

**ELETROFORESE DAS PROTEÍNAS DO LÍQUIDO CEFALORRAQUIDIANO
NA CISTICERCOSE DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL**

A. SPINA-FRANÇA

Entre as afecções do sistema nervoso central determinadas por parasitas animais destaca-se, em nosso meio, a cisticercose, em parte pela grande incidência e, especialmente, pela gravidade das lesões que acarreta; se estas nem sempre conduzem à morte, com freqüência determinam quadros irreversíveis e irreparáveis.

Da incidência em nosso meio, dizem muito bem levantamentos sucessivos feitos na Clínica Neurológica da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo: Lange³¹, de 1925 a 1940, reuniu 13 casos de cisticercose do sistema nervoso central (SNC) entre 4.200 pacientes atendidos (0,31%); Brotto⁷, até 1946, coletou 45 casos em 12.361 doentes examinados (0,36%). Da gravidade da afecção falam outros dados, provenientes do mesmo Serviço⁵¹: dentre 2.273 pacientes internados de 1947 a 1955, 66 eram portadores de cisticercose do SNC; em outros termos, para cada 100 pacientes cuja internação foi julgada necessária, três apresentavam acometimento do SNC por cisticercos.

A cisticercose do SNC constitui, portanto, problema de grande interesse para o nosso meio, sendo úteis novos conhecimentos dos quais possam resultar melhores meios para combatê-la. Isto se conseguirá tanto pela ampliação dos estudos sobre os fenômenos imunobiológicos que caracterizam as relações entre o parasita e o seu hospedeiro, como pelo aumento dos recursos diagnósticos. Como resultado haverá possibilidade de avaliar de modo mais perfeito a evolução, o prognóstico e, também, o efeito de esquemas terapêu-

Tese de doutoramento apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo em outubro de 1960.

Nota do autor — Este estudo foi elaborado na Clínica Neurológica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, cujo ambiente de trabalho constituiu o melhor estímulo para a sua feitura. A todos os seus componentes o agradecimento pela parcela da sua contribuição; aos seus dirigentes, pela acolhida amiga e pela orientação pródiga. É inestimável a contribuição devida ao introdutor da eletroforese em papel em nosso meio — o Dr. Günter Hoxter — a quem consignamos nosso profundo agradecimento.

ticos. É nesse sentido que devem ser explorados novos métodos de investigação, para verificar se podem eles fornecer subsídios capazes de permitir conhecer melhor a afecção.

Sendo as proteínas o substrato de grande parte dos fenômenos imunobiológicos, julgamos oportuno investigar até que ponto o estudo do perfil eletroforético das proteínas do líquido cefalorraquidiano (LCR) poderia contribuir para aumentar os conhecimentos sobre a cisticercose do SNC. Orientou-nos nesse sentido o auxílio que até agora esse novo método tem prestado às pesquisas sobre as frações protéicas do LCR⁵², permitindo compreender melhor a patogênese de diversas afecções neurológicas.

Em revisão da literatura⁵³, não encontramos dados sobre o perfil eletroforético das proteínas do LCR na cisticercose do SNC. Schaltenbrand⁴⁸, quando discute o problema das meningites crônicas, enumera a cisticercose entre outras 15 possíveis causas de tais processos meningíticos; entretanto, ao expor resultados de pesquisas eletroforéticas não menciona dados quanto à cisticercose. Em extensa publicação, Huhn¹⁹ não refere qualquer resultado eletroforético, próprio ou da bibliografia consultada, com referência à cisticercose. Nieto³⁷, apresentando vultoso material, também nada refere, da mesma forma que Isamat de la Riva⁴⁴.

A finalidade desta tese é demonstrar o *valor do exame eletroforético das proteínas do LCR na cisticercose do SNC*. Como se verá, este exame é capaz de dar informações úteis para o diagnóstico, para o controle da evolução, para o conhecimento das reações imunobiológicas provocadas pela presença do cisticercose no SNC e, também, para a melhor compreensão de problemas ligados à origem das proteínas do LCR.

MATERIAL E MÉTODOS — RESULTADOS

Material — O presente estudo abrange um total de 40 pacientes cujos dados de identificação se acham reunidos no quadro 1; 32 foram examinados na Clínica Neurológica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e 8 em serviço particular.

Os 30 primeiros pacientes eram *portadores de cisticercose do SNC*; o quadro clínico era representado por manifestações encefálicas, predominando na sintomatologia a hipertensão intracraniana (13 casos), convulsões (6 casos) ou a associação de ambas (9 casos). Um paciente apresentava apenas déficit motor de tipo piramidal no hemisfério direito (caso 11). Em outro (caso 5), a cisticercose do SNC não modificava de modo nítido a sintomatologia de afecção de tipo degenerativo coexistente. No quadro 2 estão assinaladas as formas clínicas referentes a cada caso, bem como os dados diagnósticos. Nestes casos, o diagnóstico foi baseado nas alterações do LCR em 29 e na presença de calcificações patológicas intracranianas sugestivas de cisticercos calcificados, em um. Apenas neste último o exame do LCR era normal; nos demais estava alterado. As alterações se caracterizavam fundamentalmente pela positividade da reação de fixação do complemento para cisticercose; em 19 casos havia também eosinofillorraquia. O diagnóstico líquido foi complementado pelo achado de imagens radiológicas sugestivas de cisticercos calcificados em 2 pacientes; em 5 casos, a presença de cisticercose foi demonstrada em ato cirúrgico ou pela autópsia.

<i>Caso</i>	<i>Nome</i>	<i>Registro</i>	<i>Caso</i>	<i>Nome</i>	<i>Registro</i>
1	Z.M.S.	399.794	21	O.G.O.	456.108
2	I.A.M.	406.537	22	J.A.L.	520.105
3	P.A.B.	429.525	23	M.S.S.	522.320
4	C.B.J.	440.524	24	M.L.M.	513.011
5	P.P.	457.194	25	J.K.	L23.747
6	R.L.	465.412	26	M.T.T.	491.052
7	I.A.	463.210	27	A.R.S.	525.985
8	M.R.M.	452.904	28	J.M.	552.086
9	M.P.A.	520.329	29	V.L.M.	516.943
10	L.C.	011.532	30	L.B.	L24.391
11	J.F.P.	522.642	31	S.B.	L23.477
12	I.M.F.	567.430	32	J.G.	L23.654
13	M.F.S.	568.489	33	H.M.B.	L23.752
14	J.L.N.	558.081	34	N.J.B.	L23.753
15	O.P.	569.439	35	D.B.F.	L23.573
16	M.C.R.	459.089	36	B.P.	457.195
17	M.A.	472.446	37	M.A.S.	543.629
18	L.C.S.	L23.471	38	J.C.L.	093.425
19	J.M.C.	407.680	39	B.F.N.	572.476
20	I.M.	511.835	40	G.C.	442.321

Quadro 1 — Dados de identificação dos pacientes estudados (casos de número 1 a 40). Para cada caso constam as iniciais do nome e o número de registro; os números precedidos pela letra L se referem ao registro da clínica particular e os demais ao do Hospital das Clínicas.

Além desses 30 pacientes, foram estudados outros 10 nos quais a hipótese de cisticercose do SNC figurava na discussão diagnóstica. Este grupo era constituído de 5 pacientes com distúrbios convulsivos (casos 31 a 35), um com afecção de tipo degenerativo (caso 36), três com cisticercose subcutânea (casos 37, 38 e 39) e um (caso 40), com tumor intrarraqueano, no qual havia positividade da reação de fixação do complemento para cisticercose no LCR.

Métodos — Para cada caso foi feito o estudo eletroforético das proteínas de uma amostra de LCR; um segundo exame foi feito após intervalo de tempo variável em 4 pacientes (casos 9, 13, 17 e 19). Em 15 pacientes (casos de 1 a 15) foi feito também o estudo eletroforético das proteínas do soro sanguíneo (*sôro*) por ocasião do primeiro exame de LCR.

O LCR foi colhido de um dos ventrículos laterais em três pacientes (casos 3, 22 e 23), por punção lombar em 4 (casos 2, 4, 8 e 40) e, nos demais, por punção suboccipital. Parte da amostra foi reservada para exame citológico, determinação da proteinorraquia total e reações de Pandy, do benjoim coloidal e de fixação do complemento para cisticercose e para sífilis. No exame citológico, a contagem global foi feita em câmara de Fuchs-Rosenthal; quando o número de leucócitos era superior a 3 por mm³, foi feita contagem específica em esfregaço corado pelo mé-

Caso	Quadro clínico			Diagnóstico		
	Hipertensão	Convulsões	Outros	LCR		Cisticercos
				Eos	RFC	
1	+	+		+	+	
2	+			+	+	
3	+				+	N
4	+			+	+	C
5			+		+	
6	+	+		+	+	
7	+			+	+	
8	+				+	
9		+			+	
10	+	+		+	+	
11			+	+	+	
12	+			+	+	
13	+			+	+	
14		+				R
15	+	+		+	+	R
16	+			+	+	
17	+	+		+	+	N
18	+	+		+	+	
19		+			+	
20	+	+			+	C
21		+			+	
22	+				+	C
23	+				+	
24	+			+	+	
25		+		+	+	
26	+			+	+	R
27	+	+		+	+	
28	+			+	+	
29	+	+		+	+	
30		+			+	

Quadro 2 — Quadro clínico e elementos de diagnóstico dos 30 pacientes com cisticercose do SNC. Legenda: hipertensão, hipertensão intracraniana; outros, outros sintomas neurológicos; Eos, eosinofillorraquia; RFC, positividade da reação de fixação do complemento para cisticercose no LCR; R, presença de calcificações patológicas intracranianas sugestivas de cisticercos calcificados; N, comprovação da existência de cisticercose do SNC pelo exame necroscópico; C, idem, pelo exame do material colhido em ato cirúrgico.

todo de Leishman. A determinação da proteinorraquia total foi feita pelo método de Nissl; para as reações de Pandy e do benjoim coloidal foram seguidas a técnica e as notações adotadas por Lange³⁰. As reações de fixação do complemento foram feitas segundo a técnica e notações de Kolmer²¹; o antígeno empregado na reação de fixação do complemento para sífilis (reação de Wassermann) foi o de cardioli-pina e, na reação de fixação do complemento para cisticercose (RFC), o extrato de cisticercos⁴².

