

ESTUDO COMPARATIVO DOS PERFIS ELETROFORÉTICOS DAS PROTEÍNAS DOS LÍQUIDOS DE CISTOS DE ASTROCITOMAS E DE GLIOBLASTOMAS MULTIFORMES

A. SPINA-FRANÇA *
ROLANDO A. TENUTO *
A. GAMA DA ROCHA **

O perfil eletroforético das proteínas de líquido de cistos de tumores intracranianos (LCT) nem sempre coincide com aquele das proteínas do sôro sangüíneo¹ (sôro) dos respectivos pacientes, embora a maior parte das proteínas de tais líquidos císticos pareça provir do sangue por transudação ao nível das paredes dos vasos que irrigam o tumor. Esta transudação obedeceria aos mesmos mecanismos observados em outros órgãos e tecidos, mas a ausência de rede linfática no parênquima nervoso — própria às estruturas de origem ectoblástica — dificultaria a reabsorção do líquido intersticial acumulado ao nível do tumor, facilitando, portanto, a formação de coleções císticas. Gardner e col.² desenvolveram essas idéias mediante o estudo comparativo do proteinograma do LCT, do líquido cefalorraqueano e do sôro de uma série de pacientes.

Êsses autores explicaram as diferenças na composição protéica do LCT pelo balanço entre vários fatores que interferem na transudação e/ou na reabsorção ao nível do tumor. Entre êles salientam os dependentes da linhagem embrionária do tecido que deu origem à neoplasia e da maior ou menor participação na estrutura desta última de elementos de linhagem mesodérmica oriundos dos capilares de neoformação. Êsses dados são utilizados também para a classificação histopatológica do tumor e para a avaliação do seu grau de malignidade³, o que explica, em parte, a concordância entre o diagnóstico histopatológico e aquele sugerido pela composição química do LCT^{4, 6}.

Considerando as diversas hipóteses aventadas por essas pesquisas, foram analisadas, neste estudo, as diferenças entre os perfis protéicos do LCT de dois grupos de tumores da mesma linhagem embrionária, mas com grau de malignidade diferente (astrocitomas e glioblastomas multiformes), tomando como termo de comparação os perfis protéicos de coleções císticas em relação às quais o fator neoplásico estivesse presente (craniofaringeomas) ou não (coleções subdurais de origem inflamatória).

Trabalho da Clínica Neurológica da Fac. Med. da Univ. São Paulo (Prof. A. Tolosa): * Docente Livre; ** Médico estagiário.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram estudados os perfis protéicos do LCT de 13 astrocitomas (casos 1 a 13) e de 10 glioblastomas multiformes (casos 14 a 23) em comparação àqueles de 7 craniofaringeomas (casos 24 a 30) e de 12 líquidos de coleções subdurais de origem inflamatória (casos 31 a 42). O diagnóstico do tipo do tumor foi baseado em exame histopatológico.

Os perfis protéicos foram estudados mediante eletroforese em papel, segundo técnica anteriormente descrita⁵; o elevado teor protéico total das amostras tornou desnecessária sua concentração prévia.

Atendendo à finalidade do estudo, a participação da albumina no perfil protéico do LCT foi considerada igual à unidade, em função do que, em cada caso, foram calculados os índices correspondentes à participação das diversas globulinas no perfil. Para isto a percentagem correspondente a cada globulina foi dividida pela da albumina no mesmo caso. Os valores assim obtidos foram grupados segundo as 4 séries de casos, sendo calculadas a média e o desvio padrão respectivos. A comparação das estimativas obtidas foi feita por meio do teste *t*, sendo referidos os resultados significativos (probabilidades entre 5 e 1%) e altamente significativos (probabilidade inferior a 1%).

RESULTADOS

Na tabela 1 são apresentados valores de percentagem de cada fração no perfil protéico dos líquidos estudados. Na tabela 2 estão reunidas as estimativas que representam os índices de participação de cada globulina no perfil desses líquidos segundo as séries de casos estudados.

