

IMUNOGLOBULINAS G DO LIQUIDO CEFALORRAQUEANO EM AFECÇÕES DO SISTEMA NERVOSO

J. A. LIVRAMENTO *

R. MELARAGNO FILHO **

A. SPINA-FRANÇA ***

O estudo das imunoglobulinas G (IGG) no líquido cefalorraqueano (LCR) vem sendo objeto de pesquisa em afecções do sistema nervoso central (SNC), visando contribuir ao problema da imunoprodução local. Esta pode ser caracterizada quando a concentração de IGG é estudada comparativamente à proteínoorraquia total (relação IGG/PT) e com a prealbumino + albuminorraquia (relação IGG/PA+A). O índice de IGG ($\text{IGG LCR} \div \text{IGG soro/PA+A LCR} \div \text{A soro}$) traz também informações úteis nesse sentido^{3,6,11}.

Síntese ou imunoprodução local de IGG é, assim, caracterizada em pacientes com esclerose múltipla^{1,2,3,4}, panencefalite esclerosante sub-aguda^{7,8,12} e moléstias inflamatórias crônicas do SNC como a neurosífilis e neurocisticercose^{9,10}. Em meningites bacterianas agudas, tumores, acidentes cerebrovasculares e certas polineuropatias, como a diabética, pode haver aumento do teor de IGG no LCR, secundário ao comprometimento da barreira hêmato-LCR (BHL).

Considerando os dados de normalidade próprios ao nosso meio^{5,6}, o objeto desta investigação é avaliar a possibilidade de imunoprodução local de IGG — isto é, ao nível do sistema LCR — mediante o estudo de pacientes nos quais o acometimento do sistema nervoso envolve processos fisiopatológicos diversos.

MATERIAL E METODOS

O estudo foi efetuado em 160 pacientes distribuídos em 8 grupos de acordo com a patologia apresentada: 1 — *inflamatória* (21 casos), compreendendo 3 sub-grupos: pacientes com moléstias inflamatórias crônicas (3 casos de neurocisticercose, 1 caso de neurosífilis e 1 caso em que havia associação de ambas), pacientes com encefalites agudas (2 casos) e, 14 pacientes com outras afecções inflamatórias (meningites a vírus, meningites bacterianas, suspeita clínica de neurocisticercose ou de neurosífilis, com as reações imunológicas específicas negativas no LCR; 2 — *desmielinizante* (31 casos), compreendendo 2 sub-grupos: pacientes com polirradiculoneurite (4 casos) e pacientes com diagnóstico clínico de esclerose múltipla (27 casos); 3 — *degenerativa*, 10 pacientes com

Trabalho do Centro de Investigações em Neurologia do Departamento de Neuropsiquiatria da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo: * Médico Assistente; ** Docente Livre; *** Professor Adjunto.

afecções degenerativas diversas do SNC; 4 — *vascular*, 19 pacientes com sequelas de acidente cerebrovascular; 5 — *tumoral*, 3 pacientes com tumores intracranianos; — 6 *epilepsia*, 20 pacientes com síndrome convulsiva não associada a outras manifestações neurológicas; 7 — *cefaléia*, 11 pacientes com cefaléia crônica e sem outras manifestações neurológicas; 8 — *outras patologias*, 45 pacientes com patologias diversas, como traumatismo cranioencefálico, mielopatias, polineuropatias, hipertensão intracraniana de etiologia não esclarecida, papilite, neuralgia do trigêmio, ataxia de etiologia não esclarecida, amaurose e calcificações intracranianas de natureza não esclarecida.

Em todos os pacientes foi realizado o exame do LCR, abrangendo: pressão; citologia (contagem global e específica); determinação da concentração de proteínas totais, cloretos e glicose; determinação da atividade enzimática de transaminase glutâmico-oxalacética e desidrogenase láctica; proteinograma; estudo imunológico para sífilis e cisticercose; exame bacterioscópico e micológico, quando indicados.

