

## ATUALIZAÇÕES

### ELETROFORESE EM PAPEL DAS PROTEÍNAS DO LÍQUIDO CEFALORRAQUIDIANO. II. PRINCIPAIS RESULTADOS REGISTRADOS NA LITERATURA

A. SPINA-FRANÇA \*

Em publicação anterior<sup>74</sup> foram sumarizados os aspectos principais do método eletroforético — especialmente aqueles relacionados à eletroforese em papel — e sua aplicação ao estudo das proteínas do líquido cefalorraquidiano (LCR); foram revistos tanto detalhes técnicos da eletroforese em papel das proteínas do LCR como os caracteres das frações protéicas demonstráveis, em confronto com os dados eletroforéticos relativos às proteínas do soro sanguíneo; foi revista, também, a relação entre os dados eletroforéticos e aqueles fornecidos por outros métodos de estudo das proteínas do LCR, tais como a determinação do quociente protéico e as reações coloidais; tendo em vista os resultados referidos na literatura médica, foi ressaltada a utilidade da eletroforese para o conhecimento da composição protéica do LCR.

Esta segunda publicação visa apresentar os dados eletroforéticos relativos às frações protéicas do LCR em condições normais e patológicas, tendo em vista a utilização do método no laboratório clínico. Nesse sentido, serão focalizados em especial os resultados obtidos pela eletroforese em papel de filtro (EFP).

Schneider e Wallenius<sup>75</sup> (1951) foram os primeiros a publicar resultados sobre a EFP das proteínas do LCR, confirmando a existência da fração albumina e das frações globulínicas, já evidenciadas pela eletroforese livre. Wallenius<sup>81</sup>, em 1952, publicou os resultados de experiência mais extensa; nesse mesmo ano, Grönwall<sup>81</sup>, Bücher, Matzelt e Pette<sup>8</sup>, Esser, Heinzler e Wild<sup>24</sup>, Caspani<sup>9</sup>, Antonini e Piva<sup>1,2</sup> e Inesi, Risio e Tonini<sup>30</sup> publicaram os resultados de suas investigações.

Pelos dados obtidos desde então, vários autores têm insistido sobre o valor da utilização da EFP em pesquisas de caráter clínico. Matarazzo<sup>51</sup> e Demme<sup>18</sup> salientaram o valor EFP para complementar o exame de rotina do LCR; Mumenthaler e Märki<sup>53</sup> assinalaram sua importância para o estudo das alterações das frações protéicas não evidenciáveis pelos métodos anteriormente utilizados. Roupert<sup>66</sup> e Lafon e col.<sup>49</sup> chamaram a atenção para o valor deste processo de análise no diagnóstico, prognóstico e controle evolutivo de processos inflamatórios do sistema nervoso

---

\* Assistente extranumerário da Clínica Neurológica (Serviço do Prof. Adherbal Tolosa) e médico auxiliar de ensino do Laboratório Central (Serviço do Dr. Octávio A. Germeck) do Hospital das Clínicas da Fac. Med. da Univ. de São Paulo.

central e das meninges, bem como para o estudo da composição e da origem do LCR normal.

Em 1957, Sande e col.<sup>67</sup> consideravam conhecidos os pontos fundamentais sobre a EFP das proteínas do LCR e vencidas as barreiras que poderiam dificultar a utilização do método na prática. Os conhecimentos adquiridos com a maior utilização da EFP abriram novas sendas para a pesquisa, como sejam o estudo das frações glicídicas e lipídicas ligadas às proteínas do LCR. Pela aplicação da imuno-elektroforese<sup>26</sup> já foram evidenciadas algumas particularidades imunológicas das frações proteicas do LCR<sup>29</sup>. Maiores progressos são de esperar também pelo estudo da migração eletroforética de rádio-isótopos<sup>34</sup> e de antibióticos<sup>61</sup> ligados a frações proteicas do LCR.

#### TEORES NORMAIS DAS FRAÇÕES PROTEICAS DO LCR

Para os *valores médios normais* das diversas frações proteicas do LCR separadas pela eletroforese são variados os dados consignados na literatura. Para explicar muitas dessas diferenças tem sido invocada a diversidade dos métodos utilizados para a concentração do LCR; entretanto uma análise mais cuidadosa põe em relevo outras condições como sejam as referentes *ao número de amostras estudadas e ao critério de seleção dos casos*.

Os valores relativos para cada fração proteica do soro sanguíneo foram estabelecidos à medida que os autores acumulavam experiência; Führ<sup>25</sup>, por exemplo, admite como percentuais médios normais aqueles baseados em 7.000 exames eletroforéticos. Entretanto, em relação às proteínas do LCR normal a experiência é, em geral, menor; os valores médios propostos por alguns autores foram obtidos pelo estudo de menos de 10 amostras<sup>27, 32, 64, 73</sup>.

Além disso, nem sempre os resultados foram baseados no estudo de um grupo homogêneo de casos, disso resultando margens demasiado amplas para as variações fisiológicas estabelecidas pela análise estatística<sup>69</sup>. Em algumas publicações não há referências ao critério adotado na seleção dos casos considerados normais<sup>38, 44, 62, 69</sup>. Aliás, essa seleção não é fácil, não sendo suficiente que a amostra de LCR apresente proteinorraquia total normal, reações para pesquisa de globulinas negativas e reações coloidais normais, pois o exame eletroforético tem mostrado alterações da composição proteica em cerca de 20% de tais amostras<sup>45</sup>; estas alterações proteicas reveladas pela eletroforese em líquidos cefalorraquidianos que se apresentem como normais às pesquisas de rotina podem ser secundárias a alterações das proteínas do soro sanguíneo ou acompanhar determinadas afecções do sistema nervoso nas quais o exame do LCR era, até o presente, considerado como normal<sup>81</sup>.

Por outro lado, na seleção dos casos tem importância o fator etário porque, com a idade, surgem modificações da proteinorraquia total<sup>52</sup> e porque tanto para este fator, como para o sexo e raça<sup>3</sup> têm sido registradas variações do perfil das proteínas do soro sanguíneo, o que leva a pensar que também as frações proteicas do LCR se alterem. Além disso, também foram assinaladas diferenças no perfil eletroforético do LCR conforme o local de colheita da amostra a examinar (lombar, cisternal ou ventricular).

