

Líquido cefalorraquídeo

Cerebrospinal fluid

Martha Lilia Tena-Suck

Resumen

El estudio citológico del líquido cefalorraquídeo está muy abandonado aunque bien indicado en casos de urgencia y necesidad de rápido diagnóstico en diversas enfermedades neurológicas. Es posible diagnosticar muchos padecimientos del sistema nervioso central, como: infecciones, enfermedades neurodegenerativas, tumores primarios y metastásicos con una buena correlación clínico-patológica. En caso de infecciones puede identificarse el agente causal. Por lo general, el líquido cefalorraquídeo es acelular y la identificación de células propias normales del sistema nervioso central, como células que se encuentran en el trayecto de la toma mediante punción lumbar y células neoplásicas o inflamatorias. Es de gran ayuda para establecer un diagnóstico presuntivo que se complementa con estudios bioquímicos, moleculares, genéticos y de citometría de flujo, así como de tinciones especiales de citoquímica, como de inmunohistoquímica utilizando diferentes anticuerpos para identificar la estirpe celular.

PALABRAS CLAVE: Líquido cefalorraquídeo; indicaciones; patologías cerebrales; citopatología.

Abstract

The cytological study of CSF is very abandoned; however, it is well indicated in cases of emergencies and rapid diagnosis in various neurological diseases. Many pathologies of the CNS can be diagnosed, such as; infections, neurodegenerative diseases and tumors, primary vs. metastatic with a good clinical pathological correlation. In case of infections, the infectious agent is identified. CSF is usually acellular and the identification of normal cells of the CNS as cells that are in the path of the lumbar puncture as well as, neoplastic and / or inflammatory cells are of great help to make a presumptive diagnosis that complements with biochemical, molecular vs. genetic and flow cytometry studies complementary studies, as well as special cytochemistry and immunohistochemistry stains using different antibodies to identify the cell line.

KEY WORDS: Cephalo-spinal fluid; Indications; Cerebral pathologies; Cytopathology.

Médica adscrita al Departamento de Neuropatología, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez, Ciudad de México.

Recibido: 10 de octubre 2018

Aceptado: 10 de diciembre 2018

Correspondencia

Martha Lilia Tena Suck
mltenasuck@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Tena-Suck ML. Líquido cefalorraquídeo. Patología Rev Latinoam. 2018;56(4): 281-87.

ANTECEDENTES

El líquido cefalorraquídeo es un fluido corporal estéril e incoloro que se encuentra en el espacio subaracnoideo en el cerebro y la médula espinal (entre las meninges aracnoides y la piamadre).¹ Su función principal es la de amortiguador de la corteza cerebral y la médula espinal, proteger el

sistema nervioso central contra los posibles impactos y amortiguar el movimiento hasta en 97% y proporcionar nutrientes al tejido nervioso y eliminar sus desechos metabólicos; se encarga de la eliminación de residuos.¹ Transporta hormonas y nutrientes, neurotransmisores, anticuerpos y linfocitos. Contiene pocas proteínas, azúcares y minerales y puede ser un aislante eléctrico de

la médula espinal. Se caracteriza por ser una solución salina pura, baja en contenido celular y proteínas. Permite el diagnóstico de diversas enfermedades neurológicas, como: infecciones, procesos inflamatorios, enfermedades neurodegenerativas y, sobre todo, neoplasias primarias o secundarias.²

Está formado por las células epiteliales de los plexos coroideos y el espacio subaracnoideo ventricular. Por las membranas aracnoideas secreta cantidades adicionales de líquido y una pequeña cantidad proviene del propio encéfalo, a través de los espacios perivasculares y células endoteliales de capilares sanguíneos que ingresan al encéfalo.¹

El líquido cefalorraquídeo es producido en 70% en los plexos coroideos de los cuatro ventrículos cerebrales, sobre todo los laterales y 30% en el epéndimo a razón de 0.35 mL por minuto o 500 mL al día. Un adulto tiene 150 mL de éste y se renueva cada 3 o 4 horas por los endotelios de los capilares cerebrales.² El líquido cefalorraquídeo está compuesto, principalmente, por: agua, sodio, potasio, calcio, cloro, sales inorgánicas (fosfatos) y componentes orgánicos (producidos por las células gliales).²

Se mueve a una velocidad aproximada de 20 mL por minuto. Su producción varía dependiendo de la edad y género. En los recién nacidos la cantidad de este líquido varía de 10 a 60 mL, mientras que en el adulto es de entre 100 y 150 mL.²

Se obtiene mediante punción lumbar, por punción cisternal, o por punción ventricular (ventriculostomía). Para la punción lumbar se utiliza una aguja de aproximadamente 10 cm, con mandril, mediante un proceso totalmente estéril, sobre el cuerpo vertebral de L4-L5.