Para o estudo, foram analisados os dados quanto à citologia, proteínas, participação (%) de globulinas gama no perfil proteico. Foi considerada a vigência de pleocitose (mais que 4 células por mm³), de hiperproteinorraquia (mais que 30 mg/100 ml para o LCR colhido da cisterna magna e mais que 40, para o LCR lombar) e de aumento do teor de globulinas gama (acima de 14%).

Nos 160 pacientes foi determinada a concentração de IGG no LCR. Em 53, foi feito estudo concomitante da concentração de IGG no soro e, juntamente, o estudo do proteinograma respectivo.

A concentração de IGG foi determinada pelo método de imunodifusão radial de Mancini, utilizando placas Tri-Partigen para o soro e LC-Partigen para o LCR (Behringwerke, Marburg/Lahm). Os valores considerados normais tanto para a concentração de IGG no LCR, como para as relações e o índice foram publicados anteriormente 5,6: para a IGG no LCR até 3,6 mg por 100 ml e, no sangue, até 2500; para a relação IGG/PT, valores até 2,2; para a relação IGG/PA+A, valores até 3,4 e para o índice de IGG, valores até 0,8.

RESULTADOS

Os resultados foram distribuídos segundo os 8 grupos considerados e constam da tabela 1.

COMENTARIOS

O aumento da concentração de IGG no LCR representou achado eventual entre os pacientes com cefaléia crônica, epilepsia e afecções degenerativas. Dos 41 casos desses grupos havia aumento discreto de IGG em 4; em nenhum deles as relações se encontravam alteradas.

Entre os 22 pacientes com patologia vascular ou tumoral, o aumento da concentração de IGG no LCR foi verificado em 6. Em nenhum deles, porém, havia aumento das relações. O aumento de IGG foi observado entre os 13 pacientes com hiperproteinorraquia discreta ou moderada. Tanto para a pato-

Grupo	LÍQUIDO CEFALORRAQUEANO				SORO			
	Pleocitose norraquia	Hiperprotei- norraquia	Aumento de globulinas de gama	Aumento de IGG	Aumento da relação IGG/PT	Aumento da relação IGG/PA+A	Aumento de IGG	Aumento do índice IGG
Inflamatória								
crônica	4/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5		
encefalite	0/2	1/2	1/2	1/2	1/2	1/2	0/1	0/1
outras	9/14	8/14	5/14	9/14	1/14	1/14	1/4	0/4
Desmielinizante								
polirradiculoneurite	2/4	4/4	1/4	4/4	0/4	0/4	0/2	0/2
esclerose múltipla	8/27	10/27	15/27	19/27	9/27	9/27	0/8	2/8
Degenerativa	1/10	1/10	1/10	3/10	0/10	0/10	0/6	0/6
Vascular	3/19	11/19	2/19	4/19	0/19	0/19	0/4	0/4
Tumoral	0/3	2/3	0/3	2/3	0/3	0/3	0/1	0/1
Epilepsia	2/20	0/20	2/20	1/20	0/20	0/20	0/8	0/8
Cefaléia	0/11	1/11	0/11	0/11	0/11	0/11	0/1	0/1
Outras	4/45	18/45	6/45	14/45	0/45	0/45	1/18	0/18

Tabela 1 — Distribuição dos valores alterados nos 160 casos estudados de acordo com os diversos grupos de patologia: numerador, número de casos com alteração; denominador: número de casos em que o evento foi estudado.

logia vascular, como para a tumoral, esta última pode ser a expressão no LCR do comprometimento da BHL pela doença. Assim sendo, o aumento de IGG pode ser considerado secundário a tal comprometimento. Ele se integra na hiperproteinorraquia.

Apesar de ocorrerem pleocitose ou hiperproteinorraquia em 18 dos 45 pacientes do grupo de outras patologias, houve aumento de IGG no LCR em 4 apenas. Em nenhum destes havia aumento das relações. Assim sendo, o aumento de IGG observado foi função da hiperproteinorraquia vigente nesses casos.