A falta de homogeneidade quanto aos métodos e ao material é exemplificada pelas diferenças entre os resultados de Kabat e col.<sup>30</sup> e os de Tanaka<sup>17</sup>, ambos referentes à eletroforese livre e a amostras do LCR com proteinorraquia total normal. Kabat e col. admitem os seguintes limites fisiológicos para as variações do teor de cada fração: pré-albumina 5,2 a 7,6%; albumina 58,4 a 71,1%;  $\alpha$ -globulina 5,1 a 9,9%;  $\beta$ -globulina 6,4 a 35,2%;  $\gamma$ -globulina 6,3 a 20,2%. Para Tanaka são os seguintes os teores médios: pré-albumina 1%; albumina 52,8%;  $\alpha$ -globulina 7,3%;  $\beta$ -globulina 15,8%;  $\gamma$ -globulina 23,6%. As diferenças entre esses valores podem decorrer do tipo de afecções apresentadas pelos pacientes, pois enquanto que os resultados de Tanaka se baseiam em amostras de LCR de 19 pacientes com psiconeuroses, os de Kabat e col. foram obtidos em 4 pacientes com lesões neurológicas, entre as quais algumas de provável natureza vascular.

Mediante eletroforese em aparelho de Antweiler refere Sandrucci<sup>68</sup> os achados em 5 casos normais, sem especificar os critérios de normalidade: pré-albumina (encontrada em três casos) 2,2 a 3,8% albumina 57%;  $\alpha_1$ -globulina 5,9%;  $\alpha_2$ -globulina 9,6%;  $\beta_1$ -globulina 8,6%;  $\beta_2$ -globulina ou fração  $\tau$  (encontrada em três casos) 3,6%;  $\gamma$ -globulina 15,4%.

Quando critérios mais rigorosos são adotados na seleção dos casos normais diminuem as diferenças verificadas entre os dados de um e de outro autor. Para o estabelecimento dos teores médios assinalados nos quadros 1, 2 e 3, além de ser o LCR normal quanto às pesquisas de rotina, foi utilizado material proveniente de pessoas normais, ou de pessoas sem afecções evolutivas, ou de pacientes portadores de psiconeuroses ou de afecções sem repercussão sobre o sistema nervoso e que não acarretavam alterações no perfil das proteínas do soro sanguíneo. Todos os pesquisadores cujos resultados foram incluídos nesses quadros se basearam em um mínimo de 10 casos e examinaram LCR colhido por via lombar. Os resultados foram separados em três quadros, conforme o método usado para a concentração (diálise, ultrafiltração, evaporação no vácuo). Ainda assim, há diferenças entre os resultados; entretanto os limites de variação máxima e mínima observados nesses quadros não são de amplitude maior que aqueles encontrados por Wunderly<sup>83</sup> para as frações do soro sanguíneo normal em 13 publicações escolhidas da literatura.

Autores	Pré-albumina	Albumina	Globulinas				
			$\alpha_1$	$\alpha_2$	$\beta$	$\beta_2$ ou $\tau$	$\gamma$
Oldershausen e col. <sup>30</sup> .....	4,3	51,3	5,8	8,4	17,1	6,8	6,3
Delank <sup>16</sup> .....	1,9	53,4	6,4	8,4	15,8	4,2	9,9
Schmidt e col. <sup>12</sup> .....	5,2	52,9	6,7	8,1	12,2	5,6	9,3

Quadro 1 — Valores médios normais (%) das frações protéicas para amostras de LCR colhidas por via lombar, sendo a concentração feita por ultrafiltração (eletroforese em papel de filtro).

Autores	Pré-albumina	Albumina	Globulinas				
			$\alpha_1$	$\alpha_2$	$\beta$	$\beta_2$ ou $\tau$	$\gamma$
Mumenthaler e col. <sup>53</sup> .....	4,4	49,2	6,5	8,1	16,5	9,7	5,6
Inesi e col. <sup>61</sup> .....	7,35	45,18	13,37		20,28		13,8

Quadro 2 Valores médios normais (%) das frações protéicas para amostras de LCR colhidas por via lombar, sendo a concentração feita por evaporação no vácuo e em baixa temperatura (eletroforese em papel de filtro).

Autores	Pré-albumina	Albumina	Globulinas				
			$\alpha_1$	$\alpha_2$	$\beta$	$\beta_2$ ou $\tau$	$\gamma$
Vymazal e col. <sup>84</sup> .....	2,9	59,8	11,1		17,4		8,8
Rossi <sup>65</sup> .....	1,16	55,31	7	5,53	11,77	9,33	9,5

Quadro 3 — Valores médios normais (%) das frações protéicas para amostras de LCR colhidas por via lombar, sendo a concentração feita por diálise contra solução de substância macromolecular (eletroforese em papel de filtro).

Empregando a concentração pela precipitação por acetona Bauer<sup>4</sup>, examinando o LCR lombar de 26 pessoas normais sob o ponto de vista neurológico, encontrou as seguintes médias: pré-albumina 4,2%; albumina 59,4%;  $\alpha$ -globulina 13,4%;  $\beta$ -globulina 7,7%; fração  $\tau$  5,7%;  $\gamma$ -globulina 9,4%. Revendo os trabalhos publicados até 1957, nos quais foi usada a eletroforese em papel, Mumenthaler e Märki<sup>54</sup> apontam, como médias gerais para os teores relativos das frações protéicas do LCR, os seguintes valores: pré-albumina 4,3%; albumina 57,3%;  $\alpha_1$ -globulina 5,7%;  $\alpha_2$ -globulina 7,3%;  $\beta$ -globulina 13,9%;  $\tau$ -globulina 6,2%;  $\gamma$ -globulina 11%.

Os estudos de Schmidt e Matiar<sup>72</sup> são os que compreendem maior número de casos, incluindo 155 amostras de LCR lombar normal, de pessoas sadias ou portadoras de afecções psiquiátricas, com perfil eletroforético das proteínas do soro sanguíneo normal. Tanto os valores representativos da média, como os limites das variações fisiológicas (média  $\pm$  2 vezes o erro padrão) encontrados por esses autores podem ser tomados como referência porque houve critério rigoroso para a seleção dos pacientes e porque as médias foram estabelecidas a partir de grande número de casos e mediante métodos estatísticos seguros. Os parâmetros obtidos também dão limites seguros para as variações fisiológicas de cada fração protéica.

