

# INMUNOGLOBULINAS EN LIQUIDO CEFALORRAQUIDEO Y SUERO DE PACIENTES CON MENINGITIS TUBERCULOSA

R. CARDONA, A. OCHOA, L. F. GARCIA, S. RESTREPO, L.H. POSADA, H. RAMIREZ, J. MARTINEZ

GfYUrhcbXhfa]bUWbYXYUgW  
 WhUWbYgffWmb`ei]XcVZUdfte!  
 XCXY4; Z=5Z4A`df`a WcXbYZd  
 aYf UhgAWWUcb`cgUdfYUc`i logm  
 bfaUlU`XgWVgYb`cgUdfYgYU  
 XgYbdcVUMbbfaUZUWacY`bXW  
 @/F#i YcYb Uj YhdUNhgWbaYbd  
 [lghVfWcdJA!H67Wad`cVUxgdf  
 \Uuf`gVUMfc` [Wnt`UhdUWcWc  
 dWWhgWbWxcVbWXYaYbh lgh!  
 VFWcdZb`cgWUg`cYbWdf Ya!  
 Wdf[Uhgac/WWdVdWWhgWbYc  
 iWbWbWbWYgYbY`UaYbh lgh  
 hiVfWcdUfc`i YcgYAWWdUdUc!  
 d]UaXWacWdfc`Y%g`Ycggbgbi  
 kaUc`d Ubjglhcd`CaYbbYUhdW  
 Wtei a]WbdfAUXY@/F"  
 HbYXWacVgY`cgUdfYgYUgW  
 XgYbY]fidWdfcZgUdWUbfub  
 UaYhcXYUdfYg`dYhUghXUXgb  
 @/Fmbgg`bXWgYgWY`cgY`cgfidg  
 XA!H67`9bY]fidWdfcXUbb`gWg  
 UH5dYbhjUdfYgaimYUxgb@/Fz  
 a]bUfUgYdUUA; mUA`cgUaYd  
 logZ YcbacXfUxg`@gWWhUWbYg  
 gf]WgY4; Y=5Z YcbmfaUYgYbcXg  
 `cgfidgXUdUNhgWmUX4A`dYbh  
 ib]YfcUaYbcYbA!H67mbdUgUc!  
 d]Ug`@UXXYb`cgWdfc`YgWfYUWb  
 Wb`cgUdfYX4; YbY@/FmbaYbf  
 [fUcWb`cgX45Y4A"=]iUaYbY`cgY  
 XWY4; Y4A WfYUWbUfcbWb`cgY  
 =5Yb`cgdUWWhgWbA!H67ndfcgXU!  
 b`gWg`@UYUWbXYUc`gYb@/Fbc  
 dUWgYXUhdYUgYXUbb`gWYXfYb  
 WXYUA!H67zdfcgYd]WdUfUaYbY

Ulbai bcdUd] bYgYUfUWb]bZLaU  
 hf]UbjYXYG7"

La meningitis tuberculosa (M-TBC) continúa siendo una entidad con grandes dificultades en el diagnóstico clínico y de laboratorio (1, 2) principalmente en los países donde la tuberculosis es considerada todavía un problema de salud pública (3, 4).

Hoy sabemos que la M-TBC es producida por diseminación hemolinfática de bacilos provenientes de un foco primario situado en otro lugar, principalmente en el pulmón. En el sistema nervioso central (SNC) el *Mycobacterium* desencadena una reacción inflamatoria de tipo granulomatosa, la cual se refleja en los componentes del líquido cefalorraquídeo (LCR) por un aumento moderado de las células mononucleares y de las proteínas (5-7), parte de las cuales corresponden a inmunoglobulinas, cuya presencia puede deberse a un aumento en la permeabilidad de la barrera hematoencefálica o a la síntesis local por las células que infiltran el SNC (8-10).

Con el fin de profundizar un poco más en la comprensión de la inmunopatología de la M-TBC y de ver su posible valor diagnóstico, se cuantificaron por nefelometría las concentraciones séricas y en LCR de la IgG, IgA e IgM en pacientes con M-TBC, comprobada bacteriológicamente o no, en pacientes con otras patologías (0-Dx) que ingresaron con cuadro clínico de M-TBC que luego fue descartada y en individuos controles sin compromiso meníngeo.

### MATERIAL Y METODOS

Se estudiaron 42 pacientes admitidos en el Hospital Universitario San Vicente de Paúl de Medellín, entre septiembre de 1981 y diciembre de 1983 con diagnóstico clínico de M-TBC. Este grupo fue posteriormente dividido en los siguientes grupos:

A) M-TBC comprobada: Con un total de 20 pacientes, de los cuales en catorce se comprobaron bacilos ácido alcohol resistentes (BAAR)

Drs. Ricardo Cardona V., Augusto Ochoa G., Dpto. Microbiología y Parasitología; Dr. Luis Fernando García M, Centro de Investigaciones Médicas; Dras. Stella Restrepo, Luz Helena Posada C, Dpto. Microbiología y Parasitología; Dr. Humberto Ramirez, Dpto. Pediatría; Dr. Julio Martínez, Sección de Neurología; Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín.

Solicitud de separatas al Dr. García.

en el LCR por examen directo, cultivo, y/o autopsia y seis pacientes más en los cuales no se pudo comprobar el BAAR en el LCR pero que tuvieron historia clínica de M-TBC, contacto epidemiológico positivo, se les halló BAAR en otro lugar (orina, jugo gástrico o esputo) y que luego de tratamiento triconjugado (isoniacida, etambutol y rifampicina), salieron recuperados del hospital.

B) M-TBC no comprobada: Ocho pacientes con cuadro clínico de M-TBC en los cuales fue positivo o al menos fuertemente sospechoso el contacto epidemiológico y aunque no se halló BAAR en el LCR se recuperaron total o parcialmente con tratamiento anti-M-TBC.