Em relação às estimativas obtidas para as globulinas dos líquidos de coleções subdurais as diferenças observadas mostraram-se: significativas quanto à menor participação das globulinas alfa-1 e alfa-2 nos astrocitomas e quanto à maior participação da globulina alfa-2 nos glioblastomas ($t = -2,78, -2,40$ e $2,75$, respectivamente); altamente significativas para a maior participação da globulina gama nos glioblastomas e nos craniofaringeomas ($t = 3,13$ e $3,03$, respectivamente). Em relação às estimativas da série de craniofaringeomas foram significativas as diferenças quanto à menor participação das globulinas alfa-2 e gama nos astrocitomas ($t = -2,43$ e $-2,11$, respectivamente). A comparação das estimativas referentes aos astrocitomas e aos glioblastomas multiformes mostraram diferenças altamente significativas quanto à maior participação das globulinas alfa-1 e alfa-2 nos glioblastomas ($t = 3,12$ e $5,00$, respectivamente).

COMENTARIOS

A percentagem de albumina no perfil protéico de um LCT é frequentemente maior que a do soro do mesmo paciente; isto não impede que a sua participação no perfil protéico do LCT seja representada pela unidade, pois essa fração provém do sangue por transudação. A participação de cada uma das globulinas no perfil protéico do LCT depende desse mesmo fator, mas não se pode excluir, pelo menos em parte, o papel desempenhado por fatores ligados a aspectos metabólicos das células neoplásicas circunvizinhas². A influência destes últimos fatores não pode ser aventada em relação às proteínas das coleções subdurais de origem inflamatória, motivo pelo qual as estimativas da participação das globulinas nesses líquidos serviram de termo de comparação para aquelas dos LCT. Na interpretação dos resultados obtidos foi dado valor apenas às diferenças altamente significativas, considerando o número relativamente pequeno de casos em cada série e a natureza dos números submetidos a análise.

Caso	Frações protéicas (%)				
	Albumina	Globulinas			
		α_1	α_2	β	γ
1	55,0	3,5	7,5	12,5	21,5
2	68,0	2,6	2,7	12,2	14,5
3	65,0	2,7	6,3	16,0	10,0
4	65,5	2,0	4,0	12,0	16,5
5	65,5	4,0	4,5	10,5	15,5
6	65,0	2,0	3,6	13,0	16,4
7	56,0	5,7	6,2	11,3	20,8
8	60,0	4,5	5,0	13,5	17,0
9	68,0	2,6	6,0	10,4	13,0
10	62,4	4,1	7,1	10,2	16,2
11	49,2	6,5	8,6	15,2	20,5
12	71,0	4,0	3,5	10,0	11,5
13	44,5	6,2	7,0	16,7	25,6
14	56,2	4,3	7,5	11,3	20,7
15	58,0	7,0	7,5	10,0	17,5
16	40,0	6,5	15,5	13,0	25,0
17	56,0	7,8	6,0	11,2	19,0
18	43,0	8,7	7,2	10,0	31,0
19	56,5	5,0	10,5	11,5	16,5
20	61,4	4,9	6,8	13,1	13,8
21	53,0	4,0	14,5	11,0	17,5
22	46,9	7,6	6,3	12,2	27,0
23	55,0	5,1	6,5	12,0	21,0
24	46,0	4,3	9,2	10,5	30,0
25	45,0	3,0	7,3	19,0	25,7
26	51,6	3,6	7,3	16,3	21,2
27	58,2	2,8	7,4	8,6	23,0
28	53,0	2,0	3,0	12,5	29,5
29	44,9	6,7	14,0	16,8	17,6
30	62,0	9,0	13,0	8,0	8,0
31	73,0	2,4	4,0	11,0	8,7
32	52,0	5,5	9,0	17,5	16,0
33	63,0	5,0	7,0	17,0	8,0
34	46,4	5,7	10,3	21,0	16,6
35	48,0	6,0	8,5	15,5	22,0
36	51,0	9,0	11,0	12,0	17,0
37	61,5	10,5	7,5	12,5	8,0
38	61,0	10,0	7,5	16,0	5,5
39	61,5	12,5	7,5	11,5	7,0
40	62,9	4,3	4,6	16,2	9,4
41	59,0	4,5	7,0	11,0	18,0
42	67,0	5,5	4,7	12,0	10,4

