

CONTRIBUCIONES ORIGINALES

Síndrome de Landry-Guillain-Barré: IgG e inmunoelectroforesis de las proteínas del líquido cefalorraquídeo

LUZ MARÍA RAMOS-TERCERO,*
FERNANDO GARCÍA-TAMAYO,*
ALEJANDRO LLAUSÁS* Y
JESÚS KUMATE*†

Se estudió el patrón inmunoelectroforético y la concentración de Ig G en el líquido cefalorraquídeo (LCR) de trece niños con el diagnóstico de síndrome de Landry-Guillain-Barré y en el LCR de un número mayor de niños con diferentes padecimientos neurológicos. En un grupo testigo de niños aparentemente sanos se encontró un valor promedio de 2 mg./dl. de Ig G, o sea 10 por ciento de las proteínas totales. En la mayor parte de los LCR de niños con diagnóstico de síndrome de Landry-Guillain-Barré, la cantidad de Ig G fue aproximadamente de 20 por ciento de las proteínas totales, independientemente de la concentración de estas últimas. Además, en la inmunoelectroforesis, las Ig G no formaron arcos de precipitación bien definidos y en algunos casos, se observaron bandas sobrepuestas.

En las meningitis bacterianas, la concentración de Ig G guardó relación con el contenido proteico del LCR. En cambio, en las leucemias se elevó notablemente la proporción de Ig G y, por inmunoelectroforesis, se observó que la albúmina precipitada por los anticuerpos se descomponía en numerosos arcos sobrepuestos.

El análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR) ha sido una forma convencional de estudiar enfermedades que afectan al sistema nervioso. La cantidad de proteínas en el LCR es aproximadamente 0.5 por ciento de la contenida en el suero; el patrón electroforético revela una gran cantidad de arcos, con distribución similar a los del suero sanguíneo.¹

Existen numerosos estudios sobre las características de las proteínas del LCR en el curso de varias enfermedades,^{2,3} principalmente infecciosas⁴ y desmielinizantes.⁵ En estos procesos puede variar su concentración total y también alterarse las proporciones que normalmente existen entre ellas. Particu-

lar atención ha merecido el estudio de las inmunoglobulinas del LCR,^{6,7} tanto por el interés de aclarar si su síntesis ocurre *in situ*, como por investigar si ellas representan solamente la respuesta a un estímulo local⁸ o ejercen algún papel como agentes de mecanismos de daño inmunológico.⁹

En el presente trabajo se estudia el patrón inmunoelectroforético y la concentración de la inmunoglobulina G (Ig G) en el LCR de un grupo de niños hospitalizados con diagnóstico de síndrome de Landry-Guillain-Barré (SLGB). Existe el antecedente de que algunos autores han señalado una patogenia inmune para esta enfermedad.^{10, 11}

Material y métodos

a) Se estudiaron 201 muestras de LCR obtenidas

* Laboratorio de Inmunoquímica. Hospital Infantil de México.

† Académico titular.

Cuadro 1. Número de casos en los cuales se investigó la concentración de Ig G en el líquido cefalorraquídeo.

Diagnósticos	
Síndrome de Landry-Guillain- Barré	13
Meningitis bacteriana (<i>M. tuberculosis</i>)	10
Meningitis bacteriana (<i>Klebsiella sp.</i>)	3
Meningitis bacteriana (<i>H. influenzae</i>)	6
Meningitis bacteriana (<i>P. aeruginosa</i>)	2
Meningitis bacteriana (cultivo negativo)	10
Meningoencefalitis viral	6
Leucemia aguda linfoblástica	10
Tumores del sistema nervioso central	3
Pubertad precoz	2
Sífilis congénita	2
Rabia	1
Panencefalitis esclerosante subaguda (?)	1
Testigos, aparentemente sanos	9
Total de casos	78

por punción lumbar de pacientes pediátricos, hospitalizados o que acudieron al Servicio de Urgencias del Hospital Infantil de México (HIM). Estos niños, con edades entre un mes y quince años, presentaban diversos padecimientos y exhibían síntomas que permitían sospechar una lesión del sistema nervioso central o periférico, por lo que ninguno de ellos podría ser considerado como sano. De este grupo, trece casos fueron diagnosticados como