O sangue foi colhido por punção venosa; parte do soro foi reservada para o exame eletroforético e parte foi destinada às reações de fixação do complemento para sífilis e para cisticercose.

Para a eletroforese em papel das proteínas do LCR e do soro foram utilizadas as técnicas detalhadas em publicação anterior³⁴. A concentração da amostra de LCR se fez por diálise contra solução de polivinilpirrolidona a 30%, à temperatura de cerca de 4°C. A eletroforese foi feita em aparelho tipo Grassmann e Hannig, utilizando papel de filtro Schleicher-Schuell 2043-A, tampão veronal (pH 8,6; força iônica 0,1) e corrente contínua (110 volts) durante cerca de 14 horas. Os traçados foram corados em solução de "Amidoschwarz 10-B" (Merck). Os resultados — expressos em percentagem — foram deduzidos da medida planimétrica das áreas correspondentes a cada fração, a partir do gráfico elaborado com os valores de densidade óptica obtidos por leitura direta do traçado eletroforético em densitômetro.

Resultados.

1 — *Pacientes com cisticercose do SNC* (casos de número 1 a 30) — Os resultados dos diversos exames feitos na amostra de LCR em complemento ao exame eletroforético (*quadro líquido*) estão reunidos no quadro 3. Por êle vemos que em três pacientes a amostra de LCR estudada apresentava caracteres citológicos, protéicos e imunológicos dentro dos limites da normalidade (casos 14, 19 e 21), embora as alterações verificadas em exames anteriores tivessem sido suficientes para o diagnóstico de cisticercose do SNC nos dois últimos. Em um caso havia positividade isolada da reação de fixação do complemento para cisticercose (caso 9); em quatro, o número de leucócitos era normal, havendo aumento da proteinorraquia total e positividade da RFC (casos 4, 5, 20 e 22). Nos demais (22 casos) as amostras apresentavam pleiocitose, hiperproteinorraquia e positividade da RFC. Destas, em 5 a pleiocitose não era acompanhada de eosinofilorraquia (casos 6, 8, 23, 26 e 30). Dos 26 casos com hiperproteinorraquia, a reação do benjoim coloidal só não mostrou precipitação na zona esquerda em um (caso 25); numa das amostras de LCR ventricular a precipitação nessa zona era parcial e observada apenas nos dois primeiros tubos da reação (caso 22), fato que pode ser observado no LCR ventricular normal.

O perfil eletroforético das proteínas do LCR se caracterizava em todos os casos pela presença de albumina e das globulinas α_1 , α_2 , β e γ ; a pré-albumina estava ausente em 16 casos e a fração τ , em todos. No quadro 4 encontram-se as percentagens referentes a cada fração nesses 30 casos. A pré-albumina estava presente em 14 casos, sendo seu teor menor que 1% (traços) em 4 e atingindo, como máximo, o teor de 5,9%. A albumina representou em geral a maior fração, variando seus teores entre 35,8 e 58%. O teor de globulina α_1 variou entre 2 e 8,8%; o da globulina α_2 , entre 3,5 e 11,4% e o teor da β -globulina, entre 5,5 e 22,4%. Para a γ -globulina o teor mínimo observado foi de 17% e o máximo, de 41,7%; somente nos casos 10 e 16 a percentagem de γ -globulina ultrapassava a de albumina. A relação entre albumina e globulinas variou de 0,6 a 1,5. Esta relação foi inferior a 0,8 em 8 casos; variou entre 0,8 e 1,0 em 14; entre 1,1 e 1,3 em 6 e foi maior que 1,3 em 2 casos, sendo representada pela média de 0,9.

Em tôdas as amostras de soro estudadas (casos de 1 a 15) era negativa a reação de Wassermann. A RFC era negativa em 6 (casos 2, 4, 9, 12, 13 e 15) e positiva nos demais. No perfil eletroforético das proteínas do soro, a albumina

Caso	Exame citológico					Proteínas	R Pandy	R. benjoim	RFC
	global	especifico							
		L	M	N	E				
1	8,4	92	4	2	2	20	±	01100.12210.00000.0	0,5
2	30,0	72	14	6	8	40	++	01212.22222.10000.0	0,1
3	36,0	80	15	0	5	30	++	01222.22221.00000.0	0,5
4	3,0					25	±	01100.12210.00000.0	1,5
5	0					35	+	22222.22221.00000.0	0,2
6	17,0	85	15	0	0	40	++	11222.22222.10000.0	1,0
7	5,0	81	18	0	1	30	++	12210.12210.00000.0	1,0
8	10,0	88	12	0	0	30	+	00110.12221.00000.0	0,3
9	2,0					15	neg	00000.22000.00000.0	1,0
10	22,0	80	10	3	7	25	+	12210.12210.00000.0	0,5
11	6,0	84	14	0	2	30	+	00110.12210.00000.0	0,5
12	48,0	42	15	20	23	20	+	22100.12210.00000.0	1,0
13	75,0	75	17	0	8	20	±	22211.22100.00000.0	0,5
14	0					10	neg	00000.01100.00000.0	neg
15	8,0	80	19	0	1	20	±	12100.22210.00000.0	1,5
16	8,0	86	13	0	1	30	+	01100.12210.00000.0	1,0
17	15,0	87	12	0	1	40	++	12221.22222.00000.0	1,0
18	56,0	88	4	3	5	25	+	12100.12210.00000.0	1,0
19	0					15	neg	00000.01100.00000.0	neg
20	2,0					20	±	12221.22210.00000.0	1,5
21	0					10	neg	00000.02100.00000.0	neg
22	0					20	±	11000.12210.00000.0	0,5
23	12,0	85	15	0	0	30	+	11012.22100.00000.0	1,0
24	12,0	85	13	0	2	25	+	12100.22210.00000.0	1,0
25	18,0	85	4	3	8	20	±	00000.22210.00000.0	0,5
26	12,0	90	10	0	0	30	+	01210.12210.00000.0	0,5
27	12,0	92	7	0	1	25	±	01210.12100.00000.0	1,5
28	16,0	57	14	4	25	40	++	12222.22210.00000.0	1,0
29	42,0	77	17	2	4	30	±	01221.22210.00000.0	0,5
30	8,2	95	5	0	0	20	±	01110.12210.00000.0	0,1

Quadro 3 — Resultados dos outros exames feitos na amostra de LCR cujas proteínas foram submetidas a exame electroforético, nos casos de cisticercose do SNC. O exame citológico compreende a contagem global (leucócitos por mm³) e a contagem específica (L, linfócitos; M, monócitos; N, polinucleares neutrófilos; E, células eosinófilas). A taxa de proteínas totais é dada em mg por 100 ml. Para a reação de Pandy, (neg) corresponde a negativa, (±) a levemente positiva, (+) a positiva e (++) a fortemente positiva; e, na reação do benjoim coloidal, (o) a ausência de floculação, (1) a floculação parcial e (2) a floculação completa. Para a reação de fixação do complemento para cisticercose (RFC) é referida a negatividade (neg); quando esta reação foi positiva, é referido o volume (ml) mínimo de LCR capaz de impedir completamente a hemólise. A reação de Wassermann foi negativa em todas as amostras.

representou sempre a maior fração; seus teores variaram entre 39,5 e 61,7%. A globulina α_1 concorreu em teores desde 2,1 até 8%; a globulina α_2 desde 5,4 até 18%; a β -globulina desde 10% até 22,2%. O teor de γ -globulina variou entre o mínimo de 16,8% e o máximo de 34%. A média encontrada para o teor de cada fração foi: 45,4% para a albumina; 4,3% para a globulina α_1 ; 10,4% para a globulina α_2 ; 15,3% para a β -globulina e 24,6% para a γ -globulina. Constam do quadro 5 os teores representativos de cada fração para as 15 amostras de soro.

