

GRADIENTE VENTRÍCULO-LOMBAR DE CONCENTRAÇÃO DAS PROTEÍNAS TOTAIS DO LÍQUIDO CEFALORRAQUIANO

2 — INFLUÊNCIA DA DRENAGEM DO LCR PELA DERIVAÇÃO VENTRÍCULO-ATRIAL

*FERNANDO MENEZES BRAGA **
*JOÃO BAPTISTA DOS REIS-FILHO **
*JOSÉ GERALDO DE CAMARGO-LIMA ***

Quando se instalam no sistema nervoso central, os cisticercos determinam uma reação imunoalérgica que se manifesta por modificações peculiares do líquido cefalorraquiano (LCR). As alterações fundamentais são caracterizadas pela pleocitose discreta ou moderada, de tipo linfocitário-monocitóide, com presença de eosinófilos, células linfóides e plasmocitárias, pequena elevação da taxa das proteínas totais, com aumento significativo da globulina gama, e por formação de anticorpo específico. De todos os dados do exame do LCR, a positividade da reação de fixação de complemento para cisticerco é que proporciona a informação mais importante para o diagnóstico, pois ela permanece positiva enquanto os cisticercos estiverem vivos. A intensidade de positividade desta reação é indicada por um título que representa a maior ou menor resposta imunitária do sistema nervoso central à presença do parasito^{10,11}. No sangue, os títulos da reação de fixação de complemento para cisticerco são geralmente inferiores àqueles do LCR⁴ e freqüentemente a reação é negativa em pacientes com neurocisticercose em atividade. Na neurocisticercose é comum a forma clínica que dá origem à hipertensão endocraniana, como consequência de uma obstrução à movimentação do LCR. Este bloqueio ocorre habitualmente ao nível do quarto ventrículo e das cisternas da base do encéfalo e é causado não somente pela presença do parasito como também pela aracnoidite e ependimite que ele determina. Quando surge a hidrocefalia interna, acima do local da septação, o tratamento consiste na drenagem do LCR por meio de sua derivação ventrículo-atrial, através da interposição de uma válvula, de modo a evitar a hipertensão endocraniana.

O aumento da concentração das proteínas totais do LCR pode resultar da maior permeabilidade vascular, que se manifesta em pacientes com doença inflamatória das meninges, distúrbio metabólico agudo com acidose geral, estado hipóxico súbito, ou então este aumento pode ocorrer por motivo de diminuição da movimentação do LCR, determinada por tumor espinal ou encefálico, hérnia do disco intervertebral cervical, hemorragia intracerebral³.

Escola Paulista de Medicina, Departamento de Neurologia e Neurocirurgia, Disciplina de Neurologia: * Professor Adjunto; ** Professor Titular.

O propósito do trabalho é o estudo da variação da taxa das proteínas totais e do título da reação de fixação de complemento para cisticercos no LCR subaracnóideo de pacientes com neurocisticercose, em amostras colhidas antes e após a sua drenagem pela derivação ventrículo-atrial com interposição de válvula.

MATERIAL E METODOS

O material é constituído por 11 observações de pacientes com neurocisticercose em atividade, diagnosticada pelo exame de LCR, que no decurso da doença apresentaram síndrome de hipertensão endocraniana, com dilatação ventricular por obstrução ao nível do quarto ventrículo e/ou cisternas da base. Estes pacientes foram tratados pela drenagem do LCR com a derivação ventrículo-atrial e interposição de válvula de Puddens ou de Holter de pressão normal. Na fase posterior à cirurgia, os pacientes eram observados cuidadosamente, procedendo-se exames clínicos repetidos, com a finalidade de avaliar o funcionamento da válvula.

O exame de LCR foi feito antes e após a intervenção cirúrgica. As amostras de LCR examinadas antes da intervenção cirúrgica foram extraídas da cisterna cerebello-medular em 7 pacientes; em três, elas foram colhidas por via lombar e, em um, por via ventricular. As amostras de LCR da fase pós-cirúrgica foram todas da cisterna subaracnóidea lombar, sendo que em três pacientes foi feita a punção simultânea da cisterna cerebello-medular. O tempo decorrido entre a cirurgia e o exame do LCR de controle foi até 4 meses em três pacientes e, nos demais, em espaço mais longo de tempo que variou de 7 meses a 14 anos. Em todas as amostras de LCR foi feito um exame que incluía a medida da pressão, estudo citológico global e diferencial, determinação da taxa das proteínas totais, glicose e cloretos, e reação quantitativa de fixação de complemento para cisticercos, pela técnica de Maltaner adaptada ao LCR, segundo Reis e Bei^{9,11}. A técnica para a determinação da taxa das proteínas totais foi a nefelométrica de Denis e Ayer modificada^{2,8}. Em 8 pacientes foi feita a reação de fixação de complemento para cisticercos no soro sanguíneo.

