

Título propio:



Universidad
Francisco de Vitoria
UFV Madrid



TÍTULO DE EXPERTO
DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL
EN LAS **ENFERMEDADES DESMIELINIZANTES**

Módulo 1

Esclerosis múltiple

Lección 3

El papel actual del estudio del líquido cefalorraquídeo en el diagnóstico diferencial de la esclerosis múltiple

**Dras. Celia Oreja-Guevara, Elda Alba-Suárez,
Irene Gómez-Estévez, Judit Díaz-Díaz**

CSUR de Esclerosis Múltiple. Servicio de Neurología. Hospital Clínico San Carlos. Madrid



1. Necesidad de un diagnóstico precoz en la esclerosis múltiple

La esclerosis múltiple (EM) es la principal enfermedad desmielinizante del sistema nervioso central (SNC). Es una enfermedad autoinmune que aparece en adultos jóvenes y en la que se produce inflamación, desmielinización y daño axonal, que es la causa de la discapacidad neurológica que sufren los pacientes⁽¹⁾.

A finales de los años noventa del pasado siglo aparecieron los primeros fármacos capaces de modificar el curso de la EM y, desde entonces, han ido apareciendo distintos tratamientos eficaces para detener el curso de la enfermedad e incluso mejorar el estado de los pacientes⁽²⁾. Se ha demostrado ampliamente que su uso precoz retrasa el avance de la discapacidad⁽³⁾.

Sin embargo, el primer paso para poder iniciar un tratamiento es establecer el diagnóstico de la enfermedad. El diagnóstico diferencial de la EM es difícil, ya que no existe ninguna prueba patognomónica de la enfermedad. Además, la EM se manifiesta de forma heterogénea en distintos pacientes y cambia en cada paciente a lo largo del tiempo. Por tanto, el diagnóstico debe hacerse en función de la integración de distintos factores clínicos, radiológicos y de laboratorio⁽⁴⁾. Sin embargo, una interpretación inadecuada de estos podría llevar a un diagnóstico incorrecto y más aún en estos días, en los que se resalta la importancia de un diagnóstico rápido para poder tomar decisiones terapéuticas lo antes posible. Por ello, han sido de gran importancia los criterios diagnósticos. Hay que tener en cuenta que estos se aplican para pacientes con un brote con síntomas sugestivos de EM o con clínica sugestiva de EM progresiva y no deben usarse en otro contexto, y que en primer lugar hay que descartar otras patologías que puedan resultar un problema en el diagnóstico diferencial de la EM.

Como veremos en el apartado siguiente, el uso de los criterios ha permitido realizar un diagnóstico rápido y seguro de la enfermedad.



2. Criterios diagnósticos

Los criterios diagnósticos en la EM son una serie de reglas consensuadas por expertos con amplia experiencia en la enfermedad para facilitar el diagnóstico de esta. Se basan en la demostración de la diseminación en el espacio y el tiempo. O sea, al menos 2 áreas del SNC afectadas y actividad en al menos 2 momentos diferenciados en el tiempo que no puedan explicarse por otra causa.

Los primeros criterios fueron publicados en la década de los años cincuenta del pasado siglo y eran eminentemente clínicos. Esto retrasaba el diagnóstico de la EM, siendo el retraso aún mayor para las formas primariamente progresivas de la enfermedad.

Los criterios han ido variando a lo largo de los años, incorporando nuevas pruebas paraclínicas que facilitan y adelantan el diagnóstico. Destacan los criterios de Poser de 1983⁽⁵⁾, que introdujeron el papel del líquido cefalorraquídeo (LCR) en el diagnóstico; los de McDonald de 2001, que dieron cabida a los estudios de resonancia magnética (RM) en el diagnóstico de la EM, pero restringieron el papel de los estudios del LCR⁽⁶⁾; los de McDonald de 2010⁽⁷⁾, que simplificaron el uso de la RM; y los actuales criterios de McDonald de 2017, que reforzaron el papel del LCR en combinación con la RM para el diagnóstico de la enfermedad⁽⁴⁾.

La inclusión de la RM y el estudio del LCR han acelerado el diagnóstico de la EM, que hoy se puede hacer en la mayoría de los casos de forma más rápida y segura⁽⁸⁾. Esto contribuye a que los pacientes sean tratados antes de acumular déficits neurológicos graves.



3. Papel del líquido cefalorraquídeo en los criterios diagnósticos

El estudio del LCR permite que pacientes con un solo brote y en los que se demuestre diseminación en el espacio sean diagnosticados de EM sin que sea necesario esperar a la diseminación temporal⁽⁴⁾. Esto no quiere decir que un estudio positivo del LCR sea una demostración de diseminación en el tiempo. La síntesis intratecal de IgG demuestra el carácter autoinmune de la enfermedad y añade especificidad al diagnóstico, ya que demuestra la naturaleza inflamatoria de las lesiones. Esto hace innecesario esperar a un nuevo brote o a un nuevo estudio de RM para confirmar el diagnóstico, permitiendo establecerlo de forma precoz.

