



# 3<sup>a</sup> Jornada Profesional del Laboratorio Clínico

Importancia del Laboratorio Clínico en el  
**Diagnóstico Precoz de la Enfermedad Oculta**

## Impacto del Laboratorio Clínico en el diagnóstico precoz de la Esclerosis Múltiple

Luisa María Villar Guimerans

Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

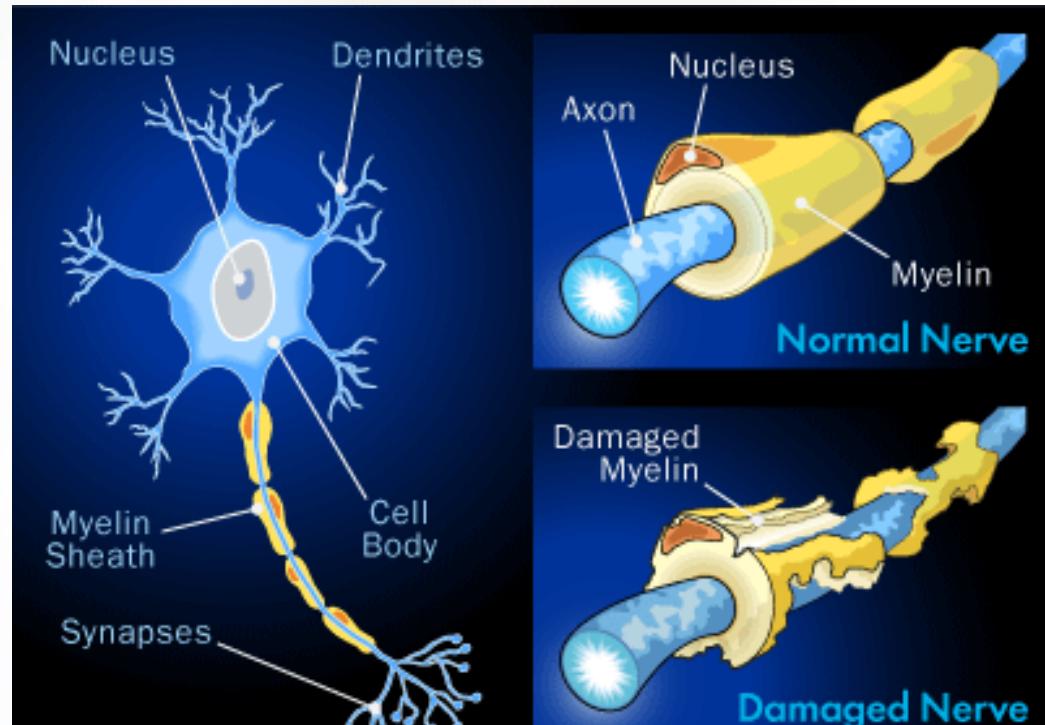


Vocalía Nacional  
de Analistas Clínicos

# Esclerosis múltiple

Enfermedad autoinmune crónica del sistema nervioso central que se caracteriza por causar:

- Inflamación
- Desmielinización
- Daño axonal

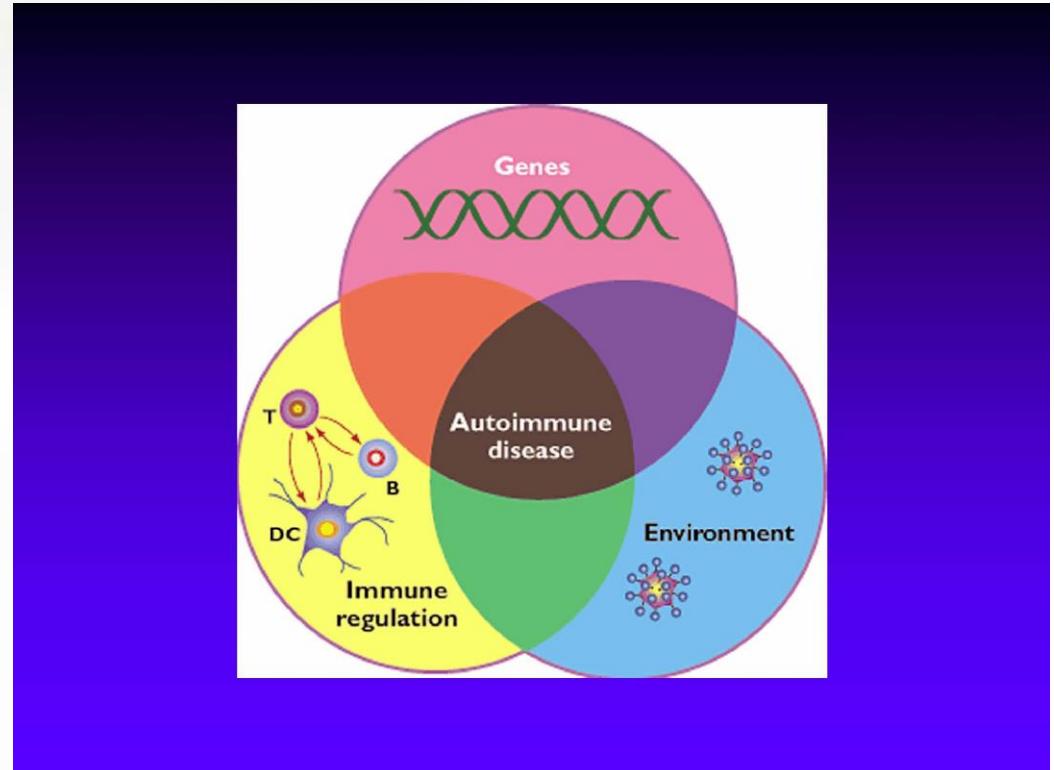


# Etiopatogenia

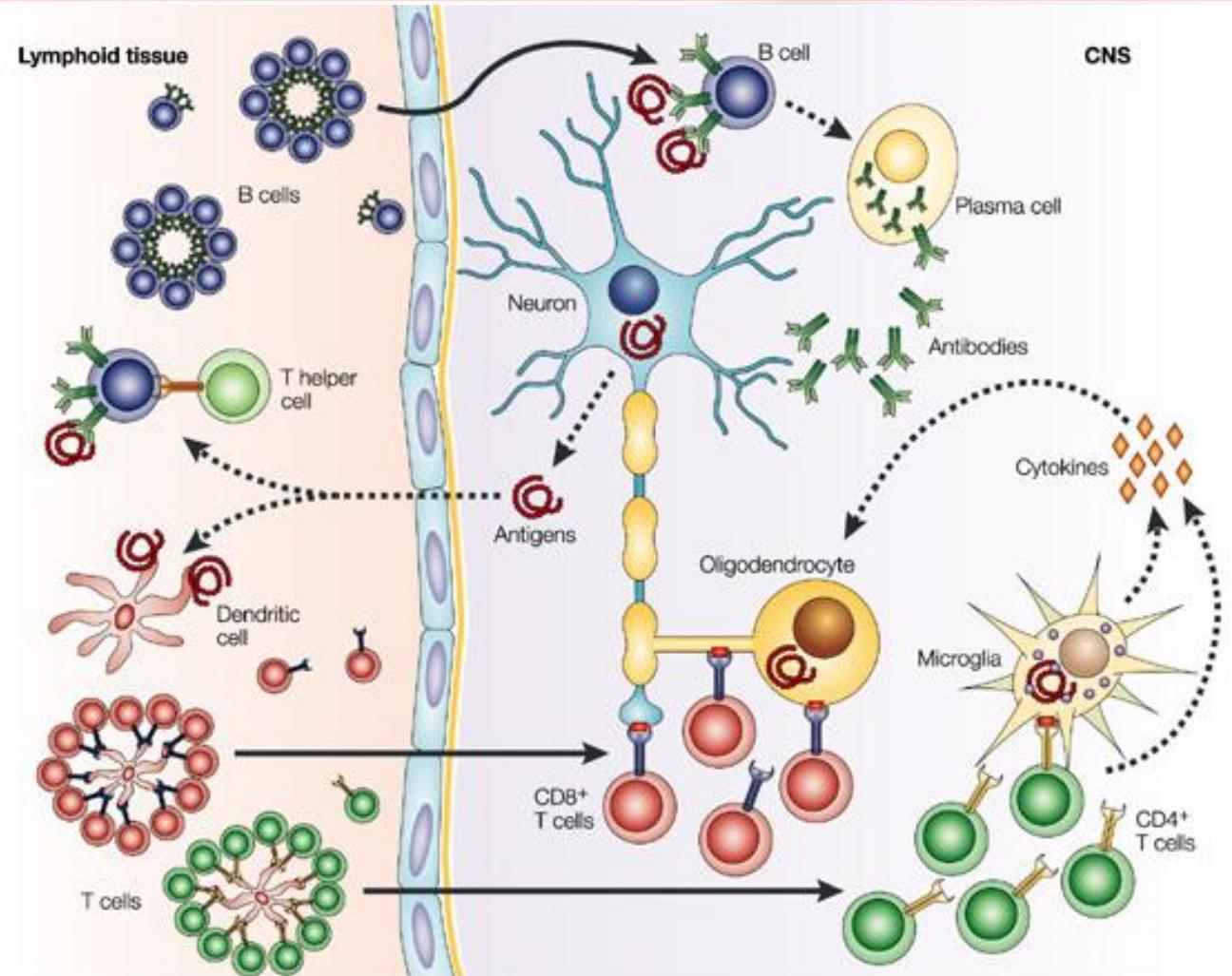
El origen de la enfermedad todavía se desconoce. La cascada inflamatoria comienza cuando los linfocitos autorreactivos se activan en la periferia.

¿Por qué?

- Individuos genéticamente predispuestos.
- Factores ambientales que coadyuvan.
- Fallo en los mecanismos reguladores.

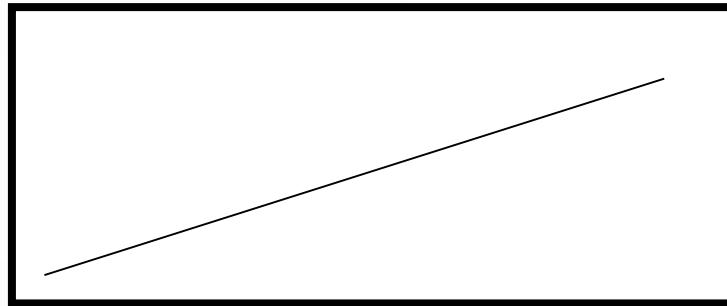
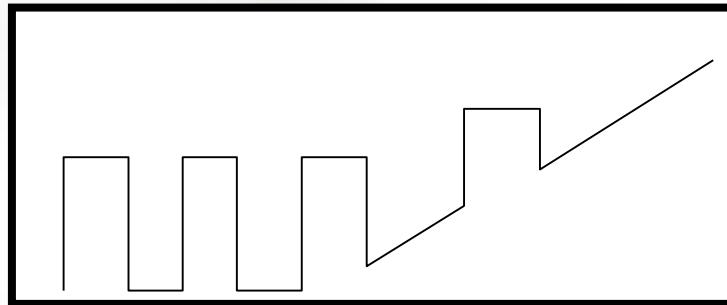
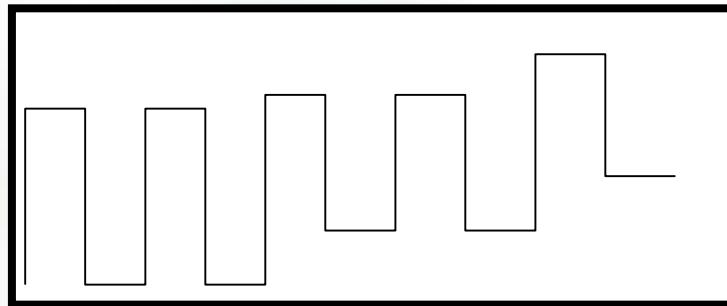