RESULTADOS

Na amostra de LCR colhida antes da cirurgia, a taxa das proteínas totais estava dentro dos limites de normalidade em três pacientes, aumentada em 6, com valores compreendidos entre 32 e 68 mg/100 ml, e em dois casos ela estava um pouco maior que 100 mg/100 ml. O número de células por mm³ variou de 2 a 230, com nítida predominância linfomonocitóide, presença de eosinófilos e células plasmocitárias. Os títulos da reação de fixação de complemento para cisticercos estavam entre 6 e 100. Após a derivação ventrículo-atrial do LCR a taxa das proteínas totais estava aumentada em todos os casos, com uma variação de 85 a 540 mg/100 ml. Em três casos, embora elevada, ela era quase igual àquela do exame anterior à cirurgia. Em 8 casos houve um aumento significativo da taxa das proteínas totais. Em três destes pacientes, com punção cisternal e lombar simultânea, a elevação da taxa das proteínas totais ocorreu em ambos os níveis, em dois casos. Nas amostras de LCR examinadas após a cirurgia a citologia global variou de 1 a 130 células por mm³. A pleocitose no LCR

de controle foi bastante inferior àquela da fase pré-cirúrgica em 8 casos e somente em três pacientes ela foi um pouco mais elevada, porém sempre de tipo linfomonocitóide apenas. O título da reação de fixação de complemento para cisticerco apresentou-se significativamente diminuído em 6 pacientes, inalterado em dois e mais elevado em três casos. Na fase pós-cirúrgica os títulos da reação estavam compreendidos entre 4 e 60. Entre os 8 pacientes com aumento da taxa das proteínas totais após a derivação ventrículo-atrial, somente em três foi observada uma elevação significativa e concomitante do título da reação de fixação de complemento para cisticerco e da concentração proteica. A tabela 1 apresenta globalmente e de modo comparativo as taxas das proteínas totais e os títulos da reação de fixação de complemento para cisticerco de amostras de LCR retiradas antes e depois da derivação ventrículo-atrial. As observações estão divididas em três grupos, com base na intensidade da resposta imunitária verificada na amostra de LCR colhida depois da derivação ventricular. O primeiro grupo reúne os três casos em que houve aumento do título indicador da intensidade da reação imunitária; no segundo grupo estão os resultados dos exames de LCR de dois pacientes nos quais os títulos permaneceram estacionários; no terceiro grupo, constituído de 6 pacientes, estão os casos em que houve diminuição do título.

Proteínas				RFCC		Tempo
Antes		Após		Antes	Após	
41	SO	190	L	14	60	6 a
58	SO	480	L	7	57	3 a
37	L	540	L	6	51	3 a
25	SO	170	L	27	36	15 m
62	SO	290	L	19	22	2 m
130	SO	210	L	103	20	14 a
32	V	85	L	11	4	7 m
68	SO	480	L	39	11	7 a
134	L	250	L	67	39	14 m
43	SO	85	L	60	4	4 m
47	L	102	L	21	5	20 d

Tabela 1 — Taxa das proteínas totais e título da reação de fixação de complemento para cisticerco nas amostras de LCR retiradas antes e após a cirurgia para a derivação ventrículo-atrial. Legenda: Proteínas: taxa de proteínas totais em mg/100 ml; RFCC: título da reação de fixação de complemento para cisticerco; Tempo: tempo decorrido depois da derivação; SO: cisternal; L: lombar; V: ventricular; a: anos; m: meses; d: dias.

A reação de fixação de complemento para cisticerco no soro sanguíneo somente foi positiva em três pacientes, com títulos compreendidos entre 3 e 9, portanto muito inferiores àqueles verificados no LCR; nos demais 5 pacientes o resultado foi negativo, embora positivo no LCR.

