

INSTITUTO DE HEMATOLOGIA E INMUNOLOGIA

Estudio de la deshidrogenasa láctica en el líquido cefalorraquídeo en pacientes con leucemia linfocítica aguda

Por:

Lic. MIRNA GARCIA*, Dr. RENE GONZALEZ**, Lic. MARIANELA ESTRADA***, Lic. ALINA GUTIERREZ****, Dr. DESIDERIO POZO***** y Dra. EVA SVARCH*****

García, M. y otros. *Estudio de la deshidrogenasa láctica en el líquido cefalorraquídeo en pacientes con leucemia linfocítica aguda*. Rev Cub Ped 56: 4, 1984.

Se estudió la actividad de la deshidrogenasa láctica (LDH) del LCR en trece controles, quince niños con meningitis viral, tres con meningitis bacteriana y treinta y cinco niños con leucemia linfocítica aguda (LLA) en fase de profilaxis de la leucemia meníngea o en recaída meníngea. Se encontró una diferencia significativa en los valores de actividad entre los controles y las meningitis virales y entre los controles y los pacientes con LLA en fase de recaída meníngea, mientras que en la meningitis bacteriana la actividad de LDH realizada en el momento del diagnóstico resultó la más elevada. Se señala la utilidad de estudiar esta enzima como un elemento más para el diagnóstico de la infiltración meníngea en la LLA.

INTRODUCCION

La deshidrogenasa láctica (LDH) es una enzima de la vía glicolítica que transforma ácido pirúvico en ácido láctico y que se encuentra ampliamente distribuida en los fluidos, las células y los tejidos humanos. La molécula de LDH es un tetrámero constituido por dos tipos de subunidades diferentes: la tipo H, característica del músculo cardíaco y la tipo M, característica del músculo esquelético. De la combinación de los cuatro monómeros surgen cinco isoenzimas, con distinta movilidad electroforética, y con una distribución específica para cada órgano.¹ La liberación de las isoenzimas de LDH a partir de un tejido hacia los fluidos, debido a una

* Licenciada en bioquímica.

** Especialista de I grado en bioquímica clínica.

*** Licenciada en química.

**** Especialista de I grado en neurología.

***** Especialista de I grado en pediatría.

actividad metabólica celular anormal, procesos inflamatorios degenerativos, toxicidad o daño hístico, determina un cambio en los patrones normales de las isoenzimas y en la actividad de LDH en el fluido adyacente.² El incremento de la actividad global de esta enzima y la modificación de los patrones de sus isoenzimas en el suero se aplican al diagnóstico y a la evolución clínica en diversas enfermedades, tales como: infartos, hepatopatías, miopatías, leucemias y otras.³ Se ha demostrado también que la actividad de LDH leucocitaria aumenta significativamente en las infecciones bacterianas, fundamentalmente en meningitis y en la sepsis neonatal.⁴ En el líquido cefalorraquídeo (LCR) se han comunicado valores altos de esta enzima en pacientes con meningitis, marcadamente más elevados en las bacterianas que en las virales.^{5,6} Debido a esto la actividad de LDH en el LCR ha sido propuesta para diferenciar la meningitis viral de la bacteriana cuando no es fácil hacerlo clínicamente y por los métodos usuales del laboratorio. *Converse y cols*⁷ señalaron que la determinación del número total y diferencial de leucocitos y la concentración de proteína total y de glucosa del LCR, no identifica a todos los casos de meningitis bacteriana, mientras que el estudio adicional de los niveles de LDH en LCR aumenta la posibilidad de clasificar correctamente estos casos antes de disponer de los resultados de los cultivos bacteriológicos.

Las complicaciones neurológicas en las leucemias no son raras, por lo que el examen del LCR es extremadamente importante en estos pacientes.⁸ En la mayoría de los casos la morfología de los blastos, obtenidos por estudio citológico del LCR, es suficientemente característica para permitir su identificación, aun cuando estén presentes y mezcladas con células reactivas, como se observa en el LCR de los pacientes que reciben quimioterapia;⁸ sin embargo, *Mavligit*⁹ recomienda su empleo en el diagnóstico precoz y en el seguimiento de los pacientes que reciben terapia intratecal, de marcadores tumorales moleculares presentes en el LCR, los cuales revelan la presencia de células tumorales sin que sea necesaria la identificación de estas células en el LCR.

El objetivo de este trabajo es el estudio de la LDH en el LCR de pacientes con LLA en fase de profilaxis de la leucemia meníngea, en fase de recaída meníngea y en distintos estadios del tratamiento específico de la misma, en niños con meningitis viral, bacteriana y en sujetos normales para comparar los resultados en estos casos con los obtenidos en los sujetos con LLA y analizar si esta enzima puede utilizarse como un elemento más en el diagnóstico precoz de la infiltración leucémica.