Caso	Pré- albumina	Albumina	Globulinas			
			α_1	α_2	β	γ
1		44,0	2,0	5,0	15,0	34,0
2		42,5	8,0	5,0	10,0	34,5
3		37,4	7,9	7,4	12,1	35,2
4		55,5	3,5	4,5	6,5	30,0
5	—	43,0	5,5	8,5	16,0	27,0
6		40,6	8,8	8,2	19,0	23,4
7	1,7	53,0	3,5	3,5	17,0	21,3
8		58,0	3,0	8,6	11,6	18,8
9	4,1	40,2	4,5	8,2	21,8	21,2
10		35,8	3,4	11,4	11,4	38,0
11		36,7	2,5	6,8	19,5	34,5
12	1,0	41,0	3,0	4,0	11,0	40,0
13		46,8	2,4	5,8	13,0	32,0
14	2,0	57,5	4,0	5,0	5,5	26,0
15		53,0	4,8	7,2	15,0	20,0
16		39,2	6,7	5,7	6,7	41,7
17		56,0	5,0	10,8	11,2	17,0
18	2,3	51,4	4,8	5,4	12,3	23,8
19	5,9	44,7	5,0	5,4	16,5	22,5
20	1,0	44,8	3,0	5,2	15,0	31,0
21	4,9	43,1	4,6	9,9	20,0	17,5
22		54,5	4,3	8,7	13,0	19,5
23	2,6	44,8	2,4	5,7	14,0	30,5
24		45,5	2,6	4,9	19,0	28,0
25		48,5	3,6	8,2	22,4	17,3
26	2,0	41,5	2,0	4,2	13,5	36,8
27	—	49,3	4,1	5,3	14,3	27,0
28		48,6	3,3	6,1	12,5	29,5
29	—	43,5	5,0	11,3	13,2	27,0
30	—	40,8	2,3	4,9	16,0	36,0

Quadro 4 — Teores relativos (%) obtidos por eletroforese em papel para as frações protéicas das amostras de LCR dos pacientes com cisticercose do SNC. Legenda: (—) teor menor que 1%.

Caso	Albumina	Globulinas			
		α_1	α_2	β	γ
1	40,0	8,0	12,0	14,5	25,5
2	43,0	7,0	10,0	15,0	25,0
3	39,5	2,1	18,0	22,2	18,2
4	58,0	2,3	9,2	12,3	18,2
5	42,0	4,0	12,0	19,5	22,5
6	41,0	3,0	16,0	14,0	26,0
7	40,0	3,5	11,7	18,4	26,4
8	48,0	4,0	9,0	13,0	26,0
9	61,7	3,8	5,4	12,3	16,8
10	41,7	4,1	10,4	14,5	29,3
11	39,5	2,3	9,3	21,7	27,2
12	40,0	5,0	9,0	12,0	34,0
13	55,0	5,5	6,5	13,5	19,5
14	45,5	5,5	9,0	10,0	30,0
15	46,5	4,0	9,0	16,0	24,5

Quadro 5 — Teores relativos (%) obtidos por eletroforese em papel para as frações protéicas das amostras de sôro de pacientes com cisticercose do SNC.

Acham-se no quadro 6 os resultados do segundo exame eletroforético das proteínas do LCR dos 4 pacientes em que o estudo foi repetido. O quadro líquido permanecia inalterado por ocasião do segundo exame, feito 8 meses (caso 9) e 21 meses (caso 19) após o primeiro. No caso 13, o segundo exame foi feito quase dois meses depois do primeiro, permanecendo inalterada a proteinorraquia total, o tipo de curva coloidal e a intensidade da RFC; o número de leucócitos era menor (33 por mm^3), tendo-se reduzido para 3% a percentagem de células eosinófilas. No caso 17, entre o primeiro e o segundo exame decorreram 7 meses; no segundo exame, o número de leucócitos era menor (6 por mm^3), não tendo sido encontradas células eosinófilas; a proteinorraquia total era maior (60 mg por 100 ml), a curva coloidal era do mesmo tipo e a positividade da RFC era mais intensa (ausência de hemólise com 0,1 ml de LCR).

Caso	Pré-albumina	Albumina	Globulinas			
			α_1	α_2	β	γ
9	3,5	49,0	3,0	7,7	19,0	17,8
13	—	39,5	3,0	8,0	15,0	34,5
17	1,4	40,0	3,8	6,0	13,4	35,4
19	6,8	52,9	4,0	5,5	20,0	10,8

Quadro 6 — Teores relativos (%) obtidos por eletroforese em papel para as frações protéicas do LCR por ocasião do segundo exame.

2 — *Pacientes em cujo diagnóstico figurou a hipótese de cisticercose do SNC* (casos de número 31 a 40) — Em 9 destes casos as amostras de LCR eram normais quanto à citologia, à taxa de proteínas totais, às reações para globulinas, sendo negativas as reações de fixação do complemento para sífilis e para cisticercose (casos de número 31 a 39). Apenas estava alterada a amostra do caso 40, no qual havia bloqueio do canal raquidiano; o LCR, colhido por via lombar, apresentava a síndrome de Froin e positividade da reação de fixação do complemento para cisticercose. As percentagens referentes às diversas frações protéicas encontradas por eletroforese nessas amostras de LCR foram reunidas no quadro 7.

Caso	Pré-albumina	Albumina	Globulinas			
			α_1	α_2	β	γ
31	1,7	58,0	4,2	11,2	16,2	8,7
32	1,6	59,1	4,8	6,9	19,0	8,6
33	2,0	58,4	3,6	5,8	14,4	15,8
34	—	43,2	6,2	7,6	21,5	21,5
35	4,0	46,4	6,0	13,8	18,3	11,5
36	2,4	44,3	6,9	10,0	25,5	10,9
37	2,6	53,9	3,8	6,4	23,0	10,3
38	1,7	45,7	4,5	11,2	20,7	16,2
39	5,5	50,5	4,0	6,0	25,0	9,0
40		69,0	3,0	8,0	12,0	8,0

Quadro 7 — Teores relativos (%) obtidos por eletroforese em papel para as frações protéicas das amostras de LCR dos casos de números 31 a 40.

VALOR DO EXAME ELETROFORÉTICO DAS PROTEÍNAS DO LCR EM RELAÇÃO A OUTROS EXAMES EMPREGADOS NO ESTUDO DA CISTICERCOSE DO SNC

Neste capítulo, os resultados serão focalizados visando a caracterizar o tipo de alterações do perfil eletroforético das proteínas do LCR decorrentes da cisticercose do SNC. Essas alterações representam dados de interesse, quer em relação ao exame eletroforético das proteínas do soro nessa doença, quer em relação às alterações verificadas mediante outros exames habitualmente feitos no LCR.

Alterações do perfil eletroforético das proteínas do LCR na cisticercose do SNC — Em condições normais, o perfil eletroforético das proteínas do LCR é constituído de albumina, das globulinas α_1 , α_2 , β e γ e, ainda, de duas pequenas frações, a pré-albumina e a fração τ , ou β_2 , cuja presença é inconstante. Para caracterizar as alterações do perfil eletroforético das proteínas do LCR nos 30 casos de cisticercose do SNC em relação ao perfil normal, serão utilizados os resultados de nossa experiência quanto a esta última condição⁵⁵. Isto é possível em vista de ambos os estudos terem sido feitos no mesmo laboratório, ao mesmo tempo, segundo as mesmas condições

de técnica, abrangendo ambos o mesmo número de casos. Os teores que representam a composição do perfil eletroforético normal das proteínas do LCR e suas variações fisiológicas, segundo essa experiência, estão reunidos no quadro 8. Esses valores se enquadram dentro dos padrões normais propostos na literatura.

<i>Fração</i>	<i>Mínimo</i>	<i>Máximo</i>	<i>Média</i>
Pré-albumina	traços	7	2,2
Albumina	43	60	51,6
<i>Globulinas:</i>			
α_1	3	8	5,0
α_2	5	13	8,7
$\beta + \tau$	15	27	21,6
γ	8	14	10,9

Quadro 8 — Teores relativos (%) máximo e mínimo e sua média verificados nas 30 amostras de LCR normal estudadas em trabalho anterior³⁵.

Em relação ao perfil eletroforético normal das proteínas do LCR, verifica-se que, na cisticercose do SNC, o perfil apresenta alterações tanto do ponto de vista qualitativo, como quantitativo.

Do ponto de vista qualitativo, salientam-se: a ausência freqüente da pré-albumina, a ausência da fração τ e a predominância da γ -globulina sobre as demais globulinas, ao contrário do que ocorre normalmente, quando o predomínio cabe à fração β .

Este último aspecto marca, também, o que ocorre do ponto de vista quantitativo. De fato, a γ -globulina se achava aumentada em todos os casos, fazendo com que o teor das demais frações apresentasse tendência a diminuir, conforme se assinala no quadro 9. A repercussão do aumento

<i>Fração</i>	<i>Albumina</i>	<i>Globulinas</i>			
		α_1	α_2	β	γ
Diminuída	10	7	6	17	0
Entre o mínimo normal e a média ..	13	17	20	11	0
Entre a média e o máximo normal .	7	5	4	2	0
Aumentada	0	1	0	0	30

Quadro 9 — Comportamento dos teores relativos (%) de cada fração protéica do LCR dos 30 pacientes com cisticercose do SNC, em relação aos teores normais referidos no quadro 8.

da γ -globulina não se fêz de igual modo sôbre os teores das demais frações; foi maior para o lado da β -globulina, cujos teores mais freqüentemente se mostraram diminuídos, seguindo-se a repercussão sôbre a albumina e, por fim, sôbre as α -globulinas.