Nos 14 casos do sub-grupo de outras afecções inflamatórias ocorriam alterações do dual citoproteico (pleocitose em 9 e hiperproteinorraquia em 8) e aumento de globulinas gama (5 casos). O aumento de IGG foi registrado em 9 casos. Apenas em 1 deles as relações encontravam-se alteradas.

Dos 2 pacientes com encefalite, apesar de não haver alterações do dual citoproteico, ocorria aumento do teor de globulinas gama em 1. Neste havia aumento de IGG acompanhado de aumento das relações.

Nos 5 casos do sub-grupo de processos inflamatórios crônicos foram frequentes as alterações do dual citoproteico: havia pleocitose em 4, hiperproteinorraquia em todos e aumento do teor de globulinas gama também em todos. A concentração de IGG estava elevada nos 5 casos e o estudo das relações mostrou valores aumentados em todos.

Assim sendo, valores das relações sugestivas de produção local de imunoproteínas ocorriam em 7 dos 21 casos de pacientes com processos inflamatórios do SNC. É de notar que ocorreram em todos os casos do sub-grupo de processos inflamatórios crônicos (neurossífilis e/ou neurocisticercose), apesar de haver hiperproteinorraquia concomitante.

Nos 4 pacientes com polirradiculoneurite foi verificado aumento de IGG no LCR, o qual foi secundário à hiperproteinorraquia conforme mostram os valores normais das relações e do índice. Os aumentos foram secundários ao comprometimento da BHL, portanto. No grupo de pacientes com esclerose múltipla (27 casos) havia pleocitose discreta em 8, hiperproteinorraquia discreta em 10 e aumento discreto ou moderado do teor de globulinas gama em 15. Em 19 havia aumento do teor de IGG. As relações estavam aumentadas em 9, sugerindo que pelo menos nestes casos ocorria a vigência de síntese local das imunoglobulinas G.

O índice de IGG, estudado em 53 dos 160 casos mostrou-se aumentado apenas em 2 casos. Ambos pertenciam ao grupo de pacientes com esclerose múltipla, vindo a confirmar a vigência de produção local de imunoglobulinas G.

CONCLUSÕES

A constatação de aumento de IGG no LCR não é, por si só, dado suficiente para sugerir produção ou liberação de imunoglobulinas ao nível do SNC. Ela pode ser secundária a hiperproteinorraquia resultante de comprometimento da barreira hêmato-LCR, por exemplo.

Para configurar a hipótese de produção local dessas imunoproteínas é necessário relacionar a concentração de IGG no LCR à proteinorraquia total e à albuminorraquia + prealbuminorraquia. É útil também o estudo do índice de IGG. Só quando valores acima do normal são encontrados para tais relações e/ou para o índice é que se pode considerar a vigência de atividade imunológica local imunoprodutora. Entre os 160 casos que compõem a série analisada ela foi configurada em 16, todos com esclerose múltipla ou processos inflamatórios, especialmente crônicos (neurossifilis, neurocisticercose).

RESUMO

Foi estudado o comportamento da imunoglobulina G (IGG) e de suas relações com a proteinorraquia (IGG/PT) e com a prealbumino + albuminorraquia (IGG/PA+A) e o índice de IGG em 160 pacientes com afecções diversas do sistema nervoso, distribuídas em 8 grupos de acordo com a patologia apresentada: inflamatória, desmielinizante, degenerativa, vascular, tumoral, epilepsia, cefaléia, outras. O índice de IGG foi estudado em 53 desses casos. De acordo com os resultados encontrados a maior aplicabilidade do estudo das imunoglobulinas do LCR verifica-se nos dois primeiros grupos de patologia estudados ou seja, o grupo inflamatório — sobretudo o sub-grupo de patologia inflamatória crônica, como a neurossifilis e a neurocisticercose — e o grupo de afecções desmielinizantes, nele salientando-se o sub-grupo de pacientes com esclerose múltipla. Ênfase é dada a avaliação da possibilidade da ocorrência de imunoprodução local de IGG, só configurada nesses dois grupos em função do aumento das relações e do índice.