La presión del líquido cefalorraquídeo cambia dependiendo de la posición del paciente y varía

también en relación con la edad y el sitio de obtención. En el recién nacido la presión varía de 1.5-8 cm H₂O. En niños menores de seis años varía entre 8-18 cm H₂O y en el adulto es entre 18 a 25 cm H₂O. Lo normal es tomar entre 3 y 4 tubos de líquido cefalorraquídeo para estudio bioquímico, inmunológico, molecular, bacteriológico y morfológico.³

La obtención de líquido está indicada en caso de urgencia neurológica, en pacientes que llegan al servicio de Urgencias de cualquier hospital neurológico, con sospecha de meningitis o encefalitis, sospecha de evento vascular cerebral, hipertensión endocraneal, diversas afecciones neurológicas, enfermedades crónico-degenerativas, demencia y sospecha de neoplasia, introducción de anestésicos, antibióticos o quimioterapia intratecal.² Pueden sobrevenir complicaciones en pacientes postrados, con papiledema, herniación caudal o cerebelosa, en quienes han recibido anticoagulantes, plaquetas bajas, coagulación intravascular diseminada y tumores espinales. También puede haber infecciones locales, profundas, hematomas, sangrados y salida del líquido.²

El estudio del líquido cefalorraquídeo es un procedimiento rápido, barato y puede ser de mucha ayuda en pacientes internados en un servicio de urgencias.

Es importante el examen físico o macroscópico del líquido cefalorraquídeo; por lo general, es un líquido transparente, limpio, denominado en "cristal de roca" que cambia de color dependiendo de sus características bioquímicas y patológicas.³ Puede ser blanquecino ante leucocitos y bacterias y en procesos crónicos como algunas meningitis sépticas o tuberculosas, poliomiелitis y encefalitis. Lo xantocrómico o amarillento es dado por la hemoglobina en procesos hemorrágicos, principalmente en ictericia (bilirubinorraquia), síndrome de Froin (compre-

sión medular tumoral) y rojizo o hemorrágico: no debe confundirse con hemorragia originada por la propia punción y puede ser traumática o hemorrágica.³

Para el estudio bioquímico se determinan las concentraciones de: urea, glucosa, proteínas totales, globulina, albúmina e inmunoglobulinas, sodio, potasio, calcio, etc. Sus valores difieren de los del plasma. La glucosa elevada es indicio de aumento de la actividad celular cerebral. En caso de algunos tumores cerebrales hay disminución de los valores normales debido al consumo por actividad de microorganismos (bacterias, virus, parásitos) y por las alteraciones en los mecanismos de transporte a través de la barrera hematoencefálica (tumores, hemorragia, traumatismos).² Las proteínas totales son bajas en relación con las plasmáticas y pueden encontrarse disminuidas en caso de decremento por diálisis del plasma, aumento en la pérdida de proteína, filtración y producción inadecuada por fístulas u obstrucción. Puede haber incremento de proteínas en asociación con lisis de sangre por extracción traumática, aumento de la permeabilidad de BHE por infección bacteriana, fúngica, viral o en caso de hemorragia. La determinación de inmunoglobulinas y albúmina se establece, sobre todo, en casos de enfermedades desmielinizantes, como la esclerosis múltiple. En el estudio bacteriológico se determina el microorganismo coexistente (bacterias u hongos, sobre todo). En el estudio citológico el líquido se centrifuga y se hace un botón que, por lo general, se tiñe con hematoxilina y eosina, Papanicolau, Giemsa y White.

Es importante conservar el líquido cefalorraquídeo a 4 °C en refrigeración y hasta su procesamiento, no fijar en formol porque degrada a las células. La temperatura baja produce lisis y la alta acelera el catabolismo de las células y las destruye.³ Es relevante efectuar un buen centrifugado y filtración porque puede haber destrucción de células y lisis celular.