Schmidt e Matiar<sup>72</sup> estudaram também as variações entre LCR colhido por via lombar (155 amostras) e por via sub-occipital (25 amostras); os valores percentuais médios e os limites das variações fisiológicas estabelecidos por esses autores são expostos no quadro 4, no qual foram incluídos, para efeitos comparativos, os resultados por eles obtidos com o sêro sangüíneo de 169 pessoas clinicamente normais.

Material	Valores	Pré-albumina	Albumina	Globulinas				
				$\alpha_1$	$\alpha_2$	$\beta$	$\beta_2$ ou $\tau$	$\gamma$
LCR Lombar	médios	5,2	52,9	6,7	8,1	12,2	5,6	9,3
	variações fisiológicas	1,8	45,3	4,5	5,3	9,2	2,9	6,5
		a 8,6	a 60,5	a 9,2	a 10,9	a 15,2	a 8,3	a 12,1
LCR cisternal	médios	6,4	48,6	7,5	9,4	13,7	6,2	8,2
	variações fisiológicas	3	38,1	4,2	5,9	8,7	3,8	5
		a 9,8	a 59,1	a 10,8	a 12,9	a 18,7	a 8,6	a 11,4
Sêro sangüíneo	médios	—	56,7	4,9	8,6	11,6	—	18,2
	variações fisiológicas	—	49,3	3,9	6,1	9,1	—	15
		—	a 64,1	a 5,9	a 11,1	a 14,1	—	a 21,4

Quadro 4 — Valores médios normais (%) e limites das variações fisiológicas (média  $\pm$  2s) para as diversas frações protéicas do LCR lombar (155 amostras), do LCR cisternal (25 amostras), e do sêro sangüíneo (169 amostras), segundo Schmidt e Matiar<sup>72</sup>.

#### TIPOS DE PERFIL ELETROFORÉTICO DAS PROTEÍNAS DO LCR

Com a finalidade de classificar os achados normais e patológicos, vários autores procuraram enquadrar os perfis eletroforéticos do LCR em tipos conforme a predominância dêste ou daquele aspecto mais característico. Assim, Esser<sup>21</sup>, baseado no estudo de 600 amostras de LCR normal e patológico, classifica em 6 os tipos principais observados: o *tipo I* seria o perfil eletroforético do LCR normal; o *tipo II* seria caracterizado pela diminuição da albumina com o aumento da  $\beta$ -globulina; no *tipo III* haveria aumento da albumina com diminuição da  $\beta$ -globulina; os *tipos IV, V, VI* seriam qualificados pela intensidade do aumento da  $\gamma$ -globulina. Bauer<sup>4</sup>, baseado em 700 exames, considera 5 tipos: *normal, alfa, beta, gama e misto*. Laciga e col.<sup>45, 47</sup> com a experiência adquirida em 776 exames descrevem 4 tipos: *albumínico* (aumento de albumina com diminuição de  $\beta$ -globulina), *misto* (aumento da  $\gamma$ -globulina, diminuição de  $\beta$ -globulina e de pré-albumina), *gama* (aumento de  $\gamma$ -globulina permanecendo normal o teor de  $\beta$ -globulina), *beta*

(aumento de  $\beta$ -globulina). Para estes autores nos casos em que no LCR há dissociação proteíno-citológica o perfil eletroforético de tipo albumínico é o mais comum; nas alterações discretas e isoladas da proteinorraquia total, Laciga e col.<sup>46</sup> encontraram, com maior freqüência, aumento da fração albumina com diminuição da fração  $\beta$ -globulina.

Como vários tipos e subtipos de perfil foram sendo registrados, perdendo-se as descrições em aspectos mais laboratoriais que clínicos e como, na prática, estes últimos se mostram muito mais úteis, Sande e col.<sup>67</sup> propuseram que os dados eletroforéticos passassem a ser classificados segundo os quadros nosológicos, tendência esta mais seguida na atualidade.

#### RESULTADOS DE ESTUDOS ELETROFORÉTICOS DAS PROTEÍNAS DO LCR EM ALGUNS GRUPOS DE AFECÇÕES NEUROLÓGICAS

Esser<sup>21</sup> já tinha apontado, como elemento característico dos *processos degenerativos* do sistema nervoso central, o aumento do teor de  $\beta$ -globulina, podendo a taxa de albumina estar ou não aumentada; outros autores confirmaram esta assertiva<sup>37, 38, 60, 71</sup>, especialmente no que se refere a processos primários. Quando o processo degenerativo é secundário a *traumatismo craniano* as alterações do perfil eletroforético, embora do mesmo tipo, são menos intensas. Nas degenerações secundárias à *arteriosclerose cerebral* o perfil eletroforético do LCR pode ser normal<sup>38</sup>, embora alguns autores assinalem, em alguns destes casos, aumento da  $\alpha$ -globulina<sup>67</sup>. Nas *encefalopatias alcoólicas* (esclerose laminares) os achados são semelhantes aos da arteriosclerose<sup>48</sup>. Nos *processos degenerativos* medulares de evolução lenta o perfil eletroforético pode ser normal<sup>49</sup>. Em *mielopatias pós-traumáticas* tem sido encontrado aumento de globulinas  $\beta$  e  $\gamma$ , especialmente nesta última<sup>67</sup>.

Na *esclerose múltipla* há aumento de  $\gamma$ -globulina<sup>14, 22, 39, 81</sup>; a intensidade de aumento está na dependência da fase da doença<sup>5, 12</sup>, sendo maior nos surtos agudos e chegando a ultrapassar a taxa de albumina nos estádios finais<sup>62</sup>.

Em casos de *hemorragias encefalo-meningeas* o perfil eletroforético do LCR assume aspecto misto, apresentando variações de caso para caso, de acordo com a quantidade de sangue misturada ao LCR<sup>69</sup>.

Nos *tumores intracranianos* os achados são heterogêneos parecendo estar na dependência de tipo do tumor e do comprometimento do parênquima nervoso. Os primeiros estudos não mostraram alterações nítidas<sup>1, 39, 81</sup>; firmou-se aos poucos a idéia de ser o perfil de tipo misto<sup>75</sup>, podendo associar-se aumento de uma ou mais frações globulínicas, sendo mais comum o aumento de  $\beta$ -globulina, freqüentemente acompanhando-se da presença de lipoproteínas nesta fração<sup>5</sup>.

