

MIELOPATIAS: COMPORTAMENTO DAS CÉLULAS E PROTEÍNAS DO LÍQUIDO CEFALORRAQUEANO

A. SPINA-FRANÇA *
J. C. P. LIMONGI **
A. BERGER **

O processo de sinalização dos sistemas imunológicos relacionados ao sistema nervoso central (SNC) tem aspectos próprios em relação aos demais sistemas, dada a característica de "sistema fechado" do SNC e a antigenicidade de suas macromoléculas. Estas e complexos antigênicos de que participam, quando liberados à fase aquosa do SNC, podem responder pelo deflagar de resposta imunológica local. Nesta salientam-se mecanismos autoimunes, relacionados à interrupção da necrose, da desmielinização, da vasculopatia e da própria inflamação ^{1,2,3,4}.

Informes sobre tais alterações podem resultar do estudo do líquido cefalorraqueano (LCR) em mielopatias ⁵, já que ele integra a fase aquosa do SNC. A atividade inflamatória nele observada, reflete os fenômenos imunes mencionados, pelo menos em parte. Destaca-se nesse sentido a avaliação do comportamento do dual citoproteico do LCR.

É propósito deste estudo avaliar o comportamento das mencionadas características do LCR em pacientes com mielopatias de causa diversa: naquelas nas quais hétero-antígenos desempenham papel importante — como nas devidas a infecção ou a infestação — e naquelas em que podem ocorrer autoantígenos, modificados ou não.

MATERIAL E METODOS

Dos 353 pacientes com mielopatias observados no decurso de 20 anos na Divisão de Neurologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo cujas características diagnósticas foram analisadas anteriormente ⁶, o dual citoproteico do LCR foi estudado em 287; em 155 foi estudada, na mesma amostra, a participação das globulinas gama no perfil proteico.

Os critérios de seleção das amostras de LCR foram os seguintes: só foram analisadas aquelas colhidas mediante punção lombar e desde que constatado não haver blo-

Trabalho do Centro de Investigações em Neurologia do Departamento de Neuropsiquiatria da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo: * professor adjunto; ** médico adido. Apresentado no V Congresso Panamericano de Neurologia (Caracas, 1979).

queilo do canal raqueano às provas manométricas de Queckenstedt-Stookey: análise dos dados pertinentes ao primeiro exame efetuado à internação do paciente; exclusão dos casos nos quais houve hemorragia traumática à coleta da amostra; exclusão daqueles casos nos quais foi posteriormente demonstrada a existência de condições, como a aracnoidite, que pudessem interferir na dinâmica do deslocamento do LCR. Esta última razão levou a excluir o total de pacientes com mieloaracnoidite primária.

Das características do LCR foram consideradas a citologia global (número de células por mm³), a concentração proteica total (mg/100 ml) e a participação (%) das globulinas gama no perfil proteico. A metodologia adotada para essas análises e os respectivos limites de normalidade foram relacionados anteriormente⁵. Assim foi considerado: haver pleocitose, quando o número de células era superior a 4 por mm³; haver hiperproteínoorraquia, quando a concentração proteica total era superior a 40 mg/100 ml; haver aumento de globulinas gama, quando sua participação no perfil proteico era maior que 14%.

RESULTADOS

O comportamento da citologia e da concentração proteica do LCR foi analisado consoante a mielopatia estivesse relacionada a: processos inflamatórios devidos a infecção ou infestações (67 casos); comprometimento vascular (13 casos); deficiência da cianocobalamina (46 casos); processos nos quais fatores autoimunes desempenham papel reconhecido de destaque: esclerose múltipla e neuromielite óptica (19 casos) e mielopatias pós-vacinação, pós-infecção e pós-intoxicação (30 casos); acometimento primário agudo (44 casos), suo-agudo (11 casos) ou crônico (57 casos).

Em cada grupo as características do LCR avaliadas foram distribuídas em função do tempo de doença por ocasião do exame: até 1 mês; de 1 a 6 meses; de 6 meses a 2 anos; de 2 a 5 anos; acima de 5 anos. Os resultados constam das tabelas 1 e 2.

COMENTARIOS

As alterações do dual citoproteico do LCR decorriam dentro da intensidade própria ao sistema LCR⁶. Assim, a pleocitose era discreta ou moderada, citomorfologicamente de classe I ou II; a hiperproteínoorraquia, por sua vez, também era discreta ou moderada; o aumento de globulinas-gama, discreto, moderado ou nítido.

Essas alterações do dual variaram só em intensidade, consoante os mecanismos desencadeantes da mielopatia. Obviamente foram maiores nos grupos de mielopatias por infecção ou infestação e, menores nos grupos de mielopatias por comprometimento da irrigação e por carência de cianocobalamina. Ocupam posição intermediária entre esses extremos os grupos de mielopatias pós-vacina, infecção ou intoxicação, esclerose múltipla e neuromielite óptica e de mielopatias primárias.

