



3ª 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

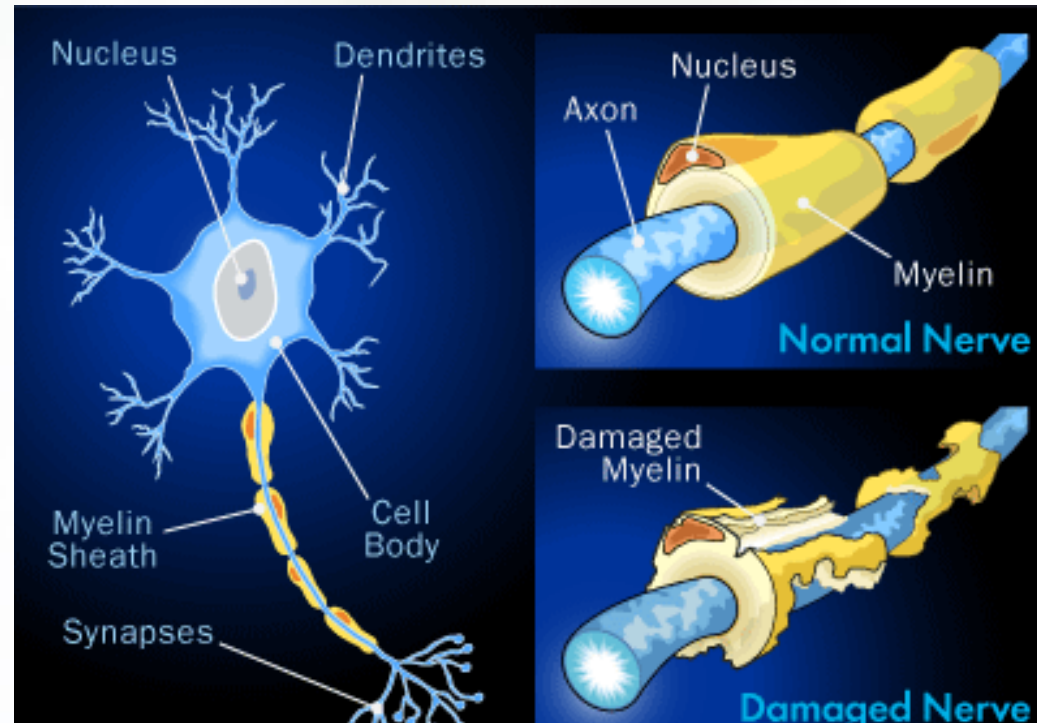
Luisa María Villar Guimerans

Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

Esclerosis múltiple

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

- Inflamación
- Desmielinización
- Daño axonal

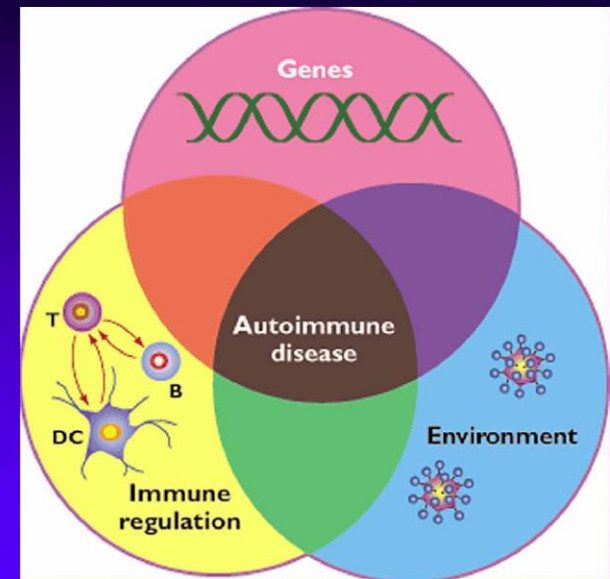


Etiopatogenia

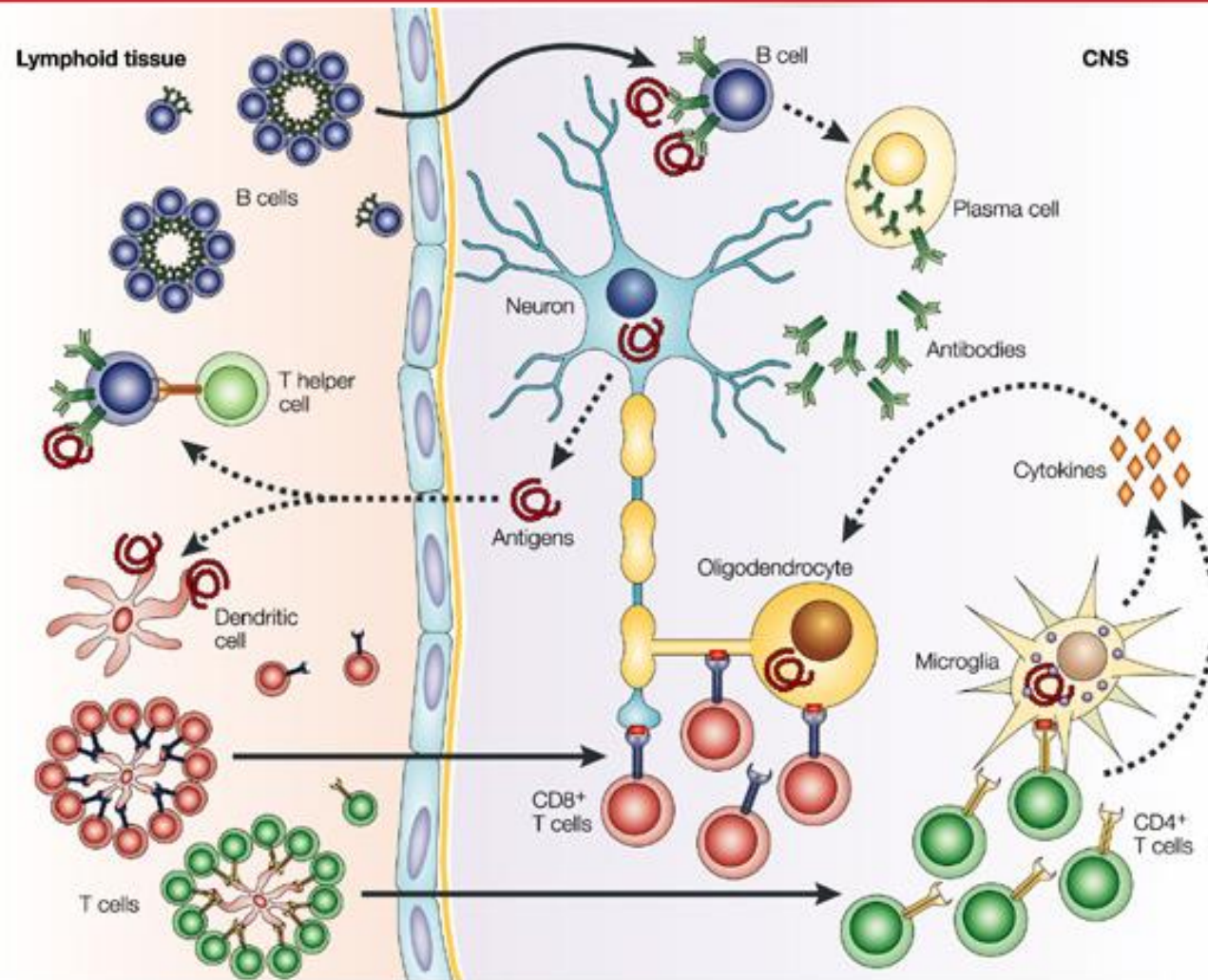
El origen de la enfermedad todavía se desconoce. La cascada inflamatoria comienza cuando los linfocitos autorreactivos se activan en la periferia.

¿Por qué?