Os achados são adequadamente expressos pelas *médias* obtidas para os 30 casos: pré-albumina tendendo a desaparecer (0,9%); albumina abaixo da média normal (46%), o mesmo se dando com as globulinas α_1 (4,2%) e α_2 (6,7%); β -globulina diminuída (14,2%) e γ -globulina aumentada (28%). Uma vez que o aumento desta última se fêz, em especial, à custa da β -globulina, nem sempre houve diminuição da relação albumina-globulinas que, em média, se mostrou normal (0,9).

Apenas no caso 6 o teor de globulina α_1 estava aumentado. Em 4 casos (2, 3, 6 e 16) o teor da globulina α_1 ultrapassava o da fração α_2 , invertendo a relação habitual entre elas. A inversão da relação α_1/α_2 até o presente tem sido descrita em especial em casos graves de neurotuberculose^{18, 59}, sendo atribuída a distúrbios da barreira hêmato-liquórica.

A homogeneidade dos achados nos 30 casos estudados permite concluir que *na cisticercose do SNC o perfil eletroforético das proteínas do LCR está alterado e que a alteração se caracteriza, fundamentalmente, por um aumento da γ -globulina*. O aumento desta última repercute de modo desigual sôbre as demais frações protéicas, cujo teor relativo tende a ser menor, especialmente o da β -globulina.

Comparação entre os perfis eletroforéticos das proteínas do LCR e do sôro sanguíneo na cisticercose do SNC — Para os 15 casos em que LCR e sôro foram examinados, os teores de cada fração protéica são representados pelas médias que figuram no quadro 10. A comparação entre êsses valores mostra que os perfis encontrados num e noutro material são semelhantes, em média. À primeira vista, as pequenas diferenças existentes podem ser interpretadas como resultado do acaso, levando a supor que na cisticercose do SNC o perfil eletroforético das proteínas do LCR reflete o das proteínas do sôro.

	Pré-albumina	Albumina	Globulinas			
			α_1	α_2	β	γ
LCR	0,9	45,7	4,5	6,6	13,6	29,1
Sôro		45,4	4,3	10,4	15,3	24,6

Quadro 10 — Médias dos teores relativos encontrados para as frações protéicas no LCR e no sôro para os 15 casos de cisticercose do SNC, em que ambos foram estudados na mesma ocasião.

Desta suposição resultaria que o estudo eletroforético das proteínas do LCR teria pouco valor, pois, mediante o exame eletroforético das proteínas do sôro, obter-se-iam as informações fundamentais. Entretanto, analisados os resultados um a um, notam-se variações — por vêzes muito grandes — entre o teor das diversas frações num e noutro material, difíceis de explicar pelo acaso. Êste aspecto é evidenciado quando se relaciona o teor de cada fração no LCR ao teor encontrado no sôro (quadro 11) e obriga a explorar de modo mais detalhado as relações entre os teores de cada fração num e noutro material para verificar se tais variações não são independentes entre si.

Caso	Albumina	Globulinas		
		α	β	γ
1	1,1	0,3	1,0	1,3
2	1,0	0,8	0,7	1,4
3	1,0	0,8	0,5	1,9
4	1,0	0,7	0,5	1,7
5	1,0	0,9	0,8	1,2
6	1,0	0,9	1,4	0,9
7	1,3	0,5	0,9	0,8
8	1,2	0,9	0,9	0,7
9	0,7	1,4	1,8	1,3
10	0,9	1,0	0,8	1,3
11	0,9	0,8	0,9	1,3
12	1,0	0,5	0,9	1,2
13	0,9	0,7	1,0	1,6
14	1,3	0,6	0,5	0,9
15	1,1	0,9	0,9	0,8

Quadro 11 — Relação entre os teores relativos de cada fração protéica no LCR e no sôro em pacientes com cisticercose do SNC.

Para isso foi calculada a correlação entre os teores de cada fração no LCR e no sôro. A correlação é um modo de medir a dependência existente entre uns e outros; é calculada para o conjunto de casos mas leva em conta o que se passa em cada um. Ê expressa por um número abstrato, chamado *coeficiente de correlação*, que varia entre +1 e -1, passando por zero. Os coeficientes positivos indicam haver uma correlação direta, isto é, à medida que os valores de uma das variáveis aumentam, os da outra variável tendem a aumentar também; os coeficientes negativos indicam o contrário, isto é, à medida que aumentam os valores de uma variável, tendem a diminuir os da outra. Quanto mais próximos da unidade sejam

os valores da correlação, mais intimamente as variáveis estão correlacionadas e quanto mais próximos de zero, menos se correlacionam. O valor zero é indicativo de não haver correlação entre as variáveis; os valores +1 e -1 indicam uma correlação completa ou perfeita.

Foram os seguintes os coeficientes de correlação encontrados: para a albumina 0,35; para a globulina α_1 -0,20; para a globulina α_2 0,20; para a globulina β 0,42; para a globulina γ 0,25. Esses coeficientes são inferiores a 0,51, a partir do qual o valor do coeficiente de correlação indica haver uma dependência entre as duas séries de variáveis, considerando o número de casos estudados. Se os coeficientes de correlação achados fossem maiores que 0,51 indicariam haver uma correlação significativa entre os teores de cada fração no LCR e no soro e as variações encontradas nesta série poderiam ser devidas apenas ao acaso. Situando-se abaixo desse limite, a correlação é desprovida de significado, isto é, mostra que os teores de determinada fração no LCR e no soro variam de modo independente; assim, o que se passa no LCR não é mero reflexo das alterações protéicas do soro sanguíneo.

Na cisticercose do SNC, portanto, as alterações do perfil eletroforético das proteínas do LCR não são apenas um reflexo daquelas que se passam no soro; o estudo do soro sanguíneo não dispensa o estudo do LCR, pois os resultados são independentes entre si.

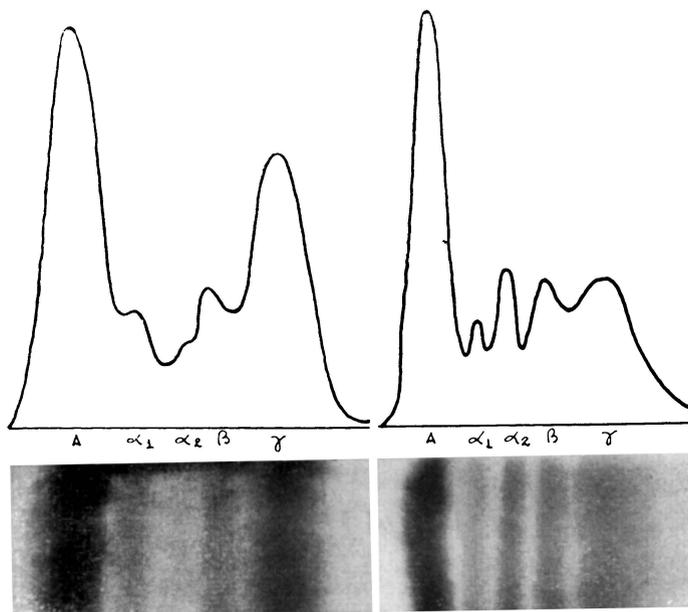


Fig. 1 — Traçado e perfil eletroforético das proteínas do LCR (à esquerda) e do soro (à direita) de paciente com cisticercose do SNC (caso 2).

Comparação entre a intensidade das alterações do perfil eletroforético protéico e do quadro liquórico por ocasião do exame — Na cisticercose do SNC podem ocorrer fases de exacerbação e de quiescência do processo inflamatório que, em geral, repercutem sobre as alterações encontradas no LCR. Quando a atividade do processo é intensa, as alterações costumam ser francas e nas fases de quiescência o LCR pode chegar a mostrar-se inteiramente normal.

Em 3 casos o quadro liquórico era normal por ocasião do exame eletroforético de suas proteínas; em um, havia positividade isolada da RFC. Nos 26 casos restantes, as alterações eram mais intensas; assim, a positividade da RFC era acompanhada de hiperproteinorraquia, além da qual havia também pleiocitose em 22 casos. Apenas em 5 destes não foram encontradas células eosinófilas entre os leucócitos.

Grupando os perfis eletroforéticos segundo o quadro liquórico por ocasião do exame (quadro 12), verifica-se que tendia a diminuir o teor albumínico e o teor de γ -globulina a aumentar, proporcionalmente à intensidade das alterações do LCR, nada de especial sendo notado quanto às demais globulinas. A pré-albumina, presente em todos os casos com quadro liquórico normal, tendia a desaparecer à medida que o LCR se alterava. No único caso em que a RFC era positiva isoladamente, o perfil se assemelhava aos do grupo com quadro liquórico normal.