MATERIAL Y METODO

Se estudiaron 13 niños, atendidos de urgencia en el hospital "William Soler", por presentar diversos síntomas, esencialmente cefaleas, vómitos y fiebre, a los que se les realizó punción lumbar (PL) con LCR normal, 15 niños con meningitis viral, 2 con meningitis bacteriana postratamiento de 8 y 10 días de evolución, 1 niño con meningitis bacteriana al diagnóstico y 35 niños con LLA, 23 en fase de profilaxis de la leucemia meníngea y 12 en

fase de recaída meníngea. Se consideró como recaída meníngea la presencia de células leucémicas en el sedimento del mismo obtenido por cámara de sedimentación.¹⁸ Los criterios para el diagnóstico de las meningitis estuvieron basados, además del examen clínico y el análisis de laboratorio del LCR, en el cultivo bacteriológico del mismo.

A todos los niños se les realizó la actividad de LDH en el LCR dentro de las primeras 24 horas de realizada la extracción, además, a 16 de los 35 niños con LLA se les determinó la actividad de esta enzima en distintas extracciones de LCR, correspondientes en 10 casos a distintas fechas del tratamiento de inducción y reinducción de la profilaxis de la leucemia meníngea y en 6 casos en distintas fechas del tratamiento específico de la recaída meníngea, con un total de 69 determinaciones en estos pacientes. Los medicamentos utilizados en el SNC fueron el methotrexate y la betametasona.¹⁹

La actividad de LDH en LCR se realizó por el método del LDH-test² con una ligera modificación.

Se usó una solución amortiguadora fosfato 0,1 M a pH 7,0, ácido pirúvico 91 m M, NADH 34 m M. Se utilizó 1 ml de LCR.

Se midió la transformación de NADH en NAD por el cambio de DO a una longitud de onda de 340 mm, a 25°C en un espectrofotómetro Pye Unicam Sp 1750 con registrador automático.

Los cálculos se realizaron sobre la base del coeficiente de extinción molar del NADH (6,22) y a la dilución final en la cubeta. Los resultados se expresaron en UI/1 de LCR.

$$\text{UI/1 de LCR} = \text{pendiente (en cm)} \frac{0,025 \times 3}{6,22 \times 1} \times 10^3$$

0,025 = factor de conversión de los cm a DO/min.

3 = volumen final en la cubeta (ml).

1 = cantidad de LCR (ml) utilizados en la determinación.

10³ = factor para expresar las UI por litro de LCR.

Para comparar los valores de LDH en controles, pacientes con meningitis y pacientes con LLA, se empleó la prueba de la t de Student. Se practicó una prueba de correlación entre el número de células y la actividad de LDH en LCR en el total de pacientes con LLA (incluyendo las determinaciones de seguimiento en un mismo paciente) y una prueba de correlación similar al anterior para el grupo de pacientes con recaída meníngea, incluyendo también las determinaciones evolutivas.

El nivel de significación utilizado en las pruebas de correlación fue de 5 %.

CUADRO

ACTIVIDAD DE LDH EN LCR

Casos estudiados	n	Actividad de LDH UI/1 de LCR $\bar{x} \pm DS$
Controles	13	10,0 \pm 3,5
Fase de profilaxis	23	12,86 \pm 3,81
Fase de recaída meníngea	12	24,46 \pm 10,89
Total	35	17,18 \pm 9,27
Meningitis viral	15	23,29 \pm 8,4
al diagnóstico	1	76,4
Meningitis bacteriana	2	16,4 \pm 28,8
en evolución	2	16,4 \pm 28,8

RESULTADOS

Los resultados de actividad de LDH en el LCR se expresan en el cuadro.

La diferencia en los valores encontrados entre los controles y las meningitis virales es altamente significativa ($p < 0,001$); entre los controles y el total de pacientes con LLA es significativa para $p < 0,05$. También son significativos ($p < 0,001$) los valores entre los controles y LLA en fase de recaída meníngea. No se observan diferencias significativas entre los controles y los pacientes con LLA en fase de profilaxis de la leucemia meníngea ni entre los pacientes con meningitis viral y LLA.

Los valores en las meningitis bacterianas postratamiento son similares a los observados para las virales. El paciente con meningitis bacteriana estudiado en el momento del diagnóstico presenta un valor siete veces más elevado que el de los controles (764 % del normal).

La distribución de estos resultados de actividad de LDH se representa en el gráfico 1.