En los frotis obtenidos se valoran los siguientes parámetros: fondo, tipo de células (normales o neoplásicas), microorganismos, respuesta inflamatoria, eritrocitos y sus características.² Por lo general, los frotis del líquido cefalorraquídeo son acelulares y limpios³ (**Figura 1**) y se describen como proceso inflamatorio no neoplásico, neoplásico o con contaminantes.⁴

Se carece de un sistema propio para valorar la descripción y el reporte citológico del líquido cefalorraquídeo; se reporta negativo en procesos inflamatorios, infecciosos, neoplásicos o adecuado o inadecuado o solo son descriptivos, dependiendo del hospital.

En el fondo del frotis debe valorarse la existencia de proteínas, que casi siempre proteínicas, que dan un fondo sucio. Las proteínas pueden llegar a formar cristales que se observan en diferentes formas y tamaños. Pueden observarse artificios o artefactos de la tinción: partículas o grumos de los colorantes, hilos de las gasas, hongos de los colorantes. La necrosis es consecuencia de la hemólisis, diátesis o detritus celulares. **Figura 1**

Por lo general, el líquido cefalorraquídeo es acelular pero pueden observarse células escamosas de la piel, adipocitos, condrocitos, que se acarrean durante el proceso de la toma. También puede haber astrocitos, neuronas y sustancia blanca, dependiendo del sitio hasta donde llegue la aguja.⁵ Pueden coexistir células completamente normales, sin algún significado clínico. También es posible observar células inflamatorias, linfocitos, leucocitos polimorfonucleares y eritrocitos que pueden ser componentes de la toma o del proceso mismo.⁵ (**Figura 2**) El inmunofenotipo de los linfocitos puede determinarse mediante inmunohistoquímica o citometría de flujo.⁶

La existencia de células inflamatorias sugiere infección, que puede ser séptica en caso de bacterias, virus o aséptica si se trata de tubercu-