A observação da paciente O. C., 41 anos de idade, constitui um exemplo expressivo dos resultados benéficos da drenagem do LCR pela derivação ventrículo-atrial. Esta paciente apresentava crises transitórias de hipertensão endocraniana, controladas com doses adequadas de corticoesteróides. Várias tomografias computadorizadas do crânio indicavam um aumento lento mas progressivo dos ventrículos cerebrais, bem como pequenos nódulos calcificados no parênquima cerebral e imagem sugestiva de cisticercose racemosa dentro do quarto ventrículo. Os diversos exames de amostras de LCR, retiradas com intervalos regulares de 30 ou 60 dias antes da intervenção cirúrgica, apresentavam resultados semelhantes, tendo o último exame da amostra de LCR cisternal revelado pleocitose de 100 células por mm³, 43 mg/ml de proteínas totais e reação de fixação de complemento para cisticercose positiva com título 60. A reação de fixação de complemento para cisticercose no sangue foi também positiva, porém com título 3. Devido a uma descompensação rápida, com agravamento da hipertensão endocraniana, a paciente foi submetida em caráter de urgência à intervenção cirúrgica para a instalação da derivação ventrículo-atrial do LCR. Logo após esta operação, houve melhoria acentuada das condições neurológicas, tornando-se desnecessária a medicação pelos corticoesteróides. Quatro meses depois da intervenção cirúrgica, o exame do LCR lombar mostrou citologia normal, diminuição do título da reação de fixação de complemento para cisticercose e taxa de proteínas totais de 84 mg/100 ml. Nesta ocasião, a repetição do exame pela tomografia computadorizada revelava diminuição acentuada da amplitude do sistema ventricular.

COMENTARIOS

Um aumento acentuado da taxa das proteínas totais do LCR foi observado em 8 dos 11 casos após a cirurgia de derivação ventrículo-atrial e, em três casos, a taxa das proteínas totais manteve-se praticamente inalterada. A maior concentração verificada foi 540 mg/ml e ela foi observada já quando o paciente estava livre de suas perturbações neurológicas, com a válvula funcionando normalmente, o que indicava que esta elevação grande da taxa das proteínas totais não era devida ao sofrimento do sistema nervoso central. Esta concentração muito aumentada das proteínas totais ocorreu também independentemente da reação celular no LCR uma vez que, na maioria dos casos, a pleocitose foi bem menor na amostra de LCR posterior à cirurgia e exclusivamente de tipo linfo-monocitóide. A taxa das proteínas totais apresentou-se elevada logo após dois meses da cirurgia e assim se manteve depois de 3 ou 6 anos. Em dois dos três pacientes em que a amostra de LCR foi colhida por punções simultâneas cisternal e lombar, as taxas das proteínas totais estavam elevadas nos dois níveis. Diante destes fatos, pode-se admitir que houve relação entre a derivação cirúrgica do LCR ventricular e o aumento da taxa das proteínas totais no LCR subaracnóideo. Em condições normais, o LCR movimenta-se lentamente dos ventrículos para os espaços subaracnóideos, onde ele é reabsorvido pelas vilosidades da aracnóide. O desvio do LCR através da válvula deve ter determinado diminuição de sua movimentação no espaço subaracnóideo, porque a derivação ventrículo-atrial conduziu parte do LCR ventricular na direção do caminho mais livre, no sentido da corrente sanguínea.

A menor movimentação do LCR no espaço subaracnóideo provocou uma estagnação relativa de que resultou maior concentração das proteínas totais.

Em trabalho anterior¹, baseado no estudo comparativo do LCR cisternal e lombar de pacientes com neurocisticercose em atividade, com permeabilidade normal ou com bloqueio do espaço subaracnóideo espinhal, foi apresentada evidência de que o gradiente de concentração das proteínas ao longo do neuro-eixo tem sua origem na saída seletiva de água. Pode-se assim considerar que o aumento da taxa das proteínas após o desvio do LCR está relacionado com a estagnação produzida no espaço subaracnóideo e conseqüente saída seletiva de água. A concentração das proteínas deve processar-se em todo o espaço subaracnóideo e não somente no fundo de saco lombar, conforme foi observado em dois pacientes, nos quais foi verificado aumento concomitante e proporcionado nas cisternas cerebelo-medular e lombar. A estagnação do LCR é uma condição oposta à da síndrome de hiperliquorrose e movimentação rápida do LCR, na qual a concentração das proteínas totais está diminuída na região lombar, aproximando-se daquela do LCR ventricular, inclusive com a peculiaridade da maior proporção da fração da pré-albumina^{5,6,7}.