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

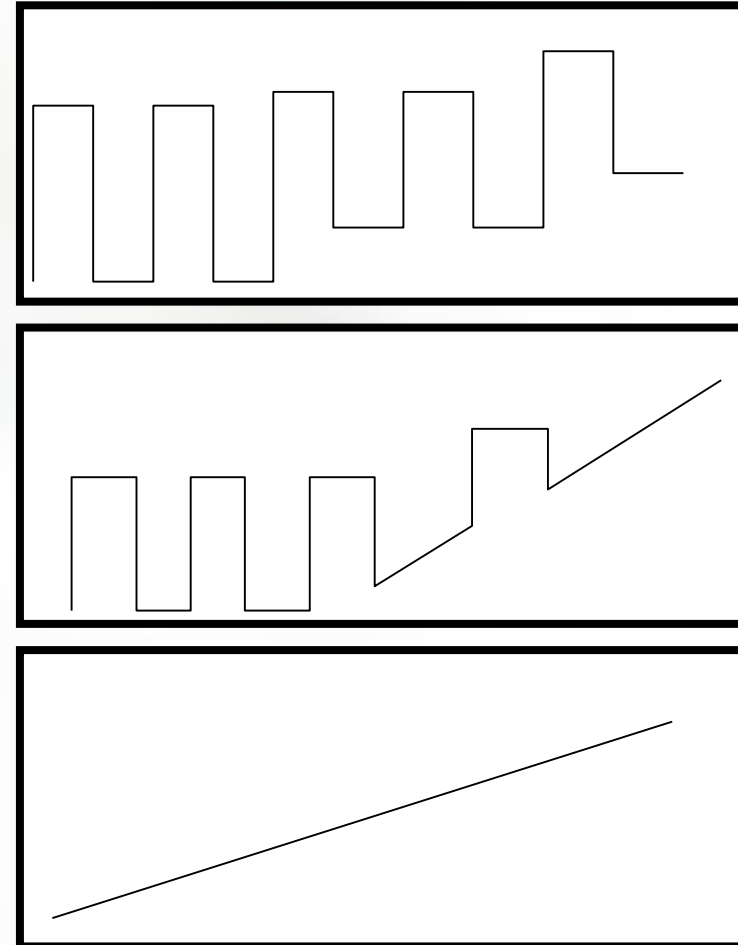


Mecanismos patológicos



Formas clínicas

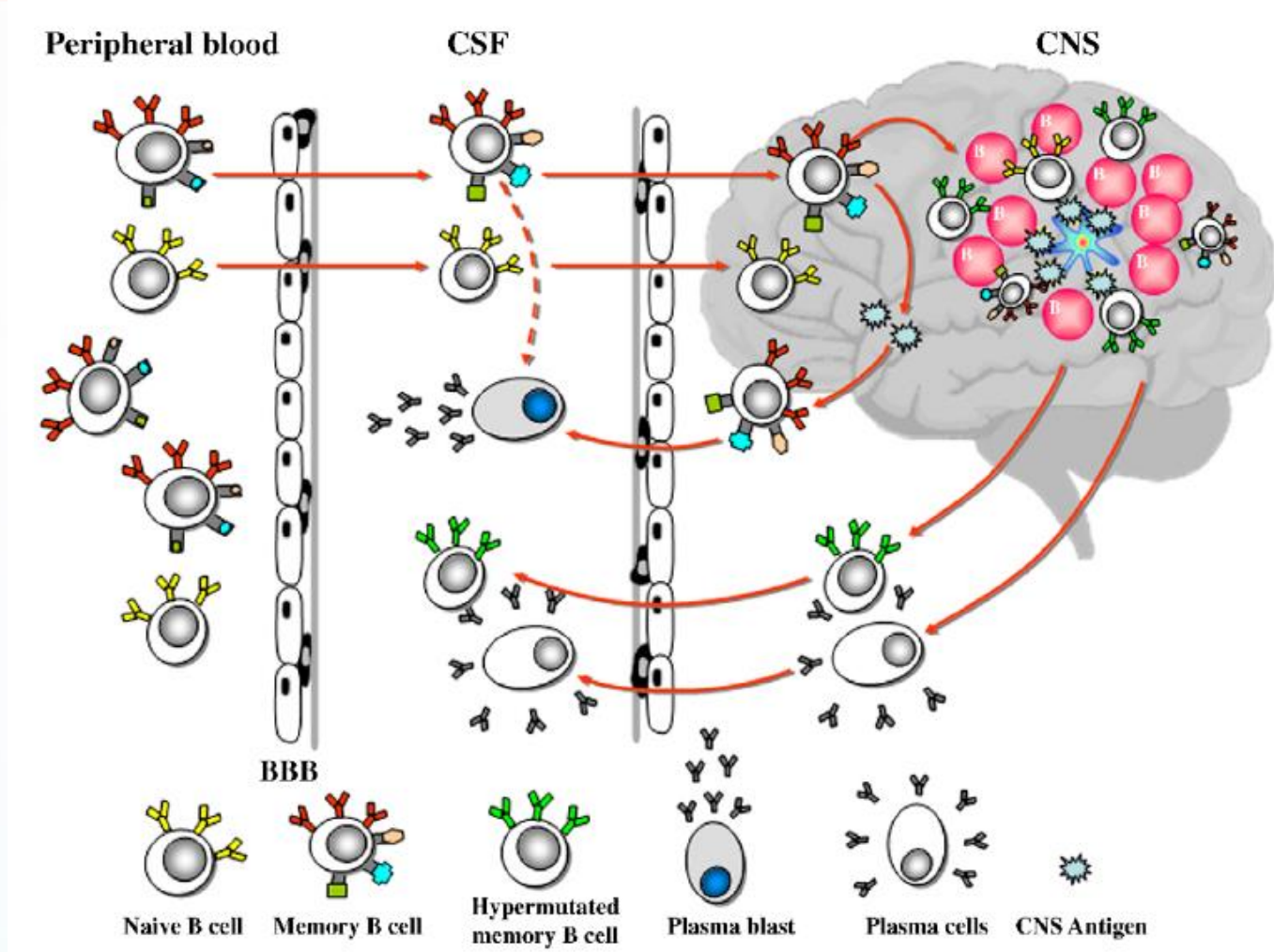
- Recurrente-remitente
- Secundariamente progresiva
- Primariamente progresiva



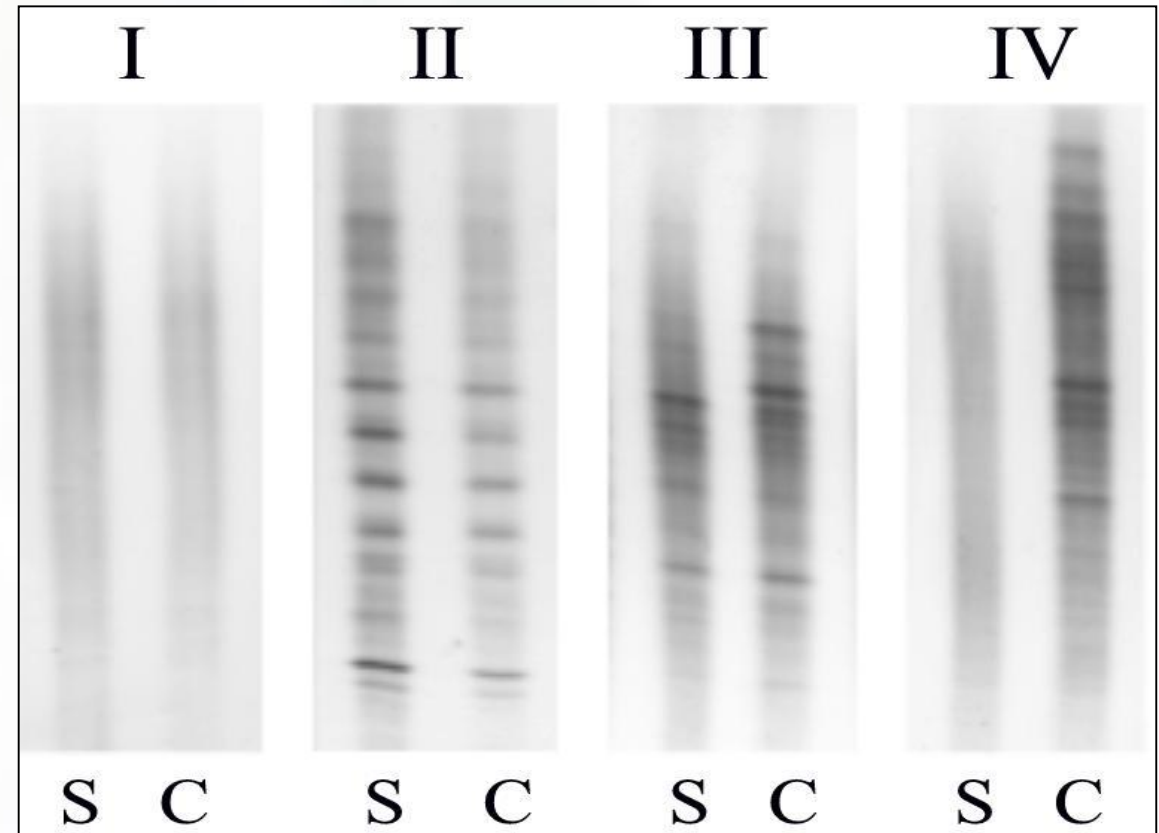
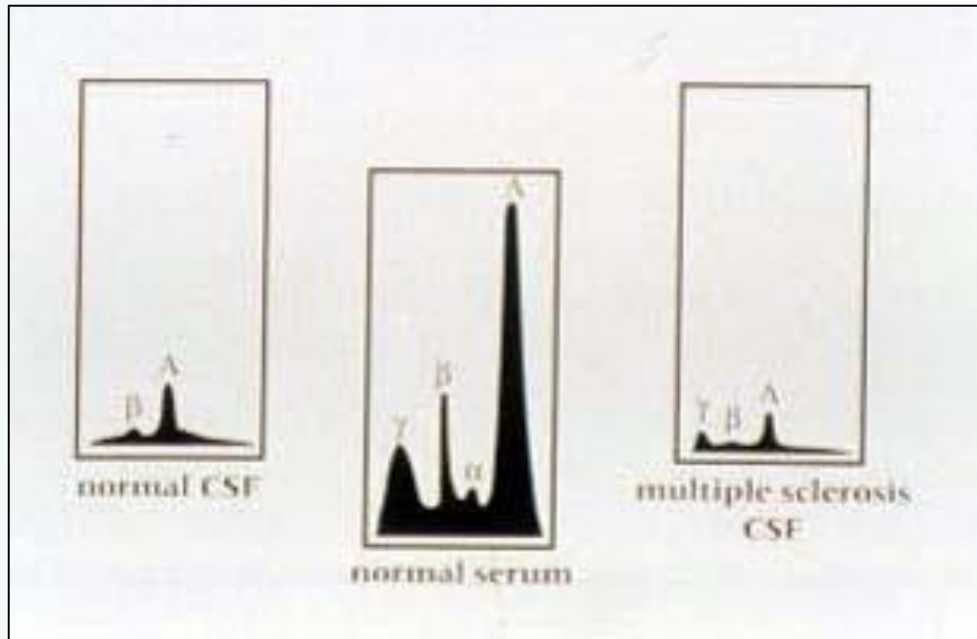
Diagnóstico

- 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

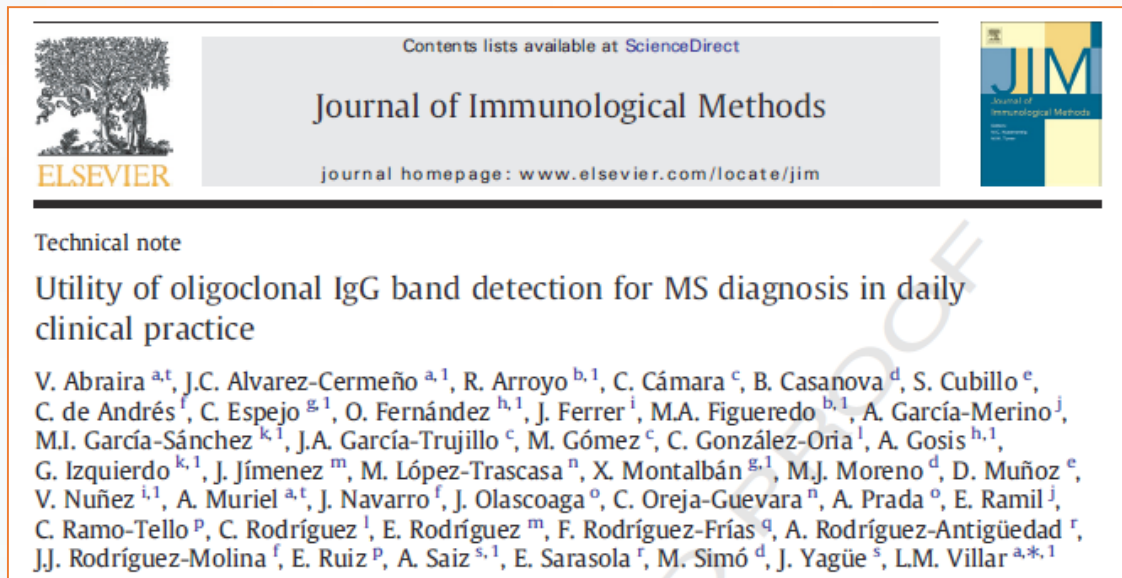
| | <u>PATRONES DE IgG</u> | | | |
|-------------------------------|------------------------|----------|-----------|------------|
| <u>ENFERMEDAD</u> | I | II | III | IV |
| EM (n=132) | 5 | 0 | 23 | 104 |
| Mielitis (n=9) | 7 | 2 | 0 | 0 |
| Vasculitis SNC (n=8) | 6 | 2 | 0 | 0 |
| Síndrome Paraneoplásico (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



Estudio de validación multicéntrico

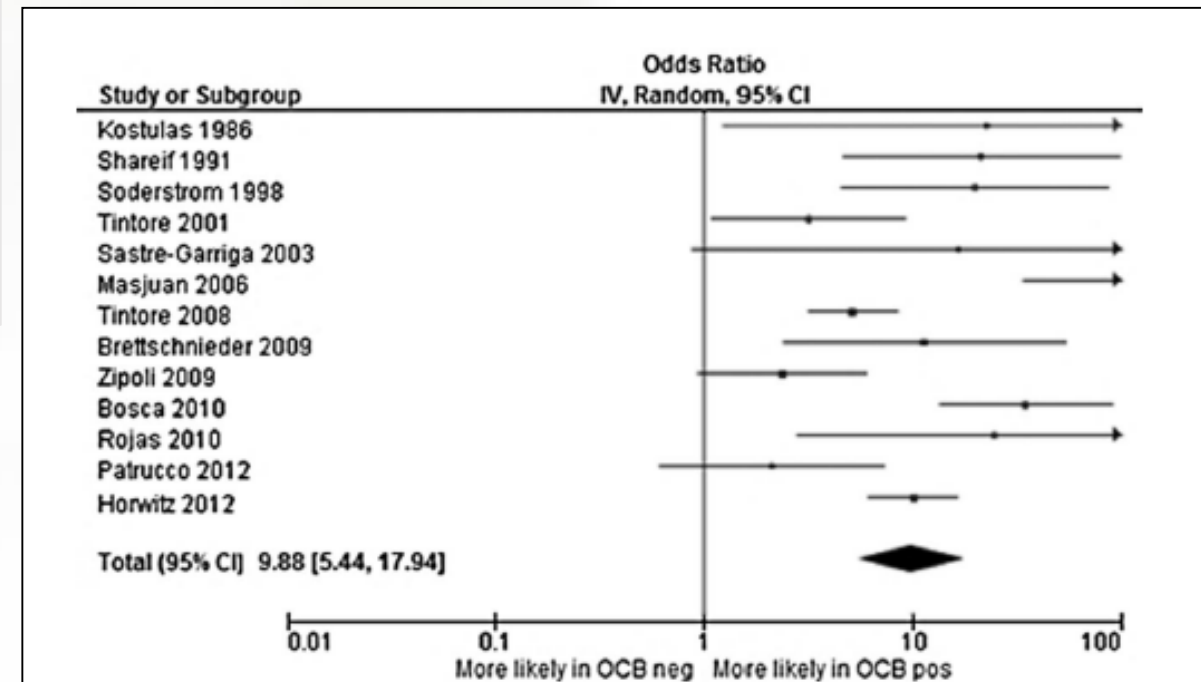
| | Sensibilidad | Especificidad | Kappa |
|--------|--------------|---------------|-------|
| Global | 91.2 | 97.0 | 0.80 |
| WBPO | 83.1±7.9 | 98.6±1.5 | 0.77 |
| IFPO | 94.1±3.6 | 94.4±3.6 | 0.81 |
| WBFA | 95.2±2.5 | 97.3±1.7 | 0.91 |

