

LÍQUIDO CEFALORRAQUEANO NA SÍNDROME DE IMUNODEFICIÊNCIA ADQUIRIDA

ANÁLISE DE 50 CASOS

*A. SPINA-FRANÇA **

*J. A. LIVRAMENTO ***

*L. R. MACHADO ****

*L. A. BACHESCHI ***

*J. P. S. NÓBREGA ****

Comprometimento do sistema nervoso central (SNC) na síndrome de imunodeficiência adquirida (AIDS) tem motivado sucessivos estudos nos últimos anos sobre quadros atribuídos ao agente responsável (HIV) e sobre patologias que secundariamente se assestam no SNC, como tumores e infecções 1,4,5,8,13,17,21. O líquido cefalorraqueano (LCR) tem-se mostrado material propício tanto para o reconhecimento da presença do HIV no SNC 6,10,15, como para o estabelecimento do diagnóstico de infecções secundárias⁸. Todavia, estudo da composição do LCR na AIDS não foi registrado até o presente.

Constitui o propósito desta investigação avaliar sistematizadamente a composição do LCR em pacientes com AIDS apresentando sintomatologia passível de ser atribuída a comprometimento do SNC.

MATERIAL E MÉTODOS

LCR de 50 pacientes com quadros manifestos de AIDS, todos com testes para HIV positivos no soro e nos quais a vigência de sintomatologia de comprometimento do SNC constituiu a indicação para exame de LCR foram estudados: em 36 o LCR foi analisado em uma ocasião (primeira amostra) e em mais de uma nos restantes (máximo, 26 vezes). Os pacientes foram assistidos consecutivamente durante período de cerca de três anos (segundo semestre de 1984 ao primeiro de 1987); todos eram brancos e todos do sexo masculino. Suas idades variaram entre 2 e 69 anos, dois tendo menos que 15 anos. Dois eram hemofílicos, sendo submetidos a transfusões repetidas; um era toxicômano, utilizando droga via intravenosa; nos demais, outro fator que não homossexualidade pode ser apontado. As amostras de LCR foram colhidas via lombar em 5 casos e da cisterna magna nos restantes; por ocasião de sua colheita foi determinada a pressão em 46 casos. Para a finalidade desta investigação foram consideradas as características da primeira amostra de LCR; dados sobre amostras subsequentes são referidos quando introduziram novos elementos de ordem diagnóstica.

Foi feito levantamento retrospectivo de dois conjuntos de dados sobre a composição do LCR. O primeiro, daqueles que integram a sistematização básica do exame: aspecto e cor, citologia, concentrações de proteínas, cloretos e glicose, reações de fixação do complemento (RFC) para sífilis e cisticercose e reação de floculação

Trabalho do Centro de Investigações em Neurologia (CIN), Departamento de Neurologia, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP): *Professor Titular; **Docente Livre; ***Assistente Doutor. Pesquisa financiada em

para sífilis (VDRL). O segundo conjunto, quanto a outros exames e pesquisas. O primeiro foi avaliado em todos os casos e, do segundo: índices de cor, bilirrubina e hemoglobina nos casos com xantocromia; atividades de TGO e DHL em 27; perfil citomorfológico em 45, das subpopulações linfocitárias em 14 e das frações proteicas em 34; reações de imunofluorescência (IgG) indireta (RIF) para cisticercose em 49, para toxoplasmose e para sífilis (FTA-Abs) em 32; exame bacteriológico em 44 e micológico em todos. Cada exame foi realizado em todas as amostras pela mesma técnica e no mesmo laboratório, segundo os métodos adotados no CIN e sendo interpretados segundo os respectivos critérios de normalidade (11,19).

RESULTADOS

As alterações encontradas constam da tabela 1. Quanto à respectiva intensidade e tipo, verificou-se predomínio de: hipertensão menor que 40 cm de H₂O (43 casos); hipercitose ligeira ou discreta (até 50 células/mm³) em 13; hiperproteïnorrquia discreta ou moderada (até 200 mg/dl) em 25; xantocromia discreta (índice de cor até 10) em 21; hipoglicorraquia discreta (30-50 mg/dl), só em dois casos encontrando-se entre 20 e 30 mg/dl. Em todos a hipoclororraquia foi discreta (600 a 680 mg/dl) e o índice hemoglobina/bilirrubina foi menor que 0,5. Atividade aumentada de TGO foi registrada em casos com aumento de DHL; os aumentos de ambas eram predominantemente discretos e as maiores atividades (uI) observadas foram 22 para TGO e 170 para DHL. Além de linfócitos e reticulomonócitos (perfil classe I) outras células foram observadas (tanto em 17 dos 27 casos com número normal de células nos quais a citomorfologia foi estudada, como nos casos com hipercitose): macrófagos em todos, plasmócitos em 12, eosinófilos em 6, basófilos em 1 e neutrófilos em 26 (perfil citomorfológico classe II). Neutrófilos predominavam no perfil em dois casos. Citomorfologia classe V, isto é, caracterizada por presença de células neoplásicas ocorreu em um caso (linfoma do SNC). Subpopulações linfocitárias alteradas não