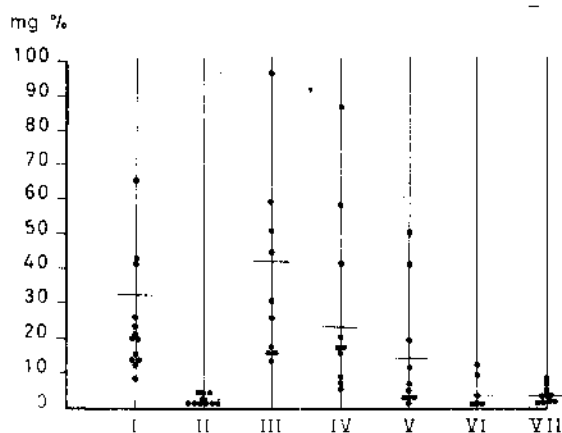


Fig. 1. Cantidades de Ig G en el LCR: I, trece casos con el síndrome de Landry-Guillain-Barré; II, diez niños testigos, aparentemente sanos; III, diez niños con meningitis bacteriana tuberculosa; IV, diez niños con meningitis bacteriana (cultivo positivo); V, diez niños con meningitis bacteriana (cultivo negativo); VI, seis niños con meningoencefalitis viral; VII, diez niños con leucemia aguda linfoblástica.

Cuadro 2. Proteínas totales y concentración de Ig G en el líquido cefalorraquídeo.

Diag- nóstico	N	Proteínas totales (mg./dl.)		Ig G (mg./dl.)		% Ig G	
		$\bar{X}$	D.E.	$\bar{X}$	D.E.	$\bar{X}$	D.E.
SLGB	13	109.4	57.2	24.7	15.8	21.6	4.86
LAL	10	17.6	10.2	3.6	1.5	24.4	14.2
Menin- gitis tubercu- losa	10	226.9	313.1	36.6	26.5	27.7	14.3
Menin- gitis bacte- riana (*)	11	209.2	283.4	25.6	26.1	14.9	5.5
Menin- gitis bacte- riana (**)	10	75.0	42.6	14.3	17.5	18.0	16.4
Menin- gitis viral	6	32.6	41.4	5.0	4.8	13.4	8.6
Testi- gos	9	23.7	11.5	2.0	0.7	10.9	5.9

N = número de casos.

$\bar{X}$ = media aritmética.

D.E. = desviación estándar.

SLGB = síndrome de Landry-Guillain-Barré.

LAL = leucemia aguda linfoblástica.

* = hubo crecimiento de bacterias en el medio de cultivo.

** = sin bacteria aislada.

SLGB; la mayor parte de los otros presentaban infecciones y un tercer grupo fue seleccionado como testigo "normal", porque sus LCR no representaban alteraciones citoquímicas y el diagnóstico final asentado en el expediente excluía cualquier probable daño cerebral agudo o crónico. Se descartaron los líquidos de aspecto claro pero en cuyo sedimento se identificaban crenocitos. Una alícuota de las muestras obtenidas fue enviada al laboratorio central del HIM, para la determinación de proteínas totales, reacción de Pandy, glucosa, cloruros y cuenta diferencial del número de células. De la historia clínica de cada paciente se tomaron los datos correspondientes a edad, sexo, evolución de la enfermedad, tratamiento aplicado y diagnósticos de egreso.

b) De todas las muestras de LCR fue separada una alícuota de 1 ml. Este volumen fue liofilizado y conservado seco hasta el momento de su uso, cuando se disolvió en 0.1 ml. de agua destilada, o sea, fue concentrado diez veces.