# Mecanismos patológicos



# Formas clínicas

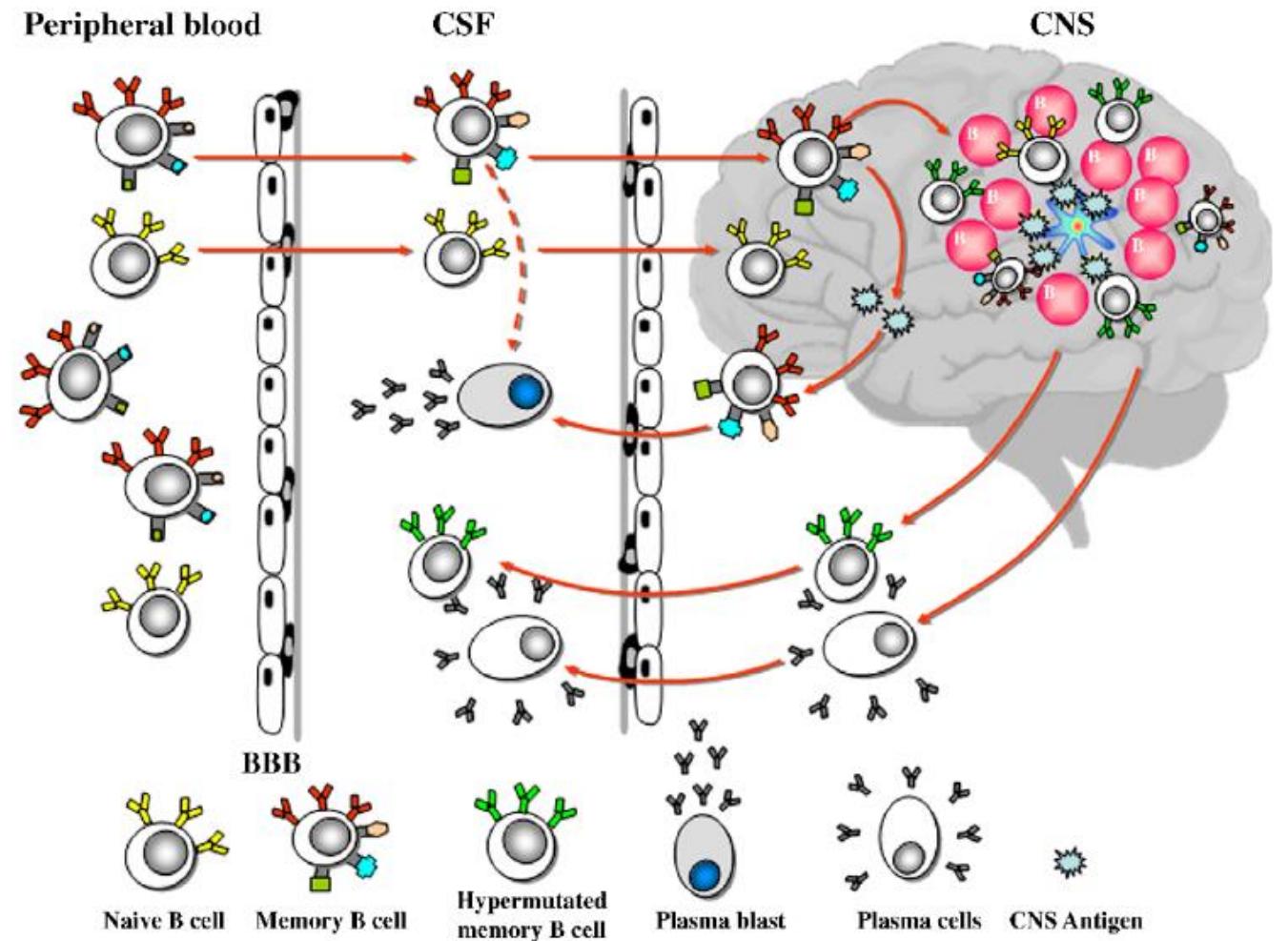
- Recurrente-remitente
- Secundariamente progresiva
- Primariamente progresiva



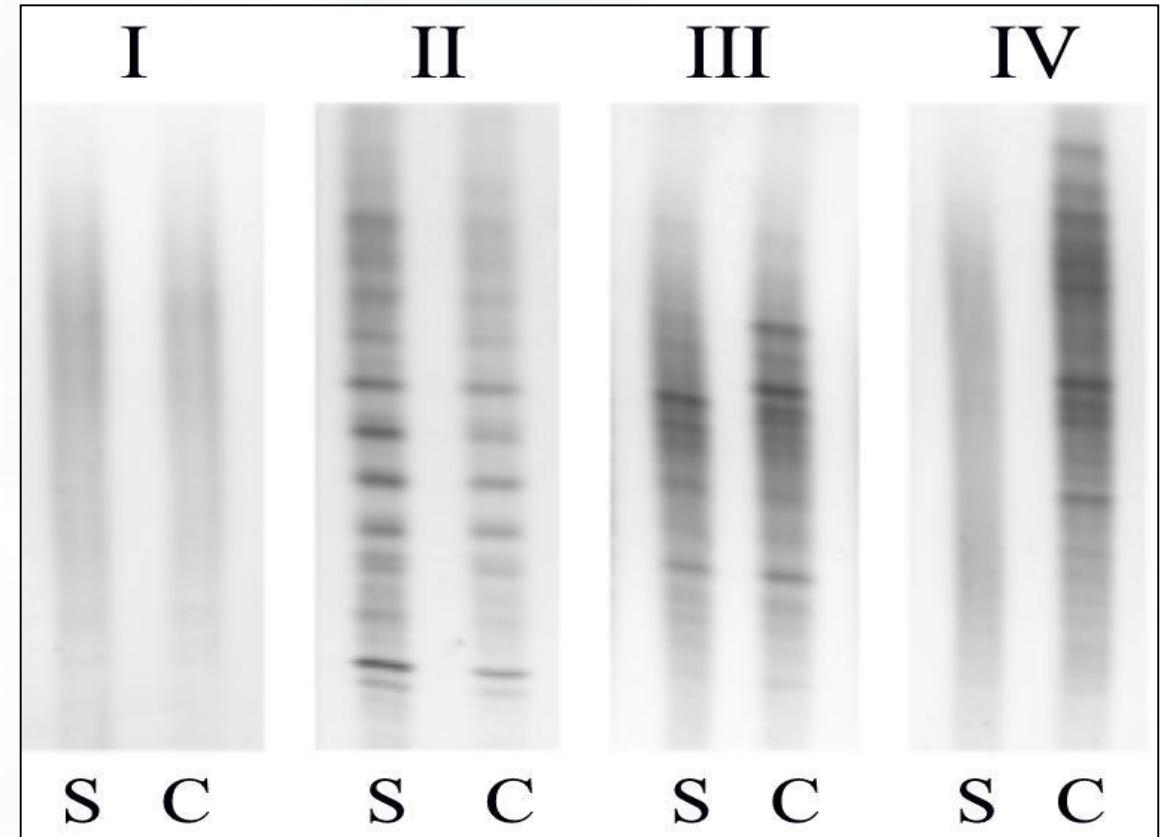
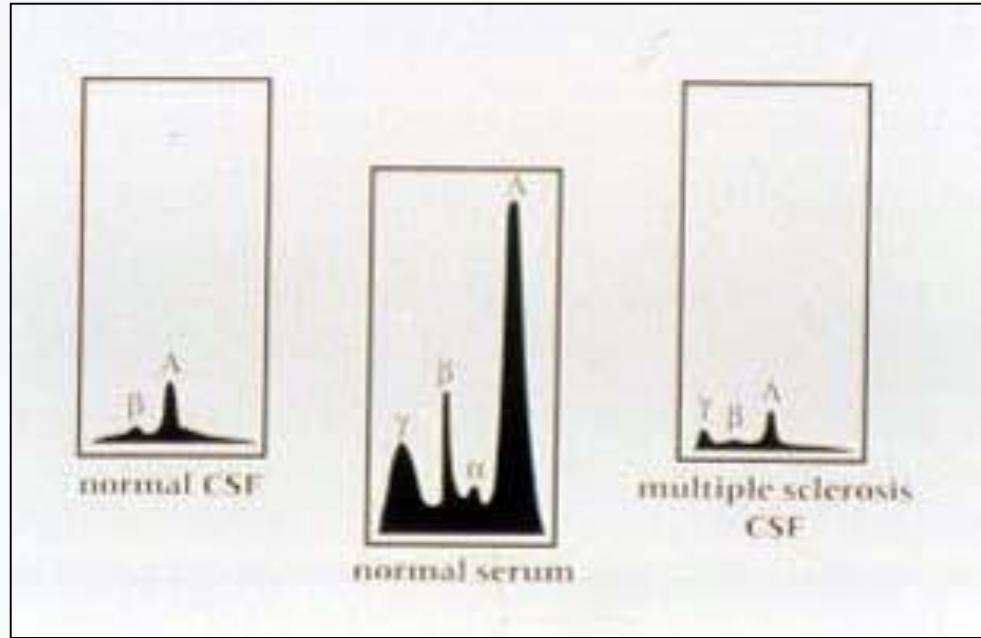
# Diagnóstico

- No hay ninguna prueba patognomónica de la EM.
- El diagnóstico clásico se basaba en la diseminación en espacio y tiempo (Dos brotes en distintas localizaciones del SNC) no atribuibles a otra patología.
- La aparición de la resonancia magnética acelera la demostración del DIS/DIT.
- El estudio del LCR confirma la naturaleza inflamatoria de la enfermedad.

# El LCR refleja la fisiopatología de la EM



# Síntesis intratecal de IgG en la EM



# Síntesis intratecal de IgG. Valor Diagnóstico en la EM

<u>PACIENTES</u> (n=385)	BOCG -	BOCG +
EM (n=132)	5 (3.8%)	127 (96.2%)
Otras enf. infl. SNC (n=37)	37 (100%)	0 (0%)
Enf. infl. SNP (n=26)	26 (100%)	0 (0%)
Otras enf. no infl. (n=100)	99 (99%)	1 (1%)
Infecciones del SNC (n=51)	33 (64.7%)	16 (35.3%)
Controles (n=39)	39 (100%)	0 (0%)

Villar et al. Arch Neurol 2005

<u>ENFERMEDAD</u>	<u>PATRONES DE IgG</u>			
	I	II	III	IV
EM (n=132)	5	0	23	104
Mielitis (n=9)	7	2	0	0
Vasculitis SNC (n=8)	6	2	0	0
syndrome Paraneoplásico (n=4)	4	0	0	0
Neurolupus (n=4)	1	3	0	0
Behcet (n=3)	0	3	0	0
Rasmussen (n=3)	0	3	0	0
Hashimoto (n=2)	0	2	0	0
Ataxia por gluten (n=2)	2	0	0	0
Neurosarcoidosis (n=1)	1	0	0	0
Sjögren (n=1)	0	1	0	0

# Síntesis intratecal de IgG. Valor Diagnóstico en la EM

	Grupo A (n=385)	Grupo B (n=334)
Sensibilidad	96.21	96.21
Especificidad	92.49	99.50
Exactitud	93.77	98.20
V. predictivo positivo	86.98	99.21
V. predictivo negativo	97.91	97.57

Villar et al Arch Neurol 2005

# Síntesis intratecal de IgG. Valor Diagnóstico en la EM

Contents lists available at ScienceDirect  
**Journal of Immunological Methods**  
journal homepage: [www.elsevier.com/locate/jim](http://www.elsevier.com/locate/jim)

ELSEVIER

Technical note  
Utility of oligoclonal IgG band detection for MS diagnosis in daily clinical practice

V. Abraira <sup>a,t</sup>, J.C. Alvarez-Cermeño <sup>a,1</sup>, R. Arroyo <sup>b,1</sup>, C. Cámera <sup>c</sup>, B. Casanova <sup>d</sup>, S. Cubillo <sup>e</sup>, C. de Andrés <sup>f</sup>, C. Espejo <sup>g,1</sup>, O. Fernández <sup>h,1</sup>, J. Ferrer <sup>i</sup>, M.A. Figueredo <sup>b,1</sup>, A. García-Merino <sup>j</sup>, M.I. García-Sánchez <sup>k,1</sup>, J.A. García-Trujillo <sup>c</sup>, M. Gómez <sup>c</sup>, C. González-Oria <sup>l</sup>, A. Gosis <sup>h,1</sup>, G. Izquierdo <sup>k,1</sup>, J. Jiménez <sup>m</sup>, M. López-Trascasa <sup>n</sup>, X. Montalbán <sup>g,1</sup>, M.J. Moreno <sup>d</sup>, D. Muñoz <sup>e</sup>, V. Nuñez <sup>i,1</sup>, A. Muriel <sup>a,t</sup>, J. Navarro <sup>f</sup>, J. Olascoaga <sup>o</sup>, C. Oreja-Guevara <sup>n</sup>, A. Prada <sup>o</sup>, E. Ramil <sup>j</sup>, C. Ramo-Tello <sup>p</sup>, C. Rodríguez <sup>l</sup>, E. Rodríguez <sup>m</sup>, F. Rodríguez-Frías <sup>q</sup>, A. Rodríguez-Antigüedad <sup>r</sup>, J.J. Rodríguez-Molina <sup>f</sup>, E. Ruiz <sup>p</sup>, A. Saiz <sup>s,1</sup>, E. Sarasola <sup>r</sup>, M. Simó <sup>d</sup>, J. Yagüe <sup>s</sup>, L.M. Villar <sup>a,\*</sup>, I.