C) Otros diagnósticos (O-Dx): Catorce pacientes con impresión diagnóstica de M-TBC, pero a los que no se halló BAAR en ningún estudio, no hubo historia epidemiológica de tuberculosis y a los cuales se les encontró otro microorganismo o por medio de exámenes paraclínicos se les descartó M-TBC y se confirmó otra patología.

D) Controles. Se seleccionaron 16 sujetos, hospitalizados en el mismo centro a los que se les practicó punción lumbar por motivos diferentes a sospecha clínica de M-TBC y cuyos exámenes citoquímicos del LCR fueron normales.

A cada paciente se le practicó una punción lumbar en condiciones asépticas y atraumáticas obteniéndose 10 ml de LCR en tubos estériles que fueron centrifugados a 4.000 x g/30 min a temperatura ambiente (11). Se hizo de inmediato examen directo del sedimento con coloración de Ziel-Nielsen y Gram; concomitantemente se cultivó en medio de Lowestein-Jensen, agar sangre, agar eosina y tioglicolato. Del sobrenadante se tomaron 3 ml, los cuales se congelaron a  $-20^{\circ}\text{C}$  hasta cuando se procesaron para inmunoglobulinas (Igs) como se describirá más adelante. Se obtuvieron 8 ml de sangre venosa sin anticoagulante; se separó el suero y se congeló a  $-20^{\circ}\text{C}$  hasta su proceso.

La medición de IgG, IgA e IgM en LCR y suero de los cuatro grupos de pacientes se realizó por medio de nefelometría de un punto final (12, 13), la cual determina el porcentaje de dispersión relativa de un rayo Láser

(% RLS) al pasar por una suspensión de complejos inmunes con una concentración dada. Los sueros a una dilución 1:100, en solución salina 0.15 M y los LCR no diluidos, fueron incubados a temperatura ambiente con anti-sueros Hyland, por 30 min para IgG e IgA y por 60 min para IgM. Las cuantificaciones se realizaron en un nefelómetro\* con un tiempo de cómputo de 15 seg y una sensibilidad de tres para IgG, y dos para IgA e IgM, tanto en sueros como en LCR. El equipo fue calibrado entre 160-180 % RLS con el suero estándar de mayor concentración pues en cada determinación se fijaron los % RLS de los seis sueros de referencias de concentraciones conocidas. Los valores mayores de 180 % RLS fueron posteriormente diluidos hasta 1:400 en el caso de los sueros y 1:8 en el LCR.

Las concentraciones de las tres Igs, en suero y LCR, se calcularon en base a curvas estándar logradas con los datos de los valores de % RLS de los sueros controles utilizados en las diferentes mediciones. Estos datos obtenidos se procesaron con un programa de ajuste de curvas por medio de un computador personal.

En cada grupo de pacientes se determinaron la media y las desviaciones estándar de las diferentes Igs y los índices de Ig LCR/Ig suero. Debido a las grandes variaciones en los niveles de Igs, dados por las diferencias en la edad de los pacientes en los cuatro grupos, se normalizaron los datos individuales, calculando el porcentaje de cada valor con respecto a los alcanzados para el grupo etéreo correspondiente en un estudio de población normal de Medellín. (García de OD, Posada LH, García LF, Cardona R. Niveles de Inmunoglobulinas séricas de población normal de Medellín. En preparación).

Las comparaciones entre grupos se realizaron mediante el análisis de varianza en una sola vía (ANOVA).

## RESULTADOS

En los sujetos (Tabla 1) con M-TBC comprobada se encontraron igual número de hombres y de mujeres; en los otros tres grupos predominaron los pacientes de sexo masculino.

\* Nefelómetro Hyland PDQ™. (Texas Inst, Lubbock, Texas, USA).

**Tabla 1.** Características de los pacientes estudiados en los diferentes grupos.

Grupos	N	Hombres/ Mujeres	Edad media	Rango edad
M-TBC comp.	20	10/10	16.1	1-52
M-TBC no comp.	8	5/3	14.9	1-65
Otros Dx	14	11/3	25.4	1-74
Controles	16	12/4	18.2	1-78

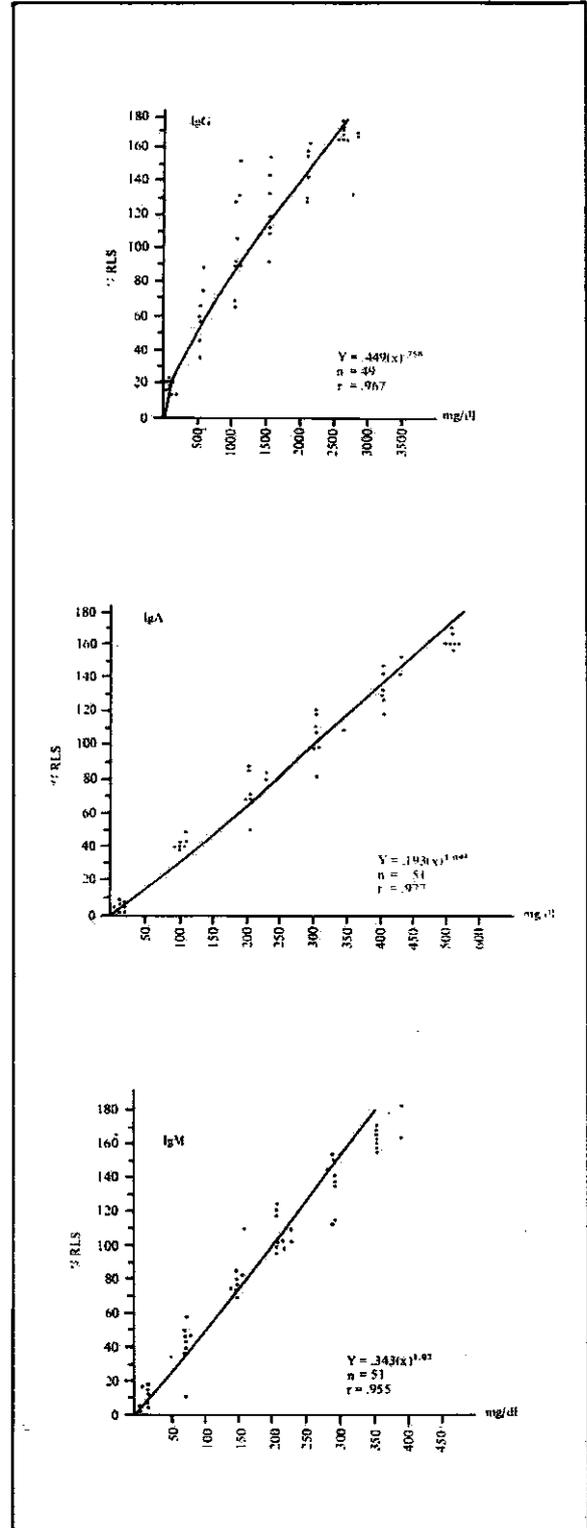
A pesar de un rango muy amplio en edades, que osciló desde uno y 78 años, no se encontraron diferencias significativas en los cuatro grupos investigados aunque los pacientes con otros diagnósticos tenían un promedio de edad mayor.