Alteração	Número de casos	%
Hipertensão	12	26,1
Hemorragia	1	2,0
Xantocromia	24	48,0
Hipercitose	18	36,0
Proteínas totais: aumento	30	60,0
Cloretos: diminuição	13	26,0
Glicose: diminuição	14	28,0
TGO: aumento	9	33,3
DHL: aumento	16	59,3
Citomorfológica	35	77,8
De subpopulações linfocitárias	5	35,7
Do perfil eletroforético	20	58,8
Células neoplásicas	1	2,2
Positividade de reações para:		
sífilis	3	6,0
toxoplasmose	4	12,5
Identificação de:		
bactéria (<i>Klebsiella</i> sp)	1	2,3
leveduras:		
<i>Cryptococcus neoformans</i>	10	20,0
<i>Candida</i> sp	1	2,0

Tabela 1 — Alterações do LCR encontradas nos casos de AIDS. Valores percentuais referentes ao número de casos nos quais o evento foi estudado.

apresentavam a mesma expressividade nos 5 casos: em dois havia diminuição de linfócitos B, T, T-ativos, T-sensibilizados, T-ávidos de T e T-ávidos de T-ativos; em um, diminuição de T, T-ativos e T-ávidos de T; em dois, diminuição de T-ativos e aumento de T-sensibilizados. Distribuição alterada das frações proteicas no respectivo perfil era: tipo sérico em um caso; tipo misto em 5; tipo albumínico em três; tipo gama em 11 (destes, em 8 o aumento era menor que 20%). Distribuição oligoclonal das globulinas gama foi observada em um dos casos com perfil tipo misto e que apresentava aumento moderado dessas globulinas (33,1%). RFC e RIF para cisticercose foram não reagentes nos 50 casos. Para sífilis reações reagentes ocorreram em três casos; RFC em um, VDRL em outro e FTA-Abs nos três. RIF para toxoplasmose foi reagente em 4 casos. Bacilo Gram-negativo foi isolado e identificado (*Klebsiella* sp) mediante cultura em um caso de septicemia. *Cryptococcus neoformans* foram identificados tanto no exame direto como em culturas em 10 casos e *Candida* sp em um destes casos, 8 meses após o exame inicial; em um dos casos ocorria associadamente toxoplasmose e, um mês depois, sífilis.

Considerando o conjunto dos dados analisados, 5 pacientes apresentavam LCR normal e nos demais ocorriam alterações. Considerando o dual citoproteico, os casos distribuem-se como consta da tabela 2. Da tabela 3 consta a distribuição das alte-

LCR	Número de casos	%
Normal	5	10
Hemorrágico	1	2
Hipercitose	2	4
Hiperproteínoorraquia	13	26
Hipercitose + hiperproteínoorraquia	16	32
Outras alterações	13	26

Tabela 2 — Comportamento do LCR na AIDS para os casos estudados: distribuição segundo o LCR fosse normal, apresentasse uma das síndromes básicas ou outras alterações.

Alteração	Grupo *			
	I (n=13)	II (n=2)	III (n=13)	IV (n=16)
Hipertensão	2	2	1	7
Xantocromia	3	2	6	12
Cloretos: diminuição	4	1	4	3
Glicose: diminuição	2	1	5	6
TGO: aumento	0	1	2	6
DHL: aumento	3	1	3	8
Citomorfolgia classe II	6	1	10	16
Citomorfolgia classe V	0	1	0	0
De subpopulações linfocitárias	1	0	1	3
Do perfil proteico	5	1	4	10
Leveduras	3	1	3	3
Toxoplasmose	1	0	0	3
Sífilis	0	0	0	3
Bactéria	0	0	1	0

Tabela 3 — Distribuição das alterações (n) agrupados segundo o comportamento do dual citoproteico do LCR: grupo I, número de células e concentração proteica normal; grupo II, células aumentadas e proteínas normais; grupo III, células normais e proteínas aumentadas; grupo IV, células e proteínas aumentadas. (*) Excluído o caso com LCR hemorrágico.

rações em relação ao comportamento do dual citoproteico do LCR, exceto para o único dos casos com LCR hemorrágico, com diagnóstico de linfoma do SNC estabelecido por outros métodos de investigação. Na tabela 4 são mostrados diagnósticos estabelecidos pelo exame do LCR. Na tabela 5, são apontadas características dos casos de neurocriptococose.

