

## SINALIZAÇÃO DO LÍQUIDO CEFALORRAQUEANO EM DOENÇAS INFLAMATÓRIAS CRÔNICAS DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL

*J. A. LIVRAMENTO \**

*L. R. MACHADO \**

*A. SPINA-FRANÇA \*\**

Células e proteínas do contingente aquoso do sistema nervoso central (SNC) interatuam entre si e, do ponto de vista cibernético, essa interatuação é de tipo dual<sup>9</sup>. Assim sendo, um determinado fenômeno que ocorra nesse contingente aquoso, ou então que nele se reflita, pode ser sinalizado pelo dual citoproteico. A sinalização decorre segundo modelos e estes obedecem a determinados parâmetros. Embora, em sua essência, tais parâmetros obedeam aos mesmos princípios gerais de imunologia celular e humoral válidos para todos os compartimentos do organismo humano, eles apresentam peculiaridades. Essas peculiaridades, no que tange ao sistema nervoso, representam um dos aspectos principais do conceito da neuroimunologia. Por outro lado, essas peculiaridades são em grande parte resultado da atuação dinâmica da barreira hêmato-encefálica (BHE) — tal como ocorre quanto às peculiaridades imunológicas próprias observadas em outros órgãos ou sistemas também protegidos por barreiras<sup>13,14</sup>. O compartimento aquoso do SNC abrange o líquido extracelular cerebral (LEC). Deste faz parte o líquido cefalorraqueano (LCR). No homem, o estudo do LCR representa o meio mais prático para estudar o LEC e, portanto, sinalizações que nele ocorram<sup>7,10</sup>.

Do ponto de vista de processos inflamatórios do SNC, a sinalização permite considerar diversos tipos de modelos neuroimunológicos. Estes podem ser considerados segundo três grandes grupos: o agudo, o crônico e o intermediário. Cada um deles pode apresentar subtipos. É o caso do modelo crônico: ele apresenta pelo menos dois subtipos, o modelo crônico de comportamento contínuo e aquele de comportamento repetitivo. São modelos agudos aqueles tipo bactéria e tipo vírus. No primeiro, o dano funcional da BHE é intenso e permite que a resposta imunológica geral suplante a resposta imunológica local. Esta última perde sua expressão. No modelo agudo tipo vírus não ocorre o mesmo, pois o dano da BHE é pequeno. O dano da BHE nos modelos intermediários varia em intensidade conforme a patologia considerada. Já nos modelos crônicos, o comprometimento funcional da BHE é mínimo e isto permite estudar mais adequadamente os fenômenos neuroimunológicos e, portanto,

Trabalho do Centro de Investigações em Neurologia (CIN) da Clínica Neurológica da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; \* Médico-Assistente; \*\* Professor Titular. Parte desta pesquisa foi conduzida mediante recursos do convênio FINEP/CIN 4383070700.

características do comportamento do dual citoproteico frente à doença que acomete o SNC. Do ponto de vista da patologia, isto é verdade tanto para aquelas doenças que apresentam caráter progressivo (modelos crônicos contínuos), como a neurosífilis (NE) e a panencefalite esclerosante subaguda (PEES), e quanto para aquelas que evoluem em surtos (modelos crônicos repetitivos), como a neurocisticercose (NC) e a esclerose múltipla (EM)<sup>15</sup>.

Tomando como controle da normalidade as características do dual citoproteico do LCR em pacientes com cefaléia crônica vascular, o objetivo deste trabalho é avaliar características de comportamento do dual em dois modelos de tipo intermediário (criptococose do SNC e esquistossomose do SNC) e em 4 crônicos: dois de tipo contínuo (NS e PEES) e dois de tipo repetitivo (NC e EM).

#### MATERIAL E MÉTODOS

Foram estudadas 118 amostras de LCR de pacientes com moléstias inflamatórias subagudas e crônicas do SNC, divididos em três grupos de modelos de acordo com o diagnóstico por eles apresentados visando o estudo do dual citoproteico do exame do LCR. O diagnóstico foi estabelecido em cada caso por: 1 — reconhecimento do agente etiológico no grupo de neurocriptococose 8; 2 — reconhecimento de anticorpos específicos nos casos de neuroesquistossomose, NS e NC 2,5,15; 3 — consideração de dados clínicos e laboratoriais nos casos de PEES e EM 1,11. Como grupo controle para a normalidade foi utilizado aquele estabelecido pela mesma metodologia e no mesmo laboratório, constituído de 50 pessoas com cefaléia crônica, apresentando exame físico geral, especial e neurológico normais, bem como eletrencefalograma, exame do LCR e proteinograma do soro dentro dos limites da normalidade 3,4,6.