En la Tabla 2 se señalan los diagnósticos de egreso de los pacientes con otros diagnósticos en los cuales se encontró una gran variedad de entidades que comprometen el SNC incluyendo tres accidentes cerebro vasculares, dos meningitis por otros gérmenes y cinco casos en los cuales no fue posible llegar a un diagnóstico definitivo.

**Tabla 2.** Diagnóstico de egreso del grupo de otros diagnósticos.

1	Astrocitoma Quístico de fosa posterior
1	Hemorrágica subaracnoidea
1	Ruptura de aneurisma del sífon carotideo derecho
1	Oclusión trombótica de la arteria carótica interna y maxilar izquierda
1	Tétanos cefálico
1	Meningitis bacteriana por <i>E. coli</i>
1	Meningitis bacteriana por <i>Neisseria meningitidis</i>
1	Trauma encéfalo craneano + Panencefalitis esclerosante subaguda
1	Poliradiculoneuropatía+ S. Guillain-Barré
5	Desconocidos

El análisis de ajuste de curvas, con los seis sueros estándar utilizados en las diferentes mediciones, mostró que la función exponencial  $y = b(X^m)$  presentaba los mejores coeficientes de correlación; por lo tanto se seleccionó esta función para el cálculo de las concentraciones individuales de Igs en cada paciente. La Figura 1 muestra las curvas estándar exponenciales de Igs, IgA e IgM, así como



**Figura 1.** Curvas estándar de IgG, IgA e IgM obtenidas con los sueros controles de concentraciones conocidas.

los valores de las pendientes, interceptos y coeficientes de correlación. Es de anotar que en las tres Igs el coeficiente de correlación fue mayor de 0.95.

Los niveles séricos de IgG e IgA (Tabla 3) tanto en sus valores absolutos como en términos relativos no presentaron diferencias significativas entre los cuatro grupos estudiados. La IgM sérica se encontró significativamente elevada en los tres grupos de pacientes con relación al grupo control ( $p \leq 0.03$ ); en la M-TBC comprobada los niveles fueron de 211 mg/dl, en la M-TBC no comprobada de 244 mg/dl y en los pacientes con 0-Dx alcanzó 211 mg/dl, mientras que en el grupo control se encontraron valores de 160 mg/dl. Cuando los valores se normalizaron, los porcentajes variaron entre 154 y 168% en los tres grupos de pacientes y en el control se encontró 112% ( $p \leq 0.05$ ).

Tabla 3. Valores absolutos y relativos de las inmunoglobulinas séricas en pacientes con meningitis tuberculosa, otros diagnósticos del SNC y controles.

	M-TBC	M-TBC no comp.	Otros Dx	Control	P
IgG mg/dl	1711 ±633	1799 ±473	1793 ±489	1634 ±575	N.S.
% normal	131.6 ±54.4	146.6 ±43.0	131.7 ±33.7	121.8 ±52.4	N.S.
IgA mg/dl	263 ±149	219 ±109	293 ±165	184 ±95	N.S.
% normal	192.8 ±206.7	165.5 ±147.9	168.3 ±66.1	127.1 ±95.1	N.S.
IgM mg/dl	211 ±85	244 ±79	211 ±58	160 ±49	0.03
% normal	154.0 ±75.5	155.7 ±52.1	168.5 ±53.4	112.2 ±33.6	0.05

Las concentraciones absolutas de las tres Igs (IgG, IgA e IgM) en LCR se encontraron significativamente elevadas en los tres grupos de pacientes con respecto al control (Figuras 2, 3 y 4). En general se observaron valores promedios un poco mayores en el grupo de M-TBC con relación al de 0-Dx. La IgG en el grupo control presentó valores de