c) En cada una de las muestras de LCR concentrado se practicó inmunoelectroforesis (IEF) según técnica ya descrita,¹² con agarosa (Sigma) al 1 por

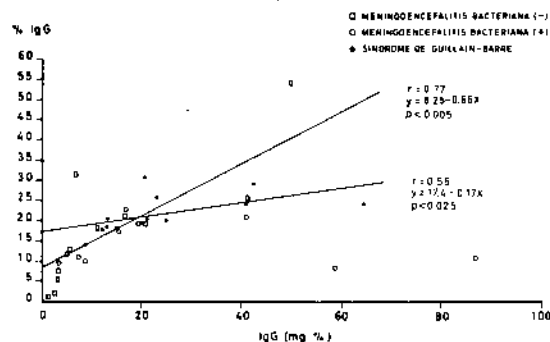


Fig. 2. Correlación entre las cantidades (mg. %) de Ig G y el porcentaje de las mismas en el LCR de niños con el síndrome de Landry-Guillain-Barré y con meningoencefalitis bacteriana.

ciento en solución amortiguadora de boratos 0.1 M, pH 8.4 y un antisero de conejo contra las proteínas totales del suero humano normal. Para retirar el exceso de proteínas, la agarosa se lavó con solución salina 0.30 M durante 24 horas y con solución salina 0.15 M por cinco días más. Después de secar la agarosa, las proteínas precipitadas se tiñeron con solución de negro amido a 5 por ciento en etanol, agua destilada y ácido acético glacial, 45:45:10. Luego se retiró el exceso de colorante que no se había fijado, lavando con solución de alcohol metílico, agua destilada y ácido acético glacial, 5:4:1.

d) La concentración de la Ig G se investigó en 78 muestras seleccionadas de LCR, utilizando la técnica de la inmunodifusión radial¹³ con "inmunoplasmas" comerciales Tri-Partigen (Behring). En cada horadación de la agarosa se colocó un volumen de 5 ml. del LCR problema; la medición del diá-

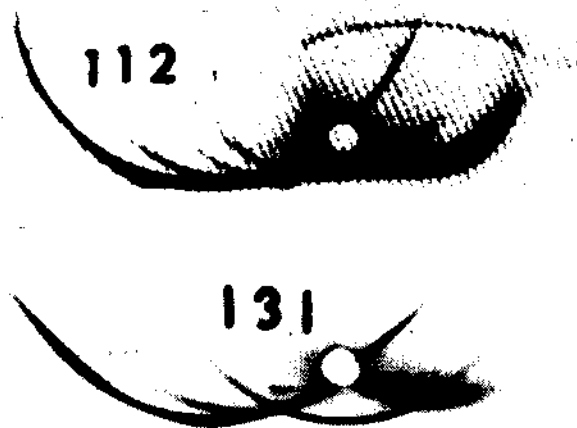


Fig. 4. Inmunolectroforesis de las proteínas del LCR de dos niños con el diagnóstico de meningoencefalitis purulenta.

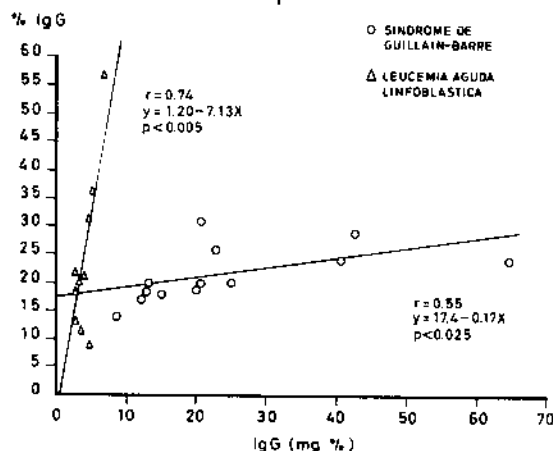


Fig. 3. Correlación entre las cantidades (mg. %) de Ig G y el porcentaje de las mismas en los LCR de niños con el síndrome de Landry-Guillain-Barré y con leucemia aguda linfoblástica.

metro del halo de precipitación se hizo 48 horas más tarde. Los valores obtenidos se multiplicaron por el factor concentración y se calculó el porcentaje de Ig G para las proteínas de cada LCR estudiado. En el cuadro 1 se presenta la lista de los casos seleccionados.