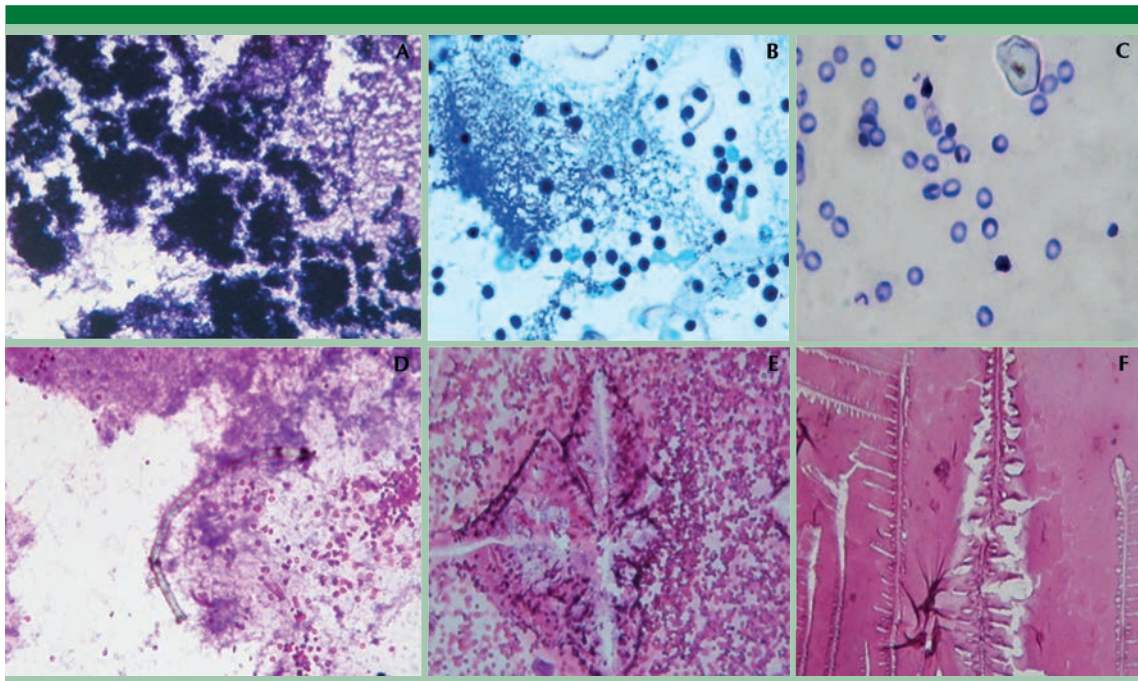


Figura 1. (A) Observamos un fondo densamente proteináceo con restos de colorante de hematoxilina finamente granular (H/& x40). (B) Fondo sucio proteináceo en grumos con linfocitos reactivos pequeños homogéneos (tinción de White x40), (c) se observan cristales amorfos en el fondo (tinción de White x20), (D) se aprecia un fondo sucio densamente proteináceo con una fibra textil de la gasa (H&E x40), (E) Se identifica un fondo sucio, hemorrágico con presencia de cristales amorfos con y detritus celulares y producto de hemólisis(H&Ex40), y en (F) se identifica un fondo sucio por la presencia de un material hemolítico denso que se fragmenta fácilmente y forma cristales tipo en hebrecho (H&Ex40).

losis o tumores. La infección puede ser aguda, subaguda, crónica o en proceso de resolución (**Figura 2**). En la fase aguda pueden observarse abundantes leucocitos, polimorfonucleares, monocitos y no siempre bacterias.³ En la fase subaguda hay leucocitos, polimorfonucleares, monocitos, granulocitos y, a veces, linfocitos pequeños maduros; en la fase crónica u resolutive puede haber predominio de linfocitos.^{4,5,6} Los eosinófilos se identifican en caso de alergias o en asociación con parásitos, como amibas, y en tuberculosis. Los linfocitos pueden ser ocasionales o numerosos y, en estos casos, debe sospecharse infiltración por linfoma.⁶ La existencia de células plasmáticas en casos de sífilis y de parásitos es

sugerente de infiltración por mieloma.⁴ En caso de tuberculosis o de cuerpos extraños también se han descrito células gigantes multinucleadas, infiltración por sarcoma indiferenciado, antes llamado histiocitoma fibroso maligno, y enfermedad de Rosai-Horman.^{3,4} La existencia de macrófagos depende de si son de citoplasma sucio o vacuolado en casos de tuberculosis o en hemorragias e infartos cerebrales.²⁻⁵ En pacientes con eventos vasculares tardíos o con tumores cerebrales pueden observarse hemosiderófagos, hemofagocitosis o eritrofagocitos.⁷ **Figura 2**

El líquido cefalorraquídeo puede contener células normales de plexos coroides y células