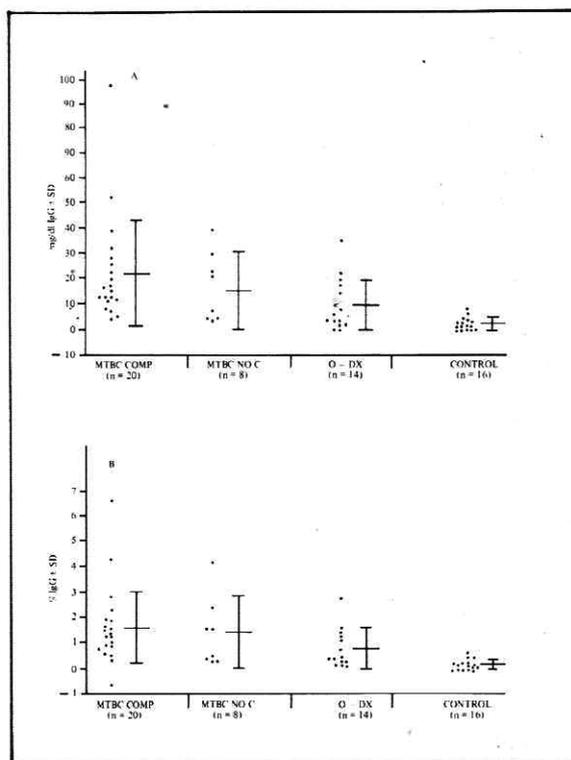


Figura 2. Valores absolutos (A) y relativos (B) de IgG en LCR de pacientes con meningitis tuberculosa, en otros diagnósticos del SNC y controles.

2.4 mg/dl, los cuales se incrementaron a niveles de 10.7 mg/dl en pacientes con 0-Dx hasta llegar a 22.4 mg/dl en M-TBC no comprobada y 27.5 mg/dl en M-TBC comprobada ( $p \leq 0.008$ ). La IgA en LCR de los controles se encontró en concentraciones promedio de 0.45 mg/dl, mientras en los pacientes varió de 3.6 mg/dl en el grupo TBC no comprobada, 3.4 en 0-Dx y llegó a 6.4 mg/dl en pacientes con M-TBC comprobada ( $P \leq 0.03$ ). Con respecto a IgM el comportamiento fue más o menos similar, pues en los controles las concentraciones fueron de 0.26 mg/dl, 1.2 mg/dl en 0-Dx y los mayores valores se hallaron en M-TBC de 2.4 mg/dl y M-TBC no comprobada con 3.9 mg/dl. Es importante señalar que en diferentes grupos se encontró una gran dispersión debido principalmente a pacientes con valores muy elevados generalmente de más de una proteína, como en la TBC no comprobada (Ej. IgA+ IgM) o en los pacientes con 0-Dx, en un caso de síndrome de Guillain-Barré

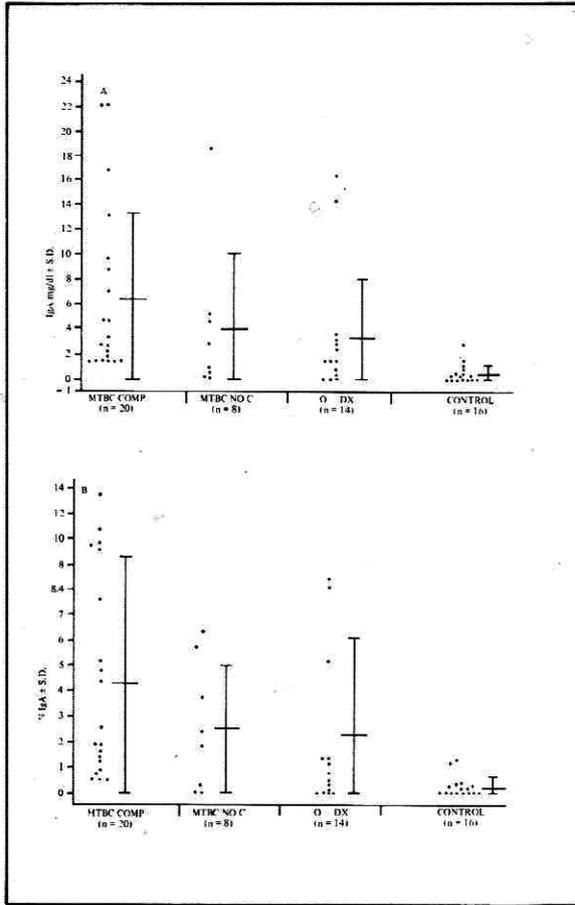


Figura 3. Valores absolutos (A) y relativos (B) de IgA en LCR de pacientes con meningitis tuberculosa, en otros diagnósticos del SNC y controles.

(IgG + IgM); sin embargo no se pudo establecer un patrón de edad, sexo o de clínica que correspondiera a estos pacientes con valores extremos. El perfil encontrado con los valores de Igs en LCR normalizados (Figuras 2, 3, 4) de acuerdo a la edad fue similar al de los valores absolutos, esto es elevación de lastres proteínas en los grupos de pacientes con respecto al grupo control y dispersión grande de datos causada por pacientes aislados.

Los índices LCR/suero absolutos (Figuras 5, 6, 7) de las tres proteínas estudiadas, fueron hallados significativamente elevados con relación al grupo control que presentó el índice más bajo de  $0.1 \times 10^{-2}$  de IgG elevándose a  $0.7 \times 10^{-2}$  en O-Dx;  $1.0 \times 10^{-2}$  y  $1.4 \times 10^{-2}$  en

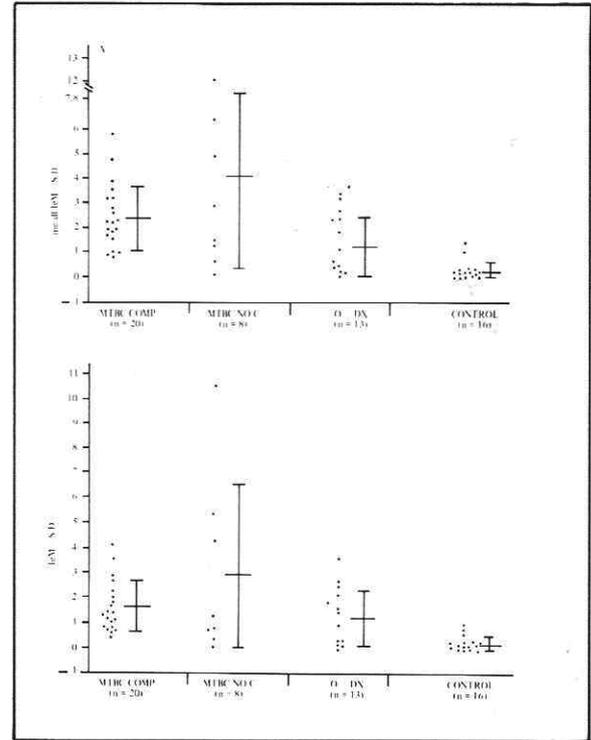


Figura 4. Valores absolutos (A) y relativos (B) de IgM en LCR de pacientes con meningitis tuberculosa, en otros diagnósticos del SNC y controles.