Diagnóstico (LCR)	Número de casos
Hemorragia	1
Neoplasia	1
Infecção:	
Bacteriana	1
Toxoplasmose	3
Sífilis	2
Criptococose	8
Criptococose + candidíase	1
Criptococose + toxoplasmose + sífilis	1

Tabela 4 — Diagnósticos estabelecidos pelo exame de LCR em casos de AIDS.

Caso	Idade	Células	Proteínas	Glicose	Infecção associada
1	30	n	n	n	
2	48	n	n	n	
3	18	a *	n	d	Candidíase
4	42	n	a *	d	
5	11	n	n	n	
6	22	n	a *	n	
7	22	a *	a	d	Toxoplasmose e sífilis
8	32	a	a	n	
9	36	n	a *	d	
10	23	a	a *	n	

Tabela 5 — Casos de AIDS com neurocriptococose: idade (em anos) e, no LCR: comportamento do número de células/mm³ (células) da concentração (mg/dl) de proteínas e de glicose, bem como ocorrência de infecção associada. Legenda: n, normal; a, aumentado; d, diminuído; (*) ligeiro ou discreto.

COMENTÁRIOS

Sendo representativo o número de pacientes com AIDS nos quais ocorre comprometimento do SNC, que pode preceder à instalação do quadro sistêmico¹³, e tendo sido demonstrado que outras causas além da infecção pelo HIV podem responder por esse comprometimento^{8,16,17}, compreende-se o motivo do interesse pela ampliação dos conhecimentos sobre a composição do LCR na doença. Por outro lado, o encontro de alterações do LCR que permitam diagnosticar complicações tratáveis, sobrepostas à patologia básica, pode contribuir para melhorar a qualidade de sobrevivência desses pacientes, como salientam os resultados desta investigação.

Apenas 10% dos pacientes apresentavam LCR normal. Nos demais ocorriam alterações da composição do LCR. Estas nem sempre se distribuíram segundo parâmetros clássicos¹¹. Dependendo de sua intensidade¹⁹, aumentos da

concentração proteica, da atividade de enzimas, perfis proteicos tipo albumínico, misto ou sérico, foram sugestivos quer do comprometimento da barreira hêmato-encefálica (BHE), quer de necrose e quer de processos que produzam efeitos de massa, estes últimos especialmente na vigência de hipertensão, como quando provocados por granulomas e tumores. Em um dos casos, esta última causa foi comprovada pelo LCR (linfoma do SNC).

Ocorrendo associada ou isoladamente aos anteriores, quadros de tipo inflamatório foram no entanto aqueles que predominaram. De fato, alterações inflamatórias do perfil citomorfológico, na vigência ou não de hipercitose, foram o achado mais comum. A expressividade dessas alterações nem sempre ocorreu dentro de parâmetros semelhantes tanto do ponto de vista quantitativo, como do qualitativo. Isto pode estar relacionado à patologia de base — isto é, à imunodeficiência adquirida¹⁸ — e as alterações encontradas de atividade das subpopulações linfocitárias são favoráveis a esta hipótese. Poderia estar relacionada ao mesmo fator a expressividade dos perfis proteicos inflamatórios: aumentos do teor de globulinas gama sugestivos de imunoprodução local foram poucos, só num deles apresentando essas globulinas distribuição oligoclonal. Sífilis, toxoplasmose, candidíase e criptococose foram as principais etiologias evidenciadas, que podem responder pela reação inflamatória encontrada. Em seus aspectos quanto ao quadro inicial do LCR e quanto à respectiva evolução, apresentam características já apontadas na literatura^{4,5,7,20,22}. Como em outras séries de casos^{5,16}, a criptococose mostrou-se a mais freqüente das infecções por agentes oportunistas⁹ no decurso da AIDS e a variabilidade dos quadros do LCR que a acompanharam, como ilustra a tabela 5, lembra aquela observada em pacientes submetidos a transplante renal e mantidos em imunossupressão¹⁴, estando de acordo também com observações em animais em imunossupressão experimental¹².