La síntesis local de IgG también juega un papel en el diagnóstico de la EM primariamente progresiva (EMPP). En este caso, el diagnóstico se establece en pacientes con un año de progresión de la discapacidad, más 2 de los siguientes criterios:

- Una o más lesiones hiperintensas en T2 características de la EM en una de las siguientes áreas del cerebro: periventricular, cortical o yuxtacortical, o infratentorial.
- Dos o más lesiones hiperintensas en T2 en la médula.
- Presencia de bandas oligoclonales (BOC) de IgG restringidas al LCR⁽⁴⁾.

De nuevo, la especificidad que añade la síntesis intratecal de IgG a los criterios hace menos restrictivos los criterios de resonancia y puede adelantar el diagnóstico. Esto es muy relevante, ya que actualmente también hay aprobado un tratamiento modificador del curso de la enfermedad para la EMPP⁽⁹⁾.



4. Síntesis intratecal de IgG.

Métodos para su estudio: estudios cualitativos y semicuantitativos

La síntesis intratecal de IgG fue demostrada por primera vez en la EM en los años cincuenta. Sin embargo, la baja sensibilidad del método usado para su detección impidió valorar su papel en la enfermedad. En años posteriores, se fueron desarrollando distintas técnicas para su estudio y para determinar su valor en la EM.

La síntesis intratecal de IgG se puede medir por métodos semicuantitativos y cualitativos.

4.1. Métodos semicuantitativos

Los métodos semicuantitativos consisten en intentar dilucidar qué parte de la IgG del LCR se produce localmente. Para ello, se realizan distintos índices, teniendo en cuenta los valores en el LCR y el suero de IgG y de albúmina, una proteína que no se produce en el SNC. Los más conocidos son el índice de Tibbling/Link o índice de IgG y la fórmula de Reiber.

El índice de IgG se calcula usando la siguiente fórmula: $(\text{IgG}_{\text{LCR}} / \text{IgG}_{\text{suero}}) / (\text{albúmina}_{\text{LCR}} / \text{albúmina}_{\text{suero}})$. Valores superiores a 0,7 se asocian con síntesis intratecal de IgG. Este método tiene un buen valor predictivo positivo, pero un bajo valor predictivo negativo para predecir síntesis intratecal de IgG, ya que su sensibilidad es moderada⁽¹⁰⁾.

Algo similar sucede con la fórmula de Reiber. Su cálculo se realiza mediante una función hiperbólica que usa las mismas variables que el índice de IgG. Su resultado se interpreta usando la gráfica que se muestra en la **Figura 1**. La gráfica se organiza en 4 áreas que se identifican como A (sin síntesis intratecal de IgG ni daño de barrera), B (sin síntesis intratecal de IgG con daño de barrera), C (síntesis intratecal de IgG sin daño de barrera) y D (síntesis intratecal de IgG y daño de barrera). Aunque un valor positivo se asocia en general con la síntesis intratecal de IgG, esta técnica presenta una sensibilidad menor a la de los métodos cualitativos⁽¹¹⁾.