Síntesis intratecal de IgG. Valor Pronóstico en el CIS

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

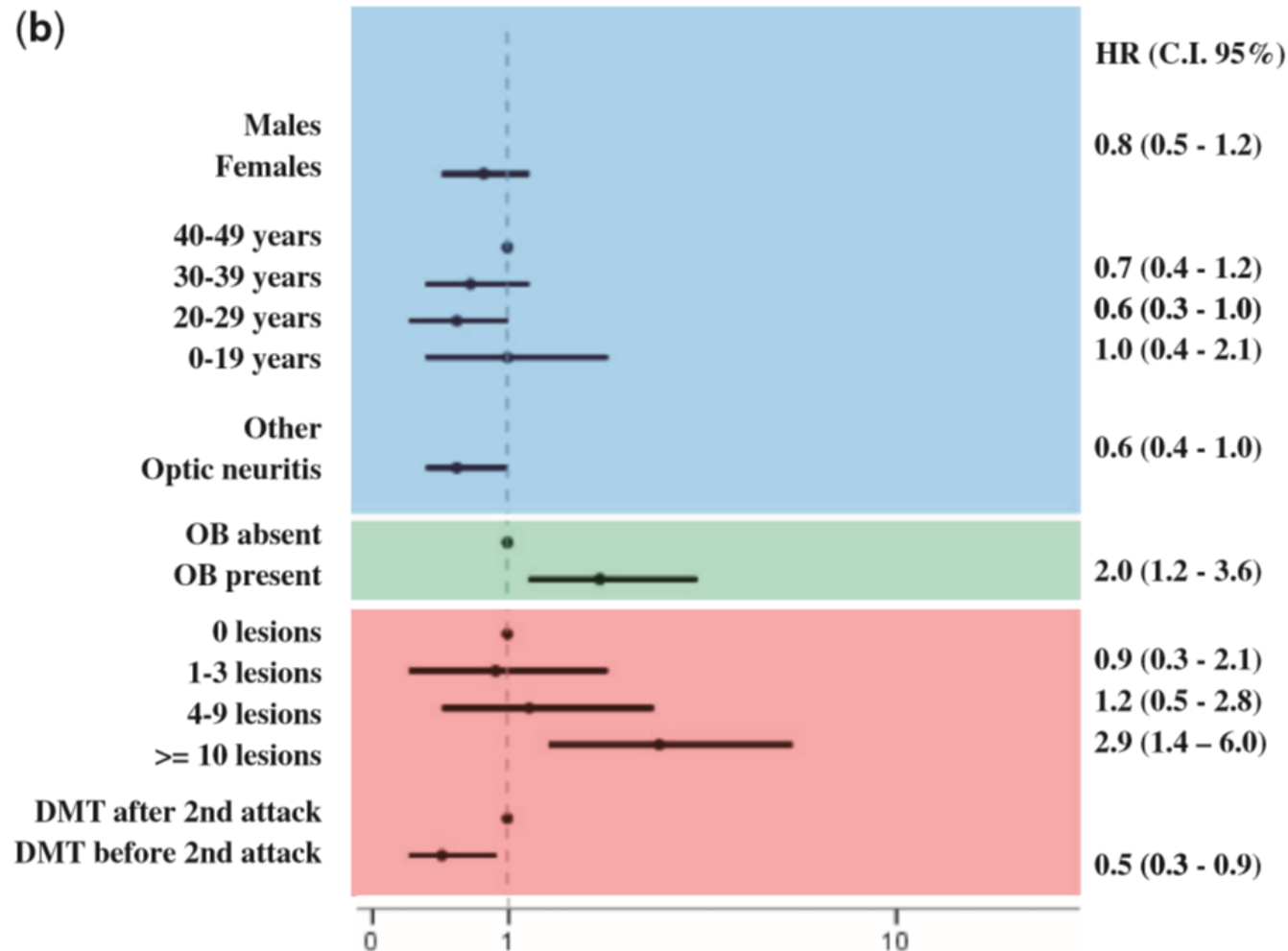
| | OCGB |
|----------------------|-------------------|
| Sensitivity (95% CI) | 91.42 (82.1–100) |
| Specificity (95% CI) | 94.11 (82.9–100) |
| PPV (95% CI) | 96.97 (91.12–100) |
| NPV (95% CI) | 84.21 (67.81–100) |