# Estudio de validación multicéntrico

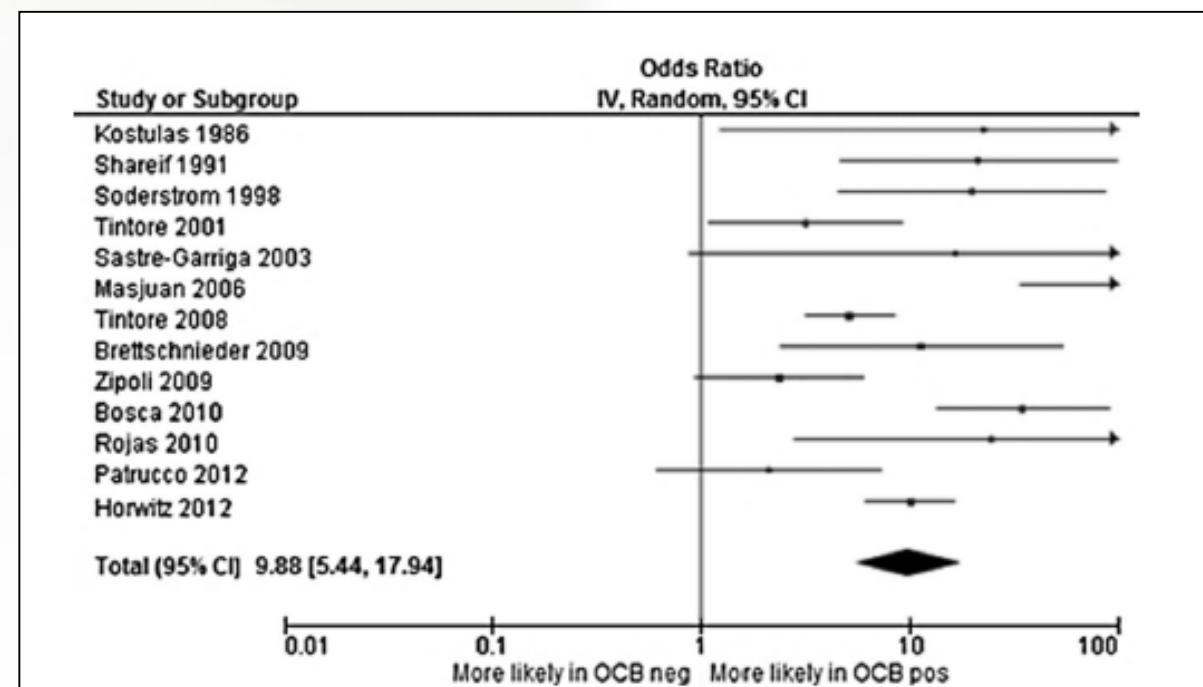
	Sensibilidad	Especificidad	Kappa
Global	91.2	97.0	0.80
WBPO	83.1±7.9	98.6±1.5	0.77
IFPO	94.1±3.6	94.4±3.6	0.81
WBFA	95.2±2.5	97.3±1.7	0.91

# Síntesis intratecal de IgG. Valor Pronóstico en el CIS

**Table 2 Value of OCGB and MRI BC for the diagnosis of MS**

	OCGB
Sensitivity (95% CI)	91.42 (82.1–100)
Specificity (95% CI)	94.11 (82.9–100)
PPV (95% CI)	96.97 (91.12–100)
NPV (95% CI)	84.21 (67.81–100)

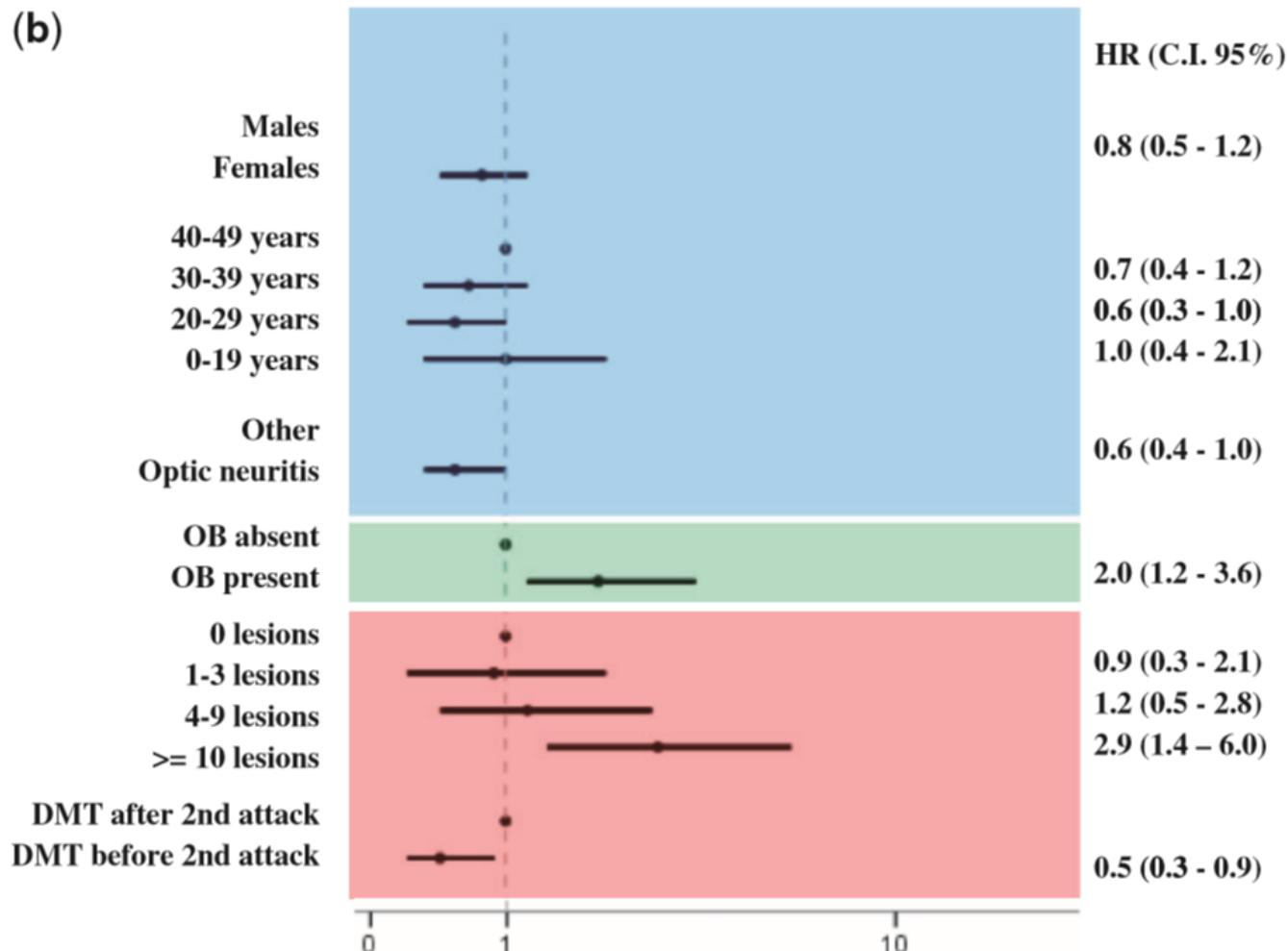
Villar et al Neurology 2006



R Dobson et al JNNP 2013

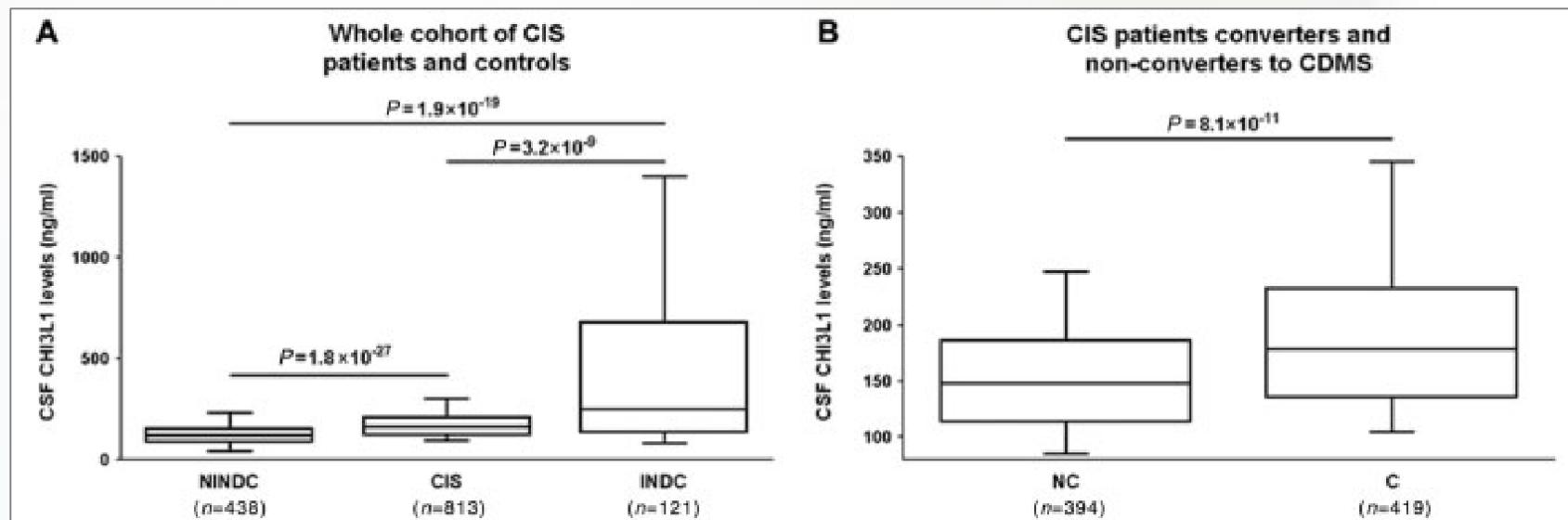
# Validación en una cohorte de 1000 CIS

(b)