La correlación entre los valores de actividad de LDH con las células en LCR en el total de pacientes con LLA y en los que presentaron recaída meníngea, muestra en ambos casos una significación positiva. Las rectas obtenidas se representan en los gráficos 2 y 3.

El seguimiento evolutivo en un paciente con células leucémicas en LCR durante el tratamiento específico se resume en el gráfico 4. Se observa que a medida que disminuyen estas células se va normalizando la actividad de LDH en un tiempo aproximado de dos meses.

Gráfico 1

DISTRIBUCION DE LOS VALORES DE LDH EN LCR

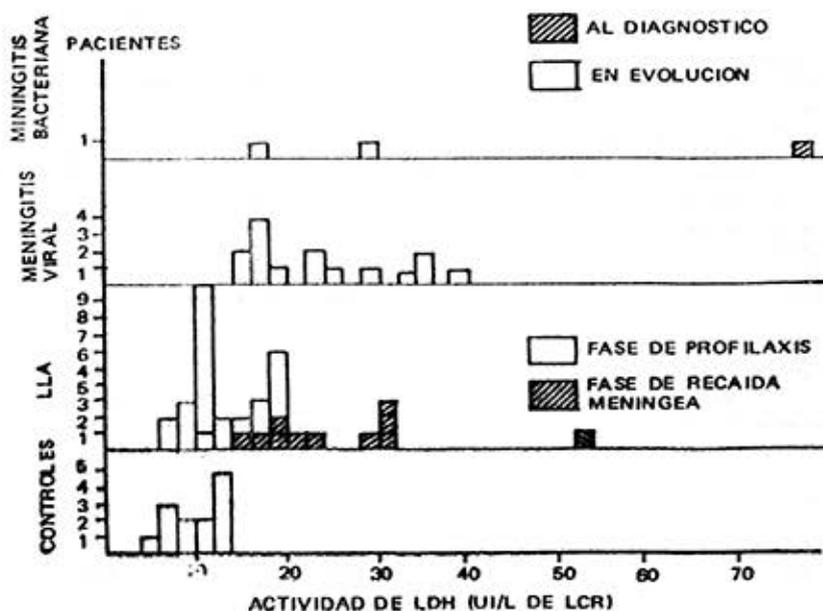


Gráfico 2

CORRELACION ENTRE LA ACTIVIDAD DE LDH Y LAS CELULAS EN EL LCR EN PACIENTES CON LLA

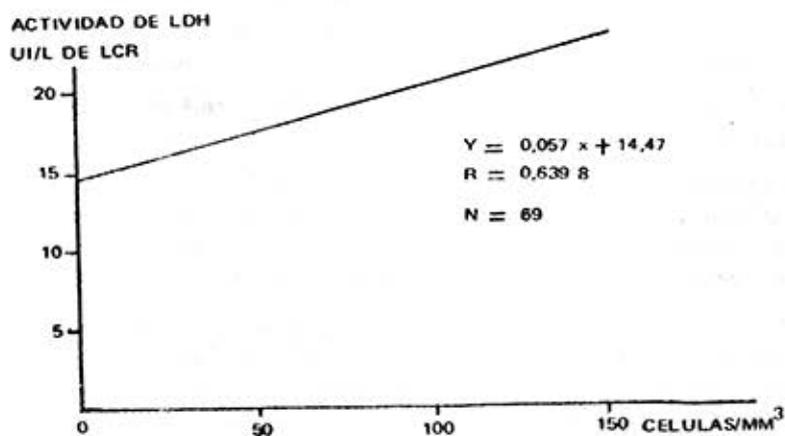


Gráfico 3

CORRELACION ENTRE LA ACTIVIDAD DE LDH Y LAS CELULAS EN EL LCR EN PACIENTES CON LLA EN RECAIDA MENINGEA

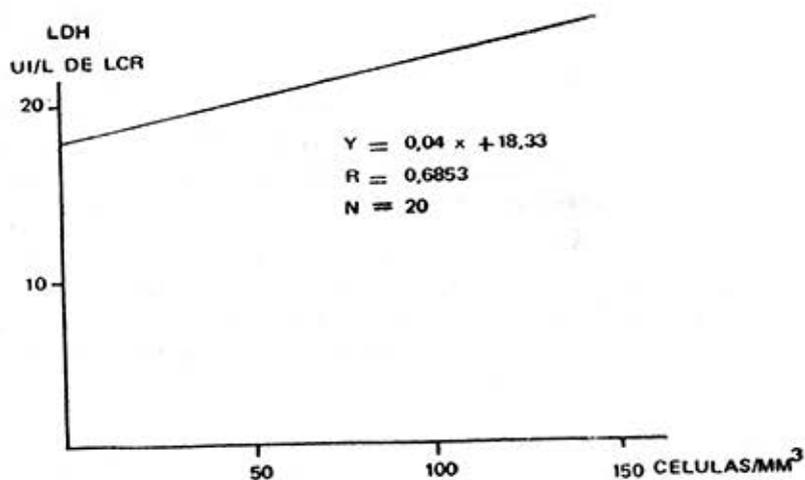
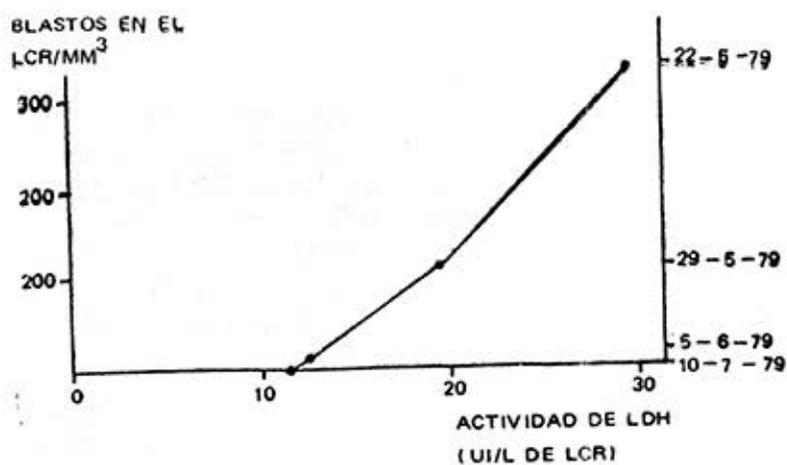


Gráfico 4

SEGUIMIENTO DE UN PACIENTE CON LLA,
CON CELULAS LEUCEMICAS EN LCR



CONCLUSION

Los resultados de la actividad de LDH en LCR en los controles y en las meningitis virales, se corresponden con los señalados por otros autores.¹¹ Los valores en las meningitis bacterianas después de varios días de tratamiento, son similares a los valores en pacientes con meningitis virales tanto en este estudio como en los realizados por *Feldman*.¹¹ Sin embargo, en las meningitis bacterianas en el momento del diagnóstico (no modificadas por el tratamiento antibiótico), este autor señala valores muy elevados, desde 70 hasta cientos de unidades. Esto se comprobó en nuestro laboratorio en un niño que ingresó en el servicio de neurología del hospital "William Soler" y se le realizó la actividad de LDH en la muestra inicial de LCR. Estos valores tan elevados de actividad de LDH, permiten diagnosticar precozmente una meningitis purulenta.