Villar et al Neurology 2006

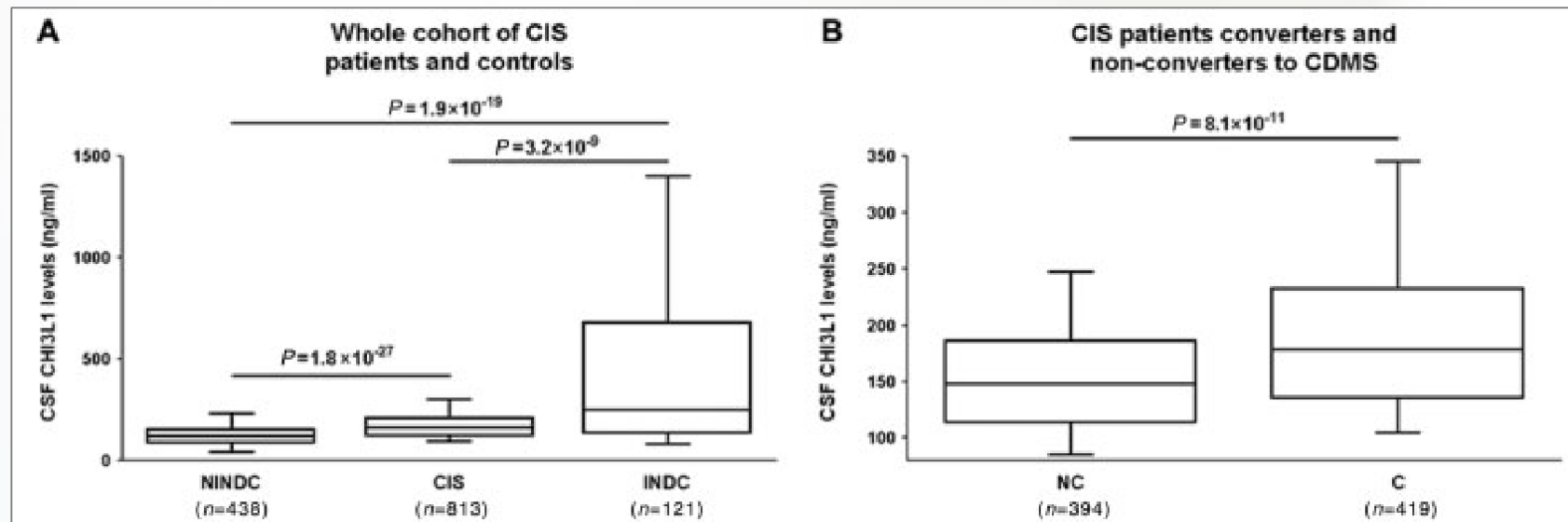


R Dobson et al JNNP2013

Validación en una cohorte de 1000 CIS

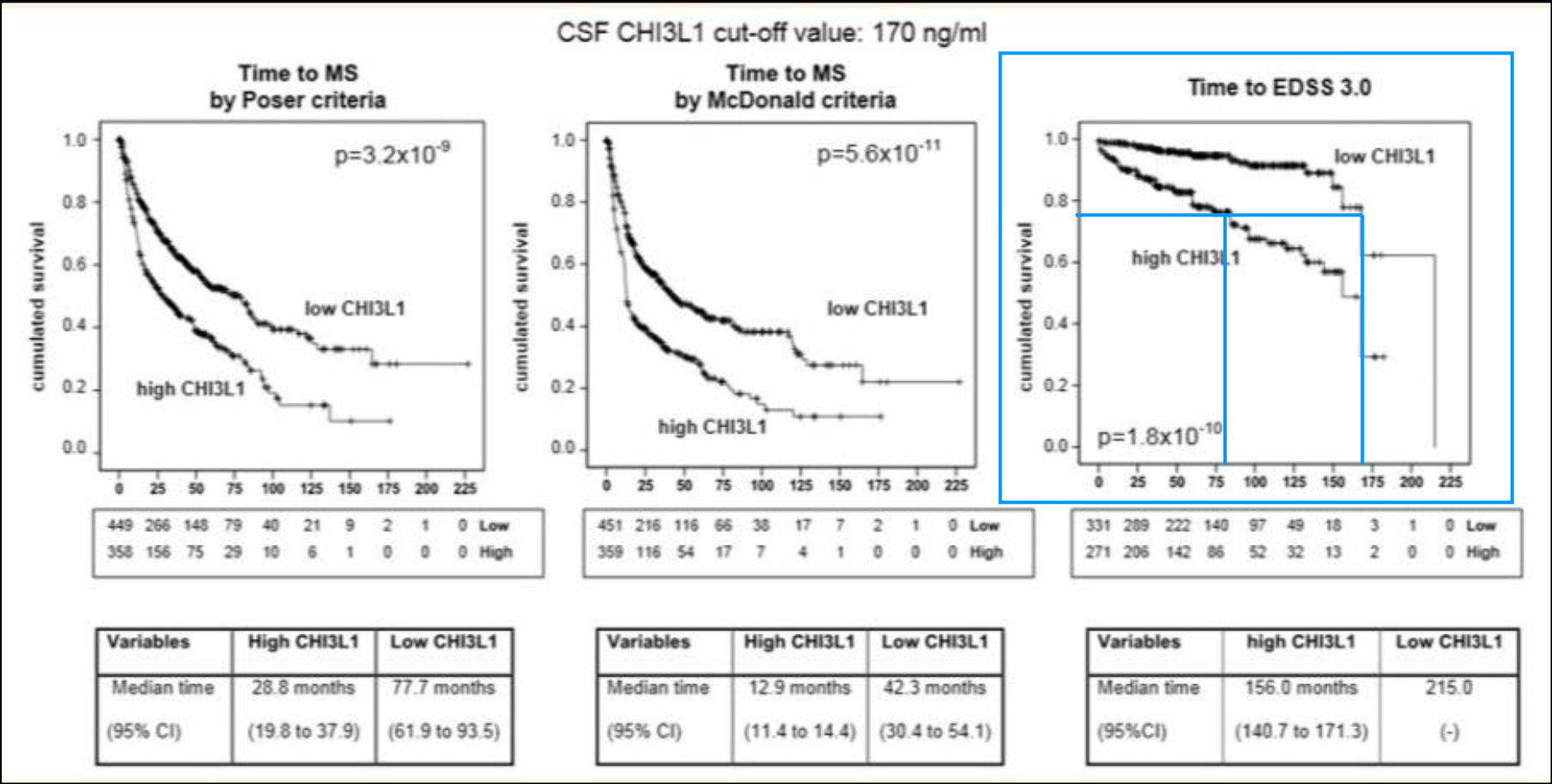


Chitinase 3 like 1 y CIS



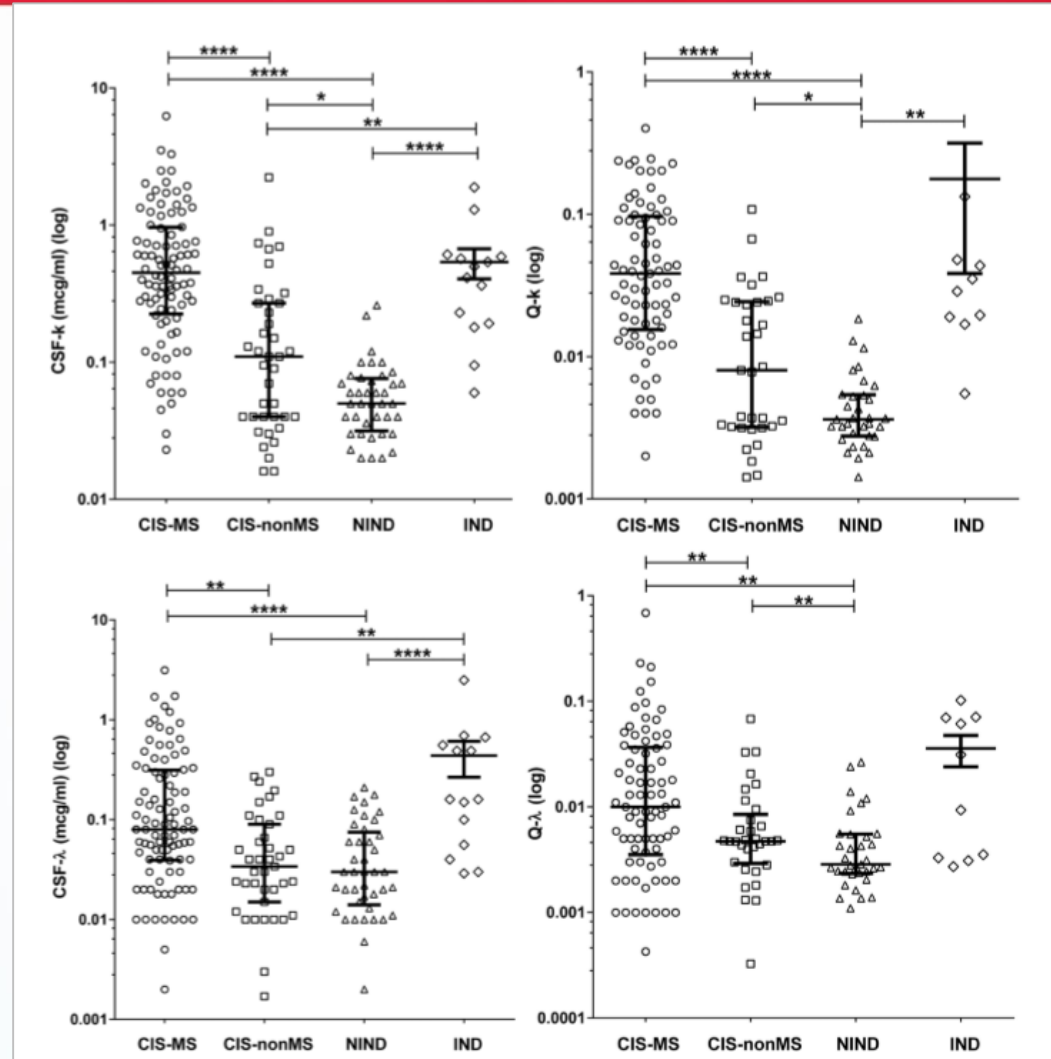
E Cantó et al. Brain 2015

Chitinase 3 like 1 y CIS

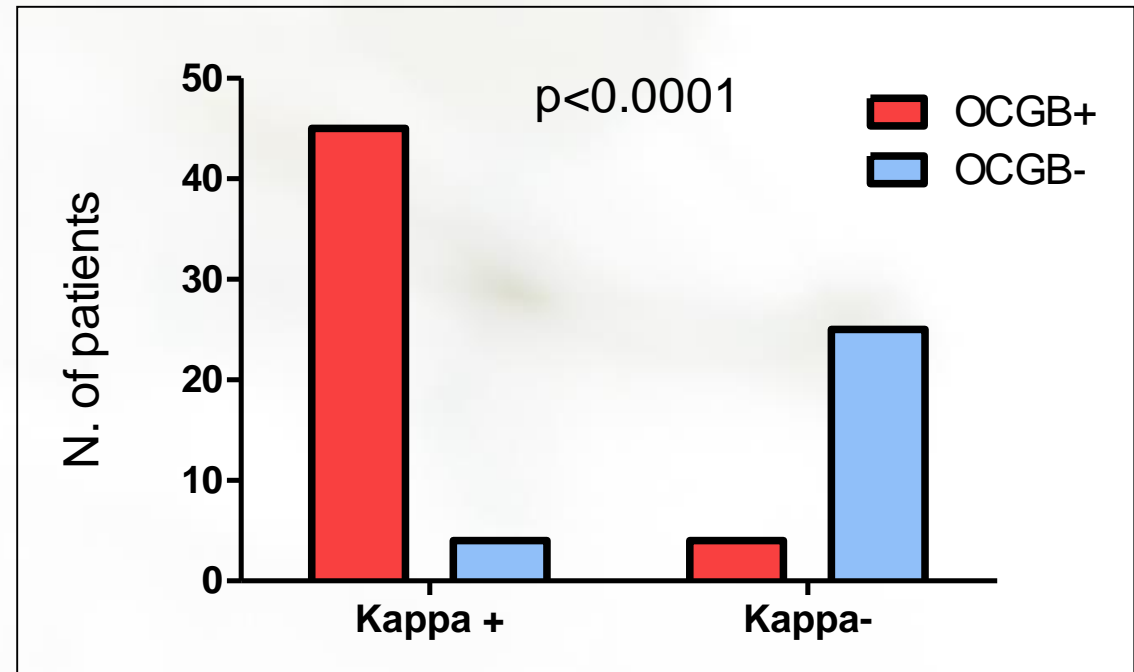
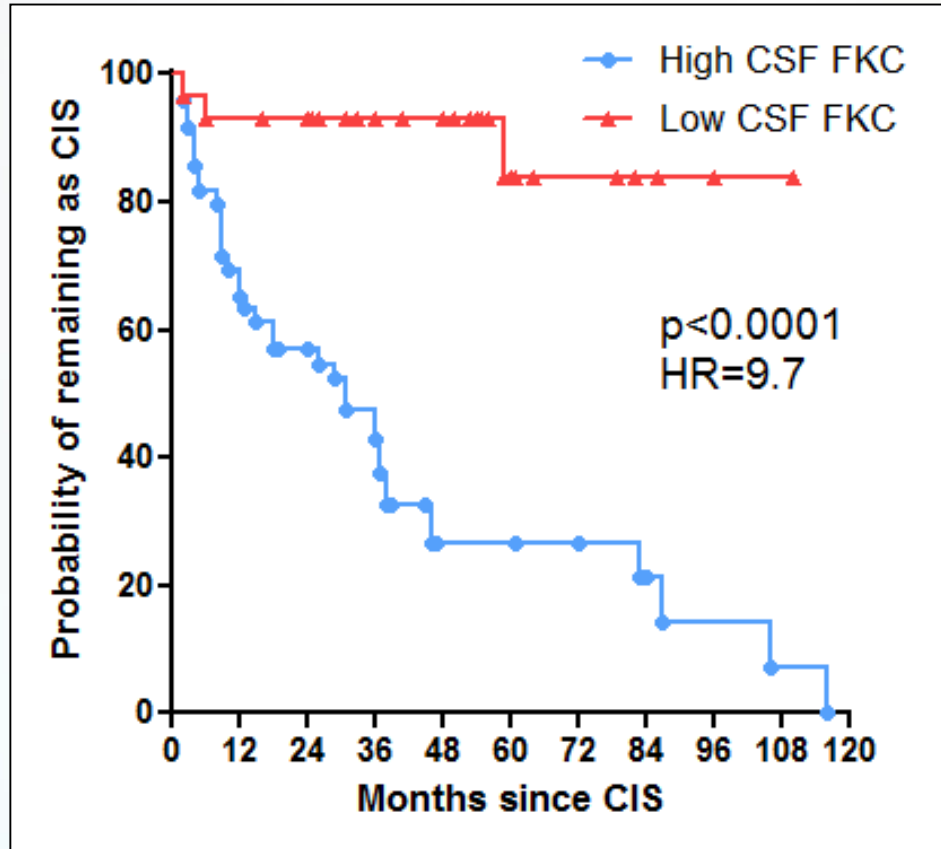


E Cantó et al. Brain 2015

Cadenas ligeras libres

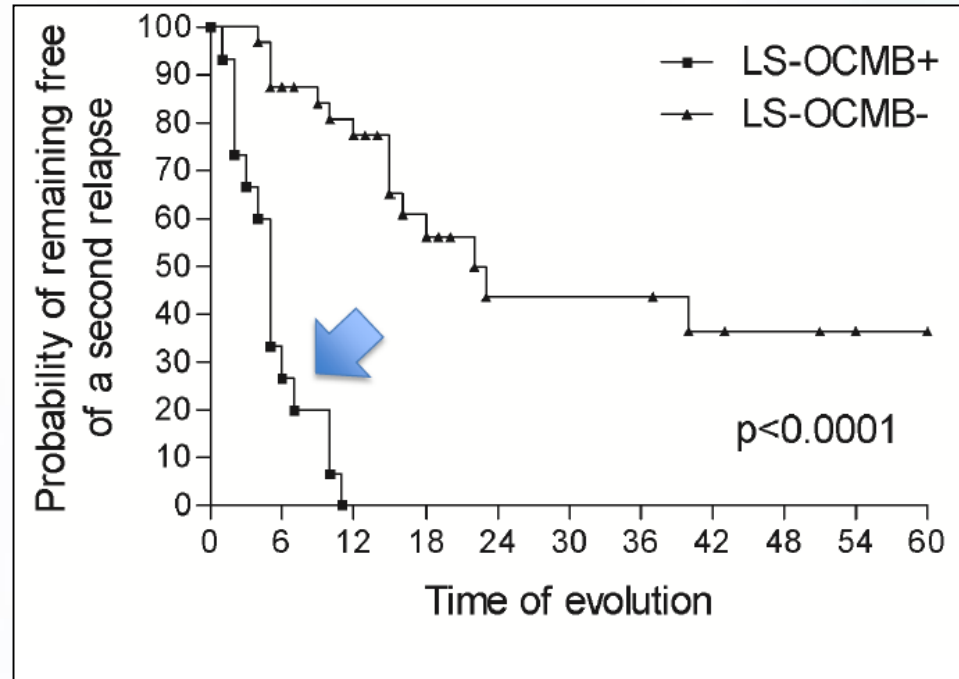
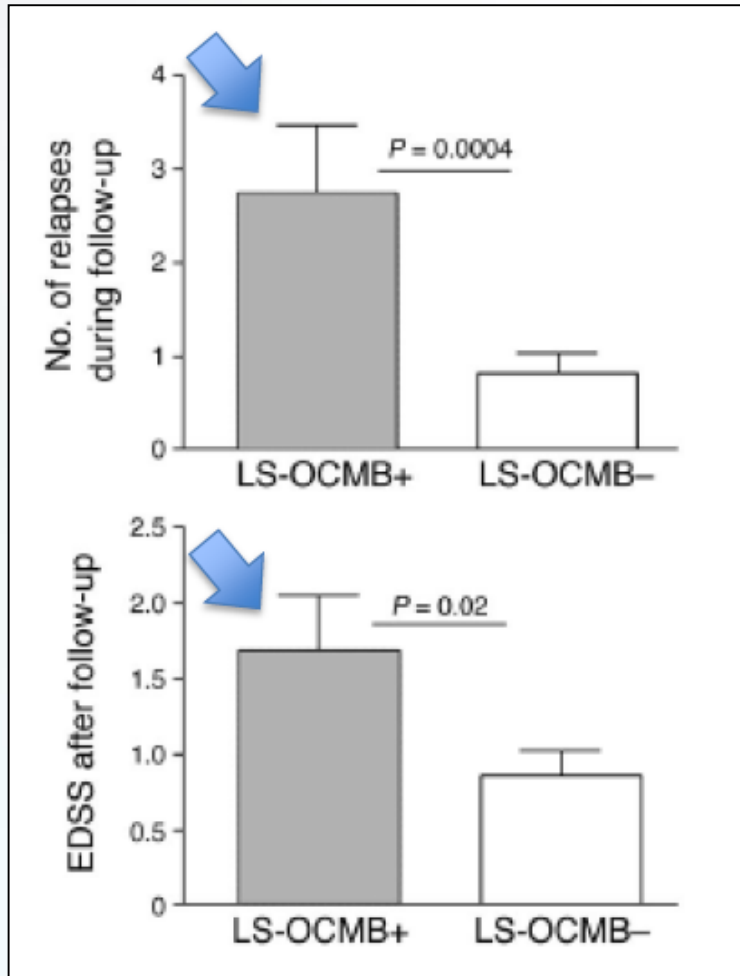


