

PROTEINOGRAMA DO LÍQUIDO CEFALORRAQUIDIANO NA LEPRO

A. SPINA-FRANÇA *

WILSON BROTTTO **

O acometimento do sistema nervoso na lepra não costuma ser acompanhado de modificações do quadro líquórico. Ocasionalmente têm sido referidas alterações do líquido cefalorraquidiano (LCR), na maioria das vezes em casos cuja evolução foge dos quadros classicamente determinados por essa doença ¹.

O presente estudo compreende a análise eletroforética das proteínas do LCR de pacientes portadores de lepra e tem como finalidade verificar se o proteinograma do LCR nessa afecção apresenta modificações próprias ou secundárias às alterações das frações protéicas do soro sanguíneo (soro). Justificam a presente investigação o fato de terem sido evidenciadas, por meio do mesmo método, modificações do proteinograma do LCR em outras doenças cujo quadro líquórico clássico é também normal ³ e o fato de ocorrerem alterações das proteínas do soro na lepra ².

MATERIAL E MÉTODOS

Em 25 pacientes portadores de lepra (quadro 1), acompanhados no Departamento de Profilaxia da Lepra do Estado de São Paulo, foi estudado o comportamento das frações protéicas do LCR.

O tempo de evolução da doença não era maior do que 1 ano em 10 casos, variava entre 2 e 5 anos em 9 casos e era maior nos restantes. Em 18 casos a forma clínica da doença era inespecífica, em 4 era lepromatosa, em 3 tuberculóide. A reação de Mitsuda não foi feita em 1 caso, era negativa em 7 e positiva nos demais. O quadro neurológico era de tipo periférico em todos os pacientes, caracterizando-se por sintomatologia ramuscular e/ou troncular. Os dados referentes a cada caso estão reunidos no quadro 2.

Em todos os casos foram estudadas as frações protéicas de uma amostra de LCR. O método empregado para o estudo foi o da eletroforese em papel, segundo a técnica descrita anteriormente ⁴ e os resultados obtidos foram analisados mediante os padrões normais apresentados em outra ocasião ⁵.

Além do exame eletroforético das proteínas, foram feitos em cada amostra de LCR, o exame citológico, a determinação da taxa de proteínas totais, a reação de Pandy e as reações de fixação do complemento para sífilis e para cisticercose.

Em 21 casos foi estudado também o perfil eletroforético das proteínas do soro.

* Assistente extranumerário da Clínica Neurológica da Fac. Med. da Univ. São Paulo (Prof. A. Tolosa).

** Neurologista do Departamento de Profilaxia da Lepra do Estado de São Paulo.

<i>Caso</i>	<i>Nome</i>	<i>Sexo</i>	<i>Idade (anos)</i>	<i>Cór</i>
1	BGA	F	18	Branca
2	WBS	M	55	Branca
3	IB	M	28	Branca
4	AC	M	45	Branca
5	GFC	M	41	Branca
6	ND	M	43	Branca
7	JD	M	29	Branca
8	IMS	F	48	Branca
9	AF	F	37	Branca
10	MF	F	30	Branca
11	ARG	F	27	Branca
12	AG	M	41	Branca
13	LNM	F	54	Branca
14	JSM	M	47	Branca
15	JN	M	36	Branca
16	LP	M	35	Branca
17	ZPAP	F	28	Branca
18	UMZ	F	35	Branca
19	LT	M	22	Branca
20	SBS	M	51	Preta
21	LS	M	19	Branca
22	JRS	M	43	Branca
23	JAR	M	22	Branca
24	GLS	M	30	Branca
25	ORS	F	50	Branca

Quadro 1 — Identificação dos pacientes estudados.

RESULTADOS

Não foram encontradas alterações do LCR quanto ao número de células e ao teor protéico total; as reações de Pandy e de fixação do complemento para sífilis e para cisticercose foram negativas.

Acham-se reunidos no quadro 3 os resultados do exame eletroforético das proteínas do LCR e no quadro 4 aqueles referentes às proteínas do soro. As relações entre o teor das frações protéicas no LCR e no soro são referidas no quadro 5.