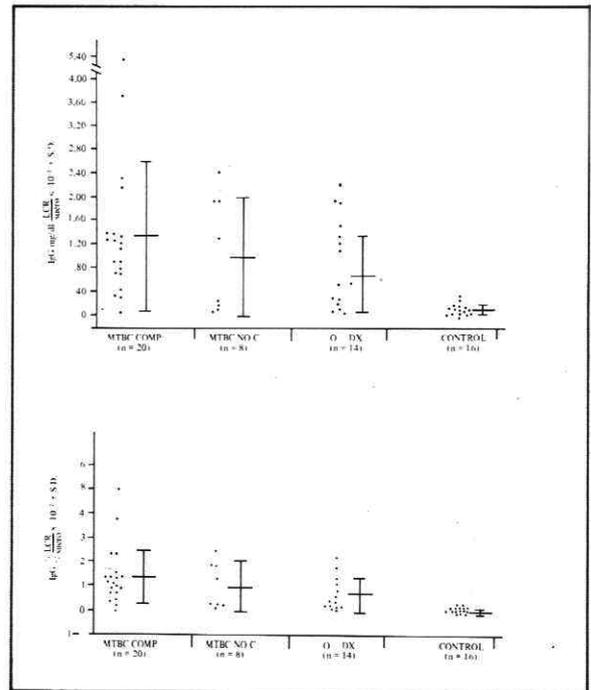
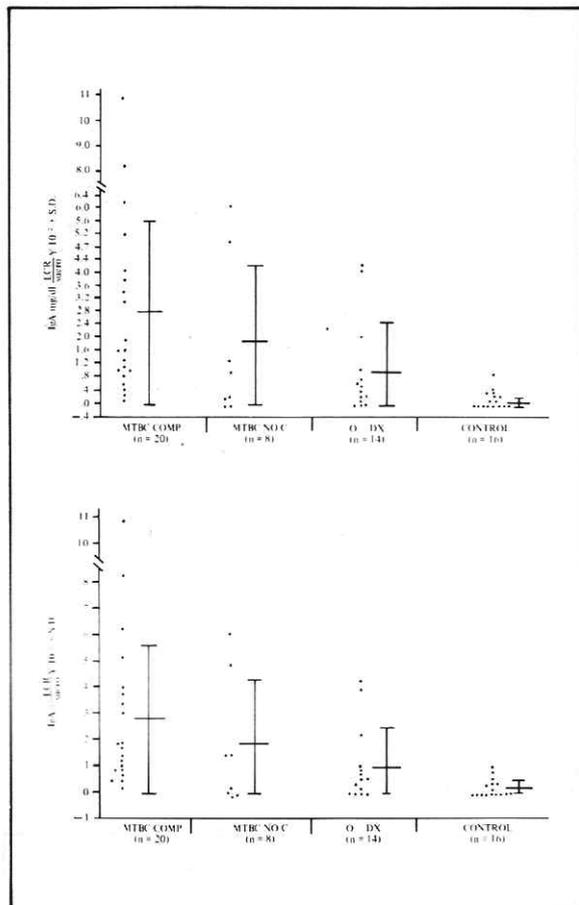
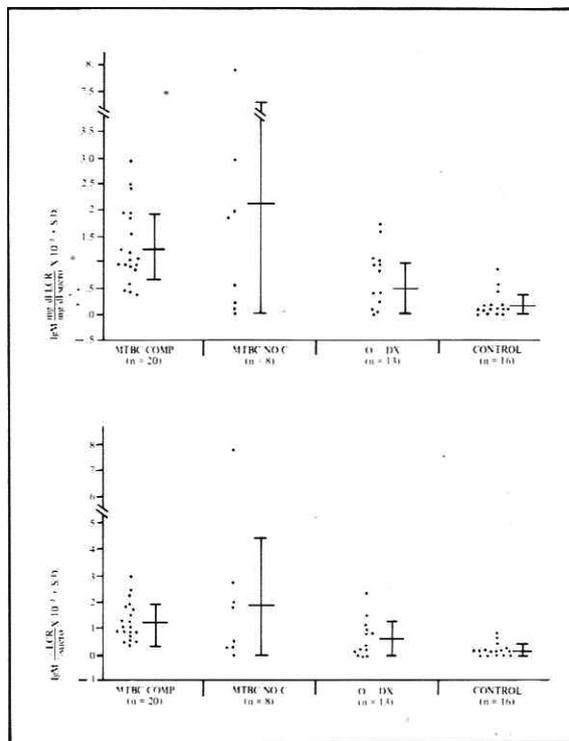


Figura 5. Índice absoluto (A) y relativo (B) de las concentraciones de IgG LCR/suero en pacientes con meningitis tuberculosa, en otros diagnósticos del SNC y controles.



**Figura 6.** Índice absoluto (A) y relativo (B) de las concentraciones de IgA LCR/suero en pacientes con meningitis tuberculosa, en otros diagnósticos del SNC y controles.