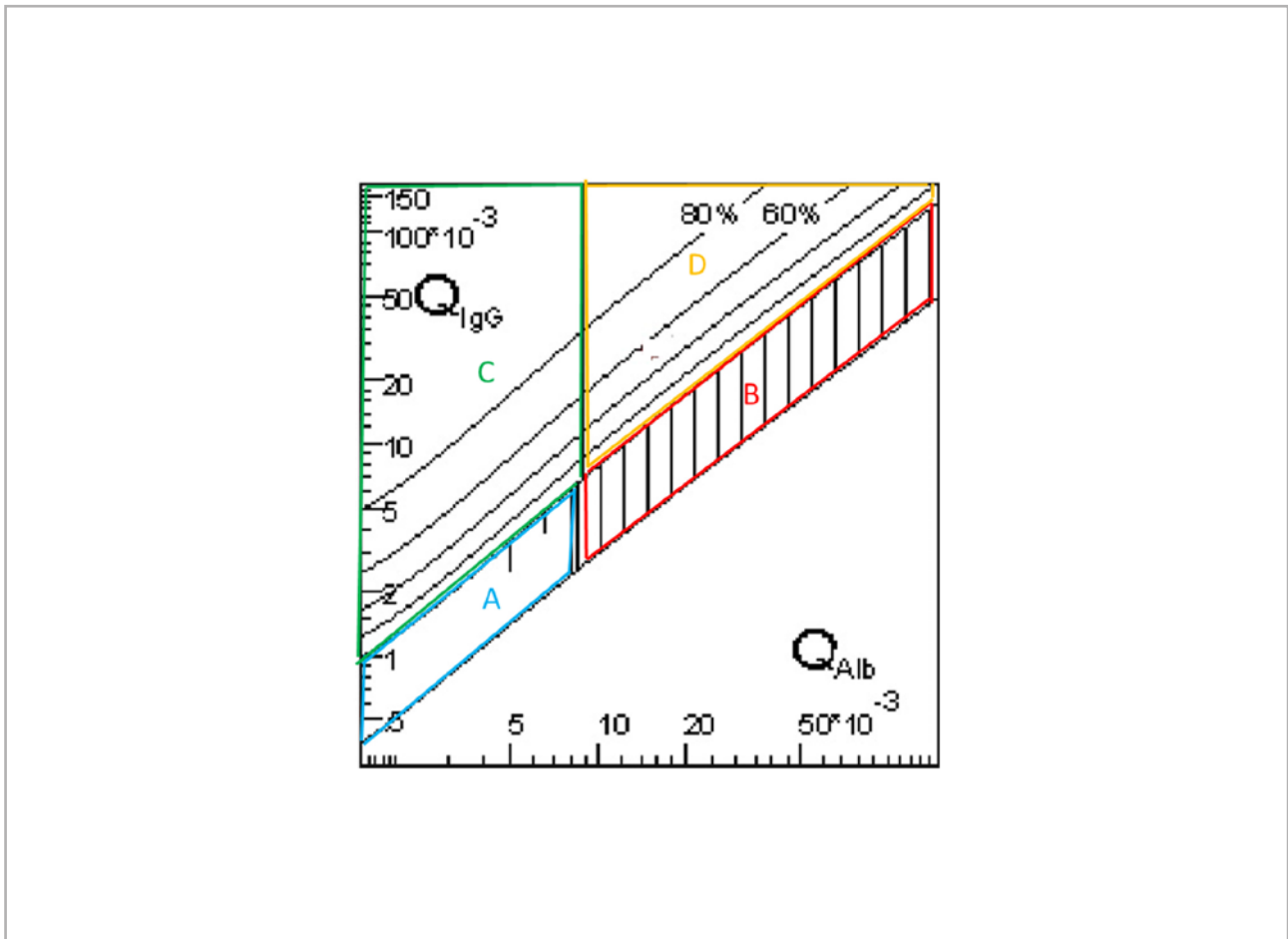


Figura 1. Diagrama de Reiber. Área A (azul): indica un valor normal. No hay síntesis intratecal de IgG; área B (roja): indica daño de la barrera hematoencefálica sin síntesis intratecal de IgG; área C (verde): indica síntesis intratecal de IgG; área D (naranja): indica síntesis intratecal de IgG con daño de la barrera hematoencefálica.



4.2. Métodos cualitativos

Hasta ahora son la forma más fiable para detectar la síntesis intratecal de IgG. Se trata de identificar el patrón de IgG presente en muestras pareadas de LCR y suero. Habitualmente, cuando no hay inflamación en un fluido, el patrón de IgG es policlonal, producido por muchos clones de células plasmáticas sin que predomine ninguno. En caso de activación de linfocitos B, puede aparecer un número restringido (oligoclonal) de bandas en el fluido estudiado.

Hay distintos métodos para estudiar la presencia de BOC en la EM, pero el mejor consiste en diluir las muestras de suero para que tengan la misma concentración de IgG que la muestra pareada de LCR, separar las proteínas de las muestras de suero y LCR según su carga, e identificar el patrón de IgG mediante inmunodetección con anticuerpos anti-IgG. El mejor método de separación es el isoelectroenfoque, que permite separar las proteínas en un rango adecuado de pH, con lo que se obtiene una resolución óptima que nos permitirá diferenciar sin esfuerzo la presencia de un patrón oligoclonal. Para la inmunodetección hay hoy en día 2 sistemas: realizar la inmunodetección en el mismo soporte en el que se realiza la separación (inmunofijación) o transferir las proteínas a una membrana de nitrocelulosa y realizar la inmunodetección en esta (Western blot). Los dos tipos de métodos ofrecen resultados adecuados, si bien la mayor sensibilidad se obtiene cuando se realiza un Western blot y se revela con sustratos de alta sensibilidad. Estos métodos de alta sensibilidad⁽¹²⁾ y los kits comerciales⁽¹³⁾ han mejorado la reproducibilidad de este método y lo han convertido en una herramienta excelente para detectar la síntesis intratecal de IgG.