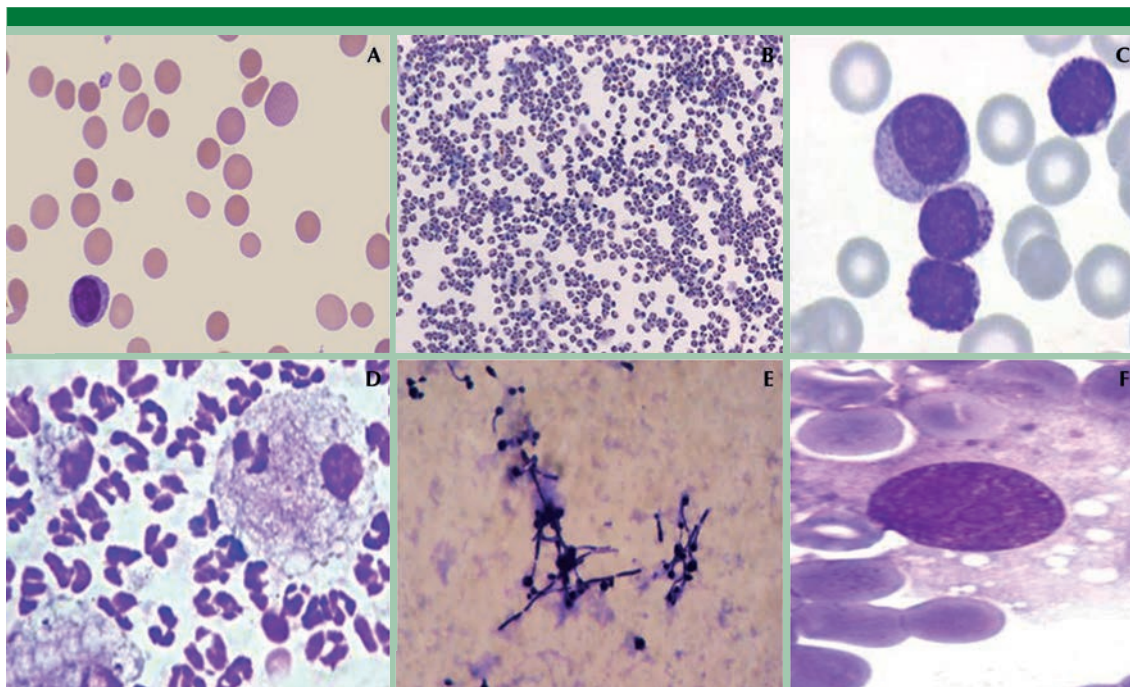


Figure 2. (A) Se identifica un fondo limpio con eritrocitos normales y una sola célula en el frotis que corresponde a un linfocito reactivo (H&Ex40). (B) Frotis densamente celular con abundantes leucocitos polimorfonucleares en la fase aguda en un proceso infeccioso (H/Ex20), (C) se aprecian algunos linfocitos reactivos en un fondo limpio con eritrocitos que corresponde a un proceso infeccioso en fase de resolución (H&Ex40), (D) Macrófagos de citoplasma sucio y/o vacuolado con abundantes leucocitos polimorfonucleares en una tuberculosis meníngea (H&Ex40), (e) fondo sucio con detritus celulares y presencia de hifas largas delgadas (tinción de H&E x40) y en la (F) observamos un macrófago con eritrofagocitosis (tinción de Giemsa x100).

de epéndimo. Cuando estas son numerosas y muestran cierta atipia celular hay que sospechar tumores propios localizados en el sistema ventricular (tumores de plexos coroides y ependimoma).⁸ (Figura 3) Las células neoplásicas pueden ser de tumores propios cerebrales en caso de astrocitos o GBM que estén comprimiendo u obstruyendo el sistema ventricular. Éste, es el caso del meduloblastoma que se observa en células pequeñas, redondas, hiper cromáticas y azules.^{2,3,4} Los linfomas son, por lo general, más comunes de lo que se piensa; se observan linfocitos pequeños maduros y, en raras ocasiones, pueden verse células plasmáticas y linfoblastos. En caso de leucemias se aprecia una gama de células hematopoyéticas inmaduras y sus precur-

sores.⁹ Los tumores del sistema nervioso central pueden expresar metástasis a: la mama, pulmón, riñón, tubo digestivo y próstata (Figura 3). Básicamente, los tumores que hacen metástasis al sistema nervioso central lo hacen en etapas terminales.^{3,4,10} El recuento celular solo es válido en caso de procesos inflamatorios.

El tipo de célula observada es importante. Si son células normales propias del sistema nervioso central o células que no corresponden éste, hay que especificar la estirpe histológica y agregar el tamaño y su forma: células pequeñas, grandes, multinucleadas, alargadas, con escaso o abundante citoplasma, características del núcleo y si hay nucléolo.^{3,4,5}