M-TBC sin y con comprobación respectivamente ( $p \leq 0.002$ ). Los índices de la IgA siguieron el mismo patrón, hallándose un grupo control de  $0.2 \times 10^{-2}$  que se aumentó a  $1.1 \times 10^{-2}$  en 0-Dx para alcanzar los mayores valores en M-TBC no comprobada de  $1.7 \times 10^{-2}$  y  $2.8 \times 10^{-2}$  en M-TBC ( $p \leq 0.003$ ). En relación a los índices de IgM, los valores fueron para el grupo control de  $0.2 \times 10^2$  que ascendió ligeramente a  $0.5 \times 10^{-2}$  en 0-Dx, a  $1.3 \times 10^{-2}$  en M-TBC comprobada y en la no comprobada de  $2.1 \times 10^{-2}$  ( $p \leq 0.001$ ). Cuando normalizamos los valores de los anteriores índices se encontró un comportamiento muy similar a los hallados en los valores absolutos, esto es índices elevados en los tres grupos de pacientes estudiados (Figuras 5B, 6B y 7B) comparativamente con el grupo control.



**Figura 7.** Índice de los valores absolutos (A) y relativos (B) de IgM encontrados en LCR y suero de pacientes con meningitis tuberculosa, otros diagnósticos y pacientes controles.

Debido al amplio rango de edades se realizaron análisis de correlación lineal entre esta variable independiente y las concentraciones e índices de las diferentes Igs encontradas en el suero y en el LCR tanto en sus valores absolutos como relativos (Tabla 4). En el grupo control se hallaron las mejores correlaciones con la edad pues los valores absolutos ( $r = .909$ ) y relativos ( $r = .905$ ) de IgG en LCR y los índices absolutos ( $r = .851$ ) y relativos ( $r = .809$ ) fueron significativos. Aunque con valores más bajos la edad también correlacionó con la IgA sérica ( $r = .734$ ), los valores relativos en LCR ( $r = .547$ ) y su índice relativo ( $r = .552$ ). Finalmente la IgM en LCR tanto en valores absolutos ( $r = .675$ ) como relativos ( $r = .676$ ) y sus índices absolutos ( $r = .605$ ) y relativos ( $r = .621$ ) también correlacionó con la edad de los sujetos del grupo control. En los grupos de pacientes con M-TBC y con 0-Dx no se logró establecer patrones claros de correlación de las edades con los niveles o índices de Igs en suero o LCR.

**Tabla 4.** Correlaciones entre edad y concentraciones e índices de Igs en LCR y suero de grupo control.

Variable dependiente	Pendiente (A)	Intercepto (B)	Coefficiente correlac. (R)	Error estándar (EE)
IgG LCR	.1040	.5151	.909	.994
% IgG LCR	.0075	.0350	.905	.0738
Ind. Abs. IgG	.00004	.0006	.851	.0005
Ind. Rel. IgG	.00004	.0006	.809	.0006
IgA suero	3.469	121.114	.734	66.783
% IgA LCR	.0106	.0622	.547	.3392
Ind. Rel. IgA	.00009	.0006	.552	.0027
% IgM LCR	.0092	.0062	.676	.2101
IgM LCR	.0734	.0111	.675	.306
Ind. Rel. IgM	.00007	.0004	.621	.0018
Ind. Abs. IgM	.00007	.0003	.605	.0020

Otro tipo de análisis que se llevó a cabo, fue la correlación entre los niveles de las Igs séricas y del LCR entre sí. Entre las tres Igs séricas, de los cuatro grupos, no hubo relación en valores absolutos o relativos. En el LCR de los pacientes con 0-Dx los valores absolutos de IgG correlacionaron con los de IgA ( $r=.801$ ) e IgM ( $r=.712$ ). Las correlaciones más consistentes fueron dadas por los índices de la IgG vs los índices de la IgA, en el grupo de M-TBC comprobada y en el de otros 0-Dx tanto en los valores absolutos como relativos pues en todos estos casos los coeficientes de correlación fueron mayores de .8. El índice de IgG correlacionó también con el de IgM en la M-TBC, aunque con menor consistencia tanto en términos absolutos ( $r=.532$ ) como relativos ( $r=.519$ ). En el grupo de 0-Dx se detectó una correlación entre las mismas IgG y M en los valores absolutos ( $r=.810$ ) la cual disminuyó en términos relativos ( $r=.606$ ). Entre los índices de IgM e IgA, también se establecieron correlaciones en los grupos de pacientes con M-TBC comprobada y 0-Dx, tanto en los valores absolutos como relativos, con coeficientes de correlación entre .7 y .8. Las demás correlaciones entre las Igs en los cuatro grupos no presentaron patrones consistentes.

DISCUSION

Los resultados encontrados muestran que en el LCR de pacientes con meningitis tu-

berculosa hay niveles significativamente elevados de IgG, IgA e IgM. Esta elevación no parece depender de la edad del paciente puesto que los valores normalizados de acuerdo a los niveles de inmunoglobulinas en sujetos normales también fueron igualmente elevados en los pacientes con M-TBC comparados con el grupo control. Es importante anotar que aunque en el grupo de pacientes con otras patologías del SNC las elevaciones promedios de IgG e IgM no fueron tan significativas como en la M-TBC, la gran superposición de los valores individuales en los varios grupos no permite utilizar la determinación de las Igs como ayuda diagnóstica para diferenciar este tipo de enfermedades.

La elevación de los Igs en LCR contrasta con los hallazgos en suero en el que sólo fue posible detectar una elevación moderada de la IgM tanto en los pacientes con M-TBC como en los pacientes con otras patologías.