Por outro lado, o número de casos com quadro inflamatório do LCR nos quais a infecção responsável não foi detectada é indicativo da necessidade de procurar outros agentes, como outras leveduras e vírus oportunistas. Estes, poderiam responder pela reação inflamatória observada, atuando isoladamente ou em associação ao HIV. Estudos com essa finalidade não foram ainda efetuados e não representaram o objeto desta investigação. Todavia, resultados de estudos sobre o HIV em outras afecções do SNC² e para estabelecer o prognóstico de encefalopatias da AIDS³ reforçam esse ponto de vista.

RESUMO

Foi estudado sistematizadamente o LCR de 50 pacientes com AIDS que apresentavam sintomatologia passível de ser atribuída a comprometimento do SNC. Somente 5 apresentavam o quadro do LCR dentro dos limites normais. Em um, ocorriam células neoplásicas (linfoma); em 10, *Cryptococcus neoformans*; reações imunológicas foram positivas para sífilis em três e para toxoplasmose em 4. Um dos casos de criptococose apresentava simultaneamente toxoplasmose e desenvolveu sífilis, posteriormente. Em outro dos casos de criptococose durante a evolução surgiram leveduras do gênero *Candida*. Considerando os achados, são discutidos quanto ao LCR aspectos: da reação inflamatória na vigência de imunodeficiência; do comprometimento da BHE; do comprometimento do SNC; de efeitos de massa que podem ocorrer, como aqueles provocados por tumores e granulomas.

SUMMARY

Cerebrospinal fluid in the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS): analysis of 50 cases.

Cerebrospinal fluid (CSF) was analysed in 50 AIDS patients in this investigation. CSF analysis included: pressure, aspect, colour, cytology (cell number, cytomorphology, and lymphocyte subpopulations), proteins concentration and their electrophoretic distribution, chloride and glucose concentration, GOT and LDH activity, immunology for cysticercosis, syphilis and toxoplasmosis, bacteriology, and mycological examinations (direct, cultures, *Cryptococcus neoformans* antigen test). Diagnostic changes were: lymphoma cells in one patient, cryptococcosis in 10, toxoplasmosis in 4, candidiasis in 1, and syphilis in 3. Cryptococcosis occurred in association with toxoplasmosis in one patient who developed syphilis in the follow-up; oligoclonal distribution of gamma globulins occurred in this case. In another case of cryptococcosis, candidiasis appeared during the course of the disease. Changes in the CSF composition observed are discussed in order to evaluate: aspects of CSF inflammatory response in report to immunodeficiency; blood-brain barrier involvement; CNS damage; intracranial mass effects.

REFERÊNCIAS

1. BLACK, P.H. — HTLV-III, AIDS, and the brain. *N. Engl. J. Med.* 313:1538, 1985
2. DeROSSI, A.; GALLO, P.; TAVOLATO, B.; CALLEGARO, L. & CHIECO-BIANCHI, L. — Search for HTLV-I and LAV/HTLV-III antibodies in serum and CSF of multiple sclerosis patients. *Acta neurol. scand.* 74:161, 1986.
3. EPSTEIN, L.G.; GOUDSMIT, J.; PAUL, D.A.; MORRISON, S.H.; CONNOR, E.M.; OLESKE, J.M. & HOLLAND, B. — Expression of human immunodeficiency virus in cerebrospinal fluid of children with progressive encephalopathy. *Ann. Neurol.* 21:397, 1987.
4. FENELON, G.; BOLGERT, F. & DEHEN, H. — Les manifestations neurologiques du syndrome d'immuno-dépression acquise (SIDA). *Rev. neurol. (Paris)* 142:97, 1986.
5. HELWEG-LARSEN, S.; JAKOBSEN, J.; BOESEN, F. & ARLIEN-SOBORG, P. — Neurological complications and concomitants of AIDS. *Acta neurol. scand.* 74: 467, 1986.
6. HO, D.D.; ROTA, T.R.; SCHOOLEY, R.T.; KAPLAN, J.C.; ALLAN, J.D.; GROOPMAN, J.E.; RESNICK, L.; FELSENSTEIN, D.; ANDREWS, C.A. & HIRSCH, M.S. — Isolation of HTLV-III from cerebrospinal fluid and neural tissues of patients with neurologic syndromes related to the acquired immunodeficiency syndrome. *N. Engl. J. Med.* 313:1493, 1985.
7. JOHNS, D.R.; TIERNEY, M. & FELSENSTEIN, D. — Alteration in the natural history of neurosyphilis by concurrent infection with the human immunodeficiency virus. *N. Engl. J. Med.* 316:1569, 1987.
8. KOPPEL, B.S.; WORMSER, G.P.; TUCHMAN, A.J.; MAAYAN, S.; HEWLETT Jr., D. & DARAS, M. — Central nervous system involvement in patients with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Acta neurol. scand.* 71:337, 1985.
9. LACAZ, C.S. — AIDS-SIDA: Doutrina, Aspectos Iatofilosóficos, Infecções Oportunistas Associadas. Sarvier, São Paulo, 1985.
10. LEVY, J.A.; SHIMABUKURO, J.; HOLLANDER, H.; MILLS, J.; KAMINSKY, L. — Isolation of AIDS-associated retrovirus from cerebrospinal fluid and brain of patients with neurological symptoms. *Lancet* 2:586, 1985.
11. LIVRAMENTO, J.A.; MACHADO, L.R. & SPINA-FRANÇA, A. — Sinalização do líquido cefalorraqueano em doenças inflamatórias crônicas do sistema nervoso central. *Arq. Neuro-Psiquiat.* (São Paulo) 44:351, 1986.
12. MACHADO, L.R.; FECCHIO, D.; LIMONGI, J.C.P.; BERGER, A.; LIVRAMENTO, J.A. & SPINA-FRANÇA, A. — Neurocriptococose e imunossupressão. *Arq. Neuro-Psiquiat.* (São Paulo) 43:29, 1985.