5. Bandas oligoclonales de IgG. Interpretación

Cuando se analizan muestras pareadas de LCR y suero mediante isoelectroenfoque e inmunodetección, se obtienen los siguientes patrones de BOC de IgG (**Figura 2**):

- Patrón I o patrón policlonal: IgG policlonal tanto en el suero como en el LCR. No se identifican BOC en ninguno de los dos fluidos. En general, aparece en pacientes con patología no inflamatoria.
- Patrón II o patrón en espejo: presenta exactamente el mismo número de BOC en el suero que en el LCR. No hay, por tanto, síntesis intratecal de IgG. La activación linfocitaria produce IgG oligoclonal a nivel sistémico, que de forma pasiva difunde al LCR. Este patrón se observa con frecuencia en enfermedades autoinmunes distintas de la EM.
- Patrón III o patrón más que: se aprecian BOC en el suero con bandas adicionales en el LCR. Este patrón se da cuando hay activación de los linfocitos B a nivel sistémico y en el SNC. Implica síntesis intratecal de IgG. En ocasiones, este patrón puede encontrarse en la EM. No obstante, es más típico de las enfermedades infecciosas sistémicas con ulterior afectación del SNC, como sucede en la meningitis por tuberculosis u otras meningitis crónicas.
- Patrón IV o patrón positivo. Se detectan BOC en el LCR y no en la muestra pareada de suero. Es el patrón que se encuentra más frecuentemente en la EM. Implica síntesis de IgG restringida al SNC.
- Patrón V o patrón monoclonal. Idéntico patrón monoclonal en el LCR y el suero. No implica síntesis intratecal de IgG. Hay IgG monoclonal en el suero que atraviesa pasivamente la barrera hematoencefálica, apareciendo el mismo patrón en el LCR.