No LCR ventricular é normal o perfil eletroforético das proteínas nas *hidrocefalias comunicantes*; nas *hidrocefalias internas não comunicantes* produzidas por tumores da fossa posterior, o perfil eletroforético é também do

tipo normal embora o teor da pré-albumina seja maior<sup>42, 76</sup>. Nas hidrocefalias, internas<sup>47</sup> ou externas<sup>68</sup>, secundárias a processos inflamatórios há aumento da  $\gamma$ -globulina.

Desde que foram descritas alterações nas frações protéicas do sôro sanguíneo no decurso da *poliomielite anterior aguda*<sup>40, 41</sup>, pesquisas tem sido feitas para estabelecer o valor prognóstico destes achados, tendo sido verificado que eles são semelhantes aos observados em outras afecções de caráter agudo<sup>59</sup>: queda da concentração albumínica até o fim do primeiro mês de evolução, normalizando-se em média 4 meses após; na primeira semana de doença aumentam as globulinas  $\alpha$  e  $\gamma$ ; o aumento das  $\alpha$ -globulinas tende a desaparecer a partir da primeira semana<sup>50</sup>, ao passo que o teor de  $\gamma$ -globulina aumenta até o fim do primeiro mês, permanecendo elevado por algum tempo. No LCR o perfil eletroforético se caracteriza por aumento de  $\gamma$ -globulina, iniciando na segunda ou terceira semana de doença, acompanhado de diminuição dos valores da fração  $\beta$  e da pré-albumina; a diminuição da pré-albumina e o aumento de  $\gamma$ -globulina, assim como a presença de lipoproteína  $\beta$ , parecem manter correlação com a gravidade da doença<sup>57, 59, 63</sup>.

Em certas *encefalites sub-agudas* há aumento de  $\gamma$ -globulina na LCR; em encefalites estudadas na Checoslováquia<sup>79</sup> o aumento encontrado tem sido pequeno mas na pan-encefalite de Pette-Döring este aumento é grande, chegando o teor de  $\gamma$ -globulina a ultrapassar o da albumina<sup>8, 17</sup>. Em *mielites*, quando ocorrem alterações, são do mesmo tipo que nas encefalites, embora mais discretas<sup>69</sup>.

Na *meningite linfocitária benigna* e em *meningites linfocitárias que acompanham certas doenças a virus* tem sido verificado aumento da  $\gamma$ -globulina<sup>79, 80</sup>, por vezes associado a aumento de  $\beta$ -globulina<sup>10, 68</sup>.

Nas *meningites agudas purulentas*, embora as alterações líquóricas sejam mais intensas, o perfil eletroforético se mantém em geral dentro dos limites do tipo normal<sup>80</sup>. Entretanto, tem sido assinalado, nas fases iniciais, aumento da globulina  $\alpha_2$  e, às vezes, de albumina<sup>70</sup>; o aumento de  $\gamma$ -globulina é discreto nesta fase<sup>80</sup>, tornando-se mais nítido na fase de regressão da doença podendo permanecer algum tempo após a cura. Como regra, os teores tanto de  $\beta$ -globulina como de pré-albumina baixam em proporção direta ao aumento da proteinorraquia total.

As alterações do perfil eletroforético do LCR na *neuro-tuberculose* têm sido bastante estudadas. Oldershausen, Aly e Gries<sup>56</sup> estudaram os aspectos do perfil eletroforético do LCR e do sôro sanguíneo desde a fase aguda até o período de estadio e de cura. A intensidade das alterações encontradas no LCR, em confronto com as alterações discretas verificáveis nas meningites linfocitárias<sup>32, 64</sup> valoriza a eletroforese para o diagnóstico diferencial precoce. Foi encontrado paralelismo entre as alterações do perfil do LCR e a evolução clínica<sup>11, 82</sup> da neurotuberculose; assim, a normalização do perfil eletroforético representa novo elemento para o critério de cura<sup>55</sup>. Tanto o efeito favorável da antibioticoterapia<sup>58</sup> como o da administração de

cortisona por via intrarraquidiana<sup>28</sup> foram controlados pelo estudo do perfil eletroforético<sup>65</sup>. A aplicação da pesquisa eletroforética do bacilo de Koch, baseada na mobilidade deste bacilo em campo elétrico<sup>35</sup>, constitui importante e promissor elemento no sentido de obter o diagnóstico seguro. As alterações das proteínas do LCR são precoces e intensas; na fase aguda inicial ocorre aumento da albumina e  $\alpha$ -globulina, havendo, por vezes, inversão da relação normal entre as frações  $\alpha_1$  e  $\alpha_2$ <sup>32</sup>, tornando-se esta menor que a primeira; na fase aguda há, também, discreto aumento de  $\gamma$ -globulina, diminuindo o teor de pré-albumina e de  $\beta$ -globulina. Com a evolução da moléstia aumenta rapidamente o conteúdo de  $\gamma$ -globulina, caindo a taxa de albumina. O aumento inicial da  $\alpha$ -globulinas tende a desaparecer com a evolução favorável. O aumento de  $\gamma$ -globulina permanece após a normalização do quadro clínico e líquido, retornando ao normal meses depois.

O exemplo mais ilustrativo de alterações em processos inflamatórios crônicos é dado pela neurolues, na qual o aumento de  $\gamma$ -globulina tem sido frequentemente registrado. Esse aumento pode atingir percentuais consideráveis e se faz à custa da diminuição do teor albumínico, levando à inversão da relação A/G. Em relação às demais frações, é referida, por vezes, a ausência da pré-albumina<sup>78</sup>, aumento de  $\beta$ -globulina<sup>71</sup> (neurolues parenquimatosa); em fases iniciais da afecção há aumento de  $\alpha$ -globulina<sup>13</sup>. A fração  $\gamma$ -globulina tem comportamento especial, pois seu teor varia conforme a fase evolutiva da moléstia<sup>43</sup>, podendo estar aumentada mesmo antes que a reação de Wassermann<sup>6</sup> se positive; o teor desta fração protéica sofre a influência da terapêutica<sup>49</sup> e está relacionado com o teor de anticorpos específicos, anticorpos que migram aderidos especialmente à sua parte mais anterior (sub-fração  $\gamma_1$ )<sup>15, 19</sup>.