Quadro liquórico	Nº de casos	Pré-albumina	Albumina	Globulinas			
				α_1	α_2	β	γ
Normal	3	4,3	48,4	4,5	6,8	14,0	22,0
Positividade da RFC + hiperproteinorraquia	4	0,3	49,4	4,1	6,7	12,6	26,9
Idem + pleiocitose (sem eosinófilos) ..	5	0,9	45,2	3,7	6,3	14,8	29,1
Idem + pleiocitose (com eosinófilos) ..	17	0,3	45,4	4,3	6,7	13,8	29,5

Quadro 12 — Teores relativos (%) médios das frações protéicas do LCR nos casos de cisticercose do SNC, grupados segundo o quadro liquórico por ocasião do exame.

Por esses dados verifica-se como as alterações do perfil eletroforético se acentuam à medida que são mais intensas as alterações do quadro liquórico. Dessa forma, o exame eletroforético das proteínas do LCR na cisticercose do SNC representa um novo elemento de contrôlo, juntando-se aos

demais aspectos do quadro liquórico no sentido de ampliar os recursos para avaliar a evolução.

Comparação entre os resultados do exame eletroforético e dos outros exames feitos na amostra de LCR estudada — Analisando o quadro 12 pode-se ter a impressão de que as alterações do perfil eletroforético das proteínas são paralelas às que ocorrem nos demais elementos do LCR. Se isso fôsse real o estudo eletroforético das proteínas do LCR não teria utilidade prática por não trazer contribuição diferente. Entretanto, se as alterações do perfil eletroforético acompanham em intensidade as alterações do quadro liquórico, demonstrando que as informações são de mesma natureza, isto não quer dizer que estas informações sejam semelhantes, como se demonstrará a seguir.

Antes de comparar o perfil eletroforético das proteínas com os resultados de outros exames feitos na mesma amostra de LCR é necessário estabelecer se as alterações eletroforéticas não variam conforme o nível de coheita do material (ventricular, suboccipital ou lombar).

Entre os 30 casos, em 3 o LCR foi colhido por punção ventricular e, em 3, por punção lombar; nos 24 casos restantes o material foi colhido na cisterna magna. Representando êstes últimos cêrca de 80% do material estudado, as variações do teor de cada fração nesse grupo podem ser tomadas como referência para julgar aquelas encontradas nas amostras colhidas por outras vias.

Nível	Caso	Pré- albumina	Albumina	Globulinas			
				α_1	α_2	β	γ
SO	Máximo	5,9	57,5	8,8	11,4	22,4	41,7
V	3		37,4	7,9	7,4	12,1	35,2
V	22		54,5	4,3	8,7	13,0	19,5
V	23	2,6	44,8	2,4	5,7	14,0	30,5
L	2		42,5	8,0	5,0	10,0	34,5
L	4		55,5	3,5	4,5	6,5	30,0
L	8		58,0	3,0	8,6	11,6	18,8
SO	Mínimo	Ausente	35,8	2,0	3,5	5,5	17,0

Quadro 13 — Situação dos teores (%) de cada fração protéica das amostras de LCR ventricular (V) e lombar (L) em relação aos teores máximo e mínimo de cada uma delas nas amostras de LCR cisternal (SO), para os casos de cisticercose do SNC estudados.

No quadro 13 estão reunidos os teores máximo e mínimo de cada fração nas amostras de LCR cisternal, bem como os teores encontrados nas amostras de LCR ventricular e lombar. Observa-se que as variações encontradas para estas últimas ocorrem dentro dos limites máximo e mínimo verificados para o LCR cisternal. Apenas em uma ocasião (amostra lombar) o

teor da albumina ultrapassou o limite máximo, em percentagem desprovida de qualquer significação (0,5%), mormente quando se lembra que o LCR lombar costuma ser mais rico em albumina^{16, 25, 50}. Os caracteres do perfil eletroforético nesses casos vêm mostrar que, provavelmente, *as alterações do perfil eletroforético decorrentes da cisticercose do SNC transparecem, na mesma proporcionalidade, tanto no perfil protéico do LCR ventricular, como no material colhido por via lombar ou cisternal.*

Citologia — O número de células encontradas nas 30 amostras variou de 0 a 75 por mm³; era normal em 8 amostras, havendo pleiocitose nas 22 restantes. Esta pleiocitose se caracterizava por número de leucócitos entre 4 e 10 por mm³ em 7 casos; entre 11 e 20 em 8 casos; e, em 7 casos o número de células era ainda maior.

Pelo quadro 14 verifica-se que não há diferenças essenciais quando os perfis eletroforéticos das proteínas são grupados segundo o número de células. Há particularidades, entretanto, que caracterizam o grupo de casos com número normal de células, quais sejam o fato de o teor de pré-albumina ser maior e o de γ -globulina ser menor. Êsses caracteres, porém, na maioria das vêzes se acham na dependência da normalidade do próprio LCR. As alterações mais intensas do quadro liquórico verificadas nas amostras com número de leucócitos superior a 20 por mm³, também explicam o fato de ser maior o teor da γ -globulina e menor o da albumina para êste último grupo.

Leucócitos	Nº de casos	Pré-albumina	Albumina	Globulinas			
				α_1	α_2	β	γ
0-3	8	2,2	47,9	4,3	6,9	14,3	24,3
4-10	7	0,2	46,4	3,5	6,0	14,4	29,5
11-20	8	0,6	46,8	4,0	6,7	15,7	26,2
Acima de 20	7	0,5	42,6	4,9	7,2	11,9	32,9

Quadro 14 — Teores relativos (%) médios de cada fração protéica das 30 amostras de LCR de pacientes com cisticercose do SNC grupados segundo o número total de leucócitos por mm³.

Colocam-se assim, as variações do perfil eletroforético observadas em concomitância às do número de células, na rependência da intensidade das alterações do quadro liquórico em si e não da variação do número de células em particular. Confirmam êste modo de ver tanto o comportamento variável das globulinas α e β , como a análise do quadro 15, no qual as amostras de LCR com número de leucócitos acima de 20 são ordenadas segundo o total de células. Verifica-se que as alterações do teor de cada fração protéica não mantêm tendência uniforme no sentido de aumentar ou de diminuir à medida que aumenta o número de leucócitos da amostra de LCR.

Da presença de células eosinófilas na amostra não decorrem modificações do perfil eletroforético das proteínas do LCR, como se pode verificar no quadro 12, pois não apresentava o perfil diferenças nitidas entre os casos nos quais essas células foram encontradas ou não.

Em resumo, as alterações do perfil eletroforético das proteínas do LCR na cisticercose do SNC se mostram independentes daquelas ocorridas no número de células da amostra e da presença ou ausência de células eosinófilas.

Caso	Leucó- citos	Pré- albumina	Albumina	Globulinas			
				α_1	α_2	β	γ
10	22		35,8	3,4	11,4	11,4	38,0
2	30		42,5	8,0	5,0	10,0	34,5
3	36		37,4	7,9	7,4	12,1	35,2
29	42		43,5	5,0	11,3	13,2	27,0
12	48	1,0	41,0	3,0	4,0	11,0	40,0
18	56	2,3	51,4	4,8	5,4	12,3	23,8
13	75		46,8	2,4	5,8	13,0	32,0

Quadro 15 — Teores relativos (%) das diversas frações protéicas nas 7 amostras de LCR de pacientes com cisticercose do SNC, com número de leucócitos maior que 20 por mm^2 .

Proteinorraquia total — A proteinorraquia total variou desde limites normais até 40 mg por 100 ml; grupando-se as percentagens referentes às frações protéicas das amostras de LCR estudadas segundo o total de proteínas, temos, em média, os teores reunidos no quadro 16, pelo qual se vê que o comportamento do teor relativo de cada fração não apresenta modificações essenciais à medida que aumenta a proteinorraquia total. A pré-albumina tende a desaparecer com o aumento da proteinorraquia total; uma tendência à diminuição ocorre também quanto ao teor da β -globulina; frente à proteinorraquia total normal, o aumento da γ -globulina é menos intenso. Entretanto estas variações não são de ordem a modificar o conjunto, permitindo dizer que *não ocorrem diferenças apreciáveis do perfil eletroforético das proteínas do LCR na cisticercose do SNC na dependência de variações da proteinorraquia total.*

Reação do benjoim coloidal — A precipitação na zona esquerda da reação do benjoim coloidal constitui achado comum no LCR na vigência de cisticercose do SNC, tanto que dos 30 casos estudados só não ocorreu em 5 deles. A precipitação coloidal na zona esquerda tem servido, de longa data, para caracterizar os processos nos quais há comprometimento do parênquima nervoso; daí o nome de “zona parenquimatosa”, pelo qual é também conhecida. Este conceito, inicialmente restrito à neurosifilis, aos poucos se estendeu a outras entidades mórbidas.

Proteinorraquia	Nº de casos	Pré-albumina	Albumina	Globulinas			
				α_1	α_2	β	γ
10 — 15	4	4,2	46,4	4,5	7,1	16,0	21,8
20 — 25	13	0,3	47,0	3,4	6,2	14,1	29,0
30 — 35	9	0,7	44,3	4,3	6,8	13,6	30,3
40	4	0,0	46,9	6,3	7,5	13,2	26,1

Quadro 16 — Teores relativos (%) médios de cada fração protéica das 30 amostras de LCR de pacientes com cisticercose do SNC, grupados segundo a proteinorraquia total (mg por 100 ml).