Caso	Forma clínica	Evolução	Reação de Mitsuda	Quadro neurológico	
				r	t
1	I	6 a	+++	+	
2	I	1 a	—	+	
3	I	1 a	+++		+
4	I	1 a	+++	+	
5	I	2 a	+++		+
6	L	24 a	—		+
7	I	5 a	+	+	
8	L	22 a	—	+	+
9	I	4 a	+++		+
10	I	4 a	++	+	
11	I	2 a	+++	+	
12	I	3 m	++	+	+
13	I	22 a	—		+
14	I	1 a	+++		+
15	I	1 a	+++		+
16	L	1 a	—		+
17	T	4 a	+++	+	
18	T	2 a	++	+	
19	I	1 a	—		+
20	I	6 m	+++	+	
21	I	7 a		+	+
22	I	1 a	+++	+	
23	I	3 a	++	+	
24	T	2 a	++	+	
25	L	12 a	—	+	+

Quadro 2 — Forma clínica da lepra (L lepromatosa; T, tuberculóide; I, inespecífica); tempo de evolução (m, meses; a, anos); resultado da reação de Mitsuda (—, negativa; +, fracamente positiva; ++, positiva; +++, fortemente positiva). Em todos os casos as manifestações neurológicas eram sugestivas de acometimento do sistema nervoso periférico, de tipo ramuscular (r) e/ou de tipo troncular (t).

COMENTARIOS

1 — *Proteinograma do LCR* — Em 14 casos o proteinograma do LCR era normal; nos demais havia alterações do teor de uma ou mais frações protéicas. Em dois (casos 17 e 18) o perfil caracterizava-se por apresentar aumento do teor de β -globulina. Em três havia aumento discreto do teor de γ -globulinas (casos 6, 8 e 25) e nos seis restantes havia aumento do teor de albumina (casos 2, 9, 10, 11, 19 e 22).

Caso	Pré- albumina	Albumina	Globulinas			
			α_1	α_2	β	γ
1	1,0	48,0	5,0	7,0	25,0	14,0
2	—	61,4	3,2	4,3	24,5	6,6
3	—	52,9	5,8	7,2	25,3	8,8
4	6,0	48,5	6,5	8,0	23,0	8,0
5	2,0	52,0	4,5	7,0	26,0	8,5
6		50,0	4,4	7,4	22,0	16,2
7	—	60,0	3,5	5,5	18,0	13,0
8		45,4	4,2	10,4	23,2	16,8
9		63,5	6,5	7,5	15,2	7,3
10	3,5	61,4	3,5	5,8	15,0	10,8
11		62,0	3,5	6,5	20,0	8,0
12	—	51,3	5,4	8,0	22,8	12,5
13	2,0	52,2	5,1	8,6	23,6	8,5
14	—	51,2	7,0	8,3	22,5	11,0
15	—	55,0	3,5	7,0	26,0	8,5
16	1,5	58,2	3,6	5,5	19,0	12,2
17	—	47,0	4,7	9,4	29,5	9,4
18	4,1	40,0	3,8	6,8	33,0	12,3
19	—	67,0	3,5	6,0	15,0	8,5
20	—	48,9	5,5	7,1	26,7	11,8
21	6,0	44,0	6,0	9,0	25,0	10,0
22		66,0	3,5	5,5	17,0	8,0
23	2,4	57,9	3,5	5,5	22,7	8,0
24	—	56,9	3,9	6,7	22,0	10,5
25	—	55,3	3,9	5,8	19,8	15,2

Quadro 3 — Teores relativos (%) das frações protéicas do LCR, nos casos estudados.
 Legenda: para a pré-albumina, os teores menores que 1% são referidos como traços (—).

Secundariamente a essas alterações referidas ocorreram: diminuição dos teores das globulinas α e γ (caso 2) e desta última (caso 9) entre os casos com aumento do teor albumínico; diminuição do teor de albumina em um dos pacientes com aumento do teor de β -globulina (caso 18). A fração pré-albumina estava ausente em 5 dos casos com outras alterações do proteínograma e estava presente nos 20 casos restantes.

Caso	Albumina	Globulinas			
		α_1	α_2	β	γ
1	61,5	3,5	9,0	10,0	16,0
2	58,0	3,0	8,0	12,0	19,0
3	48,0	4,5	7,0	12,0	28,5
4	49,5	5,0	12,3	14,4	18,0
5	60,0	3,0	8,0	12,0	17,0
6	39,2	4,8	14,5	11,0	30,5
8	45,5	3,5	11,5	14,0	25,5
9	53,5	4,0	9,5	13,5	19,5
10	60,0	2,5	6,0	12,0	19,5
11	54,0	3,0	9,5	15,5	18,0
14	48,0	5,0	12,0	14,0	21,0
15	58,5	4,0	9,5	9,5	18,5
16	45,8	3,5	9,2	18,5	23,0
17	54,0	5,0	11,0	12,2	17,8
18	52,0	5,5	12,0	12,5	18,0
19	66,0	3,5	6,5	9,0	15,0
20	44,8	4,0	13,6	14,6	23,0
21	45,0	4,5	9,5	13,0	28,0
22	61,0	3,0	7,0	10,0	19,0
23	57,0	5,0	9,0	9,5	19,5
24	52,0	4,5	10,0	11,0	22,5

Quadro 4 — Teores relativos (%) das frações protéicas do soro de 21 dos casos estudados.