Assim, o que caracteriza fundamentalmente os processos inflamatórios crônicos do ponto de vista eletroforético é, o aumento de  $\gamma$ -globulina<sup>20, 75</sup>, elemento que fornece os dados mais úteis para o diagnóstico, prognóstico e controle da evolução.

Baseado no que acontece na neurosífilis, Knapp<sup>43</sup> propôs uma sistematização das alterações do perfil eletroforético das proteínas do LCR nas diferentes fases do acometimento do sistema nervoso central por processos inflamatórios. Na primeira fase, de inflamação aguda, há aumento da albumina e de  $\alpha$ -globulina, com diminuição ou desaparecimento da pré-albumina e da fração  $\tau$ ; nesta fase o teor da  $\gamma$ -globulina é normal ou diminuído. Na segunda fase, de inflamação subaguda, começa a formação de anticorpos e o perfil eletroforético se assemelha ao da fase anterior, mas mostra aumento rápido de  $\gamma$ -globulina. Na terceira fase, de inflamação sub-crônica, o teor relativo de albumina volta a ser normal, aumentando ainda mais o teor de  $\gamma$ -globulina. A quarta fase, de inflamação proliferativa, se caracteriza pela manutenção do mesmo nível de aumento de  $\gamma$ -globulina que havia na fase anterior, permanecendo as outras frações em seus limites normais; o perfil já não é de tipo misto como nas fases anteriores, mas de tipo gama. A fase seguinte é a de processo proliferativo intenso, momento em que é máxima a produção de anticorpos: a taxa de  $\gamma$ -globulina se mantém elevada,



havendo nítida diminuição do teor de albumina, tanto de modo relativo como absoluto; o teor de  $\beta$ -globulina é normal, reaparecendo a fração  $\tau$ . Na sexta fase só é nítida a separação entre as globulinas  $\alpha$  e  $\beta$ , não se separando mais as frações  $\beta$  e  $\gamma$ ; segundo Knapp este aspecto eletroforético pode decorrer do aumento da fração intermediária (fração  $\tau$ ).

#### CONCLUSÕES

O presente estudo dá idéia da contribuição do método eletroforético para o conhecimento das frações protéicas do LCR tanto ao que se refere aos achados normais, como às alterações patológicas mais freqüentes nos principais grupos de afecções do sistema nervoso. Destaca-se a importância do comportamento das  $\beta$ -globulinas nas afecções degenerativas do sistema nervoso e, especialmente, o comportamento, das  $\gamma$ -globulinas em processos de tipo inflamatório, nos quais o comportamento desta fração protéica pode dar informações valiosas não só para o diagnóstico, mas também para o prognóstico e para o controle da evolução.

Os dados colhidos na literatura médica mostram a importância do estudo eletroforético das proteínas do LCR. O método ainda é novo fornecendo, por vezes, informações discordantes; entretanto o vultoso número de publicações já acumulado fala do interesse que esse método de pesquisa vem despertando. O registro progressivo de novos dados permitirá sedimentar conhecimento neste novo capítulo da semiologia líquórica.

A eletroforese em papel de filtro das proteínas do LCR, pela sua praticabilidade e sensibilidade, oferece ao Laboratório Clínico: meios de obter explicação para reações, como as coloidais, anteriormente utilizadas e interpretadas de modo empírico; elementos para a interpretação certa e valorização de dados que, embora conhecidos, eram tidos como pouco aplicáveis à clínica (como sucedia com a relação albumina/globulina); recurso de valor para o estudo do comportamento das diversas frações protéicas. À Clínica Neurológica a eletroforese das proteínas do LCR pode fornecer dados que contribuam para: o reestudo e, possivelmente, a reclassificação, de afecções com manifestações clínicas idênticas mas de patogenia diversa; a elucidação de diagnósticos duvidosos; a direção a ser tomada pela investigação clínico-laboratorial frente a casos obscuros.

#### RESUMO

Partindo dos dados referentes à aplicação da eletroforese em papel de filtro na separação das frações protéicas do LCR, apresentados em publicação anterior, são revistos os dados da literatura sob o ponto de vista do laboratório clínico. Tanto os valores relativos normais referentes a cada uma das reações protéicas, como alterações patológicas mais freqüentemente encontradas em diversos tipos de afecções do sistema nervoso são apresentados, ressaltando-se a importância dos achados frente à fisiopatologia do líquido cefalorraquidiano e frente à Clínica Neurológica.

## SUMMARY

*Paper strip electrophoresis of cerebrospinal fluid proteins.. II. Survey of results registered in literature.*

Data on the use of paper electrophoresis in the study of cerebrospinal fluid proteins are reviewed as to show the importance of this method for the clinical laboratory. The mean of protein fractions concentration as well as the references concerning to pathologic findings are presented and discussed. The main aspects of contributions in this field are discussed, showing the aid brought by the protein electrophoretic studies to the physiopathology of cerebrospinal fluid and to pathogenetic interpretations of some nervous diseases.