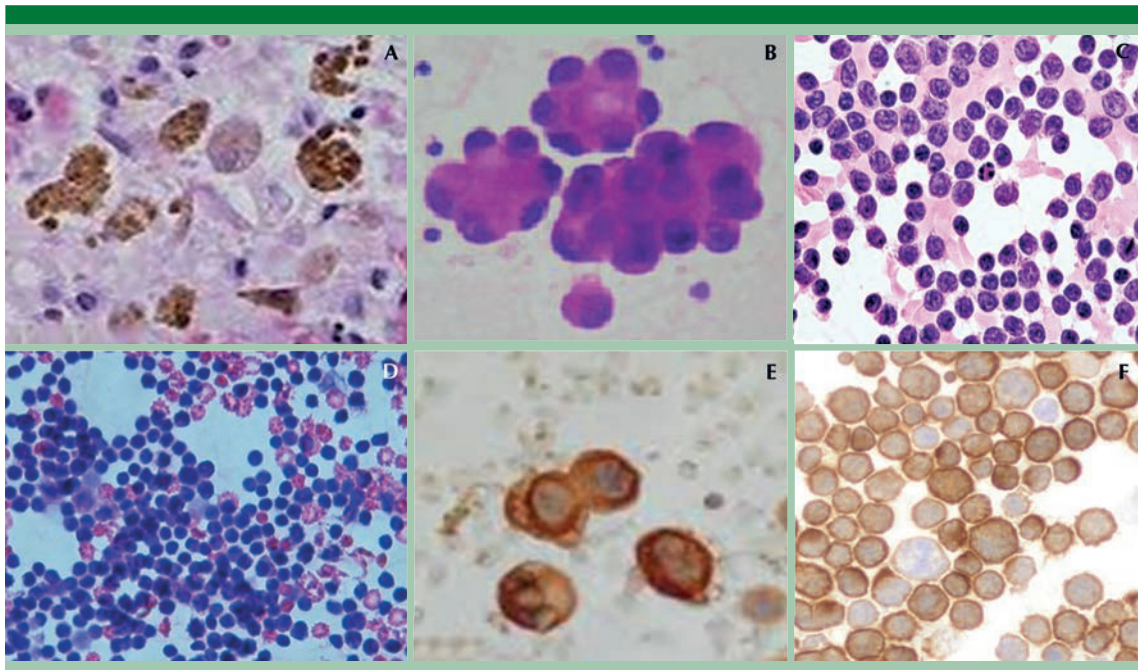


Figura 3. (A) Macrófagos con hemosiderina en evento vasculares (H&E x40), (B) observamos células epiteliales de plexos coroides que llegan a formar micro papilas (H/& x40), (C) células pequeñas de escasos citoplasma con cromatina fina en un linfoma(H&Ex40) y en (D) observamos células pequeñas de escaso citoplasma con núcleos hiper cromáticos de un meduloblastoma(H&Ex40). (E) observamos escasa células perdida en la relación núcleo vs citoplasma que fueron positivas para citoqueratina 8 en un carcinoma de mama (IHQx400) y en (F) observamos células pequeñas con citoplasma positivo para CD20 en un linfoma (IHQ x40).

Ante la duda diagnóstica también pueden hacerse tinciones de inmunohistoquímica. Las citoqueratinas no son útiles para identificar células epiteliales metastásicas. La proteína glial ácida fibrilar ayuda a observar tumores primarios. El CD20 es útil para descartar linfomas. El CD38 se usa para identificar células plasmáticas; la vimentina para identificar células menígeas.¹¹ (Figura 3) La existencia de células neoplásicas puede sugerir metástasis de un tumor primario infiltrante.

Cuando hay eventos vasculares cerebrales, en la citología se observan eritrocitos. Es importante observar la forma, tamaño, características tintoriales, inclusiones intracelulares, detritus celulares, producto de hemolisis, macrófagos,

con hemofagocitosis, citoplasmas con hemosiderina o con hierro, y cristales de hematoidina. Dependiendo de los días transcurridos después del evento, podrá identificarse la asociación con diferentes tipos de células inflamatorias.^{3,4}

Los depósitos intracelulares de hemosiderina, bilirrubina y hierro libre (hematoidina) deben separarse de la melanina porque los melanomas son frecuentes en el sistema nervioso central.¹² En caso de malaria se identifican cuerpos intracelulares.³

Luego de la toma del líquido cefalorraquídeo también pueden efectuarse estudios moleculares o genéticos. La PCR para microorganismo es muy útil, sobre todo cuando las muestra no aportan

información en caso de infecciones secundarias, como sida, para identificar toxoplasma, criptococosis, herpes virus, tuberculosis, *Pneumocystis carinii*, meningococo y otros.¹⁰⁻¹⁷ En casos de encefalitis, ventriculoencefalitis, poliomieloradiculitis, mielitis y en procesos inflamatorios como: polirradiculoneuropatías causadas por citomegalovirus, virus de la varicela-zoster y virus Epstein-Barr.¹⁸ Éste, en asociación con linfoma de células B, en caso de encefalopatía multifocal progresiva para determinación del virus JC, o en caso de atrofia cerebelar. Se reporta con una sensibilidad de 68.8% y especificidad incluso de 100%. En la serie de Nogui y su grupo¹⁴ también se determinaron deficiencias de neurotransmisores, como el ácido γ -aminobutírico tipo B (GABAB) en síndrome pancerebelar y síndrome adquirido de nistagmos alternante.²⁰

CONCLUSIÓN

El estudio del líquido cefalorraquídeo puede aportar un diagnóstico rápido y de urgencia. La correcta centrifugación y conservación proporcionan un material adecuado, susceptible de valoración en el estudio citopatológico. El estudio debe complementarse con ensayos bioquímicos, microbacterianos, de tinciones de citoquímica e inmunohistoquímica e, incluso, de PCR y de citometría de flujo para obtener diagnósticos de mayor certeza.

