

## SINTESIS DE INMUNOGLOBULINAS EN MENINGOENCEFALITIS A NEISSERIA MENINGITIDIS

HOSPITAL PEDIATRICO DOCENTE "SAN MIGUEL DEL PADRON"

Lic. Alberto Juan Dorta Contreras\*, Dra. Maritza Ferrá Valdés\*\*,  
Lic. Ana Gloria Díaz Martínez\*\*\*, Lic. Nerys González García\*\*\*\*,  
Téc. Xiomara Escobar Pérez\*\*\*\*\*  
y Téc. Gladys Martín Echenique\*\*\*\*\*

Se estudiaron 13 pacientes con meningoencefalitis bacteriana producida por *Neisseria meningitidis* correspondiente al serogrupo B y serotipo 15. La IgE se encontró elevada en el suero y en el líquido cefalorraquídeo. No existieron evidencias de ruptura de la barrera hematoencefálica en los casos estudiados. Hubo síntesis intratecal de IgA, IgG e IgE, lo que unido a la presencia de anticuerpos anti-*N. meningitidis* en el líquido cefalorraquídeo, indica la existencia de una respuesta humoral frente a la infección del sistema nervioso central por este agente invasor.

### INTRODUCCION

La *Neisseria meningitidis* invade el tracto respiratorio, se establece en él y pasa luego al torrente sanguíneo y de ahí al líquido cefalorraquídeo (LCR).

A veces la meningoencefalitis produce la ruptura de la barrera hematoencefálica, pero en muchas ocasiones no sucede esto, lo que permite poder realizar estudios sobre síntesis de inmunoglobulina intratecal.

La síntesis local de inmunoglobulinas se ha podido determinar a partir de los estudios de Link y Tibbling<sup>1</sup> quienes utilizaron el índice IgC como el mejor indicador de síntesis local de esta inmunoglobulina.

Debido a su alto peso molecular, la IgM difunde hacia el LCR en una proporción muy baja. Cualquier incremento de la IgM puede deberse al

\* Licenciado en Bioquímica. Departamento de Hematología Especial.

\*\* Especialista de I Grado en Hematología. Jefa del Departamento de Hematología Especial.

\*\*\* Licenciada en Bioquímica. Departamento de Hematología Especial.

\*\*\*\* Licenciada en Matemática. Profesora Auxiliar. Centro de Cibernética Aplicada a la Medicina (CECAM), ISCM-H.

\*\*\*\*\* Técnico en Hematología. Departamento de Hematología Especial.

\*\*\*\*\* Técnica en Laboratorio Clínico. Departamento de Hematología Especial.

aumento de la permeabilidad de la barrera o a la producción local, y la limitante mayor parece residir en la detección de tan bajas concentraciones en el LCR.

El cálculo del índice IgA se hace sobre la base de los niveles de IgA total en el suero y el ICR,<sup>2,3</sup> al igual que el índice IgE.<sup>4</sup>

El objetivo del presente trabajo es el estudio de la síntesis intratecal de inmunoglobulinas en un grupo de pacientes con meningoencefalitis por *N. meningitidis*

## MATERIAL Y METODO

Se estudiaron 13 pacientes con meningoencefalitis bacterianas producidas por *Neisseria meningitidis*, correspondiente al serogrupo B y serotipo 15. En la fase aguda de la enfermedad se tomó suero y LCR.

Se cuantificaron las inmunoglobulinas A, M y G y la albúmina por el método de inmunodifusión radial simple. Se emplearon para el suero placas NOR Partigen y LC-Partigen para el LCR, del *Behring Institute*.

Se cuantificó la IgE total por ELISA de la firma *Behring Institute (Behring Enzygnost IgE)*.

En algunos casos fue posible cuantificar la alfafetoproteína (AFP) por ELISA de la firma *Boehringer Mannheim (Enzymun-test AFP)* y alfa 1 ( $\alpha_1$  AT) antitripsina por placas de inmunodifusión de la *Behring Institute*.

Se cuantificó ácido láctico en LCR por el test comercial de la *Boehringer Mannheim GmbH Diagnostica*.

Se cuantificaron los anticuerpos específicos contra *N. meningitidis* B por ELISA en el LCR por una variante desarrollada en nuestro laboratorio.

Se procedió a realizar los cálculos de las razones ICR/suero de las distintas proteínas estudiadas, así como el índice dado por el cociente de las proteínas y la razón de albúmina.

## RESULTADOS

En la tabla 1 se presentan los valores medios de inmunoglobulinas y otras proteínas séricas estudiadas, de acuerdo con el grupo etario a que pertenecen, pues como se conoce, las inmunoglobulinas varían de acuerdo con la edad del niño.