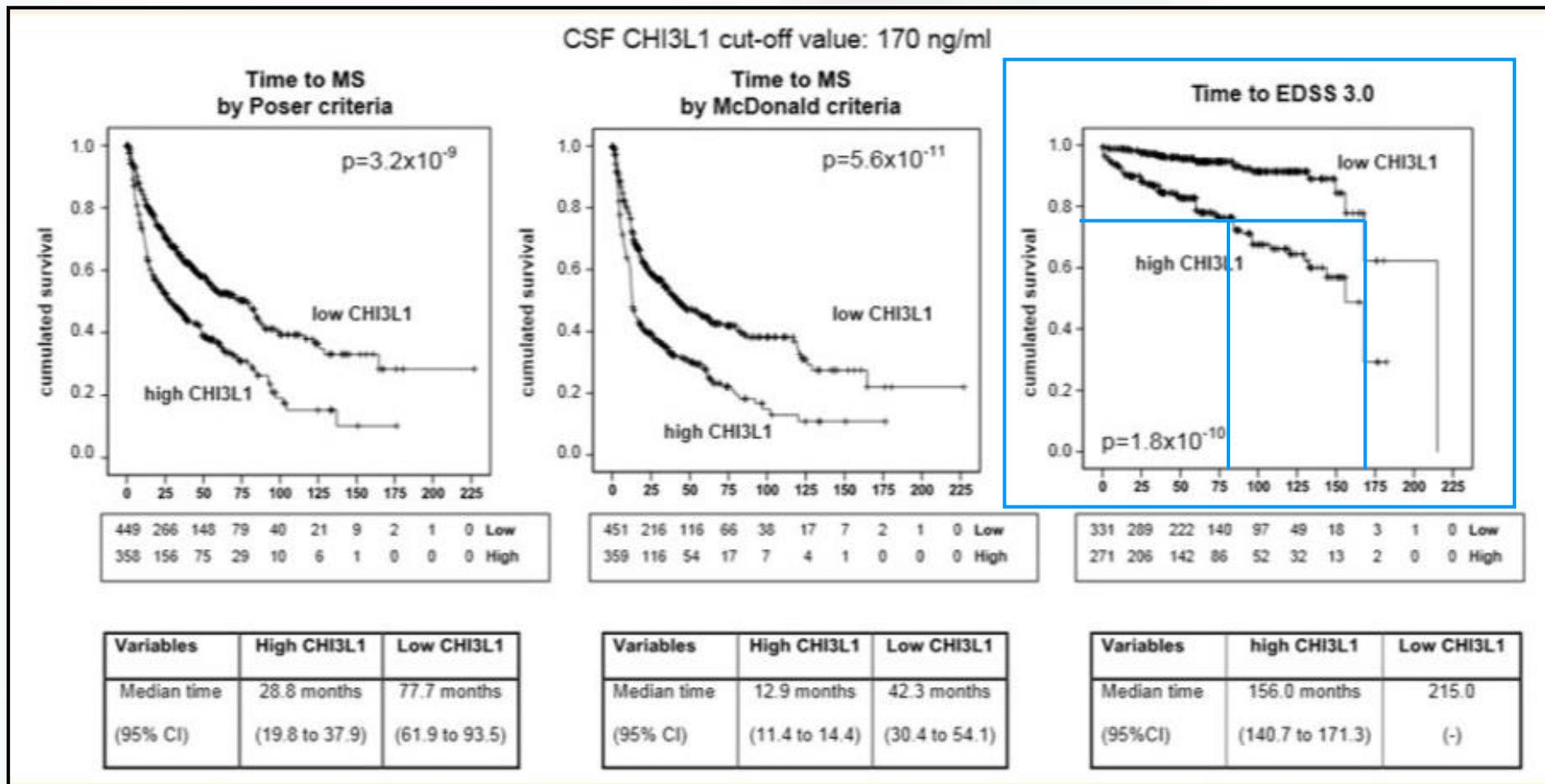
M Tintoré et al. Brain 2015

# Chitinase 3 like 1 y CIS



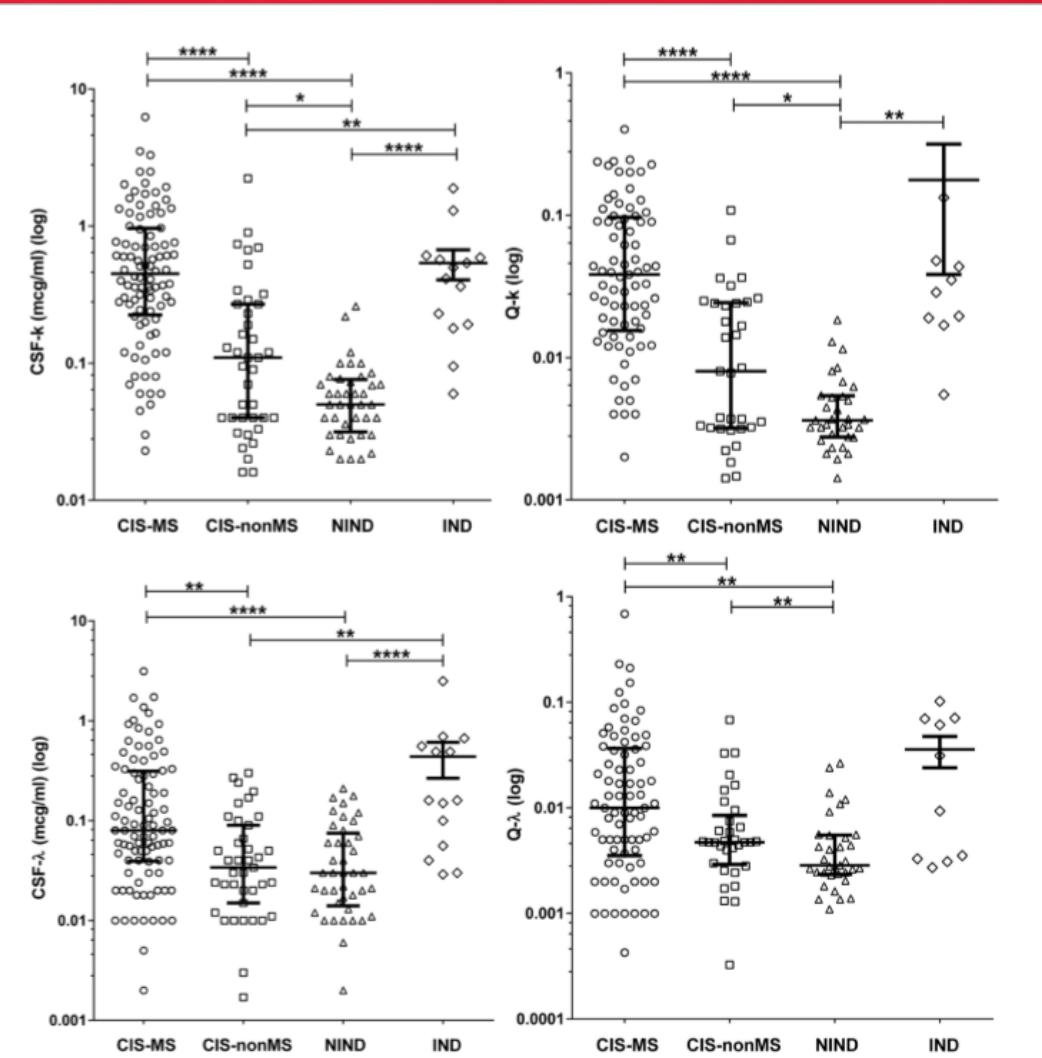
E Cantó et al. Brain 2015

# Chitinase 3 like 1 y CIS



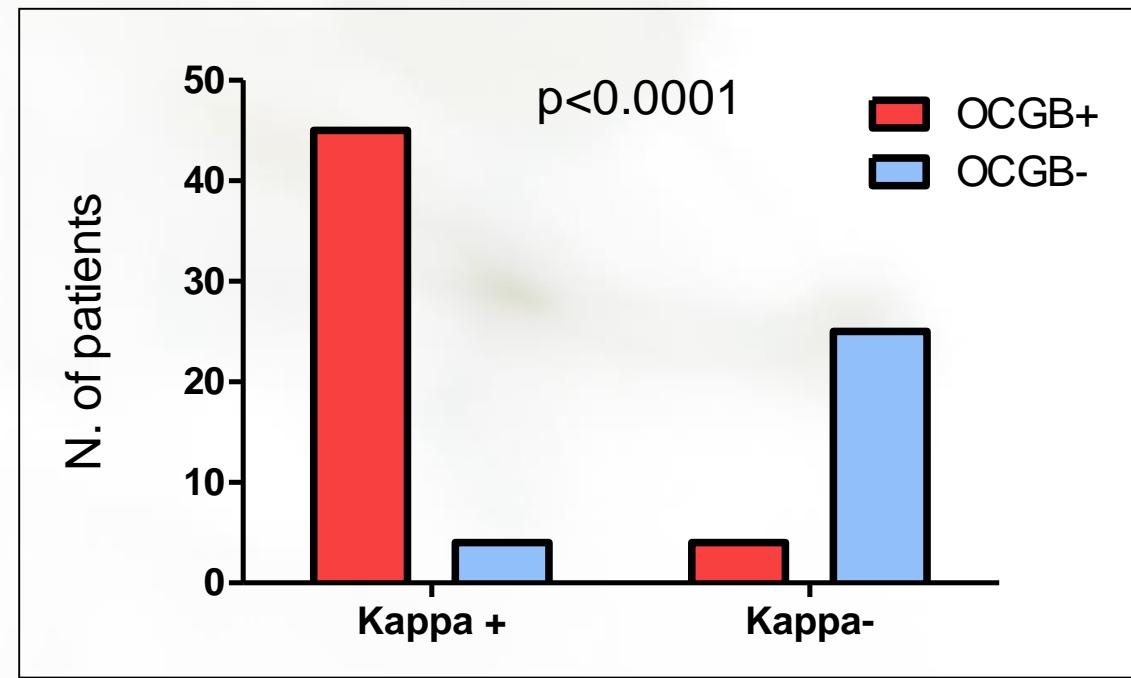
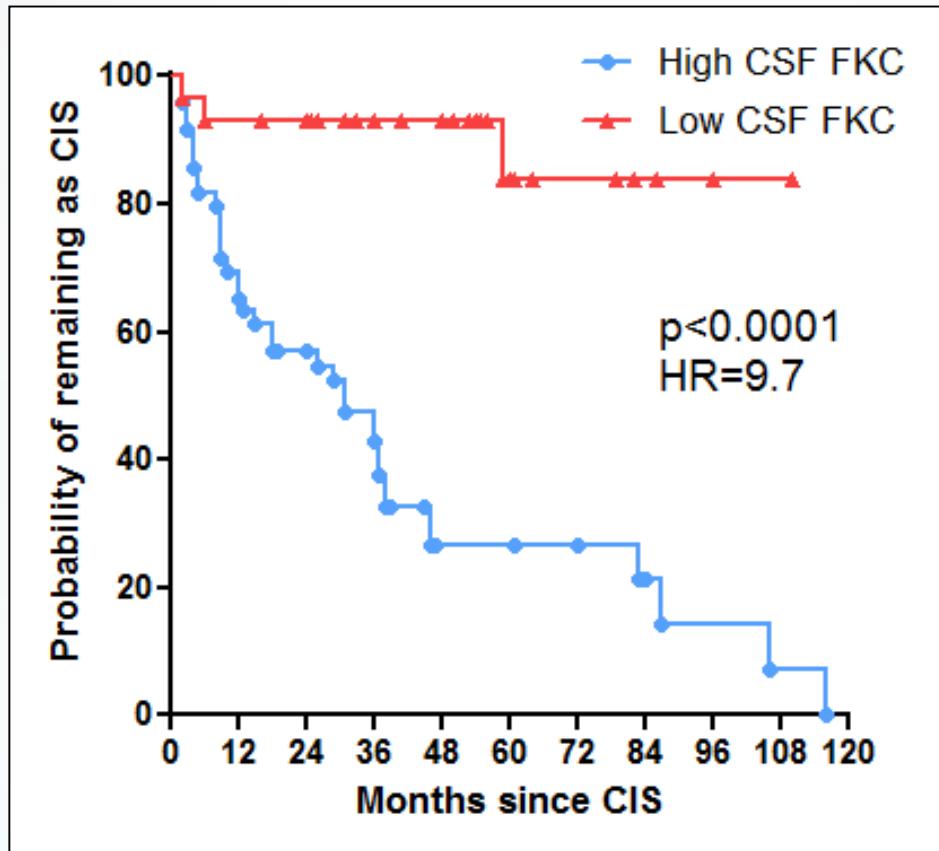
E Cantó et al. Brain 2015