Em 11 casos, portanto, foram encontradas alterações do proteinograma do LCR. Estas eram discretas na maioria das ocasiões, estando relacionadas ao comportamento de uma ou outra das frações protéicas, não chegando a modificar o tipo fundamental do perfil protéico do LCR. O significado das alterações encontradas será discutido nos capítulos seguintes.

2 — *Relação entre o proteinograma do LCR e do soro* — A relação entre os teores das frações protéicas do LCR e do soro, em condições normais, é representada por 1,0 para a albumina e para as α -globulinas; por valores entre 1,5 e 2,0 para a β -globulina (1,7 em média) e pela cifra de 0,5 para a γ -globulina⁵. Entre os 21 casos em que foram examinadas as proteínas do soro, foram encontradas algumas alterações dessas relações.

Caso	Albumina	Globulinas		
		α	β	γ
1	0,8	1,0	2,5	0,9
2	1,1	0,7	2,0	0,3
3	1,1	1,1	2,1	0,3
4	1,1	0,8	1,6	0,4
5	0,9	1,0	2,2	0,5
6	1,3	0,6	2,0	0,5
8	1,0	1,0	1,7	0,7
9	1,2	1,0	1,1	0,4
10	1,1	1,1	1,2	0,6
11	1,1	0,8	1,3	0,4
14	1,1	0,9	1,6	0,5
15	0,9	0,8	2,7	0,5
16	1,2	0,7	1,0	0,5
17	0,9	0,9	2,4	0,5
18	0,8	0,6	2,6	0,7
19	1,0	0,9	1,7	0,6
20	1,1	0,7	1,8	0,5
21	1,1	1,1	1,9	0,4
22	1,1	0,9	1,7	0,4
23	1,1	0,6	2,4	0,4
24	1,1	0,7	2,0	0,5

Quadro 5 — Relação entre os teores das frações protéicas no LCR e no sôro.

Em 14 casos, a relação LCR/sôro do teor albumínico mostrava valores maiores que a unidade, traduzindo tendência de ser maior no LCR que no sôro o teor dessa proteína. Essa observação corrobora o achado do perfil de tipo albumínico com a alteração mais freqüentemente encontrada no proteinograma do LCR.

Igualmente em 14 casos, a relação entre os teores de globulinas α se mostrou abaixo da unidade. Considerando que os teores dessas globulinas no LCR eram normais na maioria dos casos, a alteração do equilíbrio pode decorrer do fato de seus teores serem maiores no sôro.

A relação entre os teores de β -globulina foi representada pela cifra de 1,7 em três casos. Em 12 os valores eram maiores, em 6, menores. Esses dados mostram que tendem a se apresentar acima da média os valores de tal reação.

Por sua vez, a relação entre os teores de γ -globulina mostrou oscilações não características; assim, era de 0,5 em 8 casos, maior que este valor, em 5 e menor em 8. Na maioria das ocasiões, porém, as oscilações não eram grandes, tanto que entre 0,4 e 0,6 se encontram os valores representativos de 16 dos 21 casos.

Em conjunto, essas observações mostram uma tendência para estabelecer-se um desequilíbrio entre as proteínas do LCR e do soro na afecção, o qual é caracterizado, em relação ao LCR, por apresentar maior teor de albumina e de β -globulinas e menor teor de α -globulinas.