Para el LCR se calculan también los valores medios de estas proteínas, las cuales aparecen en la tabla 2, así como los valores medios de ácido láctico.

Los valores del cociente entre las concentraciones en el LCR y el suero se muestran en la tabla 3. De ésta lo más significativo se observa en el grupo de 4 a 6 meses, con una razón de albúmina superior a  $7 \text{ por } 10^{-3}$ .

En la tabla 4 se muestran los índices calculados a partir de los datos anteriores, agrupados por edades.

En la tabla 5 se pueden apreciar los resultados de la prueba inmunoenzimática para la detección de anticuerpos contra *N. meningitidis*, serogrupo B.

**TABLA 1. Valores medios de proteínas séricas en la meningoencefalitis por *N. meningitidis* B<sub>15</sub>**

Grupo etario	IgAg/L	IgMg/L	IgGg/L	IgE <sub>μ</sub> L/mL	Albúmina mmol/L	α <sub>1</sub> AT g/L	AFPng/L
4-6 meses	1,64 ↑ n=1	0,42 N n=2	6,48 N n=1	537,5 ↓ n=1	42,55 N n	—	8,50 N n=1
7-12 meses	0,62 N n=3	0,27 N n=3	5,74 N n=3	1 320 ↑ n=1	17,24 N n=1	—	—
13-24 meses	1,15 N n=1	0,51 N n=1	6,88 N n=1	—	—	3,33 ↑ n=2	—
3-5 años	1,15 N n=2	0,33 N n=2	4,08 ↓ n=2	110 ↑ n=2	45,80 N n=2	1,84 ↑ n=2	3,37 N n=2
6-8 años	0,94 N n=1	0,2 ↓ n=1	4,45 ↓ n=1	—	—	—	—
9-11 años	1,13 N n=1	0,23 ↓ n=1	4,79 ↓ n=1	—	43,52 N n=1	—	15,3 N n=1
12-16 años	1,39 N n=3	0,31 ↓ n=3	5,51 ↓ n=3	518,5 ↑ n=2	25,74 N n=3	1,08 ↑ n=1	8,07 N n=2
$\bar{X}$ Total	1,14 n=13	0,46 n=13	5,46 n=13	519,08 n=6	39,02 n=8	1,08 n=5	7,78 n=6

**TABLA 2. Valores medios de proteínas en el líquido cefalorraquídeo en la meningoencefalitis por *N. meningitidis* B<sub>15</sub>**

Grupo etario	IgA g/L	Ig mg/L	IgG g/L	IgE $\mu$ L/mL	Albúminas mmol/L	Acido Láctico mmol/L	AFP ng/mL
4-6 meses	0,20 ↑ n=1	0 n=1	0,49 ↑ n=1	575 ↑ n=1	0,034 N n=1	1,26 n=1	1,85 N n=1
7-12 meses	0,040 ↑ n=1	0 n=1	0,007 8 n=1	2 090 ↑ n=1	0,028 N n=1	—	2,47 N n=1
13-24 meses	0,23 ↑ n=1	0 n=1	0,52 ↑ n=1	550 ↑ n=1	—	0,72 n=1	3,4 N n=1
3-5 años	0,034 ↑ n=2	0 n=2	0,025 N n=2	257,5 ↑ n=2	0,066 N n=1	1,14 n=1	4,34 N n=3
9-11 años	0 n=1	0 n=1	0,015 7N n=1	—	—	0,81 n=1	8,5 N n=1
12-16 años	0,023 ↑ n=4	0 n=4	0,035 ↑ n=4	255 ↑ n=2	0,16 N n=1	0,97 n=3	2,47 N n=2
$\bar{X}$ Total	0,060 ↑ n=10	0 n=10	0,122 7 n=10	424 n=7	0,072 n=4	0,98 n=7	3,32 n=10

TABLA 3. Razones meningoencefalitis por *N. meningitidis* B<sub>15</sub>

Grupo etario	IgA	IgM	IgG	IgE	Albúmina	AFP
4-6 meses	0,128 n=1	0 n=1	0,075 n=1	0,01 n=1	0,000 79 n=1	0,21 n=1
7-12 meses	0,060 n=1	0 n=1	0,001 3 n=1	1,58 n=1	0,001 6 ↑ n=1	—
13-24 meses	0,2 n=1	0 n=1	0,001 3 n=1	—	—	—
3-5 años	0,015 n=2	0 n=2	0,075 n=1	2,15 n=2	0,001 4 ↑ n=1	1,57 n=3
12-16 años	0,026 n=2	0 n=3	0,007 2 n=3	0,475 n=2	0,006 2 ↑ n=1	0,56 n=2
$\bar{X}$ Total	0,053 n=9	0 n=9	0,022 n=9	1,14 n=6	0,001 9 n=4	0,76 n=6