Resultados

En el cuadro 2 y en la figura 1 se presentan los valores de Ig G en las muestras de LCR de pacientes con SLGB y otros padecimientos. En los niños con meningitis viral y leucemia aguda linfoblástica

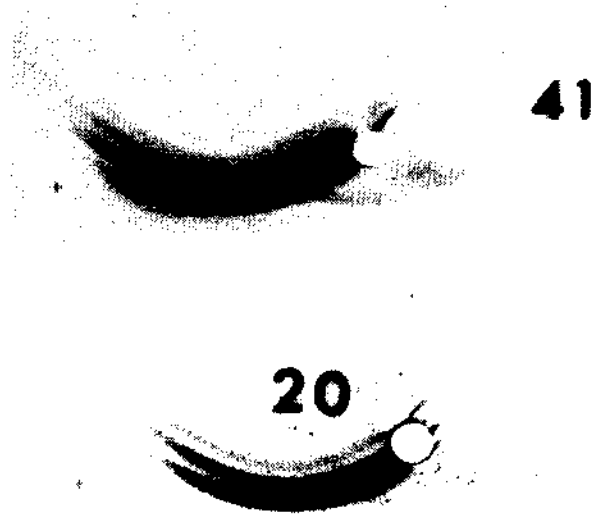


Fig. 5. Inmunolectroforesis de las proteínas del LCR de dos niños con el diagnóstico de leucemia aguda linfoblástica.

Fig. 6. Inmunolectroforesis de las proteínas del LCR de un niño con el diagnóstico de pubertad precoz; se observa la precipitación de la albúmina en varios arcos sobrepuestos.

(LAL), los valores de Ig G casi no difieren de los encontrados en el grupo testigo. La infección bacteriana del sistema nervioso eleva notablemente la concentración de esas inmunoglobulinas en el LCR y lo mismo se observa en los casos de SLGB, aunque en estos últimos el promedio de proteínas totales no es superior al de los primeros (fig. 2). En los LCR de pacientes con LAL se elevan considerablemente los porcentajes de Ig G, a causa de que en ellos es baja la concentración de proteínas totales (fig. 3). Dos casos de meningitis bacteriana causada por *Pseudomonas aeruginosa* exhibieron la proteinorraquia más elevada y concentraciones de Ig G comparables con los valores, también elevados, que se encuentran en las meningitis tuberculosas. El mayor porcentaje de Ig G se obtuvo en el LCR de un caso diagnosticado como probable panencefalitis esclerosante subaguda. También se encontraron porcentajes de Ig G elevados en un caso de pubertad precoz (39%), dos casos de sífilis congénita (31.5 y 24%), una tumoración intracraneal (19%) y un tuberculoma (28.8%).

La IEF reveló que las proteínas del LCR reaccionaban con los anticuerpos de un suero de conejo anti-suero humano normal. Diferentes arcos de precipitación permitieron obtener un perfil inmunolectroforético similar al del suero humano. El número de proteínas precipitadas dependió de la concentración de las mismas en el LCR. Con cantidades menores de 40 mg./dl. apenas si logró revelarse el arco de la albúmina y una mancha, débil y difusa, en la zona de las inmunoglobulinas. Al aumentarse diez veces la concentración de las proteínas en los LCR, apareció un número proporcionalmente mayor de arcos.