Os dados fornecidos pela eletroforese das proteínas do LCR vieram trazer novas bases para a interpretação das reações de floculação coloidal. Sumariando os dados da literatura sôbre o assunto, revistos em outra ocasião⁵², pode-se dizer que a floculação coloidal resulta da interação da capacidade precipitante ou inibidora das diversas frações protéicas do LCR e que não há relação direta entre o perfil eletroforético e a curva coloidal observada. A albumina e a globulina α_1 não produzem floculação; as demais frações protéicas possuem capacidade floculante. A curva coloidal produzida pela γ -globulina predomina na zona esquerda, a de β -globulina na zona média e a de globulina α_2 na zona direita⁶⁰. Por outro lado, a floculação produzida pela γ -globulina é inibida tanto pela albumina, como pelas globulinas α e β ^{20, 41, 49}. Verifica-se, portanto, como é impossível, em vista dos resultados das reações coloidais, pressupor os da eletroforese, e vice-versa. Não se pode relacionar determinado tipo de floculação coloidal com a quantidade de determinada fração protéica; pode-se, quando muito, anotar a freqüência com que certos eventos ocorrem ao mesmo tempo, como sejam a freqüência da precipitação na zona esquerda e o aumento de γ -globulina, por ser esta a responsável pela precipitação nessa zona.

Havia aumento de γ -globulina nas amostras de LCR dos 30 casos de cisticercose do SNC; em apenas 5 não havia precipitação na zona esquerda na reação do benjoim coloidal. Destas a proteinorraquia total era normal em 4; em uma delas (caso 25), o aumento da proteinorraquia era pequeno (20 mg por 100 ml). O aumento de γ -globulina era, portanto, pequeno em tôdas essas 5 amostras; êste fato pode ser o responsável pela ausência de floculação na zona esquerda na reação do benjoim coloidal. De qualquer forma, não se pode levar além o confronto dos resultados obtidos por um e outro método, o que vem corroborar as conclusões dos estudos já citados no sentido de que as informações dadas pela eletroforese e as informações dadas pelas reações coloidais não se superpõem.

Reação de fixação do complemento para cisticercose — O transporte de anticorpos específicos está ligado às proteínas; já se demonstrou que esta função cabe às frações globulinicas β e γ ¹¹; destas, é a γ -globulina a que

é a responsável na maioria das vezes⁵⁸, como foi verificado, em relação aos anticorpos da sífilis (subfração γ_1)^{6, 9, 10}. Nas 30 amostras de LCR estudadas a reação de fixação do complemento para cisticercose foi positiva em 27, indicando a presença de anticorpos específicos. O perfil eletroforético sugere que também nesta afecção anticorpos migrem ligados à fração γ , já que em todos os casos o teor desta globulina estava aumentado. Entretanto, a γ -globulina se mostrou aumentada mesmo nos 3 casos em que a RFC resultou negativa, sugerindo que nem toda a γ -globulina do LCR se encarregue do transporte dos anticorpos específicos, como também já foi demonstrado em relação a outras doenças. Estando o transporte dos anticorpos específicos ligado a uma parte de uma das frações que constituem o perfil eletroforético do LCR, compreende-se porque *as informações dadas por um e outro exame são diversas*, independentemente de qualquer exploração mais detalhada.

Vimos, assim, como o exame eletroforético das proteínas do LCR na cisticercose do SNC *traz informações diferentes daquelas resultantes dos principais exames utilizados até o presente no estudo desta afecção*. A independência das informações trazidas pelo novo método realça a importância dos resultados que fornece.

VALOR DO EXAME ELETROFORÉTICO DAS PROTEÍNAS DO LCR PARA O ESTUDO DA CISTICERCOSE DO SNC

Trazendo informações independentes daquelas obtidas mediante outros exames, a eletroforese das proteínas do LCR fornece dados úteis para o estudo da cisticercose do SNC, justificando sua utilização na prática. Neste capítulo este aspecto da contribuição do exame será particularizado.

Perfil eletroforético das proteínas do LCR e diagnóstico da cisticercose do SNC — O aumento da γ -globulinorraquia é achado comum nos processos inflamatórios que acometem o SNC e meninges¹²; não se faz, porém, sempre da mesma forma, nem traz as mesmas repercussões sobre as outras frações protéicas. Em vista disso, decorrem variações de conjunto do perfil, úteis para o diagnóstico diferencial entre processos inflamatórios diversos⁴⁷. Como salientam Hanzal e Vymazal¹⁷, a eletroforese não dá o diagnóstico etiológico; entretanto, as informações que traz sobre os mecanismos patogênicos auxiliam no esclarecimento diagnóstico, especialmente quando os resultados são interpretados frente ao quadro clínico. As informações obtidas permitem separar processos que, em dada fase de sua evolução, podem apresentar caracteres semelhantes.

As alterações do perfil protéico do LCR podem contribuir para o diagnóstico diferencial entre a cisticercose do SNC e outros processos, entre os quais se destacam a neurotuberculose, a neurolues e os tumores intracranianos.

A cisticercose do SNC e a neurotuberculose podem confundir-se em certas ocasiões em vista do quadro liquórico. Quando há pleiocitose não acompanhada de eosinofilorraquia, ao lado de negatividade da RFC e hipoglicorraquia, torna-se difícil excluir a neurotuberculose mesmo quando outros dados clínicos ou para-clínicos levem a pensar em cisticercose do SNC. O exame eletroforético das proteínas do LCR pode fornecer subsídios úteis para o diagnóstico diferencial, uma vez que o aumento da γ -globulina — presente em ambas — se acompanha de diminuição do teor da β -globulina na cisticercose, enquanto na neurotuberculose costuma repercutir, em especial, sobre o teor da albumina^{36, 38, 45}.

No diagnóstico diferencial entre a neurolues parenquimatosa e a cisticercose do SNC, a contribuição do exame eletroforético é da maior importância, mormente quando os resultados das reações de fixação do complemento para sífilis e para cisticercose se apresentam cruzados. Na neurolues parenquimatosa o aumento da γ -globulina costuma ser mais acentuado, acompanhando-se de aumento da β -globulina também, ao passo que, na cisticercose do SNC, o teor desta fração se apresenta diminuído. O aumento do total de globulinas na neurolues é, portanto, maior, provocando queda intensa da relação albumina-globulinas, fato que não se verifica na cisticercose do SNC. Além disso, o simples exame do traçado eletroforético já evidencia diferenças nítidas; na neurolues as frações β e γ tendem a constituir um só conjunto, em virtude da maior concentração da subfração γ_1 e do aumento da β -globulina, que se faz especialmente ao nível da subfração τ ; disso resulta um conjunto globulínico β - γ de difícil separação gráfica²⁶. Na cisticercose tal não ocorre, pois não estando aumentada a fração β e estando ausente a subfração τ , é fácil a separação entre β e γ globulinas.

Já se apontou a freqüência com que a cisticercose do SNC determina quadros de hipertensão intracraniana, o que vem situá-la como elemento de destaque no diagnóstico diferencial das neoplasias intracranianas. Os caracteres do perfil eletroforético das proteínas pode dar informações valiosas, quando os demais elementos do LCR não foram suficientes (ausência de pleiocitose e/ou negatividade da RFC). O achado de um perfil eletroforético de tipo inflamatório, com aumento da γ -globulina, orienta o diagnóstico para a cisticercose do SNC, uma vez que nas neoplasias não ocorrem alterações importantes do perfil eletroforético⁴.

Mostram êsses exemplos como, do conhecimento do perfil eletroforético das proteínas do LCR, podem resultar *informações úteis para o diagnóstico diferencial entre a cisticercose e outras afecções do SNC*.

Perfil eletroforético das proteínas do LCR e forma clínica da cisticercose do SNC — Com exclusão de 2, os 30 casos de cisticercose do SNC aqui estudados podem ser separados em três grupos fundamentais: aquêles cuja sintomatologia era devida predominantemente à interferência da cisticercose na drenagem liquórica, determinando hipertensão intracraniana (13 casos); aquêles cuja sintomatologia era devida a fenômenos de irritação, transparen-

cendo por quadro convulsivo (6 casos) e aquêles cuja sintomatologia reunia as formas anteriores, sugerindo cisticercose difusa (9 casos).

Forma clínica	Nº de casos	Pré-albumina	Albumina	Globulinas			
				α_1	α_2	β	γ
H	13	0,6	46,8	4,0	5,7	12,3	30,6
C	6	2,8	45,8	4,0	7,0	17,0	23,4
H+C	9	0,4	46,5	4,5	7,8	14,0	26,8

Quadro 17 — Teores relativos (%) médios das frações protéicas do LCR em 28 casos de cisticercose do SNC, grupados segundo a forma clínica: hipertensão intracraniana (H), convulsões (C) e a associação de ambas (H+C).