A pleocitose foi comumente observada durante a vigência de sinalização. Um episódio de mielomalácia, por exemplo, pode acompanhar-se de pleocitose:

ela foi encontrada em 4 desses 6 casos nos quais o LCR foi estudado durante o primeiro mês de evolução. Posteriormente é que foi comum se instalar hiperproteinorraquia, com frequência acompanhada de aumento do teor de globulinas-gama, como se verifica na desmielinização que decorre da carência de cianocobalamina.

Sinalização inflamatória imunocompetente marca o que se observa na infecção, mais rica em intensidade e em frequência nos casos observados em estágios iniciais da doença, embora a hipergamaglobulinorraquia possa persistir, exprimindo os mecanismos imunocompetentes deflagrados.

O mesmo tipo de sinalização ocorre naqueles processos nos quais mecanismos autoimunes participam de modo precípua: na fase do episódio singular que marcou a doença para as mielopatias pós-infecciosas, pós-vacinação, pós-intoxicação; no decurso da doença, ao longo da evolução, naquelas em que surtos se repetem, como na esclerose múltipla e na neuromielite óptica.

Nas mielites primárias os fenômenos têm decurso semelhante e também são do mesmo tipo as alterações encontradas. Na maioria das vezes, dentro dos 6 meses seguintes à instalação do processo, nas mielites agudas ou sub-agudas. Podem estender-se ao longo dos anos naqueles de instalação crônica.

A expressão gama dos fenômenos de imunocompetência local pode ser verificada a partir dos dados apresentados. É persistente e comum no decurso de anos nas mielopatias infecciosas, na esclerose múltipla e na neuromielite óptica. É escassa mas não ausente, também no decurso de anos, na carência de cianocobalamina. Ela é verificada em seguida ao episódio agudo nas mielopatias pós-vacina, infecção ou intoxicação e nas mielites agudas ou sub-agudas primárias; no decorrer dos anos, nas mielites primárias crônicas.

CONCLUSÕES

Dentro do conceito do sistema LCR como conjunto ciberneticamente fechado, a avaliação do dual citoproteico pode trazer informes importantes sobre os fenômenos imunopatológicos envolvidos no estabelecimento e na evolução das mielopatias. É o que se observa em relação à casuística levantada. Nas mielopatias primárias agudas ou sub-agudas, a expressão da sinalização do sistema LCR é relacionada ao episódio de instalação, como nas mielopatias pós-vacina, infecção ou intoxicação. Já as mielopatias primárias crônicas, comportam-se do ponto de vista da sinalização LCR da mesma forma que a esclerose múltipla, a neuromielite óptica e as mielopatias infecciosas ou por infestação. Para estas tem-se o vínculo etiológico; para as primeiras suspeita-se de um vínculo etiológico e analisam-se alterações metabólicas que propiciam continuidade e "coabitação" da reação inflamatória.

Por si só, não são os dados apontados pelo sistema LCR suficientes para esclarecer o diagnóstico etiológico das mielopatias primárias, especialmente das

LCR	Tempo de doença					Mielopatia
	até 1m	1m-6m	6m-2a	2a-5a	acima de 5a	
						<u>Infecciosa ou por infestação (67 casos)</u>
casos	12	17	19	8	11	
normal	1	2	2	2	8	
pleocitose	9	9	7	4	2	
hiperprot.	11	14	17	5	3	
						<u>Comprometimento vascular (13 casos)</u>
casos	6	3	4			
normal	1	3	2			
pleocitose	4					
hiperprot.	1		2			
						<u>Deficiência de cianocobalamina (46 casos)</u>
casos		7	12	16	11	
normal		5	7	13	8	
pleocitose			3		2	
hiperprot.		2	3	3	2	
						<u>Esclerose múltipla e neuromielite óptica (19 casos)</u>
casos	4	4		5	6	
normal	1	1		2	2	
pleocitose	2	3		2	3	
hiperprot.	3	2		3	3	
						<u>Pós-vacina, pós-infecção, pós-intoxicação (30 casos)</u>
casos	26	3	1			
normal	4	3				
pleocitose	19					
hiperprot.	13		1			
						<u>Primária aguda (44 casos)</u>
casos	33	10	1			
normal	9	4	1			
pleocitose	19	3				
hiperprot.	18	6				
						<u>Primária sub-aguda (11 casos)</u>
casos	1	8	1		1	
normal		2			1	
pleocitose		6	1			
hiperprot.	1	4				
						<u>Primária crônica (57 casos)</u>
casos		9	26	10	12	
normal		2	11	2	6	
pleocitose		4	13	6	4	
hiperprot.		6	11	3	5	

Tabela 1 — Distribuição do comportamento do dual citoprotéico do LCR conforme fosse normal ou ocorresse pleocitose e/ou hiperproteínoorraquia (hiperprot.) em função do tempo (m = mês; a = ano) de doença por ocasião do estudo para os 287 casos de mielopatia considerados segundo a etiologia respectiva.