En los pacientes con LLA los valores más elevados que se han encontrado son de 30 y 52,3 UI/1 de LCR en dos niños con 340 y 530 blastos/mm³ en LCR respectivamente; estos valores resultan elevados, pero son indudablemente menores que los observados en meningitis bacteriana antes del tratamiento.

Es evidente que no se puede diferenciar una meningitis viral de una infiltración leucémica en LCR por esta técnica, pues los valores de actividad no son significativamente distintos en estos casos: la presencia de blastos es el elemento fundamental para el diagnóstico de una meningitis leucémica.⁸ Sin embargo, *Mavligit*⁹ ha señalado que el aumento de la β_2 microglobulina (β_2 m) en suero debido a un aumento del recambio celular, con una eliminación excesiva en la circulación, cuando se medía simultáneamente en suero y en LCR, estaba significativamente más elevada en este último fluido, en los pacientes con LLA y linfoma con infiltración en SNC, pero no se observaba elevada en los pacientes con estas enfermedades y sin infiltración en el SNC. Como se señaló anteriormente, este autor sugiere su empleo en el diagnóstico de la leucemia del SNC y en seguimiento del tratamiento intratecal.

De acuerdo con los resultados obtenidos en las correlaciones y en el seguimiento de los pacientes con LLA en este estudio, en particular la diferencia significativa entre los valores de LDH en LCR en pacientes infiltrados y en pacientes con el LCR en condiciones aparentemente normales, se concluye que las determinaciones seriadas de LDH en el LCR constituyen un elemento adicional en el diagnóstico precoz de la infiltración leucémica en SNC, en la evolución y en la respuesta al tratamiento en los casos de LLA que se encuentran en fase de recaída meníngea.

Estos datos indican que la LDH en el LCR es un marcador tumoral adicional, puesto que la determinación de esta enzima es relativamente simple, resulta útil realizarla sobre todo en pacientes donde se sospecha una infiltración del SNC y en los que las células no se encuentren fácilmente, como señala *Mavligit*⁹ para la β_2 m.