SUMMARY

Cerebrospinal fluid immunoglobulin G in disorders of the nervous system.

Cerebrospinal fluid IGG and the relations with total protein, and with prealbumin + albumin and the IGG index were studied in 160 patients with various neurological disorders. These patients were distributed in 8 groups according to diagnosis as follows: inflammatory (21 cases); demyelinating (31 cases); degenerative (10 cases); cerebrovascular (19 cases); tumoral (3 cases); convulsive (20 cases); headache (11 cases); other neurological disorders (45 cases). According to the results (table 1) the best applicability of IGG study is the group of chronic inflammatory diseases (neurosyphilis and neurocysticercosis) and the demyelinating disorders (multiple sclerosis). Emphasis is given to the possibility of the occurrence of local synthesis of IGG in the central nervous system in these 2 groups.

REFERENCIA

1. EICKHOFF, K.; KASCHKA, W.; SKVARIL, F.; THEILKAES, L. & HEIPERTZ, R. — Determination of IgG subgroups in cerebrospinal fluid of multiple sclerosis patients and others. *Acta neurol. scand.* 60:277, 1979.

2. KOLAR, O. J.; ROSS, A. T. & HERMAN, J. T. — Serum and cerebrospinal fluid immunoglobulins in multiple sclerosis. *Neurology (Minneap.)* 20:1052, 1970.
3. LINK, H. & TIBBLING, G. — Principles of albumin and IGG analyses in neurological disorders. II — Relation of the concentration of the proteins in serum and cerebrospinal fluid. *Scand. J. clin. Lab. Invest.* 37:391, 1977.
4. LINK, H. & TIBBLING, G. — Principles of albumin and IGG analyses in neurological disorders. III — Evaluation of IGG synthesis within the central nervous system in multiple sclerosis. *Scand. J. clin. Lab. Invest.* 37:397, 1977.
5. LIVRAMENTO, J. A. — Imunoglobulinas do líquido cefalorraqueano normal. *Arq. Neuro-psiquiat.* (São Paulo) 37:230, 1979.
6. LIVRAMENTO, J. A. — Imunoglobulinas do líquido cefalorraqueano normal. II — Relações e índices. *Arq. Neuro-Psiquiat.* (São Paulo) 37:397, 1979.
7. NERENBERG, S. T.; PRASAD, R. & ROTHMAN, M. E. — Cerebrospinal fluid IgG, IgA, IgM, IgD and IgE levels in central nervous system disorders. *Neurology (Minneap.)* 28:988, 1978.
8. SAVORY, J. & HEINTGES, M. G. — Cerebrospinal fluid levels of IGG, IGA and IGM in neurologic diseases. *Neurology (Minneap.)* 23:953, 1973.
9. SPINA-FRANÇA, A.; LIVRAMENTO, J. A. & BACHESCHI, L. A. — Gamaglobulinorraquia e o aspecto autoimune de afecções do sistema nervoso. Resumo — VI Congresso Brasileiro de Neurologia (Rio de Janeiro) 1974, pág. 13.
10. SPINA-FRANÇA, A.; LIVRAMENTO, J. A.; BACHESCHI, L. A. & GARCIA-LOPES, P. — Cerebrospinal fluid immunoglobulins in cysticercosis of the central nervous system. *Arq. Neuro-Psiquiat.* (São Paulo) 34:40, 1976.
11. TIBBLING, G.; LINK, H. & ÖHMAN, S. — Principles of albumin and IGG analyses in neurological disorders. I — Establishment of reference values. *Scand. J. clin. Lab. Invest.* 37:385, 1977.
12. TOURTELLOTTE, W. W. — On cerebrospinal fluid immunoglobulin G (IGG) quotients in multiple sclerosis and other diseases. *J. neurol. Sci.* 10:279, 1970.

Centro de Investigações em Neurologia — Caixa Postal 5199 — 01000 São Paulo, SP — Brasil.