O comportamento do título da reação de fixação de complemento para cisticercos foi diferente neste grupo de pacientes, comparativamente aos dois grupos de pacientes que constituiu o material do trabalho anterior. Em 8 pacientes o título da reação de fixação de complemento para cisticercos permaneceu praticamente inalterado ou então diminuiu consideravelmente. Em apenas três pacientes houve elevação concomitante do título da reação e da taxa das proteínas totais. Este fato mostrava um contraste em relação com o que foi observado nos pacientes do trabalho anterior, nos quais ocorreu um aumento concomitante da taxa das proteínas e do título da reação de fixação de complemento para cisticercos na maioria dos casos. A explicação para esta diversidade de comportamento deve ser procurada em outros fatores que poderiam ter influído na diminuição da resposta imunitária. A normalização da pressão endocraniana, a melhoria acentuada do edema encefálico e da circulação venosa e arterial, a facilitação da movimentação do LCR pelas cisternas da base, a eliminação de antígeno e anticorpo relativos aos cisticercos pelo caminho da válvula, para fora do sistema nervoso central, são benefícios proporcionados ao encéfalo pela derivação ventrículo-atrial, que poderiam concorrer para uma atenuação da irritação do tecido nervoso pelo processo mórbido.

A observação clínica da paciente O. C., apresentada na parte final do capítulo 'Resultados', presta-se de modo bastante convincente para a formulação desta interpretação. Os efeitos clínicos benéficos da drenagem ventricular coincidiram com a melhoria nítida observada na tomografia e com o acentuado abrandamento das modificações do LCR. No LCR desapareceu a pleocitose e o título da reação de fixação de complemento para cisticercos diminuiu de 60 para 4, somente persistindo como alteração isolada a taxa aumentada das proteínas totais.

Apreciando globalmente as informações proporcionadas por esta pesquisa, verifica-se que a derivação do LCR através da interposição de válvula deter-

minou na maioria dos casos um aumento da taxa das proteínas totais, provavelmente relacionado com a menor movimentação do LCR no espaço subaracnóideo. A diminuição do título da reação de fixação de complemento para cisticercos observada na maioria dos pacientes sugeria menor reação imunitária do sistema nervoso central ao parasito, por motivo da grande melhoria das condições do encéfalo, após o alívio da hipertensão endocraniana. A atenuação das alterações citológicas merece a mesma interpretação. A pesquisa da literatura especializada não revelou a existência de trabalho publicado referente a este aspecto peculiar do LCR em pacientes submetidos à derivação ventrículo-arterial ou peritoneal, seja em neurocisticercose, seja em outros processos mórbidos que evoluem para o bloqueio da movimentação do LCR, excluindo-se os tumores.

CONCLUSÕES

1 — Em pacientes com neurocisticercose em atividade, que apresentaram no decurso da doença hipertensão endocraniana que exigiu a derivação ventrículo-atrial para permitir a sobrevivência, o estudo comparativo de amostras de LCR subaracnóideo, retiradas antes e após a drenagem ventricular contínua, evidenciou em geral o aumento da concentração das proteínas totais na amostra colhida após a cirurgia, devido à menor movimentação do LCR no espaço subaracnóideo.

2 — A atenuação das respostas imunitária e inflamatória depois da cirurgia de derivação ventrículo-atrial, observada na maioria dos casos, conforme indicada no LCR pela diminuição do título da reação de fixação de complemento para cisticercos e pelo abrandamento das alterações ou normalização da citologia, resultou da melhoria das condições pós-operatórias do encéfalo.

RESUMO

Em trabalho anterior, baseado no estudo comparativo do LCR cisternal e lombar de pacientes com neurocisticercose em atividade, com permeabilidade normal ou com bloqueio do espaço subaracnóideo espinal, foi apresentada evidência de que o gradiente de concentração das proteínas ao longo do neuroeixo tem sua origem na saída seletiva de água. Em prosseguimento a esse estudo foi feito este segundo trabalho apoiado nas observações de 11 pacientes com neurocisticercose, que apresentaram no decurso de sua doença hipertensão endocraniana grave que exigiu a derivação ventrículo-atrial do LCR para permitir a sobrevivência. Após a intervenção cirúrgica, foi observada uma melhoria surpreendente do quadro clínico. O exame do LCR lombar revelou aumento da taxa das proteínas totais na maioria dos pacientes, verificando-se valores muito elevados, quando comparados estes resultados com aqueles existentes antes da derivação ventrículo-atrial. Entretanto, neste segundo exame foi observada atenuação da reação inflamatória, revelada pela melhoria da modificação citológica. Este acréscimo da concentração das proteínas totais resultou muito provavelmente da menor movimentação do LCR no espaço suba-

racnóideo, como consequência do desvio para o sangue de grande parte do LCR produzido. A diminuição da intensidade da resposta imunitária e da reação inflamatória do sistema nervoso central, avaliada pelo exame de LCR feito depois da cirurgia, indica que a drenagem ventricular e a conseqüente normalização da pressão endocraniana permitiram uma melhoria evidente das condições encefálicas. Uma pesquisa bibliográfica especializada não revelou ter sido assinalada esta ocorrência de um acentuado aumento da taxa das proteínas totais no LCR subaracnóideo após a derivação ventrículo-atrial ou peritoneal, quer em pacientes com neurocisticercose, quer em pacientes com outros processos não tumorais que evoluem para o bloqueio do quarto ventrículo ou cisternas da base.