Cadenas ligeras libres

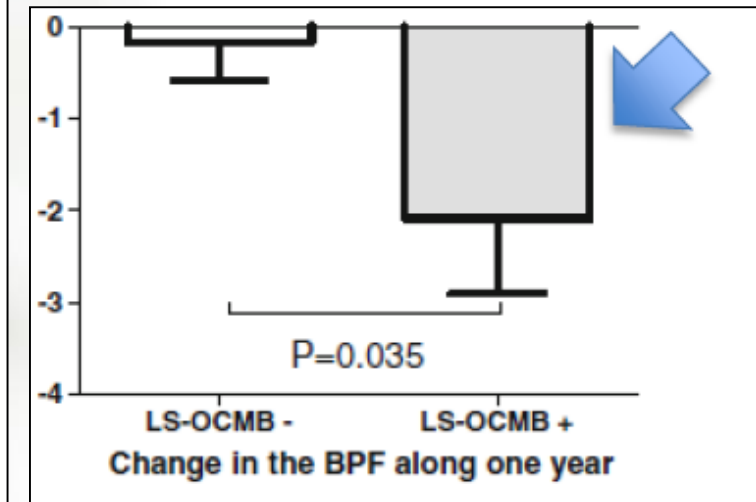


Villar et al Clin Chim Acta 2012

Marcadores pronósticos en EMRR



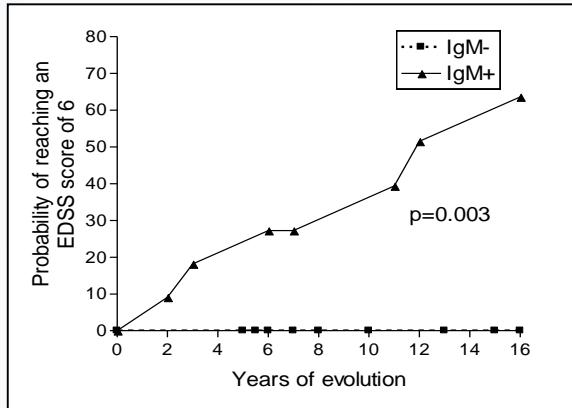
Villar et al J Clin Invest 2005



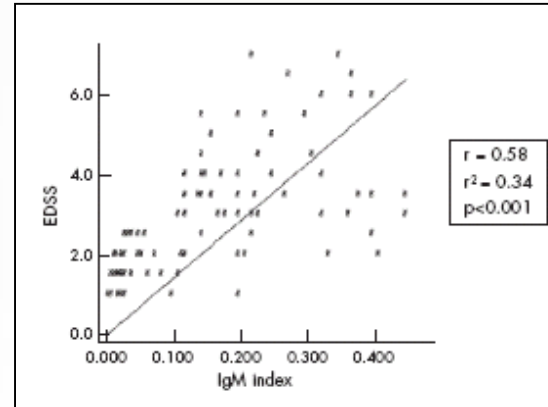
Magraner et al. Neuroradiology 2012

BOC de IgM y EMRR. Estudios a largo plazo

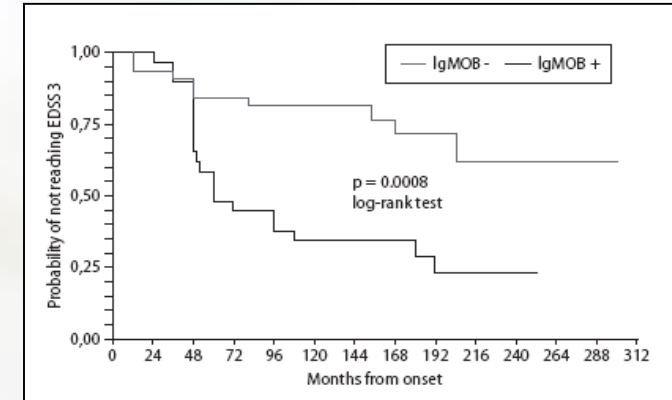
A largo plazo se asocian con mayor discapacidad



Villar LM et al. Ann Neurol 2003

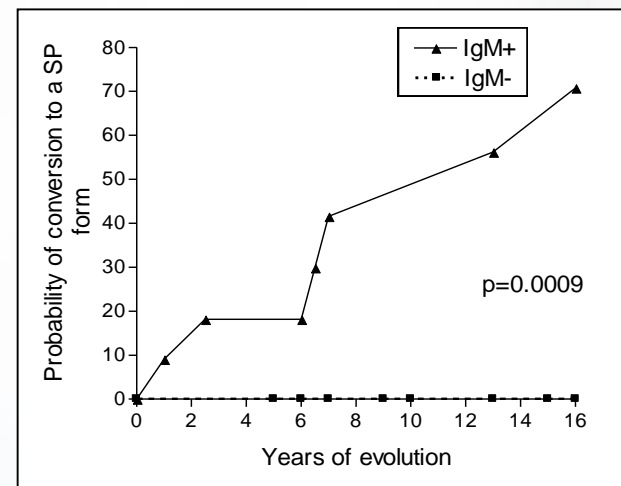


Perini P et al. JNNP 2007



Mandrioli J et al J Neurol 2008

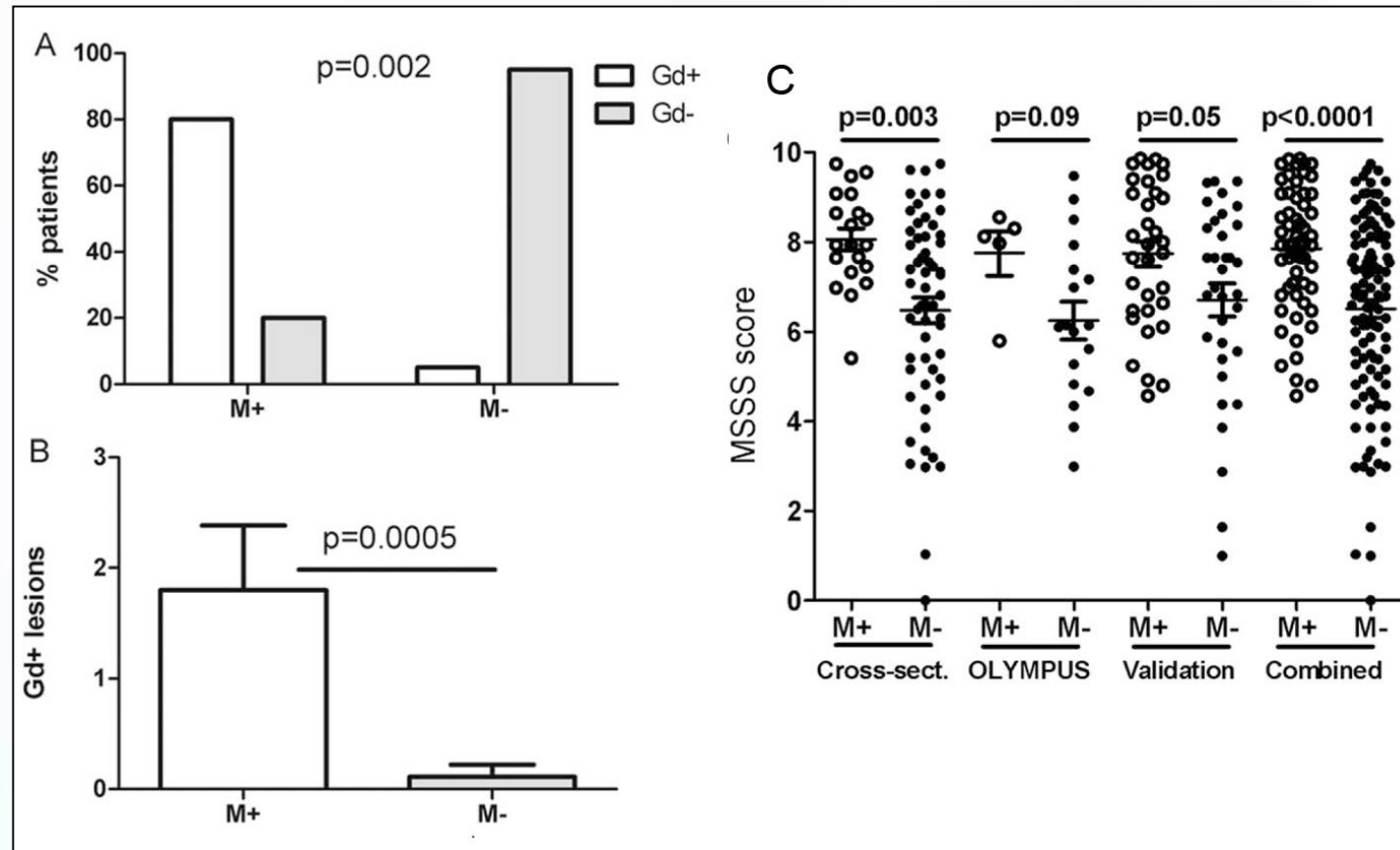
...y una mayor probabilidad de conversión a la forma SP.