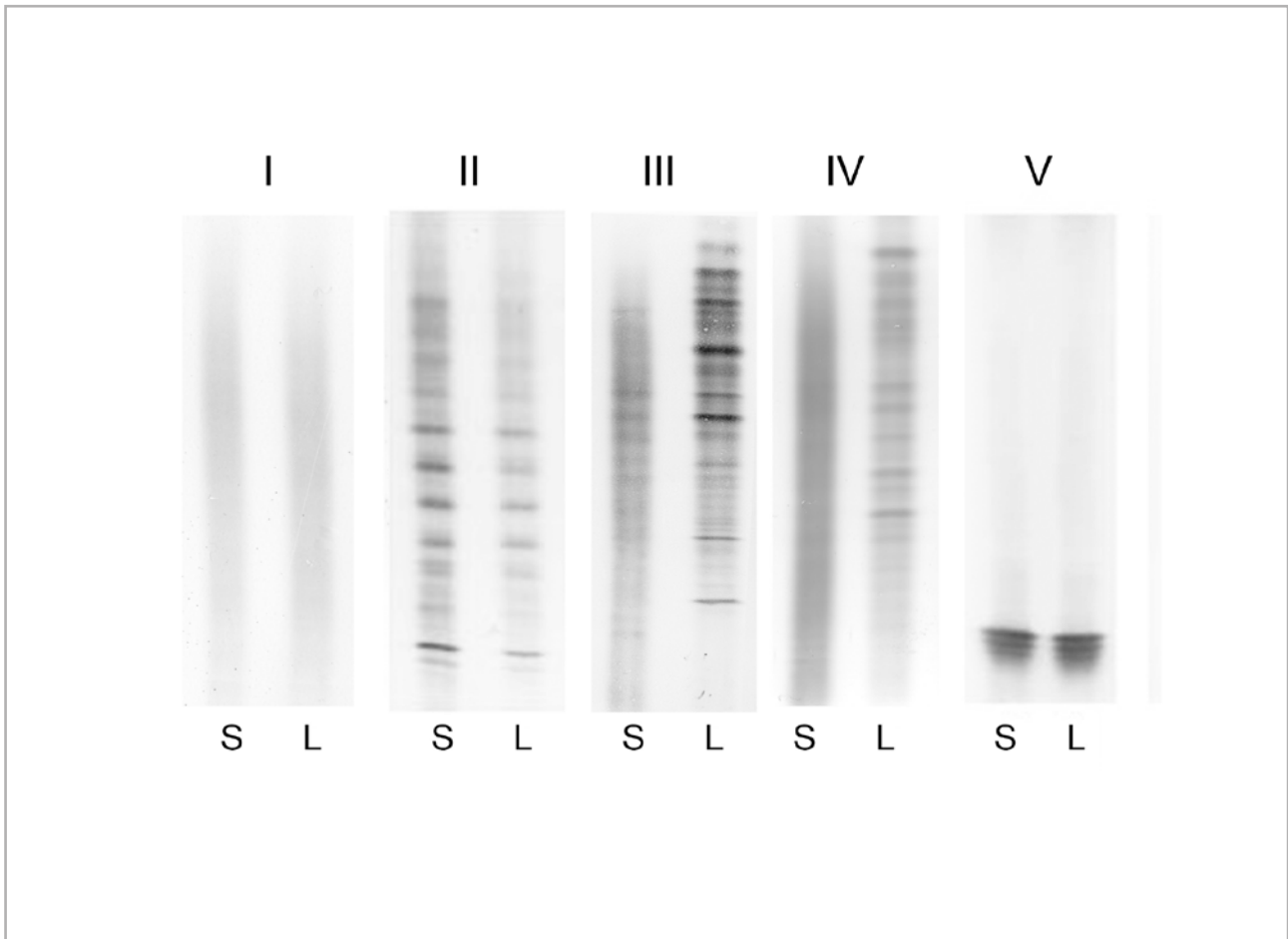


Figura 2. Patrones de IgG que se obtienen cuando se separa la IgG de muestras pareadas de suero y líquido cefalorraquídeo (LCR) y se identifican mediante Western blot. Patrón I: IgG policlonal tanto en el suero como en el LCR; patrón II o patrón en espejo: presenta exactamente el mismo perfil de bandas oligoclonales (BOC) en el suero que en el LCR; patrón III o patrón más que: se aprecian BOC en el suero con bandas adicionales en el LCR; patrón IV o patrón positivo: se detectan BOC en el LCR y no en la muestra pareada de suero; patrón V o patrón monoclonal: idéntico patrón monoclonal en el LCR y el suero. Los patrones III y IV implican síntesis intratecal de IgG.



6. Bandas oligoclonales de IgG. Papel en el diagnóstico diferencial de la esclerosis múltiple

Las BOC de IgG no son específicas de la EM. Pueden aparecer en otras patologías, principalmente en infecciones del SNC, pero rara vez aparecen en otras enfermedades neurológicas inflamatorias o no inflamatorias. En otras patologías inflamatorias del SNC, abunda el patrón en espejo⁽¹⁴⁾, mientras que en las enfermedades no inflamatorias se detecta frecuentemente un patrón policlonal, con la excepción de los tumores, en los que también aparece frecuentemente un patrón en espejo, posiblemente debido a la reacción del sistema inmunitario frente al tumor.

Para la correcta discriminación entre el patrón en espejo y el patrón positivo (principalmente el patrón III o “más que”) es importante que se ensaye la misma cantidad de IgG en las muestras pareadas de suero y LCR, ya que cuando la muestra de suero está a más baja concentración puede dejar de apreciarse alguna banda, apareciendo un falso patrón “más que”⁽¹²⁾.

En resumen, estos datos muestran que las BOC de IgG pueden contribuir al diagnóstico diferencial de la EM frente a otras patologías inflamatorias. Así, se ha descrito que las BOC de IgG presentan una sensibilidad del 96,2% para el diagnóstico de EM y una especificidad del 92,5%, que aumenta hasta el 99,5% cuando no se tienen en cuenta las infecciones del SNC, que generalmente no representan un problema para el diagnóstico diferencial de la EM⁽¹⁴⁾.



7. Bandas oligoclonales de IgG.

Papel pronóstico

Las BOC de IgG aparecen en las fases muy iniciales de la EM, incluso antes de los primeros síntomas. Por ello, es fácil intuir que, ante un primer cuadro de aspecto desmielinizante, su presencia sea un factor pronóstico de la aparición de nuevos brotes. Esto se observó en un metaanálisis, donde se vio que la presencia de BOC de IgG predice la aparición de un segundo brote en múltiples estudios independientes, obteniéndose una *odds ratio* media de 10⁽¹⁵⁾. Además, la presencia de BOC de IgG en el síndrome clínico aislado (*clinically isolated syndrome* –CIS–) se asocia con una mayor probabilidad de alcanzar un grado 3 en la Escala Expandida del Estado de Discapacidad (EDSS), que mide la discapacidad en la EM⁽¹⁶⁾.

Sin embargo, la mayor prueba del valor pronóstico de las BOC IgG se obtuvo de un estudio en el síndrome radiológico aislado (*radiologically isolated syndrome* –RIS–). El término RIS alude al hallazgo radiológico incidental de anomalías en la sustancia blanca altamente sugestivas de EM en individuos asintomáticos o con síntomas inespecíficos. Las personas con RIS pueden evolucionar hacia una EM o no. Por ello, identificar factores que pronostiquen la aparición de EM es del mayor interés. En 2020 se publicó un estudio donde se realizó el seguimiento de 75 pacientes con RIS y se observó que las BOC de IgG predicen significativamente la aparición de un CIS (*hazard ratio* = 14,7) y la evolución a EM (*hazard ratio* = 8,9)⁽¹⁷⁾. Esto demuestra que antes de la aparición de los primeros síntomas clínicos ya hay síntesis intratecal de IgG en los pacientes en riesgo de desarrollar EM, confirmando el valor pronóstico precoz de las BOC de IgG.



8. Cadenas ligeras kappa de las inmunoglobulinas

El aumento de la producción de inmunoglobulinas se correlaciona en muchas ocasiones con la producción aumentada de cadenas ligeras. Por ello, las cadenas ligeras de las inmunoglobulinas también han sido un objetivo en el estudio de biomarcadores en la EM. Sin embargo, no fue hasta que se publicó un método automatizado para medir de forma cuantitativa los niveles de cadenas ligeras en el LCR cuando esto empezó a cobrar relevancia.