En los LCR de las meningitis bacterianas la precipitación de Ig G forma una banda gruesa y amplia; con estos LCR se obtiene el mayor número de arcos (fig. 4). En pacientes con LAL, a los cuales se administra quimioterapia intratecal, se observa que el arco correspondiente a la albúmina se descompone en varios más, sobrepuestos y con una migración similar (fig. 5). Este mismo fenómeno fue notado en dos casos de pubertad precoz (fig. 6), dos de intoxicación medicamentosa (fig. 7) y en al-

Fig. 7. Inmunolectroforesis de las proteínas del LCR de un niño con el diagnóstico de intoxicación medicamentosa; la concentración de 30 mg./dl. de proteínas totales sólo permite la precipitación de unas pocas proteínas.

gunos de meningoencefalitis viral.

La IEF del LCR de los niños con el diagnóstico de SLGB revela generalmente una mancha difusa en la región catódica hacia donde migran las inmunoglobulinas, sin que se formen arcos de precipitación bien definidos (fig. 8) como aquellos que se ven en los casos de meningitis que presentan concentraciones de Ig G similares. Pero en otros casos de SLGB las Ig G forman dos arcos de precipitación sobrepuestos (fig. 9), como lo hace la albúmina en los LCR de pacientes con LAL.

Discusión

Las enfermedades del sistema nervioso que son capaces de evocar una respuesta del sistema inmune se pueden clasificar en tres grupos: a) aquellas (generalmente infecciosas) en las cuales la respuesta inmune juega un papel protector; b) otras en las cuales la respuesta inmune juega un papel importante como mecanismo de lesión tisular y c) aquellas en las que la respuesta del sistema inmune contra antígenos del sistema nervioso es más bien una consecuencia circunstancial de la lesión que está provocada por algún mecanismo no inmune. En el caso del SLGB se han publicado observaciones que señalan un aumento de las inmunoglobulinas en el LCR,¹⁴ la presencia de linfocitos circulantes sensibilizados contra antígenos de los nervios periféricos¹¹ y la presencia de anticuerpos séricos capaces de reaccionar contra esos mismos determinantes antigénicos.¹⁵ Sin embargo, a pesar de que algunos autores sostienen que en los casos de SLGB la lesión del tejido nervioso se debe a un mecanismo de hipersensibilidad tardía,¹⁶ la mayor parte de los estudios concluyen que los hallazgos inmunológicos señalados no permiten afirmar si lo anterior es la causa o una consecuencia de la enfermedad.¹⁷

Los presentes resultados están de acuerdo con las observaciones sobre una elevación de la concentración de las Ig G en el LCR de pacientes con el SLGB.¹⁴ Un aumento de las inmunoglobulinas, pero mucho más acentuado, también ha sido informa-

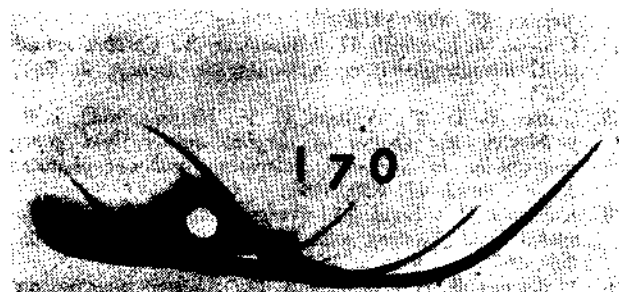


Fig. 8. Inmunoelectroforesis de las proteínas del LCR de un niño con el síndrome de Landry-Guillain-Barré. Todos los arcos de precipitación están bien definidos, excepto el de las Ig G.

do al estudiar el LCR de pacientes con enfermedades desmielinizantes crónicas.¹⁸ En esta casuística, un probable caso de panencefalitis esclerosante subaguda tiene un valor porcentual de Ig G superior a 70. En cambio, en las meningoencefalitis virales agudas se encuentran valores bajos, cercanos a los promedios del grupo testigo, tanto en cifras absolutas de Ig G como de los porcentajes de las mismas.