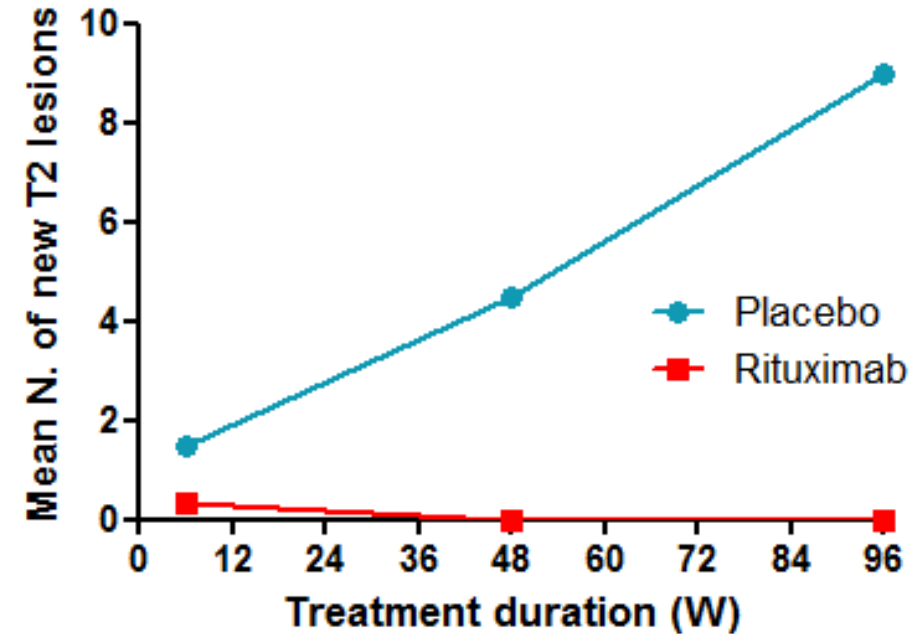
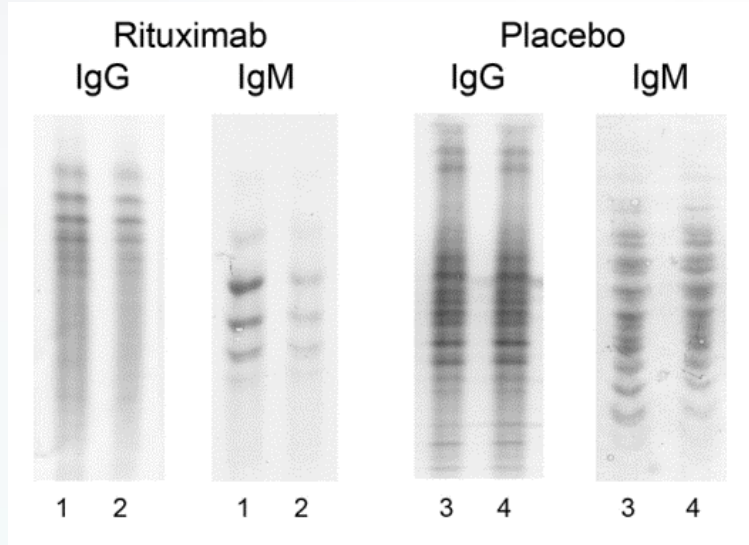
Villar LM et al. Ann Neurol 2003

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

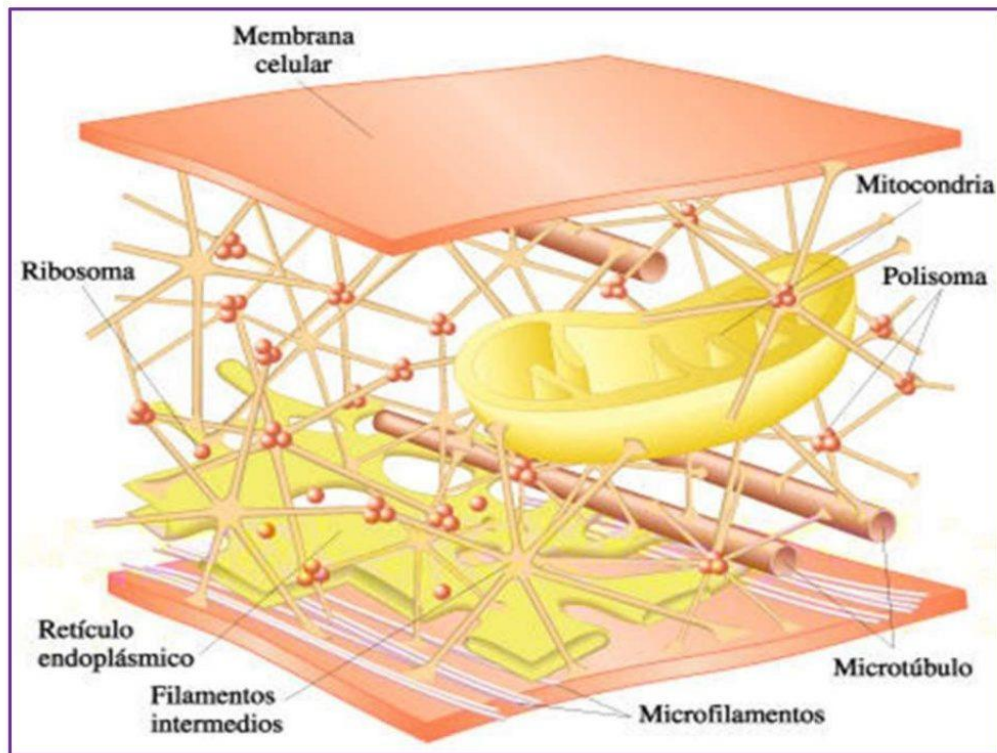


Immunoglobulin M Oligoclonal Bands:
Biomarker of Targetable Inflammation in
Primary Progressive Multiple Sclerosis

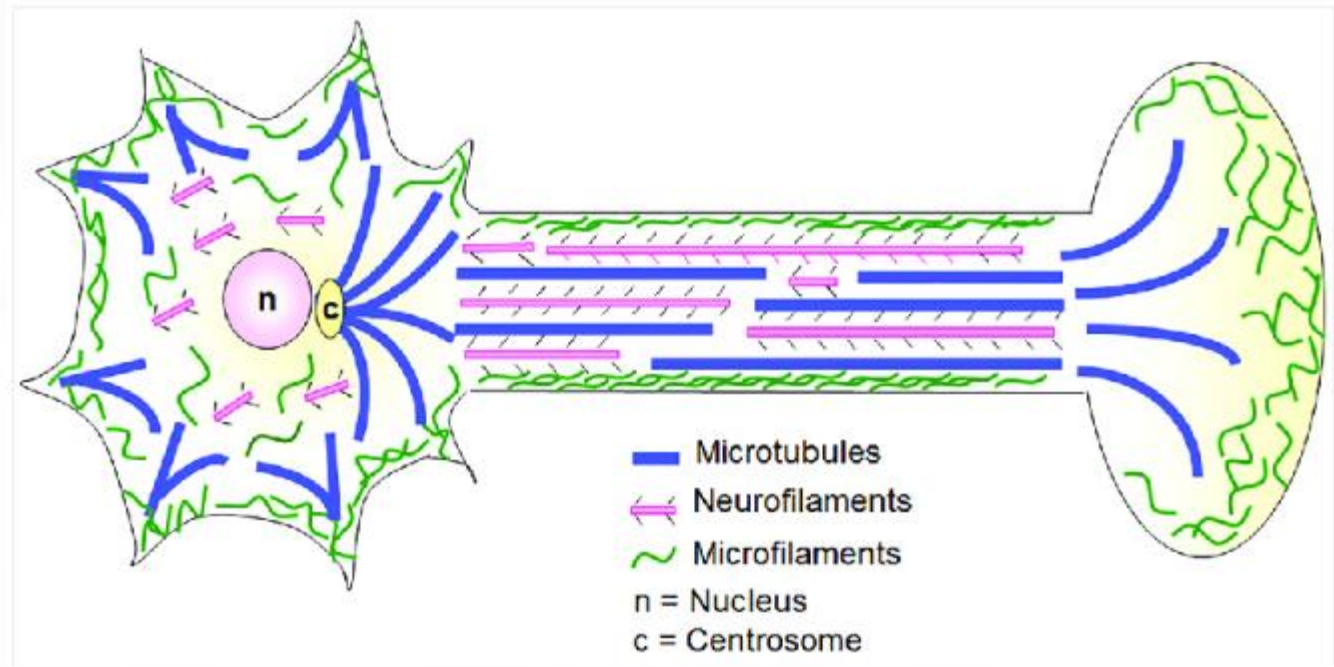
Villar et al. Ann Neurol 2014

Neurofilamentos

Citoesqueleto

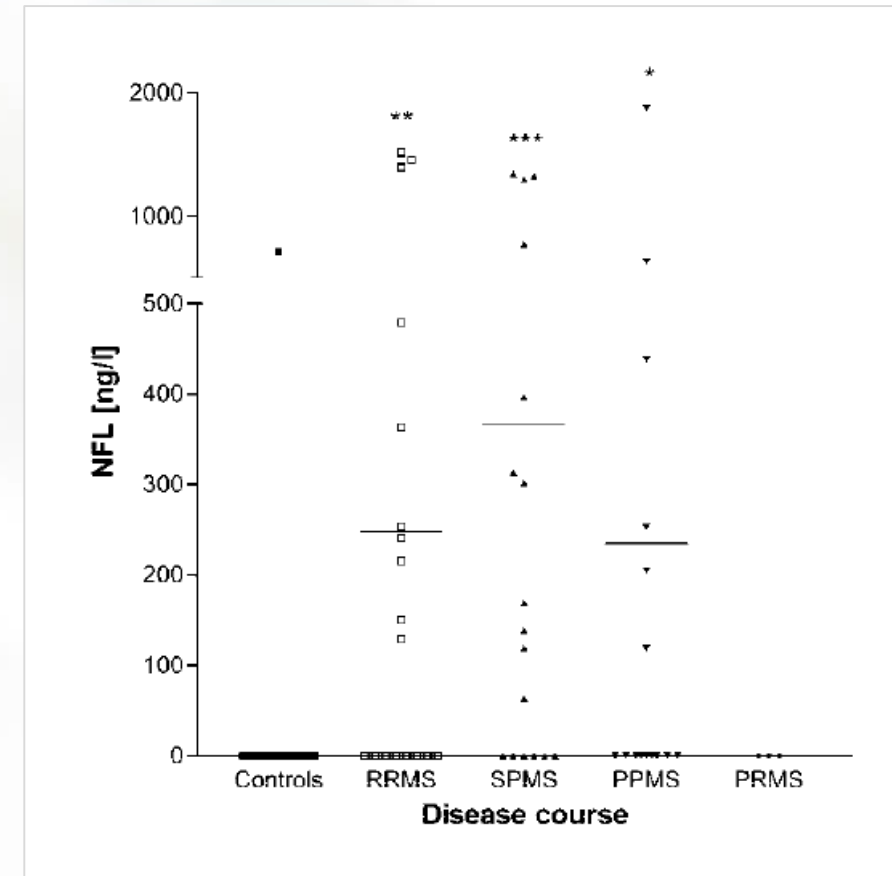
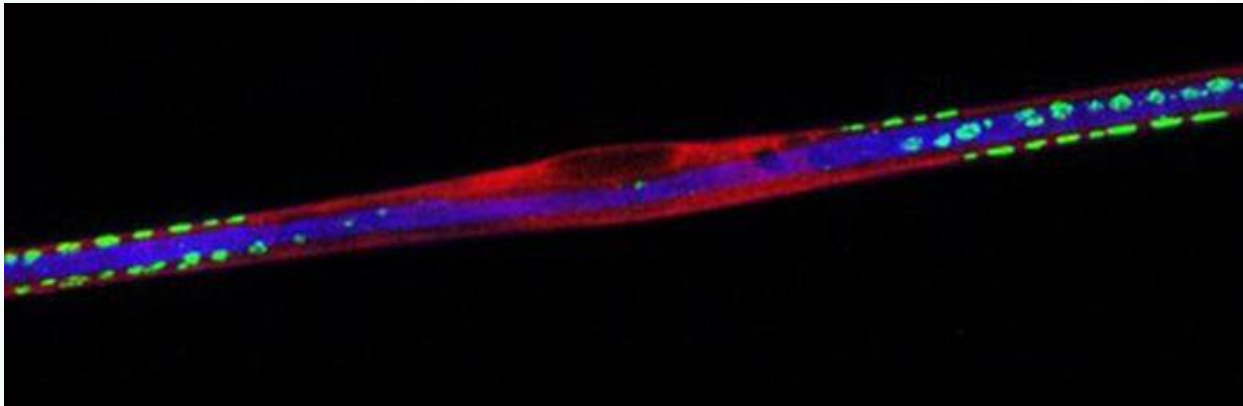