Para medir el papel de las cadenas ligeras en el diagnóstico de la EM se ha usado la medición del índice kappa o índice lambda, que se calculan de forma similar al índice de IgG, o directamente de los valores de cadenas kappa y lambda libres en el LCR. Ambas formas de medir han resultado adecuadas. Se ha visto que tanto el índice de cadenas kappa libres (IKappa) como los valores de cadenas kappa libres en el LCR (CKappa) se asocian con un mayor riesgo de conversión a EM después de un CIS^(18,19). Sin embargo, el valor predictivo de las cadenas lambda libres en el LCR o del índice lambda en el CIS es mucho más limitado y no parece tener utilidad clínica^(18,19).

Uno de los primeros trabajos en explorar el papel de las CKappa en el CIS se publicó en 2012. Se estableció un punto de corte en 25 pacientes con enfermedades no inflamatorias del SNC y se estudiaron prospectivamente 78 pacientes con CIS. Valores altos de CKappa se asociaron significativamente con mayor riesgo de EM (*hazard ratio* = 6,41). La sensibilidad de esta técnica fue del 90%, muy similar a la de las BOC de IgG, y su especificidad del 82,1%, solo algo inferior a la de las BOC de IgG⁽¹⁸⁾. Datos similares se obtuvieron en los primeros trabajos con el IKappa⁽¹⁹⁾. Estos datos se han confirmado en varias publicaciones y, finalmente, el valor de las cadenas ligeras kappa libres para identificar a los pacientes con CIS en riesgo de tener una EM se ha confirmado en un reciente estudio multicéntrico⁽²⁰⁾. Estos resultados son de alto interés, ya que la cuantificación de cadenas ligeras se hace mediante técnicas automatizadas que no requieren de expertos para su interpretación, como sucede con las BOC. Sin embargo, a diferencia de lo que sucede con las BOC de IgG, los valores de las cadenas kappa libres no permiten diferenciar entre los pacientes con EM y aquellos con otras enfermedades neurológicas inflamatorias del SNC⁽¹⁹⁾. Por esto, a la hora de considerar el uso de las CKappa o el IKappa para el diagnóstico de la EM, quizás una estrategia adecuada sería realizar un cribado previo con las cadenas kappa libres y confirmar los posibles positivos con un estudio de BOC.



9. Otras proteínas que completan el estudio del líquido cefalorraquídeo en la esclerosis múltiple

La cadena ligera de los neurofilamentos (NfL) se ha constituido en los últimos años en un biomarcador de alto interés en la EM. Estas proteínas forman parte del citoesqueleto del axón y se liberan como consecuencia del daño axonal que se produce en la EM. Puede cuantificarse en suero y LCR, y sus niveles están elevados durante los brotes y se asocian con un mayor volumen lesional y con la presencia de lesiones captantes de gadolinio en la RM. Aunque la determinación en suero se está imponiendo por la disponibilidad de este fluido biológico, la valoración de NfL en el LCR se asocia con la conversión a EM tras un síndrome neurológico aislado y con mayor atrofia a medio plazo⁽²¹⁾. Además, en el RIS, valores altos de NfL se asocian con la conversión a EM⁽¹⁷⁾. Estos datos confirman que la determinación de los NfL puede complementar el estudio del LCR en pacientes con sospecha de EM.

Las BOC de IgM lipidoespecíficas y niveles elevados de la chitinasa *3-like 1* también se asocian con un peor pronóstico de la enfermedad y completan el estudio del LCR, contribuyendo al manejo personalizado de los pacientes con EM. La primera de estas variables se asocia con una mayor inflamación y neurodegeneración, y predice el alcanzar de forma precoz puntuaciones de 4 y 6 en la EDSS y una forma secundariamente progresiva de la enfermedad⁽²²⁾. La chitinasa *3-like 1* predice la aparición precoz de un segundo brote y de una puntuación en la EDSS de 3⁽²³⁾.