## REFERENCIAS

1. ANTONINI, F. M.; PIVA, G. — Il frazionamento elettroforetico delle proteine del liquido cerebro-spinale in condizioni normali e patologiche. *La Settimana Medica*, 40:455 (15 setembro) 1952.
2. ANTONINI, F. M.; PIVA, G. — Miglioramenti alla tecnica di elettroforesi su carta. *Boll. Ital. Soc. Biol. Speriment.*, 28:1885 (dezembro) 1952.
3. ANTWEILER, H. J. — Die Quantitative Elektrophorese in der Medizin, ed. 2, Springer Verlag, Berlin, 1957, pág. 40.
4. BAUER, H. — Über die Bedeutung der Papier-Elektrophorese des Liquors für die Klinische Forschung. *Deutsch. Ztschr. f. Nervenh.*, 170:381 (setembro) 1953.
5. BAUER, H. — Zur Frage der Identität der Liquor proteine mit den Eiweisskörpern des Blutsersums. I. Besonderheiten der Liquorproteine hinsichtlich der Vorfraktion der Gamma-Globuline und der protein gebundenen Lipide. *Deutsch. Ztschr. f. Nervenh.*, 175:354 (novembro) 1956.
6. BIAGINI, R.; RADICCHI, M. — Studio elettroforetico sul liquor e sul ansue in soggetti affetti da lues cerebri. *Rass. Studi Psch.*, 44:674 (setembro-outubro) 1955.
7. BOOIJ, J. — Die Elektrophorese in der Neurologie. *In* Antweiler H. J. — Die Quantitative Elektrophorese in der Medizin, ed. 2, Springer Verlag, Berlin, 1957, págs. 164-191.
8. BÜCHER, T.; MATZELT, D.; PETTE, D. — Papier-elektrophogramm der Eiweisskörper des Liquor cerebrospinalis. *Naturwissenschaften*, 39:114 (março) 1952.
9. CASPANI, R. — Possibilità di applicazione e risultati dell'indagine elettroforetica nello studio del liquido cerebro-spinale normale. *Minerva Med.*, 1:1346, 1952.
10. CASPANI, R.; STICCA, C. — L'analisi elettroforetica delle proteine liquorali nelle meningiti e meningonevrassiti acute non purulente. *Minerva Med.*, 2:749 (22 outubro) 1952.
11. CASPANI, R.; STICCA, C.; TOSCANO, F. — Ricerche elettroforetiche sul quadro proteico, serico e liquorale della meningite tuberculare. *Arch. per le Scienze Mediche*, 97:1 (janeiro) 1954.
12. CASTELLS, C.; VAZQUEZ DE NEGROTTO, O.; BALEA, E.; PUPPO, A. — Estudio eletroforético del liquido cefalorraquideo y del suero sanguineo en la esclerosis múltiple. *Acta. Neurol. Latinoamer.*, 3:201, 1957.
13. CORSINI, F. — Alcune ricerche orientative sulle proteine del liquor cerebro-spinale per mezzo dell'elettroforesi su carta. *Clinica Pediat.* (Bolonha), 36:33 (janeiro) 1954.
14. CUMINGS, J. N. — The examination of the cerebrospinal fluid and cerebral cyst fluid by paper strip electrophoresis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, 16:152 (agosto) 1953.
15. DAVIS, B. D.; MOORE, D. H.; KABAT, E. A.; HARRIS, A. — Electrophoretic, ultracentrifugal and immunochemical studies on Wassermann antibody. *J. Immunol.*, 50:1 (janeiro) 1945.
16. DELANK, H. W. — Klinische Erfahrungen mit elektrophoretischen Liquoreiweissuntersuchungen. *Deutsch. Ztschr. f. Nervenh.*, 174:429 (abril) 1956.
17. DELANK, H. W.; SCHIMMELPENNING, G. W. — Klinischer Beitrag zur subakuten Panencephalitis (unter besonderer Berücksichtigung elektrophoretischer Liquor-Eiweissuntersuchungen). *Arch. f. Psychiatr. u. Z. Nervenkrankh.*, 193:607 (17 novembro) 1955.
18. DEMME, H. — Liquor. *Fortschr. Neurol. Psychiat. u.*

- ihrer Grenzgebiete, 24:113 (março) 1956. 19. DEUTSCH, H. F.; ALBERTY, R. A.; GOSTING, L. J. — Biophysical studies of blood plasma proteins. IV. Separation of a new globulin from normal human plasma. *J. Biol. Chem.*, 165:21 (setembro) 1946. 20. ESSER, H. — Die elektrophoretische Untersuchung der Liquoreiweisskörper und ihre klinische Bedeutung. *Münch. med. Wschr.*, 94:2313 (14 novembro) 1952. 21. ESSER, H. — Die Liquoreiweisskörper des Menschen. *Zentralblatt f. d. ges. Neurol. u. Psychiatr.*, 122:68 (março) 1953. 22. ESSER, H. — Elektrophoretische Liquoreiweissuntersuchungen bei organischen Erkrankungen des Zentralnervensystems. *Zentralblatt f. d. ges. Neurol. u. Psychiatr.*, 123:226 (junho) 1953. 23. ESSER, H.; HEINZLER, F. — Elektrophoretische Eiweissanalysen im Liquor cerebrospinalis. *Deutsch. Med. Wschr.*, 77:1329 (24 outubro) 1952. 24. ESSER, H.; HEINZLER, F.; WILD, H. — Ein einfaches Verfahren der Einengung des Liquor cerebrospinalis zur Bestimmung der Eiweissfraktionen mit Hilfe der Elektrophorese in Filterpapier. *Klin. Wschr.*, 30:228, 1952. 25. FÜHR, J. — Wie sind die Normalwerte bei der elektrophoretischen Bluteiweissbestimmung? *Deutsch. med. Wschr.*, 81:642 (20 abril) 1956. 26. GRABAR, P.; WILLIAMS, C. A. — Méthode permettant l'étude conjuguée des propriétés électrophorétiques et immuno-chimiques d'un mélange de protéines. Application au sérum sanguin. *Biochem. Biophys. Acta*, 10:193, 1953. 27. GRASSI, B.; ANDRES, G.; ANDREOLI, M. — Protidogramma e glicoprotidogramma serico e liquorale in soggetti normali ed in meningonevrastitici. *Rass. Fisiopatol. clin. e terap.* (Pisa), 27:519 (abril) 1955. 28. GRASSI, B.; ANDRES, G.; ANDREOLI, M. — Il protidogramma ed il glicoprotidogramma liquorale nel corso della terapia idrocortisonica per via rachidea. *Rass. fisiopatol. clin. e terap.* (Pisa), 28:697 (agosto) 1956. 29. GRAVILESCO, K.; COURCON, J.; HILLION, P.; URIEL, J.; ILEWIN, J.; GRABAR, P. — Étude du liquide céphalo-rachidien normal par la méthode immuno-électrophorétique. *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 37:803 (julho-agosto) 1955. 30. GRIES, G.; ALY, F. W.; OLDERSHAUSEN, H. F. v. — Zur Methodik der Papierelektrophorese des Liquor Cerebrospinalis. *Klin. Wschr.*, 31:644 (15 julho) 1953. 31. GRÖNWALL, A. — On paper electrophoresis in the clinical laboratory. *Scandinav. J. Clin. Lab. Invest.*, 4:270, 1952. 32. HANZAL, F.; VYMAZAL, J.; HOVORKOVÁ, B. — Protein changes in tuberculous inflammation of the cerebrospinal meninges. *Ceskoslovenská neurologie*, 19:15, 1956. 33. HESSELVIK, L. — An electrophoretical study of normal and pathological body fluids. *Acta med. Scandinav.*, 101:461, 1939. 34. HORST, W. — Transport und Bindung im Serum. Untersucht mit Papierelektrophorese und radioaktiven Indicatorem. *Kl. Wschr.*, 32:961 (15 outubro) 1954. 35. HRASDIRA, C. L. — Electrophoretic examination of cerebrospinal fluid in basilar meningitis for the purpose of proving *Mycobacterium tuberculosis*. Abstracts of Communications to the 1st. Congress of Czechoslovak Neurologists, Jeseník-Lazné, 8-13 outubro 1956. 36. INESI, G.; RISIO, C. de; TONINI, G. — Nuovo metodo per lo studio elettroforetico su carta delle proteine nel liquido rachidiano dell'uomo. *Boll. Ital. Soc. Biol. Speriment.*, 32:64 (janeiro-fevereiro) 1952. 37. INESI, G.; TONINI, G.; RISIO, C. De — Studio elettroforetico delle proteine liquorali e seriche in due casi di corea di Huntington. *Riv. Neurobiol.*, 2:665 (outubro-dezembro) 1956. 38. INESI, G.; TONINI, G.; RISIO, C. De — Studio elettroforetico delle proteine del liquido cerebro-spinale nelle sindromi atrofiche cerebrali. *Acta Neurol. (Napoles)*, 12:215 (março-abril) 1957. 39. KABAT, E. A.; MOORE, D. H.; LANDOW, H. — An electrophoretic study of the protein components in cerebrospinal fluid and their relationship to the serum proteins. *J. Clin. Invest.*, 21:271 (setembro) 1942. 40. KELLEY, V. C.; BRIGGS, D. R.; JENSEN, R. A. — Electrophoretic patterns of blood sera in poliomyelitis and Guillain-Barré's disease. *J. Pediatrics*, 29:433 (outubro) 1946. 41. KELLEY, V. D.; DOEDEN, D.; HALL, T. N.; McQUARRIE, I. — The beta disturbance of electrophoretic pattern of blood in poliomyelitis. *J. Pediat.*, 35:752 (dezembro) 1949. 42. KITAMURA, K.; KATSUKI, T.; HARA, H. — Studies on protein in C.S.F. in neurosurgical diseases by paper-electrophoresis. *Folia Psychiat. et Neurol. Japon.*, Suppl. 2, pág. 1-2, 1955. 43. KNAPP, A. — Über die Papierektrophorese des Liquor cerebrospinalis. *Arch. f. Klin. u. experiment. Dermat.*, 201:446, 1955. 44. KUTZIM, H.; SCHEID, W.; VONKENNEL, J. — Die Verschiebung der Bluteiweisskörper im Blut und Liquor bei Syphilis des Zentraler-