Gama-globulinas no LCR	Tempo de doença					Mielopatia
	até 1m	1m-6m	6m-2a	2a-5a	acima de 5a	
						<u>Infecciosa ou por infestação (38 casos)</u>
casos	7	13	8	1	9	
aumento	6	10	7	1	7	
						<u>Comprometimento vascular (6 casos)</u>
casos	4		2			
aumento	0		0			
						<u>Deficiência de cianocobalamina (35 casos)</u>
casos		5	10	14	6	
aumento		2	4	1	2	
						<u>Esclerose múltipla e neuromielite óptica (15 casos)</u>
casos	3	4		5	3	
aumento	2	3		4	3	
						<u>Pós-vacina, pós-infecção, pós-intoxicação (15 casos)</u>
casos	12	2	1			
aumento	5	2	0			
						<u>Primária aguda (8 casos)</u>
casos	4	4				
aumento	2	2				
						<u>Primária subaguda (3 casos)</u>
casos		3				
aumento		1				
						<u>Primária crônica (35 casos)</u>
casos		5	18	5	7	
aumento		4	14	5	4	

Tabela 2 — Distribuição do aumento de globulinas gama no perfil proteico do LCR em função do tempo (m = mês; a = ano) de doença por ocasião do estudo para 155 casos de mielopatia considerados segundo a etiologia respectiva.

aqui consideradas crônicas. Esses dados são suficientes para aventar que se situam elas dentro dos mesmos parâmetros aceitos para a esclerose múltipla e a neuromielite óptica.

RESUMO

Análise do comportamento do dual citoproteico do líquido cefalorraqueano em 287 pacientes com mielopatias relacionadas a processos etiológicos diversos. Os dados são distribuídos em função do diagnóstico e do tempo de doença à

ocasião do exame. Considerando os mecanismos fisiopatológicos envolvidos em cada grupo e no decurso da doença, são feitas avaliações sobre os aspectos imunopatológicos envolvidos.

SUMMARY

Myelopathies: a study on study on cerebrospinal fluid cells and proteins.

Data on cerebrospinal fluid (CSF) cells and proteins (total proteins and gamma globulins content) are reviewed in 287 patients with mielopathies. Clinical data on these patients were reported.⁶ Results obtained are distributed according to diagnoses and to time of disease (tables 1 and 2).

Informations obtained through the study show that signalization of CSF system is related to the episode responsible by the disease, when the episode is singular. Repeated episodes or a progressive evolution are more apt to produce a maintained signalization of CSF cyto-protein dual. In this way data on infectious myelopathies, multiple sclerosis and neuromyelitis optica are compared to those found in post-vaccination, post-infection and post-intoxication myelopathies, as well as to those found in B-12 deficiency and myelopathies of vascular origin.

Primary myelites are evaluated in report to this comparison. It is shown that changes in the CSF cyto-protein dual are more related to those found in multiple sclerosis and neuromyelitis optica when chronic primary myelitis is considered. In acute and sub-acute primary myelites they are related to those found in post-vaccination, post-infection and post-intoxication myelopathies.

REFERENCIAS

1. FIELD, E. J. — Multiple sclerosis: treatment and prophylaxis. *J. royal Soc. Med.* 12:487, 1979.
2. LEIBOWITZ, S. & GREGSON, N. A. — Brain glycolipids as cell-surface antigens. *In* Rose, F. C., ed.: *Clinical Neuroimmunology*. Blackwell Scient. Publ., Oxford, 1979, pp. 29-41.
3. NEUWELT, E. A. & CLARK. — *Clinical Aspects of Neuroimmunology*. Williams & Wilkins Co., Baltimore, 1978, pp. 39-72.
4. REIK Jr., L. — Disseminated vasculomyelinopathy: an immune complex disease. *Ann. Neurol.* 7:291, 1980.
5. SPINA-FRANÇA, A. — Líquido cefalorraqueano. *In* Marcondes, E. — *Pediatria Básica*. 6ª edição. Sarvier. São Paulo, 1978, pp. 791-796.
6. SPINA-FRANÇA, A.; SALUM, P. N. B.; LIMONGI, J. C. P.; BERGER, A. & LOSSO, E. R. — Mielopatias: aspectos diagnósticos. *Arq. Neuro-Psiquiat.* (São Paulo),