Citoesqueleto de las neuronas



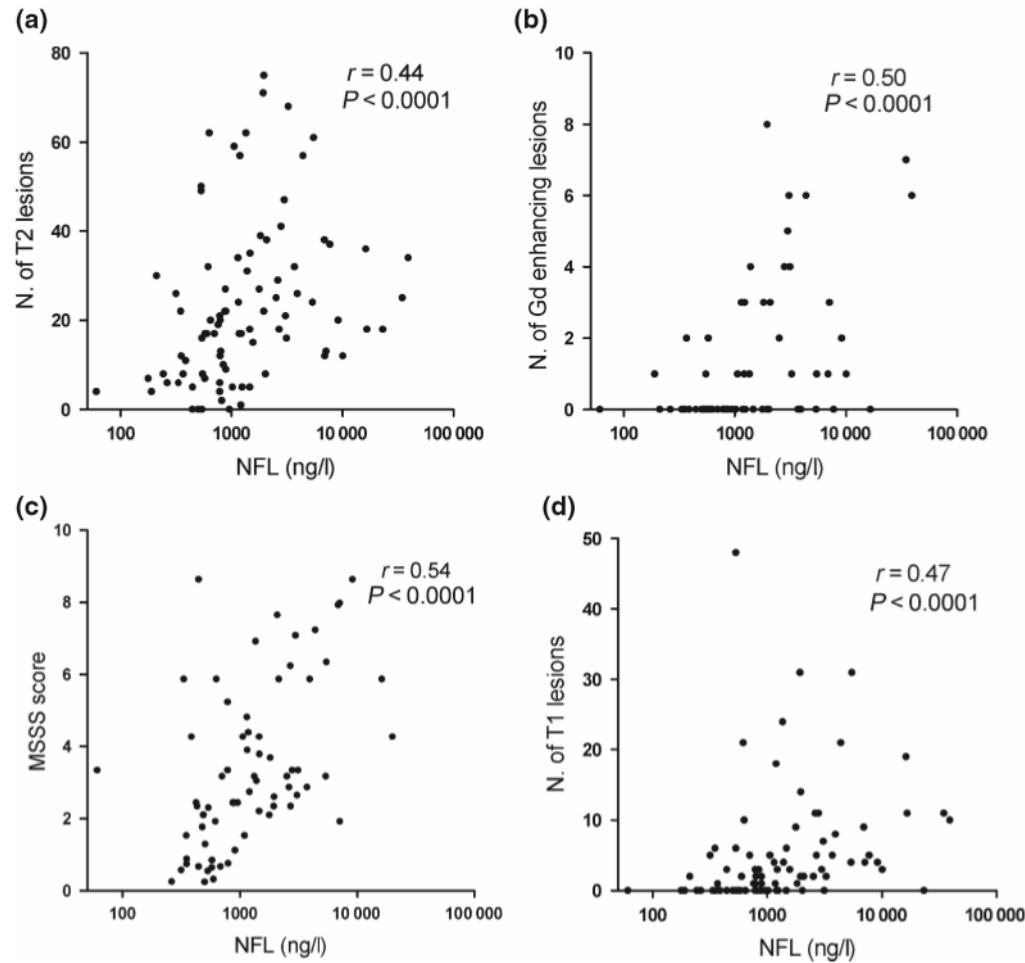
Neurofilamentos en LCR

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



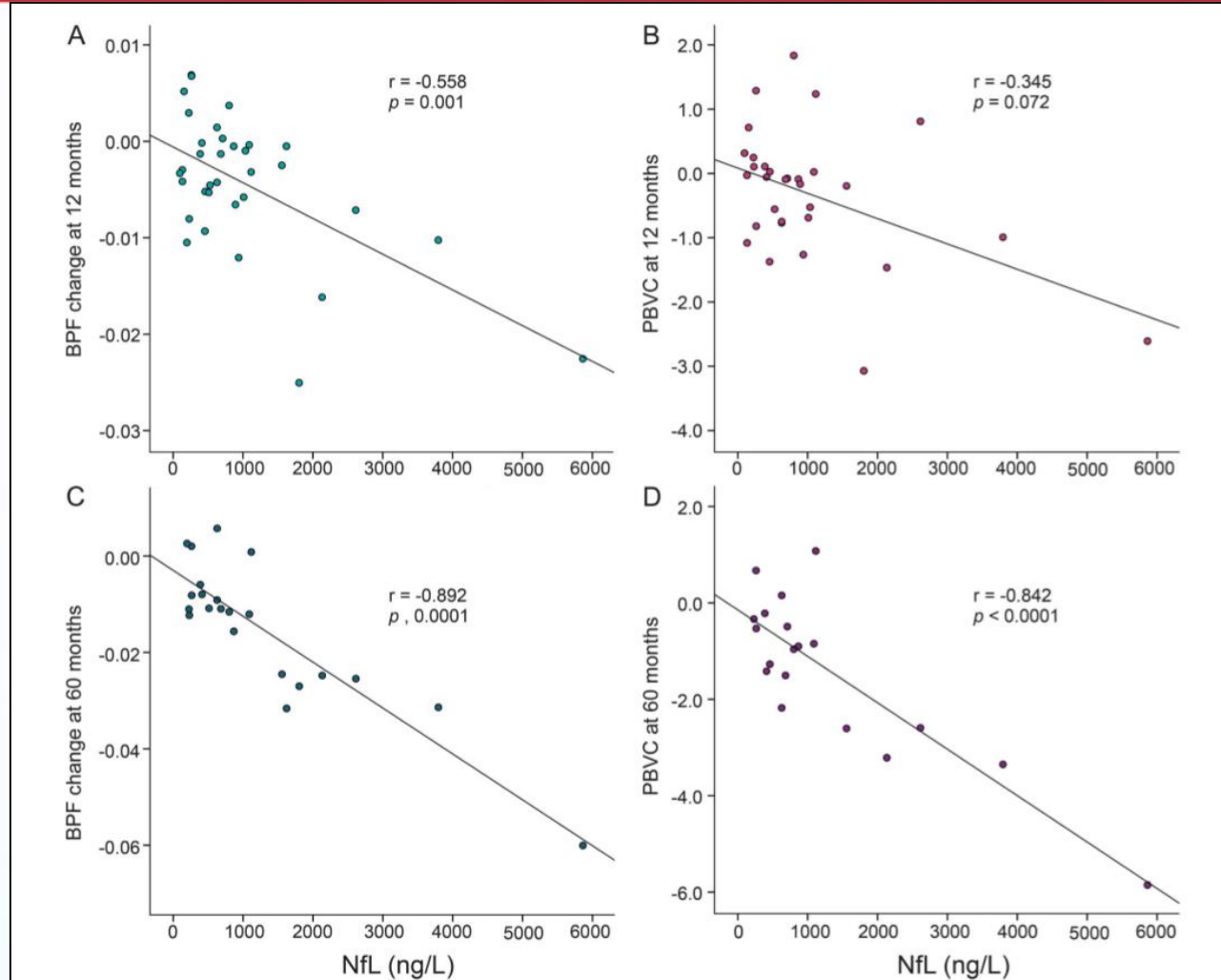
Neurology 2004

Valor pronóstico de los NFL en EM



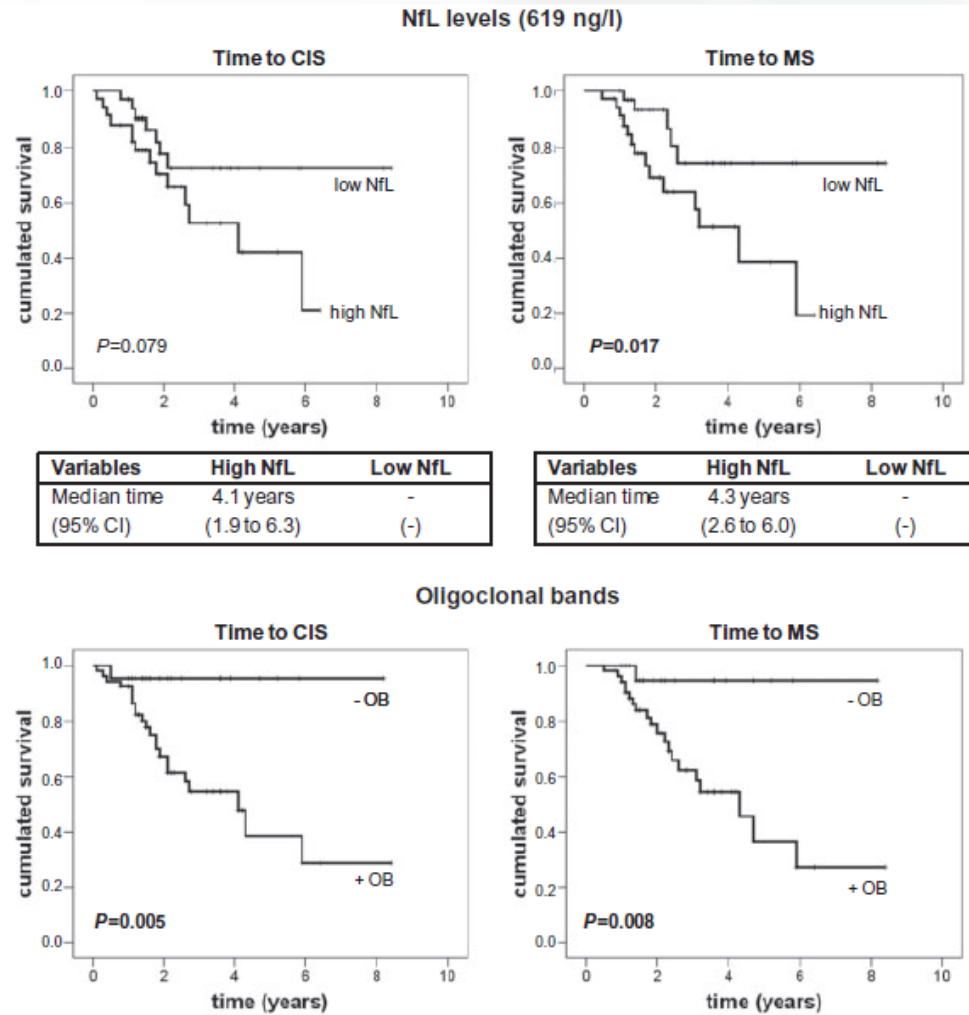
Villar et al. Eur J Neurol 2014

Neurofilamentos y CIS

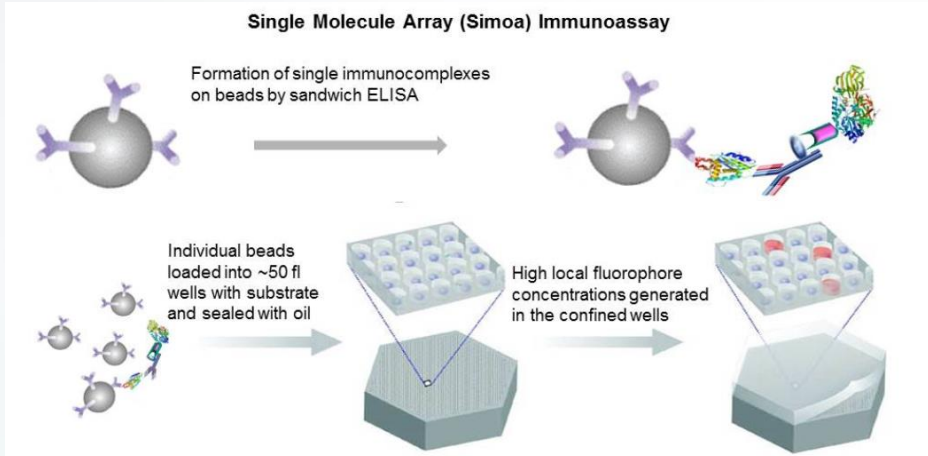


G Arrambide et al. Neurology 2016

Neurofilamentos y RIS



Neurofilamentos en suero



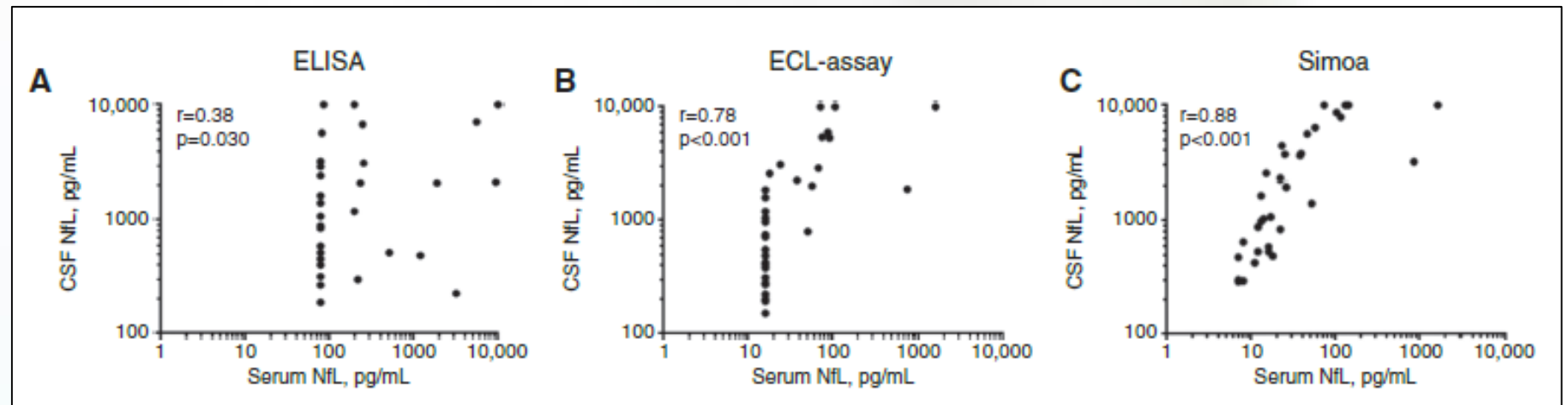
Rissin DM, et al. Nat Biotechnol 2010

DE GRUYTER

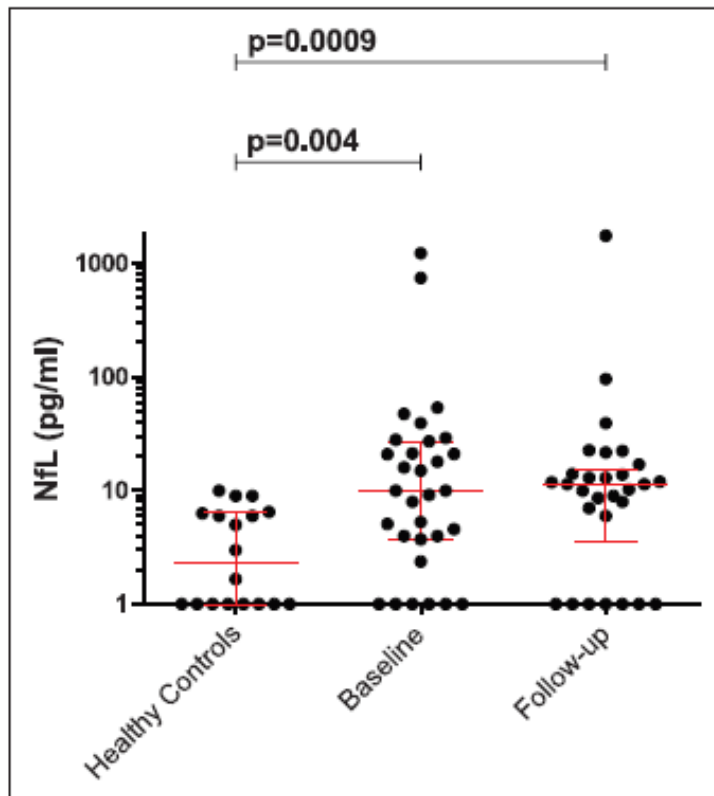