SUMMARY

García, M. et al. *Study of lactic dehydrogenase in cerebro-spinal fluid in patients with acute lymphocytic leukemia.* Rev Cub Ped 56: 4, 1984.

Activity of lactic dehydrogenase (LDH) in cerebro-spinal fluid (CSF) was studied in 13 controls, 15 children with viral meningitis, three children with bacterial meningitis and 35 with acute lymphocytic leukemia (ALL) undergoing prophylactic phase or meningeal relapse. A significant difference was found in activity values between controls and viral meningitis, and between control and patients with ALL in meningeal relapse; meanwhile in bacterial meningitis, LDH activity performed at the time of diagnosis resulted to be the highest. Usefulness of studying this enzyme as an additional element for diagnosis of meningeal infiltration in ALL, is pointed out.

RÉSUMÉ

García, M. et al. *Étude de la déshydrogénase lactique dans le liquide céphalo-rachidien chez des patients avec de la leucémie lymphocytaire aiguë.* Rev Cub Ped 56: 4, 1984.

L'activité de la déshydrogénase lactique (LDH) du liquide céphalo-rachidien (LCR) chez treize controls, chez quinze enfants avec méningites virales, chez trois enfants avec méningites bactérienne et chez trente-cinq enfants avec leucémie lymphocytaire aiguë (LLA) dans la phase de prophylaxie de la leucémie méningée ou dans une rechute méningée, est étudiée. Il est trouvée une différence significative des valeurs de l'activité parmi les contrôles et les méningites virales et parmi les controls et les patients avec LLA dans la phase de la rechute méningée, tandis que dans la méningites bactérienne l'activité de la LDH réalisée au moment du diagnostic a résulté la plus élevée. L'utilité de l'étude de cette enzyme, en tant qu'un élément de plus pour le diagnostic de l'infiltration méningée dans la LLA, est signalée.

BIBLIOGRAFIA

1. *Quintero, M.; S.Z. Borison:* Estudio de las isoenzimas de la lactato deshidrogenasa en sujetos normales. Rev Cub Med 14: 123, 1975.
2. *Mederos, F.:* Estudio de la actividad de la deshidrogenasa láctica y sus isoenzimas en la leucemia mieloide crónica. Trabajo para optar por el título de especialista de I grado en Hematología. Instituto de Hematología e Inmunología, Ciudad de La Habana, 1981.
3. *Papadopoulos, N.M.:* Clinical applications of lactate dehydrogenase isoenzymes. Ann Clin Lab Sci 7: 506, 1977.
4. *Serrano, T.:* Estudio de las isoenzimas de LDH en hepatitis aguda. Trabajo para optar por el título de especialista de I grado en Laboratorio clínico. Hospital Clínico Quirúrgico, Instituto de Hematología e Inmunología, Ciudad de La Habana, 1980.
5. *Beatty, H.N.; S. Oppenheimer:* Cerebro-spinal fluid lactic dehydrogenases and its isoenzymes in infections of the central nervous system. N Engl J Med 279: 1197, 1968.
6. *Neches, W.; M. Platt:* Cerebrospinal fluid LDH in 287 children, including 53 cases of meningitis of bacterial and nonbacterial etiology. Pediatrics 41: 1097, 1968.
7. *Converse, G.M.; J.M. Gwaltney; D.A. Strassburg:* Alteration of cerebrospinal fluid findings by partial treatment of bacterial meningitis. J Pediatrics 83: 220, 1973.
8. *Bigner, S.H.; W. Johnston:* The cytopathology of cerebrospinal fluid in nonneoplastic conditions, lymphoma and leukemia. Acta Cytol 25: 335, 1981.
9. *Mavligit, G.M.; S.E. Stuke; F. Cabanillas; M.J. Keating; W. Tourtellotte; C. Schold; E. Freich:* Diagnosis of leukemia of lymphoma in the central nervous system by beta₂-microglobulin determination. N Engl J Med 303: 718, 1980.
10. Normas de atención médica, leucemia linfocítica aguda (LLA). Instituto de Hematología e Inmunología, 1983 (en prensa).

11. *Feldman, W. E.*: Cerebrospinal fluid lactic acid dehydrogenase activity: levels in untreated and partially antibiotic-treated meningitis. *Am J Dis Child* 129:77, 1975.

Recibido: 13 de octubre de 1983.

Aprobado: 20 de noviembre de 1983.

Lic. *Mirna García*

Instituto de Hematología e Inmunología

Ciudad de La Habana.