# Cadenas ligeras libres



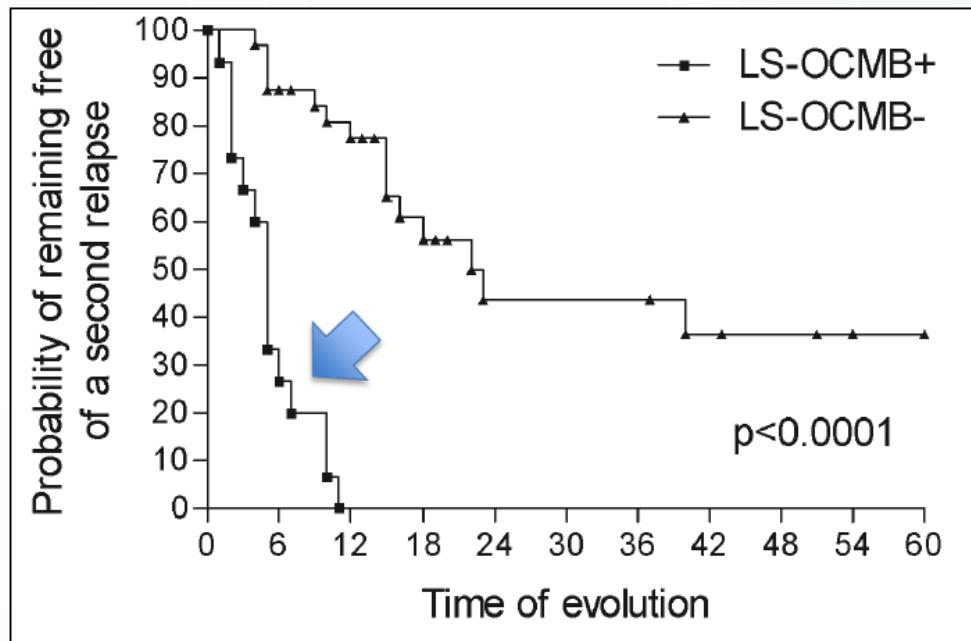
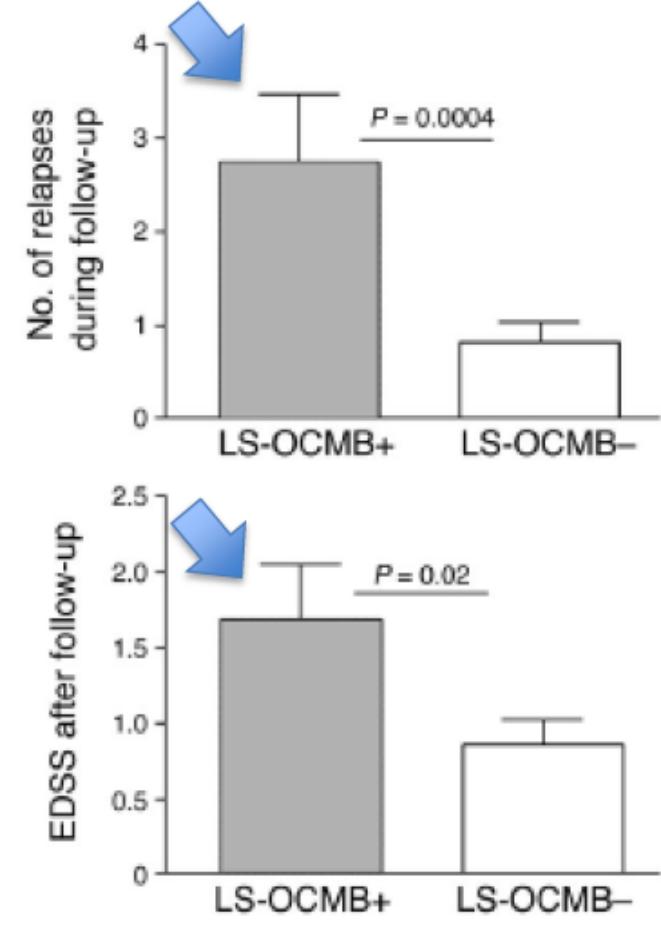
G Makshakov et al. Plos One 2015

# Cadenas ligeras libres

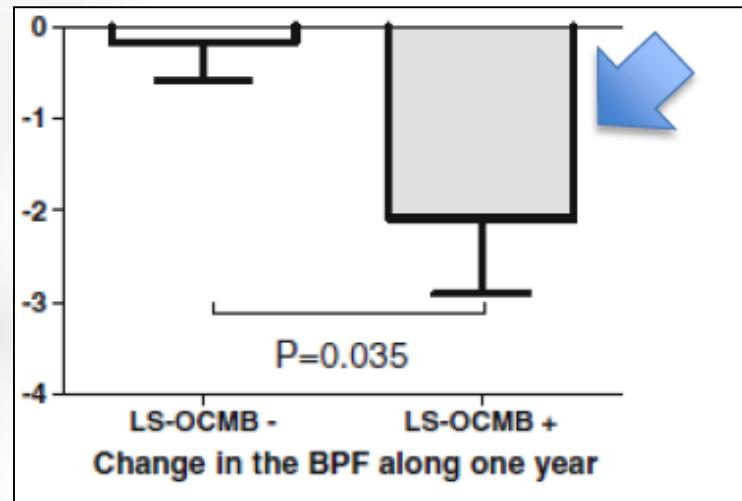


Villar et al Clin Chim Acta 2012

# Marcadores pronósticos en EMRR



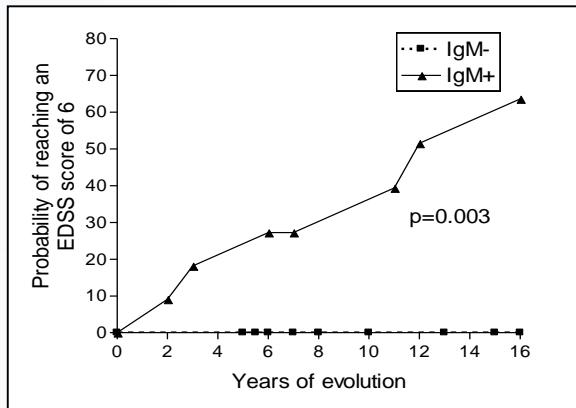
Villar et al J Clin Invest 2005



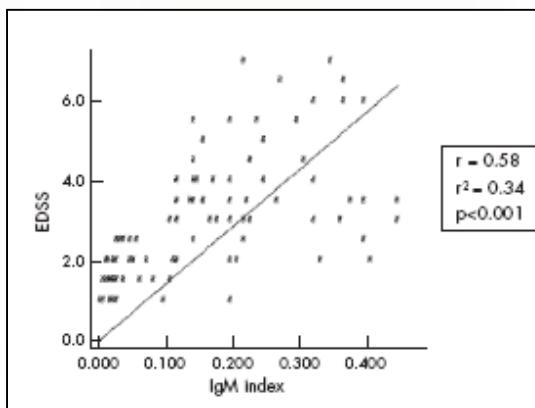
Magraner et al. Neuroradiology 2012

# BOC de IgM y EMRR. Estudios a largo plazo

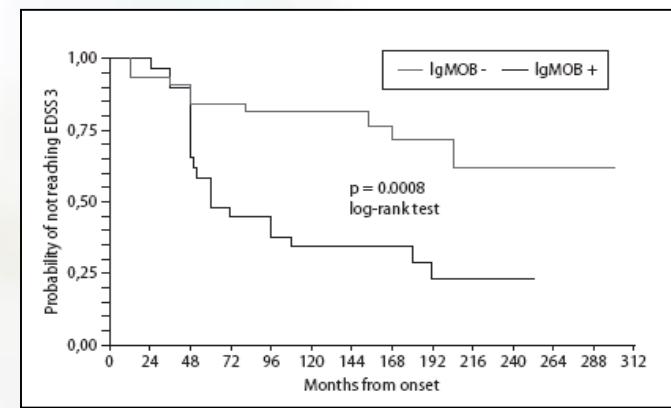
A largo plazo se asocian con mayor discapacidad



Villar LM et al. Ann Neurol 2003

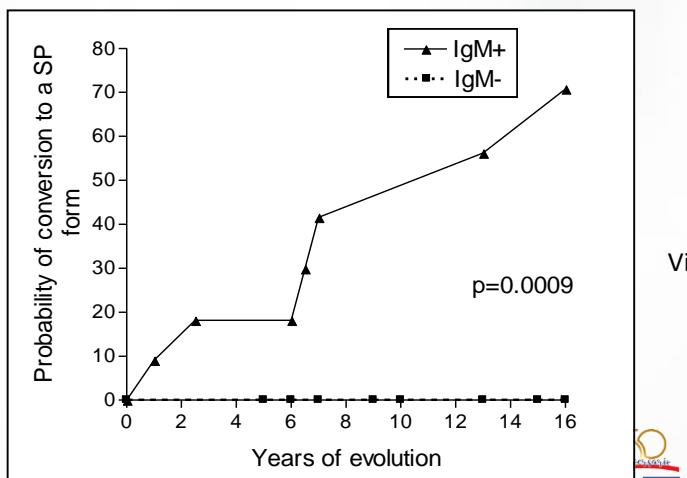


Perini P et al. JNNP 2007



Mandrioli J et al J Neurol 2008

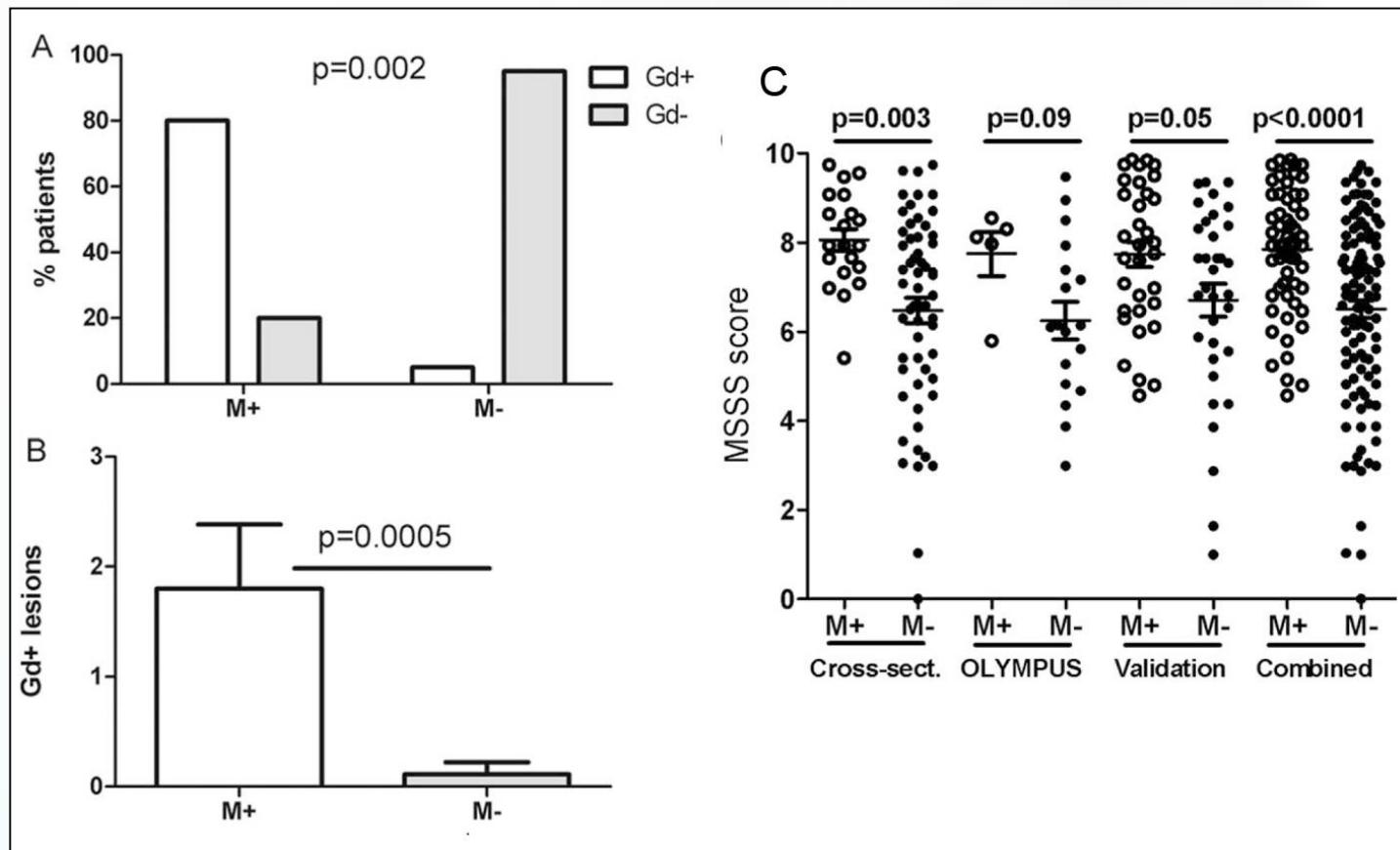
...y una mayor probabilidad de conversión a la forma SP.