13. NAVIA, B.A. & PRICE, R.W. — The acquired immunodeficiency syndrome dementia complex as the presenting or sole manifestation of human immunodeficiency virus infection. *Arch. Neurol.* 44:65, 1987.
14. NÓBREGA, J.P.S. — Contribuição para o estudo do emprego da anfotericina-B no tratamento da neurocriptococose em pacientes submetidos a transplante renal. Tese. Fac. Med. Univ. São Paulo. São Paulo, 1987.
15. RESNICK, L.; DI MARZO-VERONESE, F.; SCHUPBACH, J.; TOURTELLOTTE, W.W.; HO, D.D.; MÜLLER, F.; SHAPSHAK, P.; VOGT, M.; GROOPMAN, J.E.; MARKHAM, P.D. & GALLO, R.C. — Intra-blood-brain-barrier synthesis of HTLV-III-specific IgG in patients with neurologic symptoms associated with AIDS or AIDS-related complex. *N. Engl. J. Med.* 313:1498, 1985.
16. ROSEMBERG, S.; LOPES, M.B.S. & TSANACLIS, A.M. — Neuropathology of acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *J. neurol. Sci.* 76:187, 1986.
17. RYDER, J.W.; CROEN, K.; KLEINSCHMIDT-DeMASTERS, B.K.; OSTROVE, J.M.; STRAUS, S.E. & COHN, D.L. — Progressive encephalitis three months after resolution of cutaneous zoster in a patient with AIDS. *Ann. Neurol.* 19:182, 1986.
18. SELIGMANN, M.; CHESS, L.; FAHEY, J.L.; FAUCI, A.S.; LACHMANN, P.J.; L'AGE-STEHR, J.; NGU, J.; PINCHING, A.J.; ROSEN, F.S.; SPIRA, T.J. & WYBRAN, J. — AIDS: an immunologic reevaluation. *N. Engl. J. Med.* 311:1286, 1984.
19. SPINA-FRANÇA, A.; LIVRAMENTO, J.A.; MACHADO, L.R.; NÓBREGA, J.P.S. & BACHESCHI, L.A. — Líquido cefalorraqueano em acidentes vasculares cerebrais. *Arq. Neuro-Psiquiat.* (São Paulo) 45:168, 1987.
20. TRAMONT, E.C. — Syphilis in the AIDS era. *N. Engl. J. Med.* 316:1600, 1987.
21. VERGARA, T.R.C.; CARVALHO, J.J.F.; OLIVEIRA, C.A.B. & GONÇALVES, A.J.R. — Manifestações neurológicas da síndrome de imunodeficiência adquirida. *Arq. bras. Med.* 60:173, 1986.
22. WALSH, T.J.; HIER, D.B. & CAPLAN, L.R. — Fungal infections of the central nervous system: comparative analysis of risk factors and clinical signs in 57 patients. *Neurology* 35:1654, 1985.

Centro de Investigações em Neurologia, FMUSP — Caixa Postal 5199 — 01061, São Paulo, SP — Brasil.