Tabela 1 — Percentagens das frações protéicas nos líquidos de cistos em astrocitomas (casos 1 a 13), glioblastomas (casos 14 a 23) e craniofaringeomas (casos 24 a 30), e de coleções subdurais (casos 31 a 42).

<i>Material</i>	<i>Globulinas</i>			
	α_1	α_2	β	γ
Astrocitomas	\bar{x} 0,067 s.d. 0,036	0,095 0,042	0,212 0,067	0,289 0,119
Glioblastomas	\bar{x} 0,120 s.d. 0,043	0,175 0,037	0,223 0,042	0,416 0,165
Craniofaringeomas	\bar{x} 0,087 s.d. 0,044	0,185 0,092	0,285 0,111	0,443 0,172
Coleções subdurais	\bar{x} 0,117 s.d. 0,052	0,131 0,033	0,251 0,085	0,219 0,124

Tabela 2 — Média (\bar{x}) e desvio padrão (s.d.) dos índices de participação de cada globulina no perfil protéico dos líquidos de cistos em astrocitomas (13 casos), glioblastomas (10 casos) e craniofaringeomas (7 casos), e de coleções subdurais (12 casos).

A maior participação da globulina gama no LCT de glioblastomas tanto poderia depender de transtornos dos fenômenos de transudação e/ou reabsorção, como estar na dependência de aspectos metabólicos peculiares às suas células neoplásicas. No entanto, contrapõe-se a esta última hipótese, o fato de ter sido encontrada possibilidade também elevada para a participação dessa globulina no LCT de craniofaringeomas, tumores cujo grau de malignidade é pequeno, quando comparado aos dos glioblastomas. Por outro lado, não se pode excluir a influência dos fatores ligados aos fenômenos de transudação e reabsorção que, nos glioblastomas e nos craniofaringeomas, são aproximadamente semelhantes. Assim, no glioblastoma, novos capilares se formam a partir de brotos do endotélio vascular; a partir da adventícia desses vasos há proliferação de tecido conjuntivo que pode substituir áreas necróticas do tumor. Assim sendo, as relações entre o tumor e sua cavidade cística não são uniformes, não se podendo negar que existam áreas em que o contato entre o líquido do cisto e o tecido conjuntivo seja maior. Dessa forma as trocas entre o sangue e o LCT se fariam de modo tal que o perfil protéico deste último poderia aproximar-se do de LCT de craniofaringeomas, nos quais a parede do cisto é também constituída por tecido conjuntivo e pelas células epiteliais características ³.

Nos astrocitomas a participação da globulina alfa-1 e da alfa-2 foi menor que a encontrada para as coleções subdurais e para os glioblastomas. Em relação a estes últimos as diferenças mostraram-se altamente significativas. Essas semelhanças poderiam decorrer da maior intensidade dos fenômenos metabólicos das células neoplásicas do glioblastoma ², especialmente no que se refere à globulina alfa-2 (ocorrência de alfa-2 macroglobulinas), porém elas podem ser melhor explicadas pelo tipo de relação existente entre

o LCT e a cápsula que o circunscreve³. Ao contrário do que ocorre nos glioblastomas, nos astrocitomas as paredes dos cistos dificultam as trocas entre o sangue e o LCT, prejudicando a passagem de proteínas de peso molecular elevado, porque sua estrutura é uniforme, sendo representada quase que somente pelos elementos celulares de origem ctoblástica que caracterizam o tumor. Além disso, nos astrocitomas a rede vascular é pobre e freqüentemente ocorre espessamento das paredes dos vasos por proliferação endotelial, fatores que também dificultam as trocas entre o sangue e o LCT.