Para cada grupo foram estudados no LCR o comportamento dos seguintes dados: 1 — quanto à citologia: número de células por mm<sup>3</sup>; perfil citomorfológico (%); populações linfocitárias (B e T) e subpopulações de T (T-ativa, T-sensibilizada; T-ávida de T total; T-ávida de T-ativa; 2 — quanto a proteínas totais: concentração proteica total (mg/dl) e frações proteicas (eletroforese), em relação às quais foram considerados os aumentos de globulinas gama e as relações gama/albumina e beta/albumina. O número de casos estudados foi: grupo controle, 50; modelos intermediários: neurocriptococose, 20 e neuroesquistossomose, 18; modelos crônicos tipo contínuo: NS 20 e PEES 20; modelos crônicos tipo repetitivo: NC 20 e EM 20. Os métodos utilizados nos exames das amostras de LCR foram efetuados segundo as técnicas adotadas no Centro de Investigações em Neurologia da FMUSP 4,6,12.

Para avaliação da amplitude das alterações do dual citoproteico foi considerado haver pleocitose quando o número de leucócitos foi maior que 4 por mm<sup>3</sup>; discreta, quando esse número situava-se entre 40 e 50; moderada, quando entre 50 e 200; nítida, quando entre 200 e 1000; intensa, quando maior que 1000. A hiperproteinorraquia foi considerada: discreta, quando não ultrapassava 50mg/dl; moderada, quando entre 50 e 200; nítida, quando entre 200 e 1000; intensa, quando superior a 1000. O aumento de globulinas gama foi considerado: discreto, quando entre 14 e 20%; moderado, quando entre 20 e 35%; nítido, quando entre 35 e 50%; intenso quando maior que 50%.

#### RESULTADOS

Os resultados dos componentes do dual citoproteico das amostras de LCR estudadas nos diversos grupos considerados, encontram-se nas tabelas 1 a 7.

## COMENTARIOS

A análise dos resultados obtidos permite considerar as diferenças observadas quanto ao comportamento do dual citoproteico nos diversos modelos estudados.

Quanto à citologia foi observado o comportamento que se segue. 1 — Hiper-citose discreta ou moderada ocorreu em todos os grupos de casos, exceto no grupo de PEES; valores mais elevados ocorreram nos casos de neurocriptococose mais frequentemente, como era de esperar (Tabela 1). 2 — No perfil citomorfológico, polinucleares neutrófilos foram observados com mais frequência nesse mesmo grupo, também como era de esperar, dado o comprometimento

Células/mm <sup>3</sup>	Número de casos				
	N	D	M	I	
Controle	50	0	0	0	
Cripto	20	11	6	1	
Esquisto	18	12	2	0	
Cist	20	16	4	0	
Sífilis	20	12	4	0	
PEES	20	0	0	0	
EM	20	12	0	0	

Tabela 1 — Citologia global nos grupos estudados (controle; cripto, neurocriptococose; esquisto, neuroesquistossomose; cist, neurocisticercose; sífilis, neurosífilis; PEES, panencefalite esclerosante subaguda; EM, esclerose múltipla); N, normal; D, pleocitose discreta; M, pleocitose moderada; I, pleocitose intensa.

da BHE; embora eles fossem encontrados na maioria dos demais grupos, nestes eles ocorriam em menor percentual; células eosinófilas foram mais frequentemente observadas nos casos de neuroesquistossomose e de NC, sendo mais comuns e ocorrendo em proporção maior na NC dado o caráter repetitivo da estimulação do sistema neuroimunológico pelos heteroantígenos do parasita. A favor deste aspecto encontra-se também o fato de células basófilas terem ocorrido com maior frequência neste grupo de casos de NC. A diferenciação de reticulomonócitos a macrófagos foi comum a todos os grupos: já a diferenciação de linfócitos e plasmócitos foi menos comum nos casos de neurocriptococose (Tabela 2). Este fato é corroborado pelo estudo das subpopulações de linfócitos T. 3 — Modificações próprias ao desempenho dessas células foram, de fato, menos frequentes nos casos de neurocriptococose e de neuroesquistossomose que nos demais grupos. Como ambos são formas diversas de modelos intermediários, o fato é facilmente compreensível do ponto de vista neuroimunológico. Por outro lado, em relação à avides dos linfócitos T, ela foi mais frequente nos modelos crônicos de tipo repetitivo, sendo mais intensa na EM que na NC, da mesma forma que a diminuição dos linfócitos T-ativos e o aumento dos linfócitos T-sensibilizados (Tabela 3).