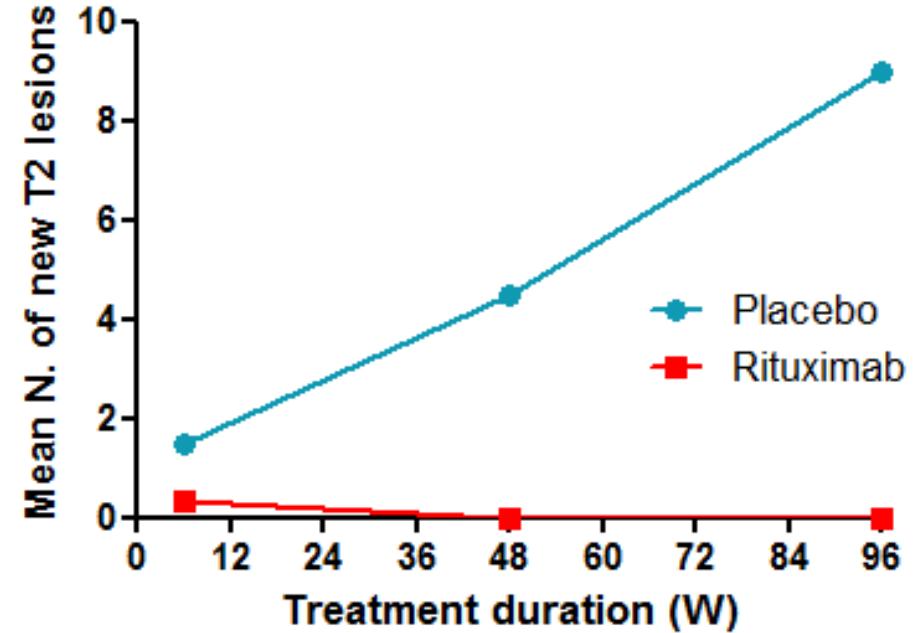
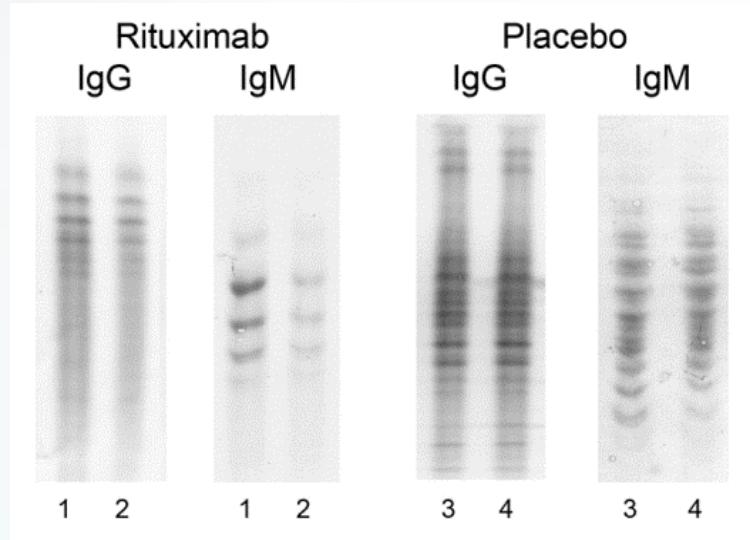
Villar LM et al. Ann Neurol 2003

# BOC de IgM y EMPP

Se asocian con un deterioro más rápido de la discapacidad y con un mayor número de lesiones que captan contraste en resonancia magnética (RMN)



# BOC de IgM y EMPP

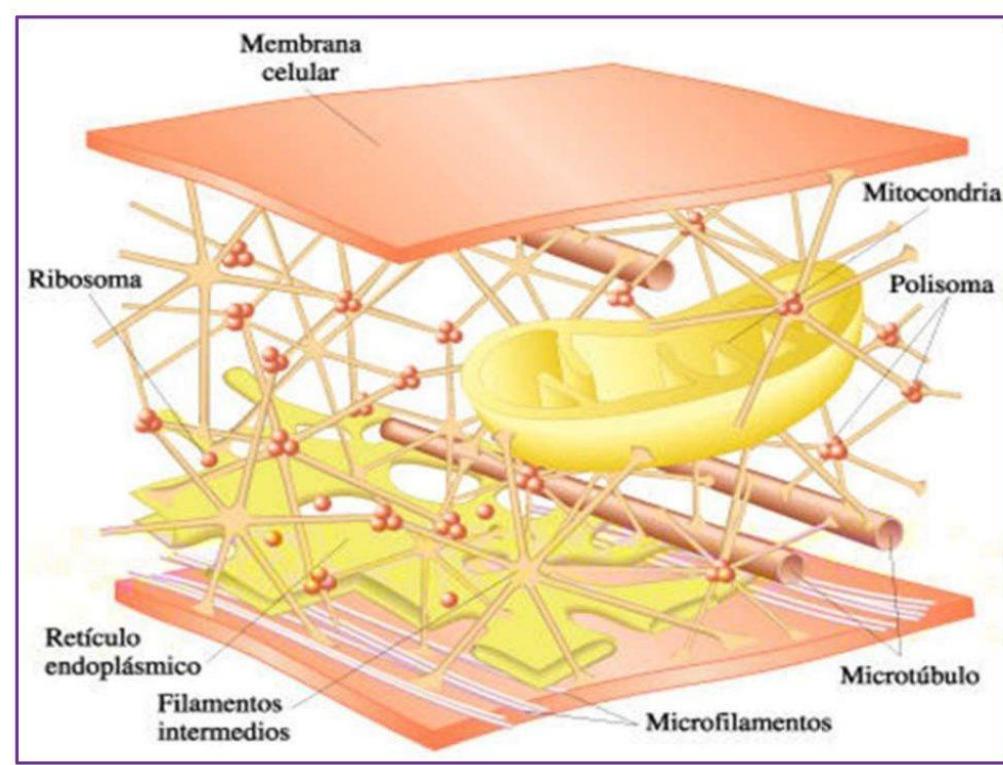


Immunoglobulin M Oligoclonal Bands:  
Biomarker of Targetable Inflammation in  
Primary Progressive Multiple Sclerosis

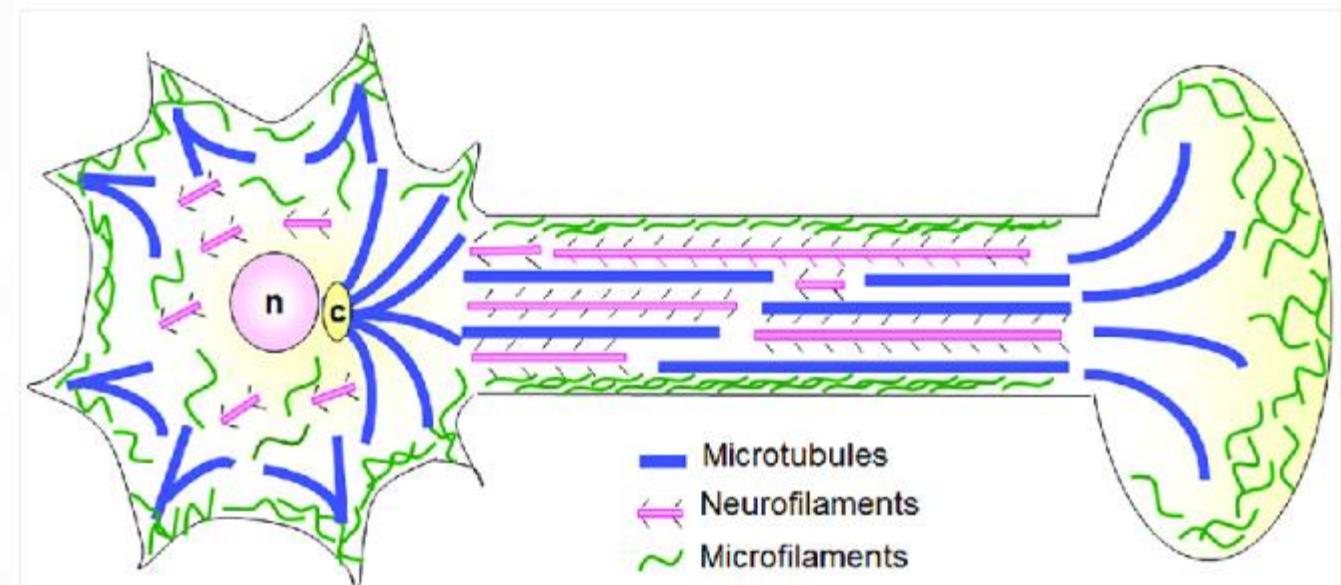
Villar et al. Ann Neurol 2014

# Neurofilamentos

## Citoesqueleto

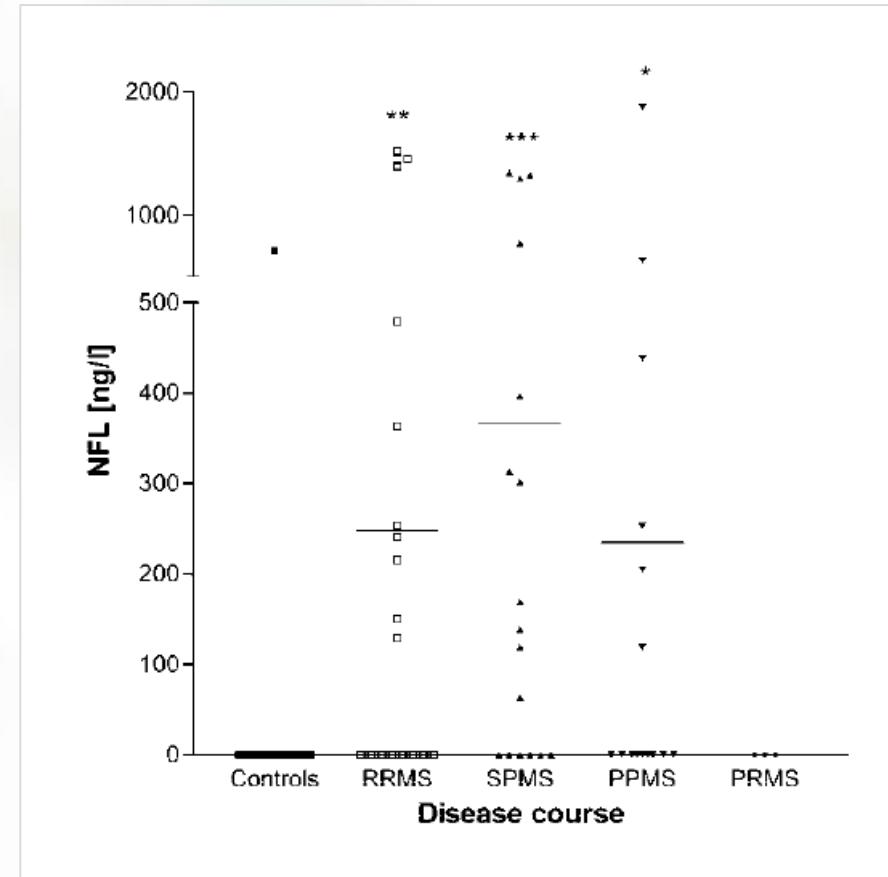
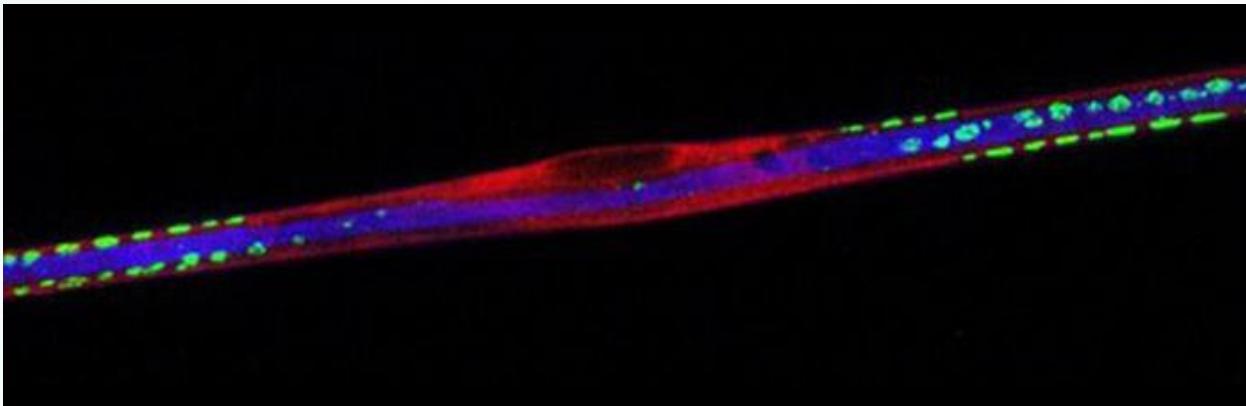


## Citoesqueleto de las neuronas



# Neurofilamentos en LCR

El nivel de la cadena ligera de los neurofilamentos (NFL, del inglés neurofilament light) aumenta en el líquido cefalorraquídeo después de una lesión axonal.