Conclusiones

- Establecer un diagnóstico precoz de la EM es muy importante, ya que permite tomar decisiones terapéuticas tempranas que retrasan el avance de la discapacidad en los pacientes. La inclusión de la RM y del estudio del LCR en los actuales criterios diagnósticos ha adelantado considerablemente el diagnóstico de la enfermedad. Además, los estudios del LCR demuestran la naturaleza inflamatoria de las lesiones.
- El estudio de la síntesis intratecal de IgG fue el primer indicio de la naturaleza inflamatoria de la EM. Se puede medir por métodos semicuantitativos o cualitativos. Aunque todos ellos muestran un alto valor predictivo positivo, es la determinación de las BOC la que muestra una mayor sensibilidad y especificidad.
- Cuando se explora el patrón de IgG en muestras pareadas de LCR y suero se obtienen 5 patrones: patrón oligoclonal en LCR y suero; patrón en espejo con las mismas BOC en LCR y suero; patrón “más que”, con BOC en suero y otras adicionales en LCR; patrón positivo (policlonal en suero con BOC en LCR); y patrón monoclonal en suero y LCR. Los patrones “más que” y positivo indican síntesis intratecal de IgG.
- La síntesis intratecal de IgG aparece de forma muy precoz en la EM. Contribuye al diagnóstico diferencial de la EM, identifica a los pacientes con CIS en alto riesgo de convertir a EM y, después de un RIS, se asocia con una alta probabilidad de desarrollar un CIS y de alcanzar un diagnóstico de EM.
- Las cadenas ligeras kappa libres en LCR muestran una sensibilidad similar a las BOC de IgG para pronosticar la conversión a EM tras un CIS, aunque su especificidad es algo inferior.
- Otros biomarcadores pronósticos en LCR como las NfL, las BOC de IgM lipidoespecíficas o la chitinasa 3-like 1 contribuyen a completar el estudio del LCR en pacientes con un CIS.



Referencias bibliográficas

1. Reich DS, Lucchinetti CF, Calabresi PA. Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2018 Jan 11;378(2):169-80. [\[Pubmed\]](#)
2. Inojosa H, Proschmann U, Akgün K, Ziemssen T. The need for a strategic therapeutic approach: multiple sclerosis in check. *Ther Adv Chronic Dis*. 2022 Jan 18;13:20406223211063032. [\[Pubmed\]](#)
3. Iaffaldano P, Lucisano G, Butzkueven H, Hillert J, Hyde R, Koch-Henriksen N, et al. Early treatment delays long-term disability accrual in RRMS: Results from the BMSD network. *Mult Scler*. 2021 Sep;27(10):1543-55. [\[Pubmed\]](#)
4. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*. 2018 Feb;17(2):162-73. [\[Pubmed\]](#)
5. Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, McDonald WI, Davis FA, Ebers GC, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol*. 1983 Mar;13(3):227-31. [\[Pubmed\]](#)
6. McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2001 Jul;50(1):121-7. [\[Pubmed\]](#)
7. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol*. 2011 Feb;69(2):292-302. [\[Pubmed\]](#)
8. Tintore M, Cobo-Calvo A, Carbonell P, Arrambide G, Otero-Romero S, Río J, et al. Effect of Changes in MS Diagnostic Criteria Over 25 Years on Time to Treatment and Prognosis in Patients With Clinically Isolated Syndrome. *Neurology*. 2021 Oct 26;97(17):e1641-e1652. [\[Pubmed\]](#)
9. Montalban X, Hauser SL, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, Comi G, et al.; ORATORIO Clinical Investigators. Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2017 Jan 19;376(3):209-20. [\[Pubmed\]](#)
10. Simonsen CS, Flemmen HØ, Lauritzen T, Berg-Hansen P, Moen SM, Celius EG. The diagnostic value of IgG index versus oligoclonal bands in cerebrospinal fluid of patients with multiple sclerosis. *Mult Scler J Exp Transl Clin*. 2020 Jan 22;6(1):2055217319901291. [\[Pubmed\]](#)
11. Reiber H, Ungefehr S, Jacobi C. The intrathecal, polyspecific and oligoclonal immune response in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 1998 Jun;4(3):111-7. [\[Pubmed\]](#)
12. Sádaba MC, González Porqué P, Masjuán J, Álvarez-Cermeño JC, Bootello A, Villar LM. An ultrasensitive method for the detection of oligoclonal IgG bands. *J Immunol Methods*. 2004 Jan;284(1-2):141-5. [\[Pubmed\]](#)
13. Abraira V, Álvarez-Cermeño JC, Arroyo R, Cámara C, Casanova B, Cubillo S, et al. Utility of oligoclonal IgG band detection for MS diagnosis in daily clinical practice. *J Immunol Methods*. 2011 Aug 31;371(1-2):170-3. doi: 10.1016/j.jim.2011.06.009. [\[Pubmed\]](#)