Citomorfologia	Número							
	de casos	L	RM	PL	MF	N	E	B
Controle	50	50	50	0	0	0	0	0
Cripto	20	20	20	7	19	19	4	0
Esquisto	18	18	18	14	17	3	14	0
Cist	20	20	20	20	20	10	20	5
Sífilis	20	20	20	15	16	9	6	1
PEES	4	4	4	1	2	0	0	0
EM	20	20	20	15	15	3	1	0

Tabela 2 — Perfil citomorfológico (%) nos grupos estudados (v. tabela 1); L, linfócitos; RM, reticulomonócitos; PL plasmócitos; MF, macrófagos; N, neutrófilos; E, eosinófilos; B, basófilos.

Quanto às proteínas salientam-se certos aspectos. 1 — Os maiores aumentos da concentração proteica total foram observados nos dois modelos intermediários, nos quais eles ocorreram mais frequentemente (Tabela 4). 2 — Diminuição da relação beta/albumina também foi mais frequente neste grupo, fato relacionável a comprometimento funcional da BHE. 3 — Aumento da relação beta/albumina é relacionável a dano do parênquima do SNC; ele foi mais frequente nos modelos crônicos, em especial nos de tipo contínuo, em particular na PEES, doença na qual além de mais frequente, ele foi mais intenso (Tabela 5). 4 — O comportamento das globulinas gama merece considerações especiais. As globulinas gama têm representatividade que se superpõe às das imunoglobulinas do grupo G<sub>3,4</sub>. Aumento discreto de globulinas gama foi mais frequente nos modelos intermediários que nos crônicos. Nestes predominam aumentos moderados ou intensos (Tabela 6). Este último fato é corroborado pela frequência de aumentos da relação gama/albumina. É importante notar que os aumentos mais intensos foram observados nos casos de PEES (Tabela 7). Por outro lado, a ocorrência de bandas de migração restrita ou bandas oligoclonais na zona das globulinas gama foi mais frequente nos casos de EM. Todavia, essas bandas foram observadas entre os grupos de casos dos dois tipos de modelos crônicos. É importante salientar ainda que durante a evolução da doença, vieram a aparecer na NS e na NC.

Em conclusão, os dados analisados permitem visão quanto ao comportamento do dual citoproteico do LCR nos modelos inflamatórios considerados, estando estes em concordância com outras séries já analisadas na literatura<sup>1,2,5,7,10</sup>. As diferenças entre os modelos intermediários e os crônicos são patentes. Da mesma forma, entre os modelos crônicos de tipo contínuo e de tipo repetitivo é possível reconhecer limites de separação. Nos modelos de tipo contínuo os fenômenos observados tendem a agravar-se ou a manter-se quando não passíveis de tratamento (PEES) e a remitir quando passíveis de tratamento (NS). Nos modelos de tipo repetitivo os fenômenos observados são da mesma

Sub-populações linfocitárias	Número de casos	N D A			T			T-ATIV			T-S			T-AV. T			T-AV. T-ATIV.					
		B			T			N D A			N D A			N D A			N D A					
		N	D	A	N	D	A	N	D	A	N	D	A	N	D	A	N	D	A			
Controle	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50				
Cripto	11	10	1	0	10	1	0	10	1	0	9	2	0	9	1	1	10	1	0	9	2	0
Esquistoso	7	7	0	0	6	1	0	6	1	0	4	3	0	5	1	1	4	3	0	4	3	0
Cist	20	20	0	0	20	0	0	20	0	0	8	12	0	8	0	12	20	0	0	13	7	0
Sífilis	17	17	0	0	17	0	0	17	0	0	10	7	0	10	0	7	17	0	0	15	2	0
PEES	3	3	0	0	2	1	0	2	1	0	0	3	0	1	0	2	2	1	0	0	3	0
EM	19	19	0	0	19	0	0	19	0	0	2	17	0	2	0	17	15	4	0	11	8	0

Tabela 3 — Sub-populações linfocitárias nos grupos estudados (v. tabela 1j): B, linfócitos B; T, linfócitos T; T-ATIV., linfócitos T ativos; T-S, linfócitos T sensibilizados; T-AV. T, linfócitos T ativos da população T total; T-AV. T-ATIV., linfócitos T ativos da população T ativa; N, normal; D, diminuída; A, aumentada.