En los niños con diagnóstico de meningitis purulenta, las mayores cantidades de proteínas totales que se encuentran en sus LCR son causa de que, a pesar del aumento de las inmunoglobulinas que es posible apreciar en las IEF de estos líquidos, los porcentajes de Ig G no son muy elevados. En estos LCR es probable que la mayor parte de sus inmunoglobulinas no sean sintetizadas *in situ* sino que procedan del suero al ocurrir una alteración de la permeabilidad de la barrera hemato-encefálica. Esto ya ha sido señalado al calcular la relación Ig G/albumina y encontrar que ésta no se modifica, respecto al grupo testigo, cuando las Ig G proceden del suero y en cambio la relación se eleva cuando predomina la síntesis local de anticuerpos.¹⁹

Se encontró además que la cantidad de Ig G está más elevada en los LCR de niños con el diagnóstico de meningitis tuberculosa que en los LCR de casos con meningitis bacteriana causada por otros microorganismos. Esto puede relacionarse con la diferente evolución que tienen estas dos formas de meningitis bacteriana. Los líquidos de los cuales se cultivó *Pseudomonas aeruginosa* muestran los valores de proteínas totales más elevados. En general, la proteinorraquia promedio es mayor en los LCR de los cuales pudo aislarse el agente patógeno que en los LCR que no dieron crecimiento bacteriano en los medios de cultivo. En las meningitis bacterianas se observó correlación entre las cantidades de proteínas totales y las de Ig G del LCR, lo cual está a favor de que una parte de estas proteínas proceden del suero y conservan en el LCR las mismas proporciones. En cambio, en los casos de SLGB, con valores de proteínas totales entre 55 y 262 mg/dl.



Fig. 9. Inmunoelectroforesis de las proteínas del LCR de un niño con el síndrome de Landry-Guillain-Barré. En este caso existe una menor concentración de proteínas totales y por eso es menor el número de arcos de precipitación; se observa la precipitación de una mayor cantidad de Ig G en forma de dos bandas superpuestas.

($X = 109.4$ mg./dl.) los porcentajes de Ig G se encontraron constantemente cercanos a 20 por ciento en casi todos los trece LCR que fueron estudiados. Este promedio es más elevado que el 12.2 por ciento informado por Nellhaus¹⁴ en cinco casos de SLGB con recuperación y un promedio de 82.4 mg/dl. de proteínas totales.

Se han publicado observaciones experimentales que atribuyen un papel protector a los anticuerpos sintetizados en el curso de las infecciones virales del sistema nervioso central.²⁰ Los anticuerpos séricos contra antígenos del sistema nervioso se han encontrado tanto en los animales a los cuales se les provoca una neuritis alérgica,²¹ como en pacientes con el síndrome de Landry-Guillain-Barré²² y en algunos enfermos no neurológicos que han servido como testigos,²³ pero no parecen jugar un papel en la lesión, ya que la enfermedad no se puede transferir a un animal sano inyectándole estos sueros. Otros autores han encontrado una relación entre la síntesis local de Ig G y la presencia de anticuerpos antinucleares, tanto en la panencefalitis esclerosante subaguda como en las enfermedades infecciosas en general.²⁴ Probablemente si se investigara la reactividad de las Ig G que se encontraron porcentualmente elevadas en el LCR de niños con el SLGB y también en los niños leucémicos, no sería sorprendente que una parte de ellas se comportaran como autoanticuerpos. Pero después de leer las observaciones de Nathanson,²⁰ llama la atención este hallazgo de valores de Ig G elevados en el LCR de pacientes que reciben tratamiento inmunosupresor intratecal.