- vensystem. *Medizinische*, 17:609 (24 abril) 1954. 45. LACIGA, Z.; ZIDOVA, V. — The paper-electrophoresis contribution to the determination of types of cerebrospinal fluid. *Formulae in nerve diseases. Abstracts of Communications to the 1st. Congress of Czechoslovak Neurologists, Jezenik-Lazné, 8-13 outubro 1956*, págs. 18-19. 46. LACIGA, Z.; ZIDOVA, V.; FISEROVA, E.; PRÁSEK, L. — Norms of Cerebrospinal fluid proteins in the electrophoreogram. *Ceskolovenská Neurologie*, 19:256, 1956. 47. LACIGA, Z.; ZIDOVA, V.; FISEROVA, E.; PRÁSEK, L. — The diagnostic value of paper electrophoresis in cerebrospinal fluid examination. *Ceskolovenská Neurologie*, 20:307, 1957. 48. LAFON, R.; MONNIER, P.; MINVIELLE, F. — Etude comparée de l'électrophorèse des protides du serum et du liquide céphalo-rachidien dans les encephalopathies alcooliques. *Rev. Neurol.*, 94:588 (maio) 1956. 49. LAFON, R.; MONNIER, P.; MINVIELLE, J. — L'électrophorèse couplée des protides du liquide céphalorachidien et du sérum: 150 observations. *Rev. Neurol.*, 95:69 (julho) 1956. 50. LUCINI, E. — Variazione elettroforetiche delle proteine sieriche durante il decorso della malattia di Heine-Medin nel bambino. *Lattante*, 26:361 (julho) 1955. 51. MATARAZZO, F. — La ricerca delle proteine mediante elettroforesi su carta in neuropsichiatria. *Lav. Neuropsichiat.*, 17:117, 1955. 52. MULLER, O. H.; JAWORSKI, A. A.; SILVERMAN, A. C.; ELWOOD, M. J. — The effect of age on the protein concentration of the cerebrospinal fluid of normal individuals and patients with poliomyelitis and other diseases. *Amer. J. Med. Sci.*, 228:510 (novembro) 1954. 53. MUMENTHALER, M.; MÄRKI, H. — Über die Methodik und die Bedeutung des Liquorelektrophorese. *Helvetica Med. Acta*, 23:539 (novembro) 1956. 54. MUMENTHALER, M.; MÄRKI, H. — Über die Liquorelektrophorese. Methodik und klinische Anwendung. *Klin. Wschr.*, 35:1 (1 janeiro) 1957. 55. NEGROTTO, O. V.; CASTELLS, C.; BALEA, E.; PUPPO, A. — Estudio comparativo de las proteínas del líquido cefalorraquídeo y del suero sanguíneo en las meningitis tuberculosas. Método electroforético. *An. Fac. Med. Montevideo*, 42:40 (janeiro-fevereiro) 1957. 56. OLDERSHAUSEN, H. E. v.; ALY, F. W.; GRIES, G. — Über die Veränderungen der Liquor und Serumproteine bei der Tuberkulösen Meningitis. *Klin. Wschr.*, 31:649 (15 julho) 1953. 57. OLDERSHAUSEN, H. F. v.; GRIES, G.; ALY, F. W. — Zur klinischen Bedeutung von Liquor und Serum-elektrophoreseuntersuchungen bei der Poliomyelitis anterior acuta. *Deutsch. Z. f. Nervenh.*, 170:254 (20 junho) 1953. 58. OLDERSHAUSEN, H. F. v.; GRIES, G.; ALY, F. W. — Der Einfluss der Chemotherapie auf die Liquorproteine bei der Tuberkulösen Meningitis. *Beit. z. Klin. Tuberk.*, 111:97 (4 janeiro) 1954. 59. PAGNIEZ, N. F.; SOTO, E. F.; SANTANGELO, W. — Electroforesis de suero y líquido cefalorraquídeo en la poliomyelitis anterior aguda. *Acta Neuropsiquat. Argentina*, 3:359 (outubro-dezembro) 1957. 60. RISIO, C. De; TONINI, G.; INESI, G. — Studio elettroforetico delle proteine liquorali in quattro casi di atrofia cerebrale di diversa natura. *Boll. Soc. Ital. Biol. Speriment.*, 32:214 (março-maio) 1956. 61. RISIO, C. De; INESI, G.; TONINI, G. — Studies of the proteins of human cerebrospinal fluid by paper electrophoresis. *Confinia Neurologica*, 17:271, 1957. 62. ROBOZ, E.; HESS, W. C.; FORSTER, F. M.; TEMPLE, D. M. — Paper electrophoretic studies in multiple sclerosis. *Neurology*, 4:811 (novembro) 1954. 63. RONDININI, B.; MALOSSI, M. — Indagine elettroforetica delle proteine sieriche e liquorali nella malattia di Heine-Medin. *Clin. Pediat. (Bolonha)* 36:821, 1954. 64. ROSSI, G.; SCHNEIDER, G. — Electrophoretische Untersuchung von pathologischem Liquor cerebrospinalis. *Klin. Wschr.*, 31:969 (1 novembro) 1953. 65. ROSSI, R. — L'elettroforesi nello studio delle frazioni proteiche lipoproteiche e glicoproteiche del liquor normale ed in corso di meningite tuberculosa. *Riv. Clin. Pediat. (Florença)*, 55:426 (maio) 1957. 66. ROUPERT, G. E. — L'électrophorèse des Protéines du Liquide Céphalo Rachidien. *Tese. Impr. R. Foulon (Paris)* 1956. 67. SANDE, M. van; LOEWENTHAL, A.; KARCHER, D. — Interêt clinique des électrophorésigrammes des protéines du liquide céphalo-rachidien. *Acta Neurol. et Psychiat. Belgica*, 57:523 (junho) 1957. 68. SANDRUCCI, M. G. — Ricerche sul quadro proteico elettroforetico del liquor e suoi rapporti con il quadro proteico ematico. *Minerva Pediat.*, 6:173 (31 março) 1954. 69. SARTESCHI, P.; FABIANI, P. — Limiti all'indagine elettroforetica su carta della crasi proteica ematoliquo-