Clin Chem Lab Med 2016; aop

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

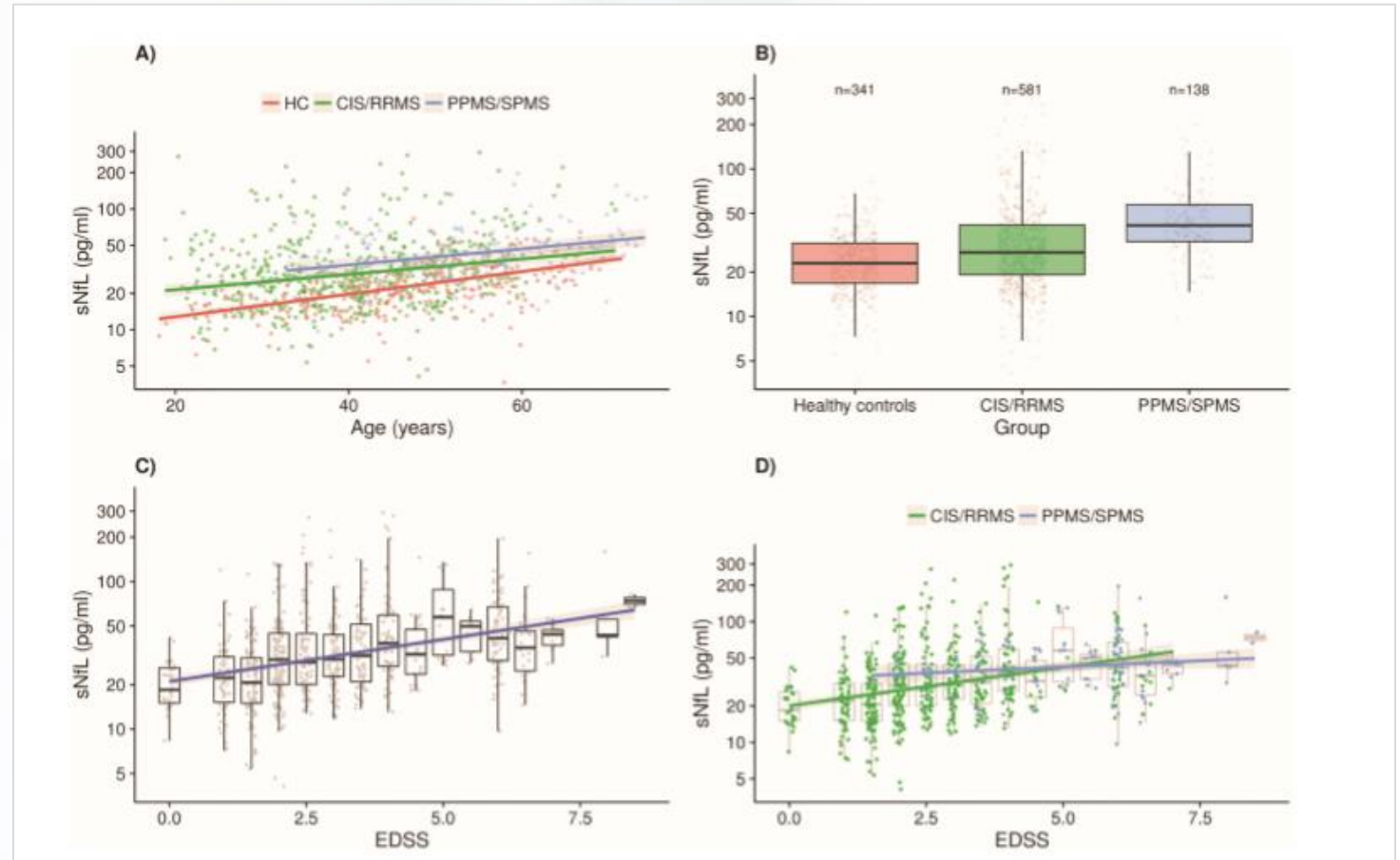
Comparison of three analytical platforms for quantification of the neurofilament light chain in blood samples: ELISA, electrochemiluminescence immunoassay and Simoa



Neurofilamentos en suero en la EM



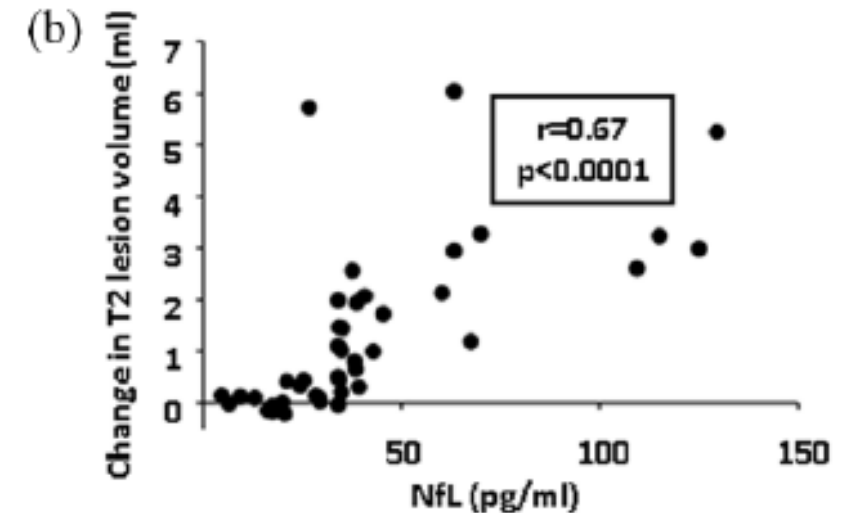
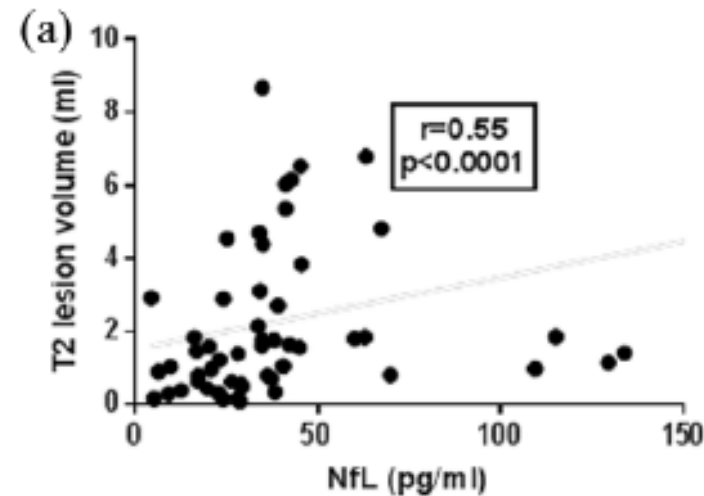
J Kuhle et al. Mult Scler 2016



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.



3ª Jornada Profesional del Laboratorio Clínico

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

Gracias por su atención