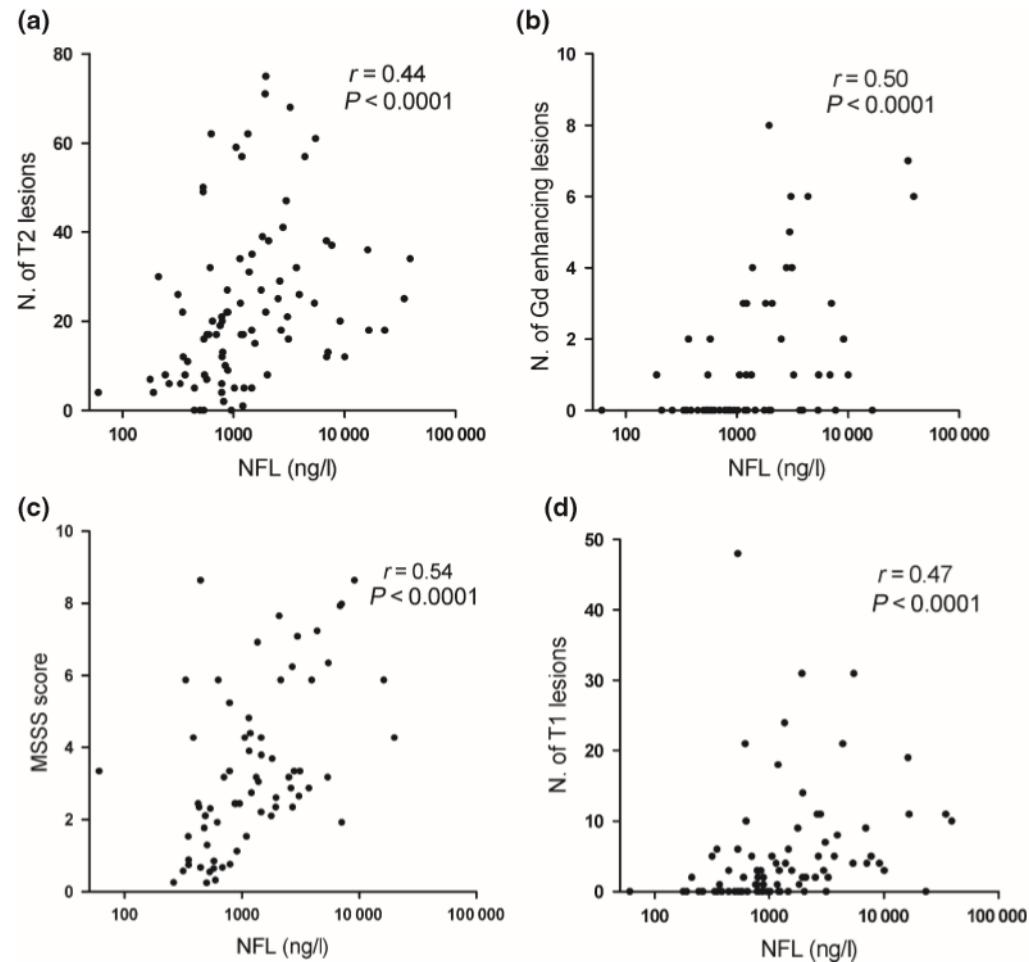
Neurology 2004

Villar et al. Eur J Neurol 2014



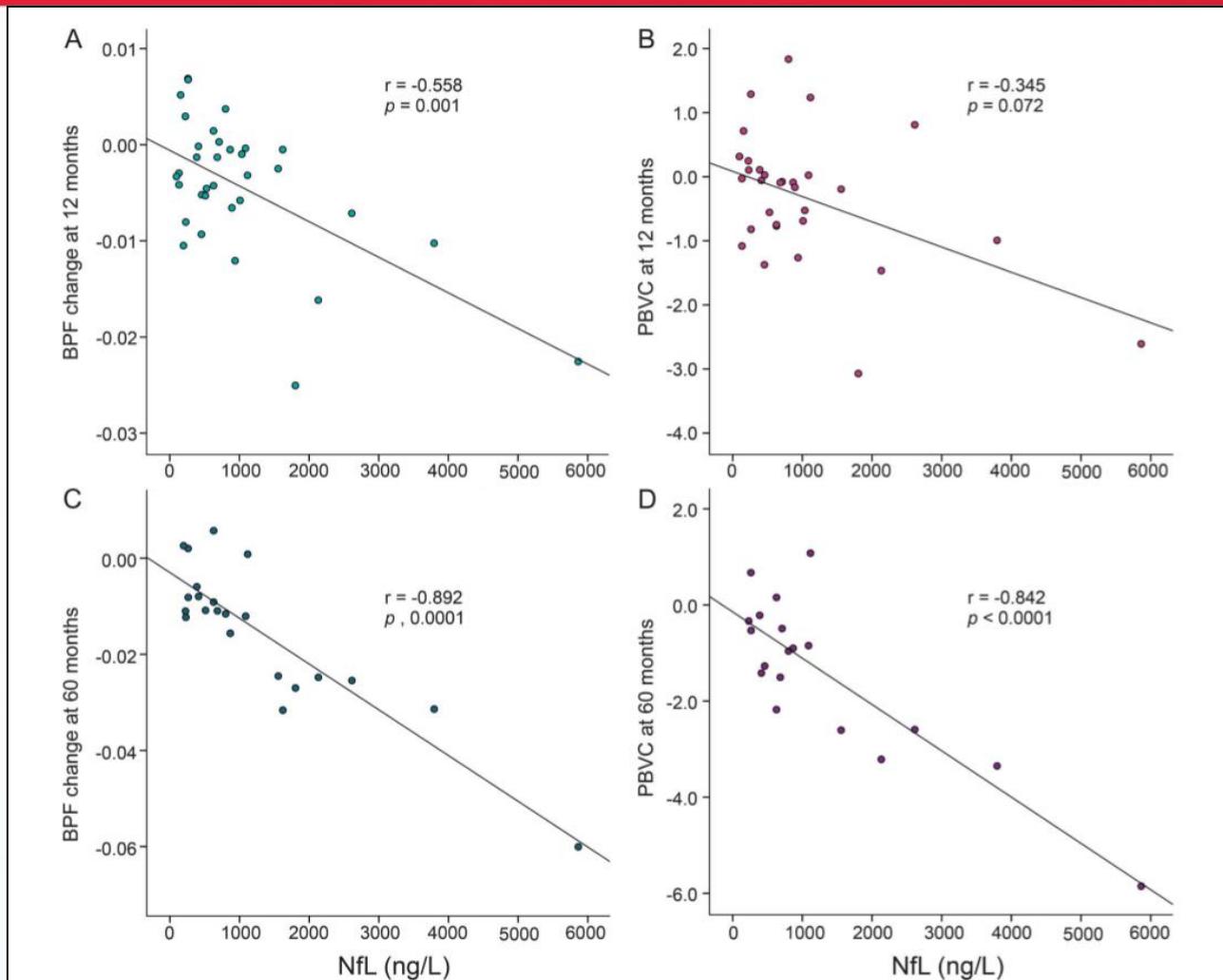
Vocalía Nacional  
de Analistas Clínicos