3 — *Proteinograma do LCR e aspectos clínicos* — Foram analisadas as relações entre o proteinograma do LCR e o tempo de evolução da doença, sua forma clínica e o resultado da reação de Mitsuda.

a — *Tempo de evolução* — Em todos os casos com aumento do teor albumínico no LCR o tempo de evolução da doença era menor do que 5 anos, sendo que em três deles, era de cerca de um ano. Em vista disso, foi feita exploração da correlação entre o tempo de evolução e o teor albumínico, do LCR, que se mostrou insignificante ($r = 0,19$). O aumento de albumina, embora ocorra com maior intensidade nos períodos iniciais da doença, não está na dependência direta dele, portanto. Para as demais frações não foi observado comportamento especial em relação ao tempo de evolução da doença.

b — *Forma clínica* — Seis pacientes que apresentavam aumento do teor albumínico do LCR eram portadores de formas clínicas inespecíficas, enquanto que aqueles com aumento do teor de γ -globulina apresentavam lepra lepromatosa e os com aumento do teor de β -globulina, lepra tuberculóide. Em vista disso foram analisadas as médias dos teores das frações protéicas do LCR, grupando-se os casos segundo a forma clínica (quadro 6). A análise desse quadro permite verificar que o teor albumínico era, em média, mais elevado no grupo de pacientes com a forma inespecífica da doença; o de γ -globulina no dos portadores de forma lepromatosa e o de β -globulina naqueles com lepra tuberculóide.

c — *Reação de Mitsuda* — Sendo o resultado desta reação um dos elementos primordiais na classificação das formas clínicas da lepra, é de supor que as relações observadas entre estas e o proteinograma do LCR encontrem confirmação no estudo comparativo entre as proteínas do LCR e o resultado dessa reação. O estudo das médias dos teores das frações protéicas do LCR, grupando-se os casos segundo o resultado da reação de Mitsuda (quadro 7), mostra que o teor de β -globulina tende a aumentar em relação à intensidade da positividade da reação de Mitsuda, enquanto

que tende a diminuir o de γ -globulina. A correlação entre o teor de cada uma dessas globulinas e o resultado da reação de Mitsuda não foi significativa para a β -globulina ($r = 0,24$) e foi significativa para a γ -globulina ($r = -0,40$; $P \simeq 0,05$).

Forma clínica	Nº de casos	Albumina	Globulinas			
			α_1	α_2	β	γ
I	18	55,7	4,7	6,9	21,8	9,5
L	4	52,2	4,0	7,3	21,0	15,1
T	3	48,0	4,1	7,6	28,2	10,7

Quadro 6 — Teores médios (%) das frações protéicas do LCR em relação à forma clínica da lepra: inespecífica (I), lepromatosa (L), tuberculóide (T).

Reação de Mitsuda	Nº de casos	Albumina	Globulinas			
			α_1	α_2	β	γ
—	7	55,6	4,0	6,9	21,0	12,0
+ a ++	6	54,6	3,9	6,4	22,3	11,2
+++	11	55,0	5,1	7,3	23,3	9,4

Quadro 7 — Teores médios (%) das frações protéicas do LCR em relação ao resultado da reação de Mitsuda.

Esses dados são paralelos ao que foi verificado em relação às formas clínicas, em especial no que se refere às globulinas β e γ e suas relações com as formas tuberculóide e lepromatosa, uma vez que o resultado da reação de Mitsuda constitui um dos elementos primordiais para a classificação.

A tendência a ser maior o teor de γ -globulinas no LCR nos casos com reação de Mitsuda negativa pode decorrer de um aumento da γ -globulinemia. A favor dessa hipótese alinham-se dados da literatura, citados anteriormente², segundo os quais os aumentos discretos do teor de γ -globulina não são característicos de processos inflamatórios sediados no sistema nervoso central ou em seus envoltórios mas resultam, em geral, de uma passagem de maior quantidade dessa globulina do sangue para o LCR. Na maioria das vezes esta é secundária ao aumento do teor da γ -globulina no sangue; assim, continua a manter-se dentro da normalidade (0,5) a relação entre os teores dessa fração no LCR e no soro. Dos três casos em que havia aumento do teor da globulina no LCR, em dois foi feito exame das

proteínas do sôro; a relação LCR/sôro do teor dessa globulina era normal em um (caso 6) e no outro não podia ser considerada patológica (0,7), corroborando a asserção anterior. No mesmo sentido há outro elemento no material estudado, qual seja o fato de o teor médio dessa fração no sôro nos casos com positividade da reação de Mitsuda ser menor que naqueles nos quais era negativa (19,6 e 22,6%, respectivamente).

Por outro lado, o fato de não se mostrar significativa a tendência a elevar-se o teor da β -globulinorraquia com a positividade da reação de Mitsuda sugere que o aumento seja devido à participação de outros fatores, desencadeados paralelamente. Estes podem estar relacionados a alterações primárias ou secundárias do metabolismo neuronal, uma vez que o aumento dessa globulina no LCR tem sido relacionado diretamente a processos degenerativos do sistema nervoso central³.

