiatr.* 2006; 64(3-A):585-88.
 29. Padilla-Docal B, Dorta-Contreras AJ, Bu-Coifu-Fanego R, et al. CSF/serum quotient graphs for the evaluation of intrathecal C4 synthesis. *Cerebrospinal Fluid Research.* 2009, 6:8-12.
 30. Hansotto R, Padilla-Docal B, Dorta-Contreras AJ. Mannan-binding lectin in cerebrospinal fluid: a leptomeningeal protein. *Fluids and Barriers of the CNS.* 2012, 9: 17-21.

Los autores no refieren tener conflictos de intereses

Recibido: 10 de octubre del 2012

Aprobado: 15 de noviembre del 2012

Contacto para la correspondencia: Dr. José Pedro Martínez Larrarte E-mail: jpmtzl@infomed.sld.cu

Ramón Pinto No 202. 10 de Octubre. La Habana, Cuba CP:10400