# Valor pronóstico de los NFL en EM



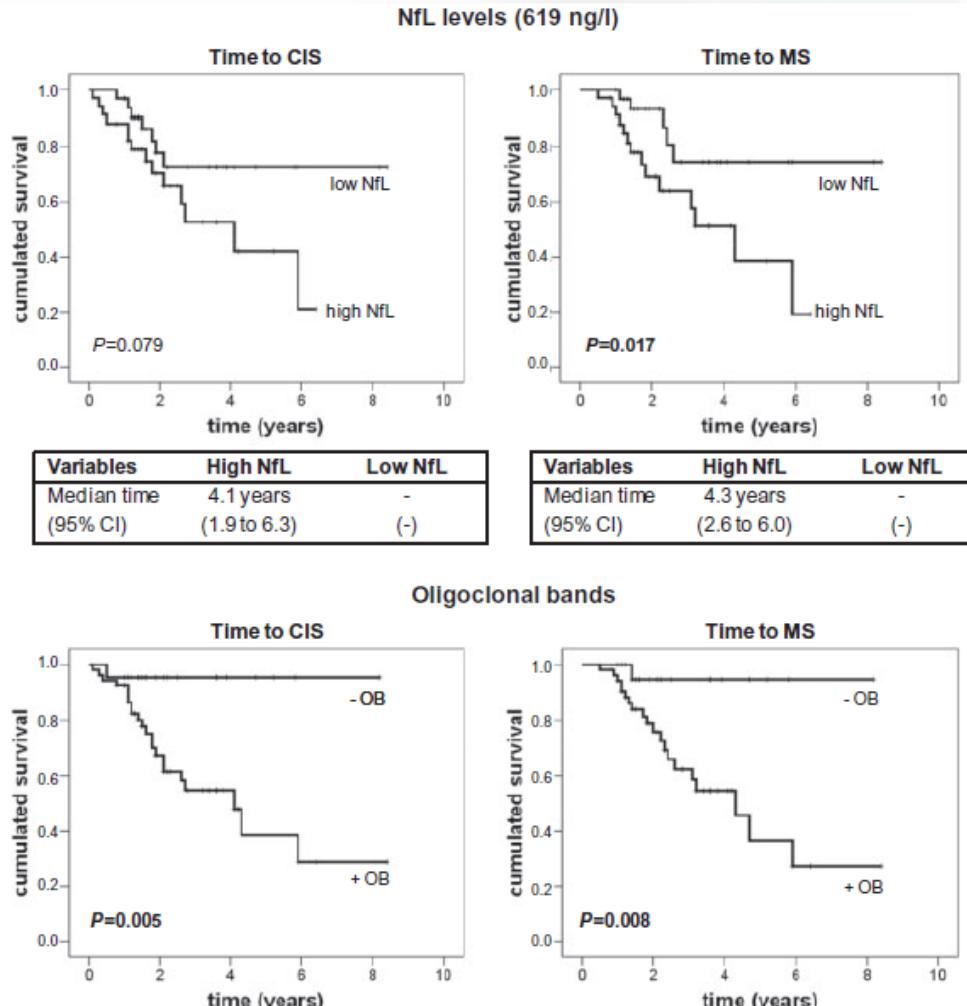
Villar et al. Eur J Neurol 2014

# Neurofilamentos y CIS

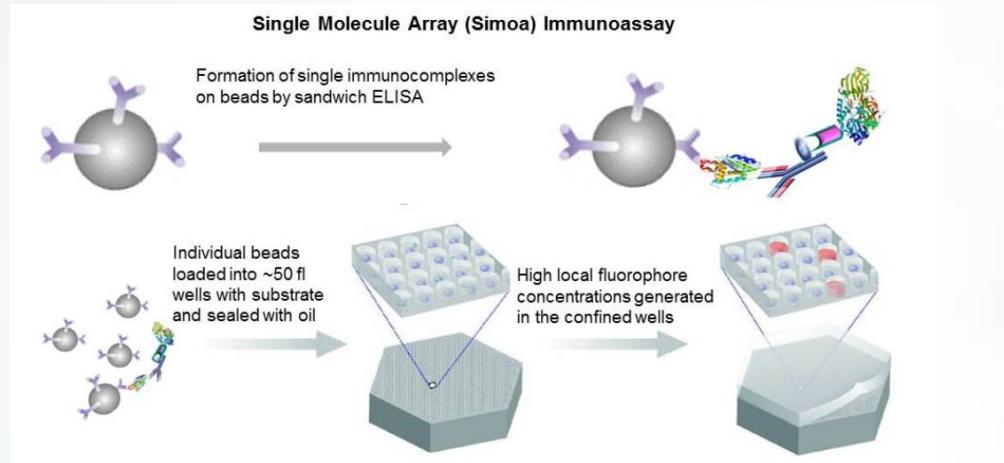


G Arrambide et al. Neurology 2016

# Neurofilamentos y RIS



# Neurofilamentos en suero



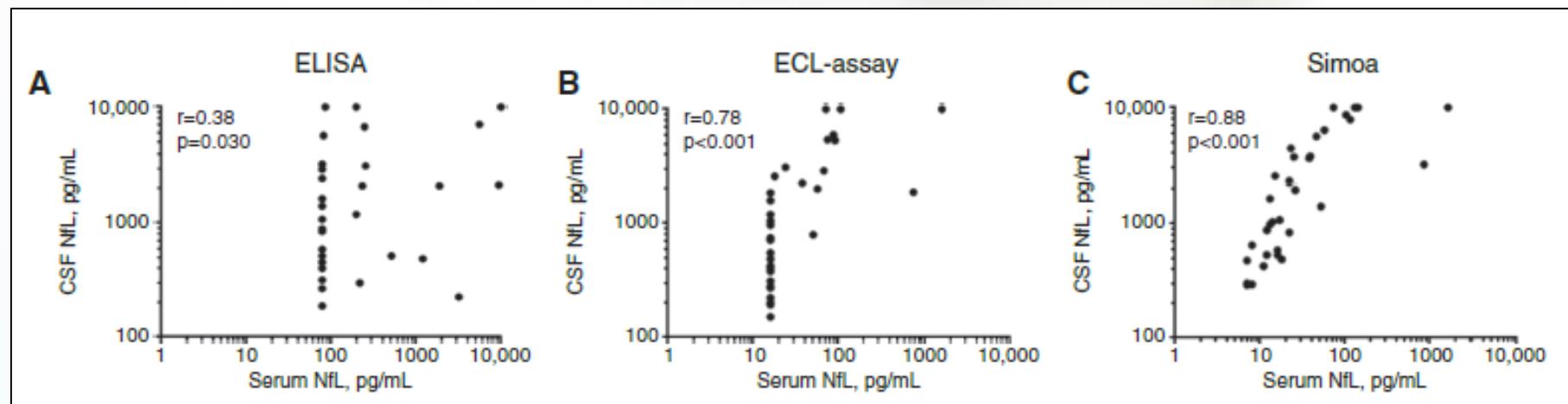
Rissin DM, et al. Nat Biotechnol 2010

DE GRUYTER

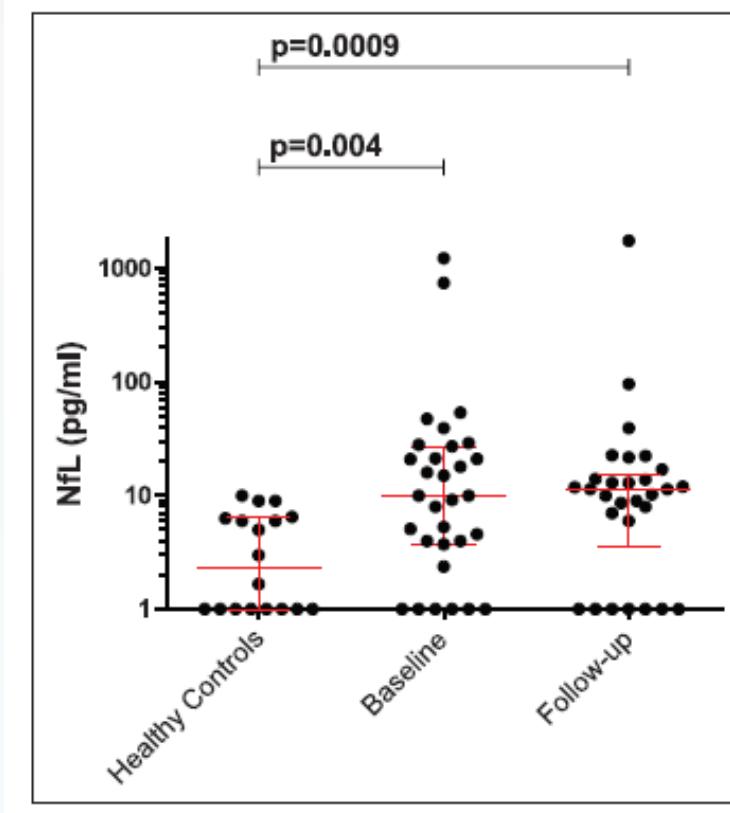
Clin Chem Lab Med 2016; aop

Jens Kuhle\*, Christian Barro, Ulf Andreasson, Tobias Derfuss, Raija Lindberg, Åsa Sandelius, Victor Liman, Niklas Norgren, Kaj Blennow<sup>a</sup> and Henrik Zetterberg<sup>a</sup>

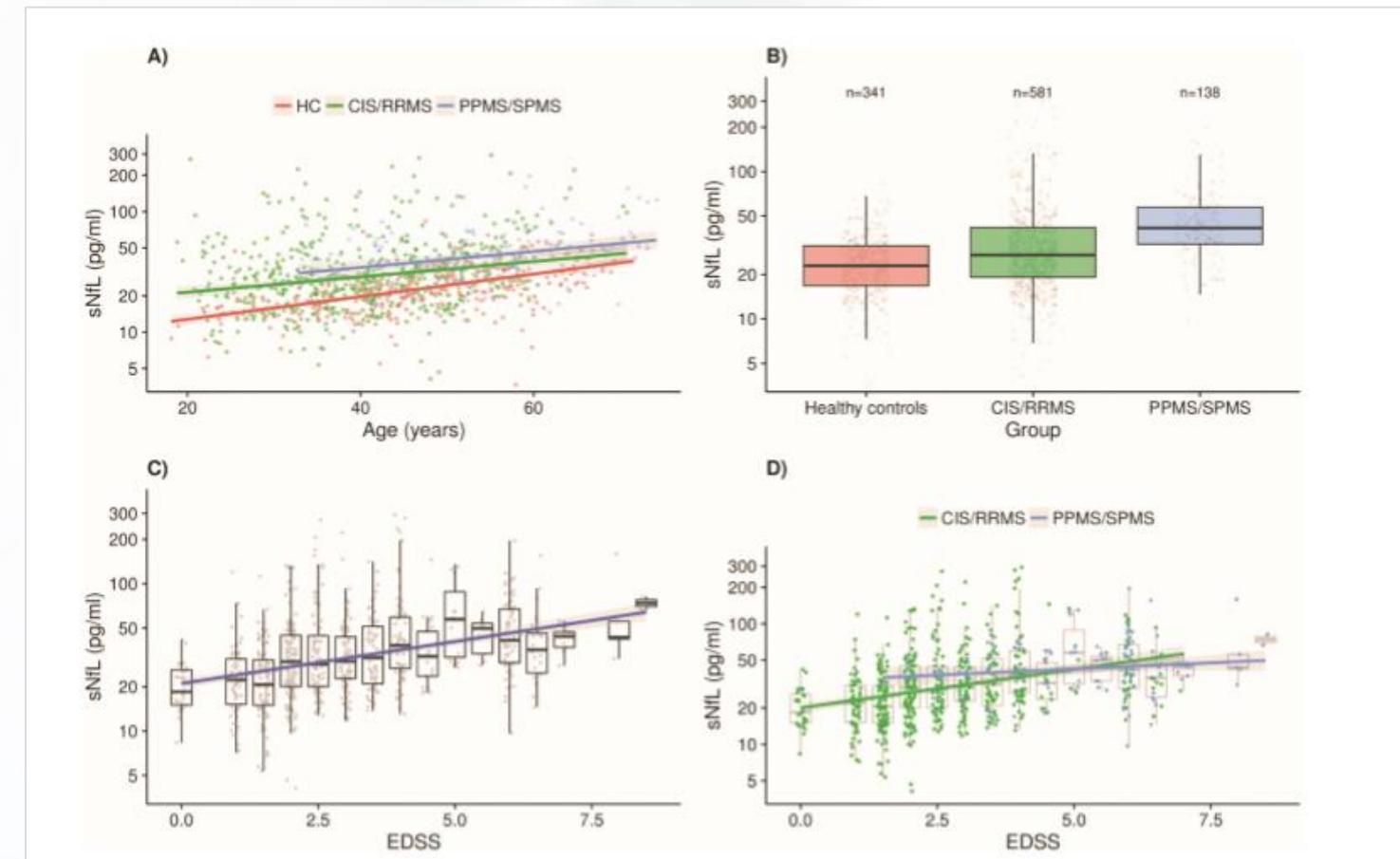
## Comparison of three analytical platforms for quantification of the neurofilament light chain in blood samples: ELISA, electrochemiluminescence immunoassay and Simoa



# Neurofilamentos en suero en la EM



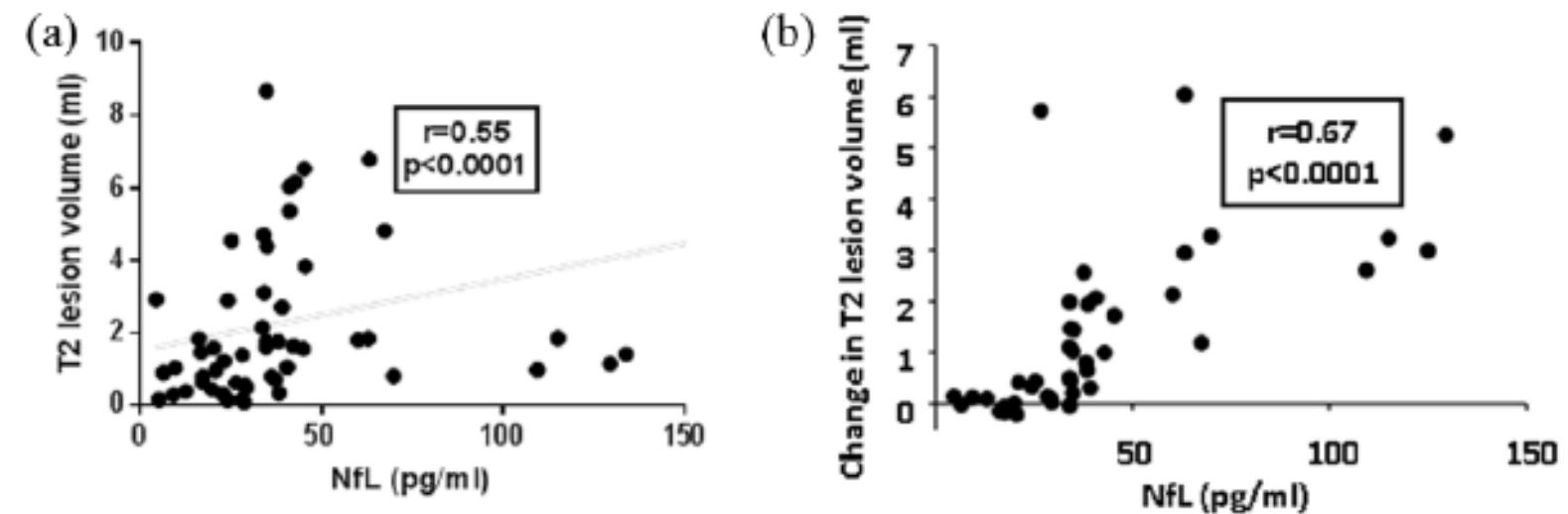
J Kuhle et al. Mult Scler 2016



# Neurofilamentos en suero en la EM

Serum neurofilament light chain is a biomarker of acute and chronic neuronal damage in early multiple sclerosis

Nelly Siller, Jens Kuhle, Muthuraman Muthuraman, Christian Barro, Timo Uphaus, Sergiu Groppa, Ludwig Kappos, Frauke Zipp and Stefan Bittner



# Conclusiones

- Tenemos biomarcadores validados en LCR que ayudan al diagnóstico y el pronóstico de los pacientes con EM.
- Los últimos hallazgos indican por primera vez que existen biomarcadores en suero que podrían ayudar a predecir la evolución de la enfermedad.



# 3<sup>a</sup> Jornada Profesional del Laboratorio Clínico

Importancia del Laboratorio Clínico en el  
**Diagnóstico Precoz de la Enfermedad Oculta**

Gracias por  
su atención



Vocalía Nacional  
de Analistas Clínicos