Al calcular los índices de los valores de LCR/valores séricos tampoco fue posible evidenciar diferencias significativas entre el grupo de M-TBC y el de otros diagnósticos presentándose en ambos grupos índices elevados de las tres Igs comparativamente con el grupo control. Globalmente estos resultados están de acuerdo con informes previos de otros autores. Takase y Yoshida (14) utilizando la técnica de electroinmunodifusión estudiaron en tres pacientes con M-TBC las concentraciones de IgG e IgA encontrándolas elevadas comparativamente con 21 sujetos controles. Smith y col. (15) estudiaron seis pacientes con M-TBC, comparándolos con veintiún sujetos normales y sesenta y cuatro pacientes con meningitis de otras etiologías bacterianas o virales, sin que lograran detectar niveles de IgM en LCR normal mientras que en los pacientes con M-TBC o meningitis de otra etiología las concentraciones de las tres Igs estuvieron aumentadas comparativamente con los valores controles. Kinman y col. (16) estudiaron, elegantemente, en dos pacientes con M-TBC los índices de IgG y de IgA en LCR comparativamente con los niveles de albúmina en LCR y suero, lo cual da una idea más precisa del origen de la Ig (8, 9) y presentaron evidencia de síntesis intratecal de ambas proteínas. Mansom y col.

(17) estudiaron veintiocho pacientes con M-TBC y veintisiete con meningitis purulentas comparados con nueve sujetos controles y por medio de la inmunodifusión radial no detectaron IgA o IgM en los controles en contraste con los pacientes con meningitis en que ambas Igs fueron detectadas con niveles altos, además de la IgG que también estuvo significativamente elevada. La presencia de inmunoglobulinas aumentadas en LCR puede explicarse básicamente por dos mecanismos: daño de la barrera hematoencefálica y paso de las Igs séricas al LCR o síntesis local de proteínas por células que arriban al SNC como parte de la reacción inflamatoria que ocurre en estas entidades (8, 10). Los índices de LCR/suero elevados de las tres Igs en presencia de concentraciones normales de Igs séricas, encontradas en este trabajo, sugieren que al menos parcialmente las detectadas en LCR fueran producidas a este nivel; esta afirmación es corroborada por los resultados de Kinnman y col. (16) ya mencionados y contrastan con los estudios de Kelkor y col. (18) quienes estudiaron los patrones inmunolectroforéticos del LCR de pacientes con M-TBC y meningitis purulenta y encontraron patrones que indican origen sérico; sin embargo numerosos estudios en diversas patologías del SNC (19-24) soportan la idea de que en los procesos inflamatorios del SNC hay síntesis de anticuerpos específicos *in situ*. En el caso de la M-TBC la demostración de linfocitos en LCR capaces de responder al estímulo específico del PPD inclusive con respuestas superiores a las obtenidas con células de sangre periférica ha sido demostrada por Malashkhia y Geladze (23), Plouffe y col. (24) y Kinnman y col. (16) y la demostración de linfoblastos y células plasmáticas (25) sugieren que células T y B inmunocompetentes específicas para antígenos de las micobacterias también están presentes a este nivel. El desarrollo de técnicas serológicas muy sensibles para la detección de anticuerpos antimicobacterias (26) pudiera brindar una valiosa información sobre los anticuerpos específicos presentes en el LCR de los pacientes con M-TBC así como el desarrollo de la nefelometría ha permitido, en el presente trabajo, detectar concentraciones tan bajas

como las de IgA e IgM en LCR normales, lo cual no había sido posible en los estudios anteriores (15, 17).

Debido al amplio rango de edades de los pacientes en cada uno de los grupos se quiso estudiar la posible correlación entre ésta y las concentraciones de las tres Igs. En el grupo control se obtuvo una serie de correlaciones positivas con las concentraciones de Igs en LCR y los respectivos índices, principalmente en el caso de la IgG que presentó coeficientes de correlación altos mientras que en la IgA e IgM éstos fueron más bajos. Es importante anotar que estas correlaciones no se detectaron en los pacientes con meningitis posiblemente porque los niveles elevados de las tres inmunoglobulinas en el LCR de estos grupos oscurecieron el patrón normal como lo demuestra en la distribución de los valores individuales en las diferentes gráficas.

Finalmente, otra observación interesante es la correlación entre los índices de IgG con las de IgA e IgM y las de IgM con las de IgA en los pacientes con meningitis u otras patologías del SNC, lo cual sugiere que en el caso de las reacciones inmunes a este nivel hay una coordinación que se expresa en los isotipos y que pudiera relacionarse con la síntesis secuencial de las diferentes Igs durante la activación del linfocito B.

#### SUMMARY

Serum and Cerebro Spinal Fluid (CSF) concentrations of IgG, IgA and IgM were measured by immunophelometry; the CSF/serum concentration ratio was calculated for each immunoglobulin in 4 groups of patients: a) 20 patients with proven tuberculous meningitis, b) 8 patients with possible tuberculous meningitis, c) 14 patients with different neurological disorders clinically resembling tuberculous meningitis, and d) 16 control patients with non-neurological conditions immediately before spinal anesthesia.

The first 2 groups had significant increment of the 3 immunoglobulins in CSF as well as of their CSF/SERUM concentration ratios. In the group of patients with non-tuberculous neurological diseases CSF levels of IgA were increased while IgG and IgM

were only slightly elevated. Serum IgG and IgA were normal whereas IgM was mildly increased in the first 3 groups. In the control group CSF concentrations of IgG, IgA and IgM correlated with age in contrast to patients in the other 3 groups in whom this correlation was not shown.

Although measurement of the levels of immunoglobulins in CSF of patients with tuberculous meningitis does not help in the diagnosis of this disease, their increased values partially explain the immunopathic genesis of the inflammatory reaction occurring within the central nervous system.

#### AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen la financiación de esta investigación por parte del Comité Central de Investigaciones de la Universidad de Antioquia; expresan su reconocimiento al señor Heriberto Henao por su colaboración en el análisis estadístico y a la Sra. Marta Inés Restrepo por su labor de secretaría.