Proteínas totais	Número de casos				
		N	D	M	I
Controle	50	50	0	0	0
Cripto	20	2	5	13	0
Esquisto	18	0	6	11	1
Cist	20	5	9	6	0
Sífilis	20	3	9	8	0
PEES	20	8	5	7	0
EM	20	6	13	1	0

Tabela 4 — Proteínas totais (mg/dl) nos grupos estudados (v. tabela 1): N, normal; D, aumento discreto; M, aumento moderado; I, aumento intenso.

Relação beta/albumina	Número de casos			
		N	D	A
Controle	50	50	0	0
Cripto	15	9	5	1
Esquisto	18	10	8	0
Cist	20	16	3	1
Sífilis	19	12	4	3
PEES	20	14	0	6
EM	20	14	3	3

Tabela 5 — Relação beta/albumina nos grupos estudados (v. tabela 1): N, normal; D, diminuída; A, aumentada.

Globulinas gama	Número de casos						OLIGO
		N	D	M	I		
Controle	50	50	0	0	0	0	
Cripto	15	11	1	3	0	0	
Esquisto	18	7	7	4	0	0	
Cist	20	0	5	13	2	3	
Sífilis	19	3	7	3	6	4	
PEES	20	0	0	3	17	4	
EM	20	0	3	16	1	12	

Tabela 6 — Teor de globulinas gama (%) nos grupos estudados (v. tabela 1): N, normal; D, aumento discreto; M, aumento moderado; I, aumento nítido ou intenso; OLIGO, presença de bandas oligoclonais.

Relação gama/albumina	Número de casos	N	D	A
Controle	50	50	0	0
Cripto	15	10	1	4
Esquistoso	18	11	0	7
Cist	20	1	0	19
Sífilis	19	6	0	13
PEES	20	0	0	20
EM	20	0	0	20

Tabela 7 — Relação gama/albumina nos grupos estudados (c. tabela 1): N, normal; D, diminuída; A, aumentada.

ordem que nos de tipo contínuo. Estes modelos se diferenciam entre si pelo fato de serem as alterações naqueles de tipo repetitivo, mais frequentes e mais intensas durante os surtos da doença que no período entre os surtos.

#### RESUMO

Foi estudado o comportamento do dual citoproteico do LCR em processos inflamatórios do sistema nervoso central (SNC). Do ponto de vista neuroimunológico e levando em conta a sinalização observada mediante o estudo do líquido cefalorraqueano (LCR) podem ser considerados três grupos de modelos: o agudo, o crônico e o intermediário. Cada um deles pode apresentar subtipos. Foram avaliadas as características de comportamento do dual em dois modelos do tipo intermediário (criptococose do SNC e esquistossomose do SNC) e em 4 crônicos: dois de tipo contínuo (neurosífilis e panencefalite esclerosante subaguda) e dois de tipo repetitivo (neurocisticercose e esclerose múltipla). Os dados analisados permitem visão quanto ao comportamento do dual citoproteico do LCR (número de células, perfil citomorfológico, subpopulações linfocitárias, estudo proteico, frações proteicas e suas relações) nos modelos inflamatórios considerados. As diferenças observadas entre os modelos intermediários e os crônicos, tanto o contínuo como o repetitivo, são evidentes independentemente do agente etiológico considerado.