Los resultados de la IEF confirman también observaciones anteriores.²⁵ Cuando el LCR tiene una concentración de proteínas totales inferior a 40 mg/dl., la IEF del concentrado (diez veces) apenas revela el arco de la albumina precipitada y, en algunos casos, una débil línea que corresponde a las Ig G. Al aumentar la concentración de las proteínas totales, aumenta también el número de arcos de preci-

pitación, hasta alcanzar un patrón similar al del suero en los LCR de niños con meningitis que tienen una proteinorraquia superior a los 500 mg/dl. Llama la atención el desdoblamiento del arco que corresponde a la precipitación de la Ig G en algunos casos de niños con el síndrome de Landry-Guillain-Barré, en una forma similar a como está descrito que se observa en pacientes con esclerosis múltiple⁵ y miastenia gravis.²⁶ Además, en la mayor parte de estos casos con el SLGB, las Ig G tienen una migración más lenta y no forman los arcos abiertos que se observan cuando su concentración se eleva, sino más bien una mancha difusa y gruesa (fig. 8). Algunos autores piensan que esto puede ser una consecuencia de la anormal distribución de la relación entre las cadenas livianas kappa y lambda, lo cual se ha comprobado en algunos casos de pacientes con esclerosis múltiple, pero también proponen que esto puede ser causado por aumento de la degradación enzimática de las Ig G porque se eleva en el LCR la concentración de las enzimas proteolíticas.⁶

Otro hallazgo interesante que se obtuvo al revisar las IEF de las proteínas del LCR fue encontrar otro fenómeno de desdoblamiento, similar al anterior, pero ahora en el arco de la albúmina del LCR de niños con leucemia; en estos casos fue mayor el número de arcos sobrepuestos que precipitaban, como puede observarse en la figura 5. No fue posible correlacionar este hallazgo con el tratamiento intratecal que recibían estos pacientes, pero esta es una posibilidad a considerar.

Agradecimientos

Al Dr. Leoncio Filloy, jefe del Laboratorio Central del Hospital Infantil de México y a la QFB Débora Serrano Pérez Grovas, quienes proporcionaron las muestras del LCR y los resultados del estudio citoquímico de los mismos.