As alterações encontradas no perfil eletroforético das proteínas do LCR mostraram pequenas diferenças entre êsses grupos, particularmente quanto às frações β e γ (quadro 17). A β -globulina se achava abaixo da média normal em todos os pacientes com hipertensão intracraniana, ao passo que entre aquêles cuja sintomatologia era caracterizada apenas por convulsões, os valores se distribuíam ao redor da média normal; em apenas um dêstes pacientes (caso 14) o teor de β -globulina estava diminuído. Os teores médios encontrados para cada grupo dão idéia dessas variações. Apenas nas formas hipertensivas e nas mistas o teor de β -globulina apresentava diminuição de caráter patológico, o que pode ser devido ao teor mais elevado da γ -globulina entre os pacientes com hipertensão intracraniana. O comportamento da pré-albumina se mostrou diferente: esta fração estava presente em 5 dos 6 casos com a forma convulsiva da doença, situando-se entre êstes os maiores valores encontrados; entre as outras formas esta fração foi encontrada em menos da metade dos casos e, na maioria das ocasiões, em teor pequeno. Além dêstes aspectos, a inversão da relação entre as globulinas α_1 e α_2 ocorreu apenas entre os pacientes com hipertensão intracraniana.

Há diferenças, portanto, no perfil eletroforético das proteínas do LCR segundo a forma clínica da cisticercose do SNC, que se caracterizam especialmente por um maior aumento da γ -globulina nas formas hipertensivas da doença.

Perfil eletroforético das proteínas do LCR e evolução da cisticercose do SNC — A variabilidade das relações entre o cisticercos e o SNC costuma refletir-se diretamente sôbre o quadro liquórico. Assim é que, em muitas ocasiões, assiste-se à passagem de uma fase de alterações francas do LCR para outra em que estas alterações tendem a desaparecer. Muitas vêzes o próprio quadro clínico, em sua marcha, contribui para a dificuldade que se estabelece quanto à evolução do processo; as freqüentes remissões clínicas apresentadas pelos portadores de cisticercos que dificultam temporariamente a drenagem liquórica ilustram bem êste aspecto.

Analisando os 30 casos apresentados, verifica-se que o perfil eletroforético das proteínas do LCR se destaca entre os demais exames por ter sido o único que forneceu um dado constante, verdadeiro denominador comum para todos eles: o aumento da γ -globulina. Como já foi referido, este aumento não é específico da cisticercose do SNC; frente a esta, porém, apresentou-se como achado constante.

Entretanto, a hiper- γ -globulinorraquia apresentava graus variáveis, relacionados ao tipo clínico da afecção: os maiores teores desta fração protéica foram encontrados entre os pacientes cuja forma era mais grave (hipertensão intracraniana) e os menores naqueles com evolução menos severa. Por outro lado, mesmo frente a quadros liquóricos dentro dos limites normais, o aumento da γ -globulina estava presente, sugerindo que, para o controle da evolução de cada caso, o exame eletroforético traz informações úteis, pois a alteração fundamental encontrada (hiper- γ -globulinorraquia) ocorreu de modo mais homogêneo que as demais alterações liquóricas.

Corroboram este ponto de vista as observações referentes aos 4 casos nos quais foi feito um segundo exame de LCR. Em um deles (caso 13) a evolução se caracterizava por surtos de hipertensão intracraniana; o primeiro exame de LCR foi feito na vigência de um desses surtos, sendo verificado o aumento da γ -globulinorraquia; o paciente melhorou e cerca de mês e meio depois, sem que nenhum surto hipertensivo ocorresse, foi feito o segundo exame de LCR, que mostrou um teor de γ -globulina algo mais elevado que no primeiro, sugerindo que o processo inflamatório continuava a evoluir de modo latente, sendo a melhora clínica observada atribuível apenas a modificações do trânsito do LCR.

Outro paciente (caso 9), com sintomatologia convulsiva de longa duração, apresentava, ao exame do LCR, positividade isolada da RFC e a eletroforese mostrou haver aumento de γ -globulina acompanhada de diminuição do teor de albumina. Num novo exame, 8 meses depois, continuava inalterado o quadro liquórico, mas o exame eletroforético mostrou normalização do teor da albumina e diminuição da taxa de γ -globulina que, ainda assim, continuava aumentada. No segundo exame era esta fração a única a se mostrar alterada no perfil eletroforético; a regressão parcial das alterações permite admitir que houve melhora do processo inflamatório.

No caso 19 (forma convulsiva), o quadro liquórico era normal por ocasião do primeiro exame, quando há quase 2 anos a paciente não apresentava convulsões; no perfil eletroforético destacava-se apenas um aumento da γ -globulina. Por ocasião do segundo exame, feito 21 meses depois, o quadro liquórico continuava normal, a paciente não apresentava manifestações clínicas e o perfil eletroforético se normalizara inteiramente corroborando a evolução favorável do caso.

No caso 17 (cisticercose difusa do SNC) as alterações do perfil eletroforético eram discretas no primeiro exame, mas apresentavam-se muito acentuadas por ocasião do segundo, realizado 7 meses depois; neste último exame o aumento do teor de γ -globulina excedia o dobro do encontrado

anteriormente, caracterizando a piora do processo inflamatório; de fato, a evolução clínica mostrava igualmente piora progressiva, que culminou com a morte da paciente, 4 meses depois.

Êsses 4 casos ilustram o valor do exame eletroforético das proteínas do LCR no controle da evolução da cisticercose do SNC. As informações que êste exame fornece permitem acompanhar a marcha dos fenômenos de defesa, trazendo novos elementos para o prognóstico.

Utilidade prática do exame eletroforético das proteínas do LCR na cisticercose do SNC — Como já foi salientado, o exame eletroforético não fornece o diagnóstico etiológico, mas contribui para êle pelas informações que dá quanto aos mecanismos patogênicos interessados na doença. É frente ao caso prático que se patenteia sua contribuição para a clínica; para dar idéia disso foram incluídos neste estudo 10 casos em cujo diagnóstico diferencial figurava a cisticercose do SNC (casos 31 a 40).

Nos 5 primeiros pacientes, portadores de vários tipos de desordens convulsivas, a cisticercose figurava na discussão diagnóstica em virtude da positividade da RFC no sôro em 4 e de haver referência a teníase progressiva em um (caso 35). É sabido que a positividade da RFC no sôro não se deve dar o mesmo valor que quando ocorre no LCR, por apresentar especificidade apenas de grupo e de, mesmo que haja cisticercose, não permitir situar o processo no SNC; a positividade da reação no sôro sangüíneo tem apenas valor orientativo, ao qual se dá importância quando o quadro clínico pode estar relacionado a uma das formas de cisticercose do SNC⁵¹. Considerações semelhantes podem ser feitas quanto à teníase, pela possibilidade de ocorrer uma auto-infestação. Sendo comuns os quadros convulsivos secundários à cisticercose do SNC, compreende-se porque nesses 5 casos foi dado certo significado a êsses elementos, no sentido de elucidar a etiologia do processo.

Em todos êstes 5 casos o LCR se mostrava normal; o exame eletroforético de suas proteínas, porém, estava alterado em um dêles (caso 34), havendo aumento da γ -globulina. Êste achado é comum nos processos inflamatórios do SNC e, portanto, por si só não faz o diagnóstico de cisticercose do SNC, mas impede que esta seja excluída, em virtude do destaque em que comparece entre os processos inflamatórios do SNC capazes de determinar quadros convulsivos. Nos outros casos, a normalidade do perfil eletroforético das proteínas do LCR torna mais remota a hipótese de ser a cisticercose a responsável pela sintomatologia.

Dois pacientes (casos 5 e 36) eram irmãos. Ambos apresentavam quadro sintomatológico semelhante, caracterizando-se por hipodesenvolvimento somático, retardo mental e dificuldade à locomoção, revelando o exame neurológico a existência de síndrome piramidal de libertação bilateral e ataxia de tipo misto; esta última era mais nítida em um dêles (caso 5), no qual havia alterações dos pés semelhantes às encontráveis na moléstia de Friedreich; em seu irmão (caso 36) associava-se ao quadro epilepsia tipo pequeno mal mioclônico. O quadro liquórico do caso 5 mostrou que a afecção dege-

nerativa em curso se associava a cisticercose do sistema nervoso central; no caso 36 o exame do LCR fôra normal. Em vista disso, os antecedentes clínicos foram reexplorados, verificando-se que a mãe dos pacientes tivera teníase, eliminando progotes durante 3 anos, até há cerca de 5 anos. O quadro líquórico normal do caso 36, condizente com o diagnóstico de afecção degenerativa não exigia uma exploração mais acurada; entretanto, o fato de seu irmão ser portador de cisticercose do SNC, provavelmente adquirida mediante hétero-infestação a partir da mãe dos pacientes, levou a fazer também o exame eletroforético das proteínas do LCR. O resultado foi normal, aspecto que pode ser encontrado em afecções degenerativas de longa evolução²⁹ e que permite afastar a hipótese de estar a cisticercose associada ao processo degenerativo.

Embora não apresentassem sintomas ou sinais de acometimento do SNC, três pacientes (casos 37, 38 e 39) foram enviados à consulta neurológica para excluir uma cisticercose do SNC, em virtude de apresentarem cisticercose subcutânea; nos três casos o quadro líquórico e o exame eletroforético das proteínas resultaram normais, dados em que o clínico pôde reforçar a afirmativa de que não havia elementos para supor a existência de cisticercose do SNC.