O quadro 7 permite verificar que são muito próximos os teores médios de albumina para os três grupos de resultados da reação de Mitsuda. Esse fato vem mostrar que a provável relação entre o aumento do teor albumínico do LCR e a forma inespecífica da doença não se relaciona ao resultado da reação de Mitsuda. Outros fatores podem ser responsáveis pela facilitação da barreira hêmato-liquórica em relação a essa proteína na lepra. Sua natureza não pôde ser explicada em relação aos dados analisados neste estudo.

RESUMO E CONCLUSÕES

Foi estudado o proteinograma do LCR de 25 pacientes portadores de lepra. Os resultados são registrados e analisados em relação ao proteinograma do sôro, ao tempo de evolução da doença, à forma clínica de lepra e ao resultado da reação de Mitsuda.

O proteinograma do LCR estava alterado em 11 casos: em 6 havia aumento do teor de albumina, em 3 do teor de γ -globulina e em 2, do de β -globulina.

Foram encontradas alterações das relações normalmente existentes entre as frações protéicas do LCR e do sôro: havia tendência a ser maior que a normal a relação referente à albumina e β -globulinas; tendência contrária foi observada quanto às α -globulinas.

O aumento do teor de albumina no LCR foi observado em pacientes portadores de formas inespecíficas de lepra, com maior freqüência nos casos de curta evolução.

O aumento de β -globulina no LCR ocorreu em portadores de lepra tuberculóide. Havia correlação positiva entre o teor dessa fração e o grau de positividade da reação de Mitsuda. Tal correlação, porém, não se mostrou significativa.

O aumento da γ -globulinorraquia foi discreto em todos os casos, podendo ser secundário ao aumento do teor dessa fração no sôro e foi obser-

vado em portadores de lepra lepromatosa. Havia correlação negativa entre o teor dessa globulina no LCR e o resultado da reação de Mitsuda; o valor dessa correlação mostrou-se estatisticamente significativo.

SUMMARY

Cerebrospinal fluid proteins in leprosy.

The protein profile of the cerebrospinal fluid of 25 leprosy patients was studied. The results are compared to the serum protein profile, and correlated with the clinical progress of the disease, clinical form, and with the result of the Mitsuda reaction.

The protein profile was altered in 11 cases with raise of the albumin fraction in 6 cases, of γ -globulin in three cases, and of β -globulin in two cases. The relationship between the proportions of the cerebrospinal fluid and serum proteins was found to be altered. The relationship was increased regarding to albumin and β -globulin, and reduced regarding to α -globulin.

The increase in the albumin fraction of the cerebrospinal fluid was observed in patients with undifferentiated forms of leprosy, and with greater frequency in cases of short evolution.

The increase of the β -globulin fraction of the cerebrospinal fluid was observed in tuberculoid forms of the disease. Occurrence of an increase of this fraction and a positive Mitsuda test was observed, but statistical analysis of this showed no significant correlation.

The increase of the γ -globulin fraction of the cerebrospinal fluid was found in cases of lepromatous leprosy, and may be secondary to the increase of this fraction in the serum. Occurrence of an increase of this fraction and of a negative Mitsuda test was found, and the statistical analysis of this showed a significant correlation.

REFERÊNCIAS

1. JULIAO, O. F. — Manifestações nervosas da lepra. I Reunião Internacional de Neurologia Tropical, Buenos Aires, 1961. Em publicação.
2. RIBEIRO, L. P.; MITIDIERI, E.; AFFONSO, O. R. — Eletroforese em papel e métodos relacionados. Serviço Gráfico do I.B.G.E., Rio de Janeiro, 1958, pág. 87.
3. SPINA-FRANÇA, A. — Eletroforese em papel das proteínas do líquido cefalorraquidiano: principais resultados registrados na literatura. Arq. Neuro-Psiquiat., 16:223-235 (setembro) 1958.
4. SPINA-FRANÇA, A. — Eletroforese em papel das proteínas do líquido cefalorraquidiano: técnica. Arq. Neuro-Psiquiat., 16:236-242 (setembro) 1958.
5. SPINA-FRANÇA, A. — Eletroforese em papel das proteínas do líquido cefalorraquidiano: valores normais. Arq. Neuro-Psiquiat., 18:19-28 (março) 1960.