REFERENCIAS

1. Gravilescu, K.; Cuorcon, J.; Hillion, P.; Uriel, J., Lewin, J. y Grabar, P.: *Étude du liquide céphalo-rachidien, humain normal par la méthode immunoelectrophorétique*. Bull. Soc. Chim. Biol. 37: 803, 1955.
2. Greenhouse, A. H. y Speck, L. B.: *The electrophoresis of spinal fluid proteins*. Amer. J. Med. Sci. 248: 333, 1964.
3. Svennilson, E.; Dencker, S. J. y Swahn, B.: *Immunoelectrophoretic studies of cerebro spinal fluid; investigations in patients with tumor in the central nervous system*. Neurology 11: 989, 1961.
4. Ursing, B.: *Clinical and immunoelectrophoretic studies on cerebro spinal fluid in virus meningoencephalitis and bacterial meningitis*. Acta Med. Scand. 177 (Supl. 429): 3, 1965.
5. Yokoyama, M. y Einstein, E. R.: *Immunochemical analysis of cerebro spinal fluids*. Ann. N. Y. Acad. Sc. 121: 439, 1965.
6. Link, H. y Müller, R.: *Immunoglobulins in multiple sclerosis and infections of the nervous system*. Arch. Neurol. 25: 326, 1971.
7. O'Shea, M. J.; Smith, H. y Bannister, B.: *Cerebro spinal fluid immunoglobulins in meningitis*. Lancet 2: 591, 1973.
8. Cutler, R. W. P.; Watters, G. V.; Hammerstaad, J. P. y Merler, E.: *Origin of cerebro spinal fluid gammaglobulin in subacute sclerosing leukoencephalitis*. Arch. Neurol. 17: 620, 1967.
9. Kubinski, H. y Javid, M.: *Proteins from human cerebro spinal fluid: binding with nucleic acids*. Science 182: 296, 1973.
10. Waksman, B. H. y Adams, R. D.: *Allergic neuritis: an experimental disease of rabbits induced by the injection of peripheral nervous tissue and adjuvant*. J. Exp. Med. 102: 213, 1955.
11. Currie, S. y Knowels, M.: *Lymphocyte transformation in the Guillain-Barré syndrome*. Brain 94: 109, 1971.
12. Campbell, D. H.; Garvey, J. S.; Cremer, N. E. y Sussdorf, D. H.: *Gel electrophoresis*. En: *Methods in immunology*. 2a. ed. Nueva York, W. A. Benjamin, Inc. 1970, p. 260.
13. Mancini, G.; Carbonara, A. O. y Heremans, J. F.: *Immunochemical quantitation of antigens by single radial immunodiffusion*. Immunochemistry 2: 235, 1965.
14. Nellhaus, G.: *Cerebro spinal fluid immunoglobulin G in childhood*. Arch. Neurol. 24: 441, 1971.
15. Tse, K. S.; Arbesman, C. E.; Tomasi, Jr. T. B. y Tourville, D.: *Demonstration of antimyelin antibodies by immunofluorescence in Guillain-Barré syndrome*. Clin. Exp. Imm. 8: 881, 1971.
16. Sheremata, W.; Colby, S.; Lasky, G. y Cosgrove, J. B. R.: *Cellular hypersensitization to peripheral nervous antigens in the Guillain Barré syndrome*. Neurology 25: 833, 1975.
17. Rocklin, R. R.: *What is the role of the lymphocyte in multiple sclerosis?* En: *Multiple sclerosis*. Wolfgram, F.; Ellison, G. W.; Stevens, J. G. y Andrews, J. M. (Eds.). Nueva York, Academic Press, Inc. 1972, p. 365.
18. Gutler, R. W. P.; Merler, E. y Hammerstaad, J. P.: *Production of antibody by the central nervous system in subacute sclerosing panencephalitis*. Neurology 18: 129, 1968.
19. Lombardi, N.; Rabe, E. F.; Flax, M. H. y Chang, T. W.: *Cerebro spinal fluid immunoglobulin G and albumin dynamics*. Pediat. Res. 11: 37, 1977.
20. Nathanson, N. y Cole, G. A.: *Immunosuppression: a means to assess the role of the immune response in acute viral infections*. Fed. Proc. 30: 1822, 1971.
21. Field, E. J.; Ridley, A. y Caspary, E. A.: *Specificity of human brain and nerve antibodies as shown by immunofluorescence microscopy*. Brit. J. Exp. Path. 44: 631, 1963.
22. Melnick, S. C.: *Thirty-eight cases of the Guillain-Barré syndrome: an immunologic study*. Brit. Med. J. 1: 368, 1963.
23. Dow-Ling, P. y Cook, S.: *Immune events in demyelinating disease*. En: *Multiple sclerosis*. Wolfgram, F.; Ellison, G. W.; Stevens, J. G. y Andrews, J. M. (Eds.). Nueva York, Academic Press, Inc. 1972, p. 269.
24. Schuller, E.; Delasnerie, N.; Reboul, J.; Alliquant, B., Lhermitte, F. y Castaigne, P.: *Dosage des anticorps anti-ADN et anti-ARN dans le sérum et le LCR par une nouvelle méthode de contre-immunoelectrophorèse*. Ann. Imm. (Inst. Pasteur). 128 C: 205, 1977.
25. Ursing, B.; Dencker, S. J. y Swahn, B.: *Protein pattern of cerebro spinal fluid in meningitis and meningoencephalitis*. Acta Med. Scand. 171: 715, 1962.
26. Adornato, B. T.; Houff, S. A.; Engel, W. K.; Dalakas, M.; Madden, D. L. y Sever, J. L.: *Abnormal immunoglobulin bands in cerebro spinal fluid in myasthenia gravis*. Lancet 2: 387, 1978.