#### SUMMARY

*Cerebrospinal fluid signalization in chronic inflammatory diseases of the central nervous system.*

Dynamics of cerebrospinal fluid (CSF) cytoproteic dual obeys to different models when central nervous system (CNS) inflammatory diseases are considered. In order to evaluate these models data pertinent to multiple sclerosis (20 cases), neurosyphilis (20 cases), neurocysticercosis (20 cases), subacute sclerosing panencephalitis (20 cases), neuroschistosomiasis (18 cases) and neurocryptococcosis (20 cases) are compared in report to a control group:

chronic vascular headache (50 cases). CSF data on cytology and proteins were considered. Cytology was evaluated as to the total cell count (cumm); the cytomorphological profile (%) and as to lymphocytes subpopulations (B, T, T-active, T-sensitized, and T-avid for T-total and for T-active). Proteins were evaluated as to the total content (mg/dl) and protein fractions (agar gel electrophoresis). Antibodies determinations were studied for comparative purposes and diagnosis. Results were analyzed according to the groups considered and comparatively. Analyses support conclusions on cells and proteins dual interaction. This interaction is expressed by phenomena that obey similar parameters. These parameters permit to consider two models of chronic inflammatory signalization: the continuous model and the repetitive model. Neurosyphilis and subacute sclerosing panencephalitis obey the chronic continuous inflammatory model. Neurocysticercosis and multiple sclerosis obey the repetitive model.

#### REFERÊNCIAS

1. BACHESCHI, L.A. — Panencefalite esclerosante subaguda: análise crítica baseada em 82 casos. Tese. Fac. Med. Univ. São Paulo. São Paulo, 1983.
2. GALVÃO, A.C.R. — Mielopatias esquistossomóticas: aspectos clínicos e laboratoriais. Tese. Fac. Med. Univ. São Paulo. São Paulo, 1983.
3. LIVRAMENTO, J.A. — Imunoglobulinas do líquido cefalorraqueano normal. Arq. Neuro-Psiquiat. (São Paulo) 37:230, 1979.
4. LIVRAMENTO, J.A. — Imunoglobulinas do líquido cefalorraqueano normal. II — Relações e índices. Arq. Neuro-Psiquiat. (São Paulo) 37:397, 1979.
5. LIVRAMENTO, J.A.; MACHADO, L.R.; CAETANO DA SILVA, L. & SPINA-FRANÇA, A. — Síndrome do líquido cefalorraqueano na neuroesquistossomose. Arq. Neuro-Psiquiat. (São Paulo) 43:372, 1985.
6. MACHADO, L.R. — Subpopulações linfocitárias do líquido cefalorraqueano. III — Valores normais. Arq. Neuro-Psiquiat. (São Paulo) 41:137, 1983.
7. MACHADO, L.R.; LIVRAMENTO, J.A. & SPINA-FRANÇA, A. — Eosinofilorraquia em processos inflamatórios do sistema nervoso central e seus envoltórios. Arq. Neuro-Psiquiat. (São Paulo) 39:384, 1981.
8. NÓBREGA, J.P.S. — Micoses do sistema nervoso central. Med. News 3:15, 1984.
9. RODRIGUES FILHO, J. — O universo dual. Ciência e Cultura (São Paulo) 32:1622, 1980.
10. SA, M.J.; SILVA, C.A. & CRUZ, C. — Clinical and CSF cyto-proteic findings in 23 patients with CSF eosinophilia. Acta neurol. scand. 73:279, 1986.
11. SCHEINBERG, L. & RAINE, C.S. — Multiple sclerosis: experimental and clinical aspects. Ann. New York Acad. Sci., vol. 436, 1984.
12. SPINA-FRANÇA, A. — Líquido cefalorraqueano. In Tolosa, A. & Canelas, H.M.: *Propeudeutica Neurológica*. Ed. 2., Fundo Editorial Prociencx., São Paulo, 1971, pg. 443.
13. SPINA-FRANÇA, A. — Peculiaridades imunológicas do sistema nervoso central. In Melaragno Filho, R. & Nasptiz, C.K. (eds.): *Neuroimunologia*. Sarvier, São Paulo, 1982, pg. 67.
14. SPINA-FRANÇA, A.; LIVRAMENTO, J.A. & MACHADO, L.R. — CSF protein fractions and neuroimmunology. Excerpta med. internat. Congr. Series 548:25, 1981.
15. SPINA-FRANÇA, A.; LIVRAMENTO, J.A.; NÓBREGA, J.P.; MACHADO, L.R. & SCHNAPP, M. — Long-term evolution of the pathology of cerebrospinal fluid globulins in cysticercosis of the central nervous system: a comparison with data on neurosyphilis and multiple sclerosis. Excerpta med. internat. Congr. Series 427:180, 1977.