#### BIBLIOGRAFIA

- 1.- MEYERS BR. Tuberculous Meningitis. *Med Clin N Am* 1982; 66: 755-762.
- 2.- STIEGBIGEL TR. Mycobacterium tuberculosis: Clinical manifestations. En: MANDEL GL, DOUGLAS RG, BENNETT JE. eds. Principle and practice of infectious diseases, New York: Wiley Medical publications. 1979: 1925-1943.
- 3.- STUART S, BRIGGS RS, MILLOE PA. Tuberculous meningitis in Asian patients. *Lancet* 1981; 2: 15-16.
- 4.- CARMONA JF, CORRALES GC, LAVERDE DE B LA, RUEDA BS, VALENCIA EG. Estudio epidemiológico de las meningitis tubéculas en niños de 0-14 años en el Departamento de Antioquia (Colombia), Hospital Universitario San Vicente de Paúl, 1956-1978. Tesis de grado Magister en Salud Pública. Facultad Nacional de Salud Pública, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia, 1979.
- 5.- YOUMANS GP. Tuberculosis. Philadelphia: W.B. Saunders Co; 1979; 511.
- 6.- BOISSONNAS A, GRAUDEVEN C, SEVENI D, SICARD A, CHISTOFOROV BJ, GRETIER GA, PEGUIGNUT M, LAROCHE C. Meningite Tuberculose de Vadulte. Elements pronostiques. *Presse Médicale* 1983; 12: 2435-2436.
- 7.- KENNEDY DM, FALLON RJ. Tuberculous meningitis. *JAMA* 1979; 241: 264-268.
- 8.- TIBBLING G, LINK H, OMMAN S. Principles of Albumin and IgG analysis in neurological disorders. I Establishment of reference values. *Scand J Clin Lab Invest* 1977; 37: 385-390.
- 9.- LINK H, TIBBLING G. Principles of albumin and IgG analysis in neurological disorders. II. Relation of the concentration of the proteins in serum and cerebrospinal fluid. *Scand J Clin Lab Invest* 1977; 37: 391-396.
- 10.- LINK H, TRIBBLING G. Principle of albumin and IgG analyses in neurological disorders. III. Evaluation of IgG Synthesis within the central nervous system in multiple sclerosis. *Scand J Clin Lab Invest* 1977; 37: 397-401.
- 11.- RICKMAN W, MOYER T, NELSON P. Increased sensitivity of acid fast smears. *J Clin. Microbiology* 1980; 11: 618-620.
- 12.- KILLINGSWORTH LM, SAVORY J. Manual Nephelometric methods for Immunochemical determinations of Immunoglobulins IgG, IgA and IgM in human serum. *Clin Chem* 1972; 18: 335-339.
- 13.- KILLINGSWORTH LM, SAVORY J. Measurements of Immunoglobulins in Cerebrospinal fluid employing nephelometric Immunoprecipitin Technics. *Clinical Chim Acta* 1973; 43: 279.
- 14.- TAKASE S, YOSHIDA M. Quantitative determination of Immunoglobulins in Cerebrospinal fluid. *Tohoku J Exp Med* 1969; 98: 189-198.
- 15.- SMITH H, BANNISTER B, O'SHED MJ. Cerebrospinal fluid Immunoglobulins in Meningitis. *Lancet* 1973; II: 591-593.
- 16.- KINNMAN J, FRYDEN A, ERIKSSON S, MULLER E, LINK M. Tuberculous Meningitis: Immune reactions within the central nervous system. *Scand J Immunol* 1981; 13: 289-296.
- 17.- MANSOUR MM, GUINDI S, GIRGIS JN. Levels of individual serum and cerebrospinal fluid proteins in purulent and tuberculous Meningitis. *Eur Neurol* 1981; 20: 40-45.
- 18.- KELKAR SS, DESHMUKH AB, BANSAL MP. Immunoelectrophoretic studies of cerebrospinal fluid in pyogenic and tuberculous Meningitis. *Indian J Med Res* 1981; 73: 420-424.
- 19.- SCHNECK SD, CLAMAN HN. CSF Immunoglobulins in Multiple Sclerosis and other neurologic diseases. *Arch. Neurol* 1969; 20: 132-138.
- 20.- LINK H, MULLER R. Immunoglobulins in multiple sclerosis and infections of the nervous system. *Arch Neurol* 1971; 25: 326-344.
- 21.- FRYDEN A, LINK H, NORRBY E. Cerebrospinal fluid and serum Immunoglobulins and antibody titers in Mumps Meningitis and aseptic Meningitis of other Etiology. *Infection and Immunity* 1978; 21: 852-861.
- 22.- LINK H, WAHREN B, NORRBY E. Pleocytosis and Immunoglobulin changes in Cerebrospinal fluid and Herpesvirus serology in patients with Guillain-Barré syndrome. *J Clin Microbiol* 1979; 9: 305-316.
- 23.- MALASHKHIA Yu A, GELADZE MG. Autoradiographic Studies of cultures of Cerebrospinal fluid lymphocytes in nonsuppurative Meningitis. *Neurology* 1976; 26: 1081-1099.
- 24.- PLOUFFE JF, SILVA J, FEKETY R, BAIRD J. Cerebrospinal fluid Lymphocyte transformations in Meningitis. *Arch Intern Med* 1979; 139: 191-194.
- 25.- PELC S, DE MAERTELAERE E. CSF cells in tuberculous Meningitis humoral and cellular immune response. *J Neurol Sc* 1981; 49: 223-229.
- 26.- ZEISS CR, RADIN RC, WILLIAMS JE, LEVITZ D, PHAIR J. Detection of Immunoglobulin G. Antibody to Purified protein derivate in patients with tuberculosis by Raimmunoassay and Enzyme-Linked Immunosorbent Assay. *J Clin Microbiol* 1982; 15: 93-96.