rale in malati neurologici e psichici. *Rass. Studi Psichiat.*, 45:1193 (novembro-dezembro) 1956. 70. SCHEID, K. F.; SCHEID, L. — Studies of the pathological physiology of cerebrospinal fluid. I. Electrophoretic separation of the proteins of the cerebrospinal fluid in inflammatory diseases of nervous system: a contribution to the pathological physiology of meningeal and cerebral blood vessels. *Arch. Psychiat. Nervenkrankh.*, 117:219, 1944, *in Chem. Abstr.*, 43:9234 (10 setembro-25 novembro) 1949. 71. SCHMIDT, R. M. — Über die Bedeutung der Liquorparpierelektrophorese für die neurologisch-psychiatrische Diagnostik. *Ärztl. Wschr.*, 11:139, 1956, *in Exc. Med.*, VIII, 9:671 (agosto) 1956. 72. SCHMIDT, C.; MATIAR, H. — Das quantitative Verhältnis der Serum und Liquorproteine. *Deutsch. Z. f. Nerven.*, 174:443 (abril) 1956. 73. SCHNEIDER, G.; WALLENIUS, G. — Electrophoretic studies on cerebrospinal fluid proteins. *Scandinav. J. Clin. a. Lab. Invest.*, 3:145, 1951. 74. SPINA-FRANÇA, A. — Electroforese das proteínas do líquido cefalorraquidiano. I. Considerações gerais sobre a eletroforese em papel. *Arq. Neuro-Psiquiatr.* (São Paulo), 16:155 (junho) 1955. 75. STEGER, J. — Elektrophoretische Untersuchungen des Liquors. *Deutsch. Z. f. Nerven.*, 171:1 (novembro) 1953. 76. SUWA, N.; SAITO, Y.; MORITA, S.; KURODA, T. — A pathophysiological study of the cerebrospinal fluid by means of paper electrophoresis. *Folia Psychiat. et Neurol. Japonica*, suppl. 4, pág. 42, 1957. 77. TANAKA, Z. — Electrophoretic study of cerebrospinal fluid protein components. I. Survey in normal liquor. *Tohoku J. Exper. Med.*, 63:245 (fevereiro) 1956. 78. TANAKA, Z. — Electrophoretic study of cerebrospinal fluid protein components. II. Survey in abnormal liquor. *Tohoku J. Exper. Med.*, 64:189 (agosto) 1956. 79. VYMAZAL, J.; HANZAL, F. — Changes in albumen fractions in the serum and cerebrospinal fluid in cases of neuro-infections. Abstracts of Communications to the 1st. Congress of Czechoslovak Neurologists, Jeseník-Lazné, 8-13, outubro 1956, págs. 19-20. 80. VYMAZAL, J.; HANZAL, F. — Changes in the protein fractions in inflammatory diseases of the nervous system. *Ceskolovenská Neurologie*, 20:293, 1957. 81. WALLENIUS, G. — Electrophoretic patterns of cerebrospinal fluid and serum compared in normal and pathological conditions. *Acta Soc. Med. Upsaliensis*, 57:138 (20 junho) 1952. 82. WESSELMAN, E.; EWERBECK, H. — Die Liquorelektrophorese und ihre klinische Bedeutung, dargestellt am Beispiel der tuberkulösen Meningitis. *M Schr. Kinderh.*, 102:188 (março) 1954, *in Exc. Med.*, VIII, 7:980 (novembro) 1954. 83. WUNDERLY, C. — La Electroforesis en Papel, tradução da 1ª ed., J. Gras, Ed. Científico-Médica, Barcelona, 1956, pág. 56.

*Clinica Neurológica. Hospital das Clínicas da Fac. Med. da Univ. de São Paulo*  
— Caixa Postal 3461 — São Paulo, Brasil.