TABLA 4. Indices meningoencefalitis por *N. meningitidis* B<sub>15</sub>

Grupo etario	IgA	IgM	IgG	IgE
4-6 meses	162,02 ↑ n=1	0 n=1	94,93 ↑ n=1	12,65 ↑ n=1
7-12 meses	37,5 ↑ n=1	0 n=1	0,81 ↑ n=1	987,5 ↑ n=1
3-5 años	15,38 ↑ n=1	0 n=1	3,84 ↑ n=1	115,38 ↑ n=1
12-16 años	2,61 ↑ n=1	0 n=1	3,80 ↑ n=1	4,76 ↑ n=1
$\bar{X}$ Total	53,37 n=4	0 n=4	25,84 n=4	279,9 n=4

**TABLA 5. Resultados de las pruebas inmunoenzimáticas para detectar anticuerpos vs. fracción cruda de *N. meningitidis* serogrupo B**

Grupo etario	LCR		
4-6 meses n=1	+	+	+
7-12 meses n=3	+	+	-
13-24 meses n=3	+	+	+
25-36 meses n=1			--
3-5 años n=1			+
4-11 años n=1			--
12-16 años n=1			+

## DISCUSION

En nuestra muestra la IgA mostró valores elevados en el grupo de 4 a 6 meses y en el resto de los grupos estaban en su rango normal. La IgM se encontró disminuida en los grupos de 6 a 8; 9 a 11 y 12 a 16 años y la IgG tuvo un comportamiento variable con valores disminuidos en los grupos etarios de 3 a 5; 6 a 8; 9 a 11 y 12 a 16 años.

La IgE se encuentra incrementada para todos los casos en que fue posible su cuantificación, al igual que la alfa 1 antitripsina (A<sub>1</sub>AT). Los valores de AFP se encuentran dentro de los límites normales con igual valoración para la albúmina sérica.

Vengarov Yu Ya,<sup>5</sup> al estudiar 120 pacientes que sufrían infección por meningococo, encontró que aquellos pacientes con infección generalizada disminuían los valores de IgG. Estos resultados coinciden con lo observado

por nosotros en los grupos etarios de 3 a 5; 6 a 8 y 12 a 16 años y encontramos niveles disminuidos de IgA e IgM cuando se trataba de pacientes con infección por influenza antes de la meningoencefalitis. Una disminución de los niveles de IgG mostró tener, para estos investigadores, una correlación con los casos que desarrollaron *shock* tóxico infeccioso.

*Sindic et al.*<sup>4</sup> encontraron en el 50 % de los pacientes con meningoencefalitis bacteriana, niveles aumentados de IgE en el suero y el 40 % en el LCR, aunque los índices estaban por debajo de los valores normales.

No se pudo encontrar valores de IgM en el LCR debido al método utilizado en su cuantificación.

La IgE muestra valores elevados en este líquido biológico y valores normales de albúmina y AFP.

Se observan valores promedios disminuidos de ácido láctico en el LCR en el 83,2 % de los casos, esto contrasta con lo informado por otros autores<sup>6</sup> y apoya otras observaciones.<sup>7</sup>

La IgA e IgE aparecen aumentadas en todos los casos en que se detectó y la IgG aparece aumentada en el grupo de 4 a 6 meses; 13 a 24 meses y 12 a 16 años.

Al analizar las razones o cocientes entre las concentraciones en el LCR y en el suero, que en todos los grupos etarios no se pudo determinar ruptura de la barrera hematoencefálica, con una razón superior a 7 por  $10^{-3}$ , no se produjo un incremento notable de la permeabilidad de la membrana en estos pacientes.

Se pudo comprobar la síntesis intratecal de IgA, IgG e IgE para los 4 pacientes en que fue posible hallarlo, dado que los valores reflejados son mayores que lo permisible para casos normales, que son de 0,6; 0,7 y 228,5 respectivamente.

Esto indica que existen, al menos, linfocitos B preprogramados en sangre que pasan al LCR y producen inmunoglobulinas sintetizadas intratecalmente, como ha sido comprobado en otras oportunidades.<sup>8,9</sup>

Se comprobó igualmente la existencia de anticuerpos en el LCR anti-*N. meningitidis* a partir de la prueba inmunoenzimática, al tomar como fuente antigénica una fracción cruda de *N. meningitidis*.