REFERENCIAS

1. Afifi AK, et al. Functional Neuroanatomy: Text and Atlas, 2nd Edition Copyright ©2005 McGraw-Hill.
2. Rossor M, Shorvon S. Neurology: A Queen Square Textbook Edited by Charles Clarke, Robin Howard,, 2009.
3. Kluge H, et al. Atlas of CSF cytology. 2007. 1st ed. Stuttgart: Thieme.
4. Torzewski M, Lackner KJ, et al. Clemens Sommer Integrated Cytology of Cerebrospinal Fluid. © 2008 Springer-Verlag Berlin Heidelberg. ISBN 978-3-540-75884-6 e-ISBN 978-3-540-75885-3. DOI 10.1007/978-3-540-75885-3
5. Sornas R. The cytology of the normal cerebrospinal fluid. Acta Neurol Scand
6. 1972; 48:313-20.
7. Svenningsson A, Anderson O, Edsbacke M, et al. Lymphocyte phenotype and subset distribution in normal cerebrospinal fluid. J Neuroimmunol 1995; 63:39-46.
8. Engelhardt P. Diagnostic value of siderophages in the cytogram of cerebrospinal fluid. J Neurol 1975; 208:201-6.
9. Hasselblatt M, Bohm C, Tatenhorst L, et al. Identification of novel diagnostic markers for choroid plexus tumors: a microarray-based approach. Am J Surg Pathol 2006; 30:66-74.
10. Jaffey PB, Varma SK, DeMay RM, et al. Blast-like cells in the cerebrospinal fluid of young infants: further characterization of clinical setting, morphology and origin. Am J Clin Pathol 1996; 105:544-47.
11. Perilongo G, Gardiman M, Bisaglia L, et al. Spinal low-grade neoplasms with extensive leptomeningeal dissemination in children. Childs Nerv Syst 2002; 18:505-12.
12. Takei H, Bhattacharjee MB, Rivera A, et al. New immunohistochemical markers in the evaluation of central nervous system tumors: a review of 7 selected adult and pediatric brain tumors. Arch Pathol Lab Med 2007; 131:234-41.
13. Brat DJ, Giannini C, Scheithauer BW, et al. Primary melanocytic neoplasms of the central nervous systems. Am J Surg Pathol 1999; 23:745-54
14. Nogui FL, Mattas S, Turcato Júnior G, Lewi DS. Neurotoxoplasmosis diagnosis for HIV-1 patients by real-time PCR of cerebrospinal fluid. Braz J Infect Dis. 2009;13(1):18-23.
15. Nakamichi K1, Inoue N, Shimokawa T, Kurane I, Lim CK, Saijo M. Detection of human herpesviruses in the cerebrospinal fluid from patients diagnosed with or suspected of having progressive multifocal leukoencephalopathy. BMC Neurol. 2013;13:200.
16. Querol JM, Farga A, Alonso C, Granda D, Alcaraz MJ, García de Lomas J. Applications of the polymerase chain reaction (PCR) to the diagnosis of central nervous system infections. An Med Interna. 1996; 13(5):235-8.
17. Baena Luna MR, Muñoz García J, Granca Bertolín L, Sanz García M. Presence of *Pneumocystis carinii* in cerebrospinal fluid. An Med Interna. 1998; 15(5):265-6.
18. Malvar Pintos A. Results of a study on the under-detection of meningococcus in vaccinated subjects in Galicia. Rev Esp Salud Publica. 2000;74(4):381-6.
19. Sugimoto C, et al. Amplification of JC virus regulatory DNA sequences from cerebrospinal fluid: diagnostic value for progressive multifocal leukoencephalopathy. Arch Virol. 1998;143(2):249-62.
20. Roux DI, et al. JC virus variant associated with cerebellar atrophy in a patient with AIDS. J Clin Microbiol. 2011; 49(6):2196-9.
21. Argente-Escrig H, et al. Atypical periodic alternating nystagmus responding to high-dose intravenous immunoglobulins: a case report. J Neuroinflammation. 2017; 31;14(1):71.