SUMMARY

Cerebrospinal fluid protein concentration gradient: 2. Effect of the ventriculoatrial shunt.

On a previous paper, based upon the data obtained from comparative studies of cerebrospinal fluid samples of two groups of patients with neurocysticercosis in activity, one with patency, the other one with blockage of the spinal subarachnoid space, evidence was presented that the concentration gradient of proteins along the neuraxis was the consequence of the escape of water from cerebrospinal fluid. The second paper is a continuance of that one. The material for this survey consisted of the clinical records of 11 patients with neurocysticercosis who during the course of the disease presented severe intracranial hypertension which required ventriculoatrial shunt as an emergency operation in order to allow survival. After surgery, it was observed a marked improvement in the clinical picture. Later, it was noticed a large increase in the protein content of the spinal fluid of the majority of the patients, as compared with the results verified prior to surgery. However, in these spinal fluid samples the increase in protein content was observed without a simultaneous rise in cell count, suggesting an improvement in the inflammatory condition. It seems very likely that this large elevation of the protein content in the subarachnoid fluid is the consequence of a reduction in the spinal fluid flow rate due to the ventricle-venous shunt. The decrease in the intensity of the central nervous system immune response and inflammatory reaction, estimated on the basis of the spinal fluid changes after surgery, indicates a restored normal state of cerebrospinal fluid pressure due to the beneficial effect of the ventriculoatrial shunt. In search of the world literature we have been unable to find previous description of this marked increase in the protein content of the spinal fluid after ventriculoatrial or peritoneal shunts, either in patients with neurocysticercosis or in patients with other disease processes of no tumoral origin that later developed blockage of the fourth ventricle and basal cisterns.

REFERENCIAS

1. BRAGA, F. M.; REIS-FILHO, J. B. & CAMARGO-LIMA, J. G. — Gradiente ventriculo-lombar de concentração das proteínas totais do líquido cefalorraquiano. 1 — Mecanismo de origem. *Arq. Neuro-Psiquiat.* (S. Paulo) 41:254, 1983.
2. DENIS, W. & AYER, J. B. — Method of quantitative determination of protein in cerebrospinal fluid. *Arch. int. Med.* 26:436, 1920.
3. FELGENHAUER, K.; SCHLIEP, G. & RAPIC, N. — Evaluation of the blood-CSF barrier by protein gradients and the humoral immune response within the central nervous system. *J. neurol. Sci.* 30:113, 1976.
4. GABBAI, A. A. — Contribuição ao estudo da reação de fixação de complemento para cisticercose no soro sanguíneo. Tese. Escola Paulista de Medicina, 1980.
5. HABECK, D. — Zur Verminderung des Gesamteiweißgehaltes im Liquor cerebrospinalis (unter besonderer Berücksichtigung der elektrophoretischen Vorfraktion). *Arch. Psychiat. Z. ges. Neurologie* 202:354, 1961.
6. HOHMANN, H. — Die Eiweißverminderung im Liquor. *Nervenarzt* 25:55, 1954.
7. OLISCHER, R. M. — Zur diagnostischen Bewertung quantitativer und qualitativer Eiweißveränderungen im Liquor cerebrospinalis. *Psychiat. Neurol. Mediz. Psychol.* 29:449, 1977.
8. REIS, J. B. — Determinação da taxa das proteínas totais, albumina e globulinas do líquido cefalo-raquidiano com o nefelômetro de Pulfrich. *Arq. Assist. Psicopatas (São Paulo)* 3:5, 1938.
9. REIS, J. B. & BEI, A. — A reação de fixação de complemento para o diagnóstico da sífilis e da cisticercose no líquido cefalorraquiano pela técnica de Wadsworth, Maltaner e Maltaner. *Rev. paul. Med.* 53:439, 1958.
10. REIS, J. B.; BEI, A.; REIS-FILHO, J. B. & NASSER, J. — Líquido cefalorraquiano na cisticercose encefálica. *Arq. Neuro-Psiquiat.* (São Paulo) 37:113, 1979.
11. REIS, J. B.; BEI, A. & REIS-FILHO, J. B. — Líquido Cefalorraquiano. Sarvier, São Paulo, 1980.

Escola Paulista de Medicina, Departamento de Neurologia e Neurocirurgia, Disciplina de Neurologia — Rua Botucatu, 740 — 04023 São Paulo, SP — Brasil.