Esto, sin lugar a duda, apoya la existencia de clones celulares productores de anticuerpos contra el agente invasor, aunque conocemos que al no contar con el material antigénico purificado, la respuesta que obtenemos no podemos atribuirla a una estructura química determinada. *Prokronsky*<sup>10</sup> demostró la importancia de estos anticuerpos específicos en LCR influidos por la forma, el tiempo y la severidad del curso clínico.

## CONCLUSIONES

1. Se encuentran valores de IgE total elevada en el suero y el LCR de los pacientes estudiados y un comportamiento variable en el resto de las proteínas estudiadas.
2. No hubo ruptura de la barrera hematoencefálica en los grupos etarios estudiados y síntesis de IgA, IgG e IgE, lo que unido a la presencia de anticuerpos anti-*N. meningitidis* en el LCR, indica la existencia de

una respuesta humoral frente a la infección del sistema nervioso central por este agente invasor

## SUMMARY

Thirteen patients with bacterial meningoencephalitis by *Neisseria meningitidis*, corresponding to serologic group B and serotype 15, were studied. IgE was high in serum and cerebrospinal fluid. There was not evidences of rupture of the hematoencephalic barrier in the cases under study. There was intrathecal synthesis of IgA, IgG and IgE, which together with the presence of anti-*N. meningitidis* antibodies in the cerebrospinal fluid, indicates the existence of a humoral response in front of an infection of the central nervous system by this invasive agent.

## RÉSUMÉ

Treize malades atteints de méningo-encéphalite bactérienne due à *Neisseria meningitidis* correspondant au sérotype B et au sérotype 15 sont étudiés. L'IgE était élevée dans le sérum et dans le liquide céphalo-rachidien. Il n'a pas été observé d'évidence de rupture de la barrière hémato-encéphalique dans les cas étudiés. Il y a eu de la synthèse intrathécale d'IgA, IgG et IgE, ce qui ajouté à la présence d'anticorps anti-*N. meningitidis* dans le liquide céphalo-rachidien, indique l'existence d'une réponse humorale face à l'infection du système nerveux central par cet agent pathogène.

## BIBLIOGRAFIA

1. Tibbling, G.; H. Link; H. Ohman: Principles of albumin and IgG analysis in neurological disorders. I Establishment of reference values. Scand J Clin Lab Invest 37: 385-390, 1977.
2. Fryden, A.; H. Link; E. Norrny: Cerebrospinal fluid and serum immunoglobulins and antibody titers in mumps meningitis and aseptic meningitis of other etiology. Infect Immun 21: 852-861, 1978.
3. Link, H.; M. A. Laurenzi: Immunoglobulin class and light chain type of oligoclonal bands in CSF in multiple sclerosis determined by agarose gel electrophoresis and immunofixation. Ann Neurol 6: 107-110, 1979.
4. Sindic C. J. M. et al.: IgE in the cerebrospinal fluid. J Neu roimmunol 6: 319-324, 1984.
5. Vengerov Yuya et al.: Some immunity indices in patients with meningococcus infections. Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol (10): 18-22, 1974.
6. Dwivedi, C.; C. Reddy: Diagnostic use of cerebrospinal fluid lactic acid levels in meningitis. J Med 14(5): 395-403, 1983.
7. Kiechie, L.; M. A. Kamela; R. W. Starnes: Lactate production by aerobic bacteria grown in cerebrospinal fluid. Clin Chem 30(11): 1875-1876, 1984.
8. Henrikson, A.; S. Kam-Hansen; R. Andersen: Immunoglobulin-producing cells in CSF and blood from patients with multiple sclerosis and other inflammatory neurological diseases enumerated by protein plaque assay. J Neuroimmunol 1: 299-309, 1981.



9. *Dorta, A. J. et al.*: Hallazgos inmunológicos en meningoencefalitis por *Neisseria meningitidis* B 15 ECHA 4 y *Angiostrongylus cantonensis*. Presentado en el XVII Congreso Nacional de Microbiología. Puebla, México, abril, 27-30, 1986.
10. *Prokrovsky, V. I. et al.*: Use of ELISA in the diagnosis of various form of meningococcal infection. *Klin Med* 59(7): 93-96, 1981.

Recibido: 10 de febrero de 1987. Apobado: 11 de marzo de 1987.

Lic. *Alberto J. Dorta Contreras*. Hospital Pediátrico San Miguel del Padrón. Calzada de San Miguel del Padrón No. 1615, Ciudad de La Habana, Cuba.