14. Villar LM, Masjuán J, Sádaba MC, González-Porqué P, Plaza J, Bootello A, Álvarez-Cermeño JC. Early differential diagnosis of multiple sclerosis using a new oligoclonal band test. *Arch Neurol*. 2005 Apr;62(4):574-7. [\[Pubmed\]](#)
15. Dobson R, Ramagopalan S, Davis A, Giovannoni G. Cerebrospinal fluid oligoclonal bands in multiple sclerosis and clinically isolated syndromes: a meta-analysis of prevalence, prognosis and effect of latitude. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013 Aug;84(8):909-14. [\[Pubmed\]](#)
16. Tintore M, Rovira À, Río J, Otero-Romero S, Arrambide G, Tur C, et al. Defining high, medium and low impact prognostic factors for developing multiple sclerosis. *Brain*. 2015 Jul;138(Pt 7):1863-74. [\[Pubmed\]](#)
17. Matute-Blanch C, Villar LM, Álvarez-Cermeño JC, Rejdak K, Evdoshenko E, Makshakov G, et al. Neurofilament light chain and oligoclonal bands are prognostic biomarkers in radiologically isolated syndrome. *Brain*. 2018 Apr 1;141(4):1085-93. [\[Pubmed\]](#)
18. Villar LM, Espiño M, Costa-Frossard L, Muriel A, Jiménez J, Álvarez-Cermeño JC. High levels of cerebrospinal fluid free kappa chains predict conversion to multiple sclerosis. *Clin Chim Acta*. 2012 Nov 20;413(23-24):1813-6. [\[Pubmed\]](#)
19. Senel M, Tumani H, Lauda F, Presslauer S, Mojib-Yezdani R, Otto M, Brettschneider J. Cerebrospinal fluid immunoglobulin kappa light chain in clinically isolated syndrome and multiple sclerosis. *PLoS One*. 2014 Apr 2;9(4):e88680. [\[Pubmed\]](#)
20. Leurs CE, Twaalfhoven H, Lissenberg-Witte BI, van Pesch V, Dujmovic I, Drulovic J, et al. Kappa free light chains is a valid tool in the diagnostics of MS: A large multicenter study. *Mult Scler*. 2020 Jul;26(8):912-23. [\[Pubmed\]](#)
21. Arrambide G, Espejo C, Eixarch H, Villar LM, Álvarez-Cermeño JC, Picón C, et al. Neurofilament light chain level is a weak risk factor for the development of MS. *Neurology*. 2016 Sep 13;87(11):1076-84. Erratum in: *Neurology*. 2016 Nov 8;87(19):2068. [\[Pubmed\]](#)
22. Monreal E, Sainz de la Maza S, Costa-Frossard L, Walo-Delgado P, Zamora J, Fernández-Velasco JI, et al. Predicting Aggressive Multiple Sclerosis With Intrathecal IgM Synthesis Among Patients With a Clinically Isolated Syndrome. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2021 Jul 22;8(5):e1047. [\[Pubmed\]](#)
23. Cantó E, Tintoré M, Villar LM, Costa C, Nurtdinov R, Álvarez-Cermeño JC, et al. Chitinase 3-like 1: prognostic biomarker in clinically isolated syndromes. *Brain*. 2015 Apr;138(Pt 4):918-31. [\[Pubmed\]](#)



Caso clínico

Se trata de una mujer de 37 años con antecedentes de talasemia *minor* y déficit de factores V y VIII familiar que es valorada por presentar un cuadro agudo de hipoestesia en el territorio de la raíz C8 izquierda hace aproximadamente un mes sin resolución espontánea. Sin antecedentes familiares de interés. En la exploración se observa una hipoestesia algésica al nivel de C8 izquierda con torpeza de la misma mano, hipoestesia vibratoria y artrocinética de ambos pies e hiperreflexia de la pierna derecha con reflejo cutáneo plantar (RCP) flexor (EDSS de 2,5). Se realizó un estudio completo con resonancia magnética (RM) cerebral, analítica y punción lumbar. En la RM cerebral se observaron más de 40 lesiones en secuencias ponderadas en T2, la mayoría periventriculares, con 4 lesiones en la fosa posterior, sin captación de gadolinio de ninguna de ellas. La analítica de sangre fue anodina y en la punción lumbar se observó positividad para las bandas oligoclonales (BOC) de IgG, BOC de IgM lipidoespecíficas y unos niveles elevados de la cadena ligera de los neurofilamentos en el líquido cefalorraquídeo (LCR) (2.429 ng/L). Aunque la paciente se trató con 5 bolos de metilprednisolona, persistió con secuelas (EDSS de 2).

Juicio clínico

La paciente fue diagnosticada de esclerosis múltiple (EM) recidivante remitente de acuerdo con los criterios de McDonald de 2017 (síndrome clínico aislado –CIS– compatible con EM, lesiones en RM que demostraron diseminación en el espacio y BOC de IgG). Además, mostraba los siguientes factores de mal pronóstico: mala recuperación del brote, alto número de lesiones en T2, presencia de BOC de IgM lipidoespecíficas y altos valores de cadena ligera de los neurofilamentos (NfL) en suero.

Tratamiento

Dados los factores de mal pronóstico, se planteó la administración de un tratamiento de alta eficacia. Después de estudiar la presencia de anticuerpos anti-JC y obtener resultados negativos, se instauró un tratamiento con natalizumab, que se ha mantenido durante 4 años, en los que no ha tenido nuevos brotes ni lesiones nuevas, manteniendo la misma puntuación en la EDSS.

Comentario

Gracias a la combinación de datos clínicos, radiológicos y del LCR la paciente pudo ser diagnosticada de forma precoz. Esto permitió instaurar un tratamiento temprano que ha controlado la evolución de la enfermedad.