RESUMO

Foram analisados os perfis eletroforéticos das proteínas dos líquidos contidos em cistos de astrocitoma (13 casos) e de glioblastoma multiforme (10 casos), sendo os resultados comparados àqueles obtidos nos líquidos de cistos de craniofariogeoma (7 casos) e de coleções subdurais de origem inflamatória (12 casos). Considerando a participação da albumina no perfil protéico equivalente à unidade, foi calculada a participação de cada globulina segundo os grupos de casos.

Em relação aos dados obtidos para as coleções subdurais, foi verificado que nos LCT de glioblastomas multiformes era maior a participação da globulina gama, comparável à encontrada no LCT de craniofaringeomas e que, nos LCT de astrocitomas, era menor a participação das globulinas alfa-1 e alfa-2. Esta última verificação se mostrou altamente significativa quando comparada à participação dessas globulinas no LCT de astrocitomas e de glioblastomas.

Os dados obtidos foram discutidos, permitindo atribuir as diferenças encontradas especialmente a fatores locais, relacionados à diferente constituição das paredes dos cistos nos astrocitomas e nos glioblastomas multiformes.

SUMMARY

Comparative study of protein fractions from cyst fluids of astrocytoma and glioblastoma multiforme

The differences in the protein composition of cyst fluids from tumors of the central nervous system have been explained by the conditions in which the exchanges between the blood and the cyst fluid occur as well by metabolic aspects related to the malignancy of the tumor cells. In order to explore the influence of these factors the protein fractions from cyst fluids of astrocytoma (13 cases) and from glioblastoma multiforme (10 cases) were studied and the results were compared to those obtained for the protein fractions of two other series of cases: the first was represented by the results obtained for protein fractions of cyst fluids from craneopharyngeoma (7 cases) and, the second, by those concerning to the fluids from inflammatory subdural collections (12 cases).

The protein fractions were studied by paper electrophoresis and the results are presented in table 1. The participation of each globulin fraction was calculated and the unit for comparison was the percent value of the albumin fraction for each given case and the mean values and their standard deviations are presented in table 2.

The data were discussed and it was possible to show that the differences found are more able to be explained on the basis of the conditions in which the protein exchanges between blood and cyst fluid occur possibly related to the structural characteristics of the wall of the cysts.

REFERÊNCIAS

1. CUMINGS, J. N. — The examination of the cerebrospinal fluid and cerebral cyst fluid by paper strip electrophoresis. *J. Neurol., Neurosurg. a. Psychiat.* 16: 152-157, 1953.
2. GARDNER, W. J.; COLLIS Jr., J. S. & LEWIS, L. A. — Cystic brain tumors and the blood brain barrier. *Arch. Neurol. (Chicago)* 8:291-295, 1963.
3. KERNOHAN, J. W. & SAYRE, G. P. — Tumors of the central nervous system. Armed Forces Institute of Pathology, Washington, 1952.
4. SPINA-FRANÇA, A. — Eletroforese em papel das proteínas de líquidos císticos de tumores do sistema nervoso central. *Arq. Neuro-Psiquiat. (São Paulo)* 16:193-200, 1958.
5. SPINA-FRANÇA, A. — Eletroforese das proteínas do líquido cefalorraqueano: técnica. *Arq. Neuro-Psiquiat. (São Paulo)* 16:236-242, 1958.
6. SZLIWOWSKI, H. B. & CUMINGS, J. N. — The diagnostic value of chemical examination of cerebral cyst fluids. *Brain* 84:204-211, 1961.

Clínica Neurológica — Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo — Caixa Postal 3461 — São Paulo, SP — Brasil.