No caso 40, a uma síndrome da cauda eqüina se associava quadro líquórico de bloqueio do canal raquidiano; a positividade da RFC no LCR lombar chamou a atenção para o caso, em vista da raridade da localização de cisticercos no canal raquidiano. O estudo do perfil eletroforético das proteínas desse LCR não mostrou alterações semelhantes àquelas encontradas na cisticercose do SNC, exibindo tão somente os caracteres encontrados no LCR de estase⁵⁶, isto é, perfil semelhante ao normal, com aumento do teor da albumina. O paciente foi operado e o exame da peça cirúrgica revelou tratar-se de cisto epidermóide intra-raqueano, confirmando a informação dada pelo exame eletroforético, sendo falsamente positiva a RFC.

Por êsses casos tem-se uma visão do modo pelo qual a eletroforese *contribui para o diagnóstico*, indicando quais os mecanismos patogênicos em curso. *A natureza da informação é essencialmente prática*, para ser aplicada ao caso clínico em estudo, associando-se aos demais elementos para-clínicos no sentido de conduzir ao diagnóstico que, em última instância, cabe à clínica.

APLICAÇÃO DOS DADOS OBTIDOS POR ELETROFORESE AO CONHECIMENTO DO EQUILÍBRIO PROTÉICO DO LCR NA CISTICERCOSE DO SNC

Além de ter aplicação para o diagnóstico, os resultados do exame eletroforético permitem ampliar os conhecimentos sobre as alterações protéicas do LCR na cisticercose do SNC. Neste capítulo os dados obtidos serão comentados frente aos conhecimentos atuais sobre a origem das proteínas do LCR, no sentido de permitir compreender as alterações provocadas pela cisticercose do SNC no balanço protéico do LCR. O aumento da γ -globulina

merecerá atenção especial, salientando-se o seu significado em relação às modificações verificadas para o lado das demais frações protéicas do LCR e a sua participação no transporte de anticorpos específicos.

Tipo das alterações protéicas do LCR na cisticercose do SNC — A princípio, os perfis eletroforéticos das proteínas do LCR eram classificados segundo as particularidades de comportamento das diversas frações; os múltiplos aspectos encontrados fizeram com que as várias classificações fossem desdobradas em tipos e subtipos numerosos, tirando-lhes o valor prático⁵³. Em 1957, van Sande, Löwenthal e Karcher⁴⁶ propuseram que as alterações do perfil eletroforético das proteínas do LCR passassem a ser grupadas em função dos diversos tipos de processos patológicos e de sua evolução, para atender às necessidades de ordem clínica. Esta é a tendência adotada pela maioria dos autores.

Baseado no que ocorre especialmente na neurolues, Knapp²⁶ fixou os aspectos fundamentais do perfil eletroforético das proteínas do LCR em cada fase de evolução de um processo inflamatório do SNC: na *fase aguda* há aumento da albumina e de α -globulinas, com diminuição ou desaparecimento da pré-albumina. Na *fase subaguda* o perfil eletroforético se assemelha ao da fase anterior, mas já mostra aumento de γ -globulina; na *fase subcrônica*, o teor relativo de albumina volta a ser normal, aumentando ainda mais o teor de γ -globulina; no *estádio crônico* há, inicialmente, uma fase na qual o aumento de γ -globulina se mantém em mesmo nível que na fase anterior, normalizando-se o teor das outras frações; segue-se uma fase em que a taxa de γ -globulina continua elevada, permanecendo normal o teor de β -globulina e começando a diminuir o da albumina; finalmente, há aumento da β -globulina também, que passa a constituir, juntamente com a γ -globulina, um conjunto (conjunto β - γ) de que pode participar também um aumento da fração τ . Em consequência das alterações desta última etapa, o teor de albumina tende a diminuir ainda mais.

Analisando os perfis eletroforéticos encontrados nos 30 casos de cisticercose do SNC estudados neste trabalho e tendo em vista o que foi dito acima, verificamos que nenhum deles se enquadra entre os observados nos processos agudos ou subagudos; da mesma forma, exclui-se o último estágio da fase crônica, em virtude de, em nenhuma ocasião, as frações β e γ se terem apresentado como um só conjunto globulínico. Todos os casos estudados mostram perfis eletroforéticos de tipo subcrônico ou de um dos períodos iniciais da fase crônica. Tomando a normalização do teor de β -globulina²⁸ como ponto de referência da passagem do tipo subcrônico para o crônico, verifica-se que as alterações do perfil eletroforético eram de tipo subcrônico em 16 casos e que, nos demais, eram semelhantes às que caracterizam as fases iniciais dos processos inflamatórios crônicos.

Assim, o perfil eletroforético das proteínas do LCR na cisticercose do SNC é de tipo inflamatório subcrônico ou crônico, não chegando, porém, a atingir o tipo que caracteriza os últimos estádios desta fase.

Significação do aumento da γ -globulinorraquia na cisticercose do SNC -- Embora o aumento da γ -globulina no LCR caracterize os processos inflamatórios do SNC, nem sempre é devido a essa causa; em outras palavras, nem sempre o aumento da γ -globulina no LCR é representativo de um processo inflamatório sediado no SNC pròpriamente dito. Assim o teor de γ -globulina no LCR pode aumentar na vigência de processos situados fora do SNC e que determinam aumento da γ -globulinemia; além disso, afecções do SNC que alteram o funcionamento da barreira hêmato-liquórica podem acarretar aumento da γ -globulinorraquia, pela passagem de componentes do sangue para o LCR. Nestas condições, entretanto, o aumento da γ -globulina no LCR costuma ser pequeno; *os aumentos intensos ocorrem nos processos inflamatórios instalados no SNC*. Matiar e Schmidt³⁵, em 1.936 exames eletroforéticos das proteínas do LCR, encontraram aumento da γ -globulina em 913, em 382 dos quais o aumento não decorria de processos inflamatórios do SNC; entretanto, verificaram que, em sua maioria, tais aumentos de γ -globulina independentes de afecção do SNC eram pequenos, sendo o teor de 20% ultrapassado apenas em 11 casos; cêrca de 95% dos exames em que foi encontrado teor de γ -globulina acima de 20% se referiam a pacientes com processos inflamatórios sediados no SNC. Comprovaram êsses autores, portanto, que quando o SNC e seus envoltórios são a sede de processos de tipo inflamatório, o aumento da γ -globulina é nítido, admitindo que a intensidade dêste aumento indique o grau da reação imuno-alérgica local no sentido de produzir anticorpos para a defesa contra o agente infeccioso.

O aumento do teor de γ -globulina nos 30 casos de cisticercose do SNC aqui estudados só foi inferior a 20% em 6 dêles; nos demais era maior, atingindo como máximo o teor de 41,7%. *A presença do cisticerco no SNC é capaz, portanto, de desencadear reação inflamatória local que se caracteriza por aumento acentuado da γ -globulinorraquia; esta fração dá medida da intensidade dos fenômenos imuno-alérgicos resultantes da participação dos elementos de defesa do SNC e seus envoltórios na luta contra o parasita.*

Valorização do aumento da γ -globulina frente às demais alterações protéicas do LCR na cisticercose do SNC — O significado particular do aumento da γ -globulina exige que se explore com mais detalhe o comportamento desta fração visando elucidar como tal aumento pode contribuir para a melhor compreensão do que se passa no LCR na cisticercose do SNC. Para tal fim é necessário considerar mais de perto as interrelações da proteínorraquia total com as frações que a constituem.

Tanto a proteínorraquia total como o perfil eletroforético se referem ao mesmo componente do LCR, uma dando a medida do total e o outro a das partes constituintes; isto sugere que o estudo conjugado de ambos possa trazer maior compreensão sôbre os mecanismos de defesa que participam da reação inflamatória provocada, no caso particular, pelo cisticerco.

A eletroforese permite fazer idéia apenas da representação das diversas frações protéicas, uma vez que fornece seus teores percentuais. Com os recursos atuais de laboratório, para obter a taxa de determinada fração

protéica, conjugam-se o valor da proteinorraquia total e a percentagem dessa fração obtida por eletroforese.

Empregando esta modalidade prática foram reunidos no quadro 18 os valores de concentração das diversas frações, deduzidos para os 30 casos de cisticercose do SNC. Tais valores se prestam a comparações quanto ao comportamento de cada fração em relação ao total protéico dentro de um grupo de amostras representativas de um mesmo fenômeno biológico. É assim que servem para dar a medida da relação entre o aumento verificado para cada fração e para a proteinorraquia total; qualquer que seja seu valor está relacionado à proteinorraquia total, em função da qual foi deduzido.

Se gruparmos os valores do quadro 18 segundo a taxa de proteínas totais (quadro 19) verificaremos como cada fração contribuiu para o aumento total de proteínas.

Caso	Pré-albumina	Albumina	Globulinas				Total
			α_1	α_2	β	γ	
1		8,8	0,4	1,0	3,0	6,8	20
2		17,0	3,2	2,0	4,0	13,8	40
3		11,2	2,3	2,2	3,7	10,6	30
4		13,9	0,9	1,1	1,6	7,5	25
5		15,0	1,9	3,0	5,6	9,5	35
6		16,2	3,5	3,3	7,6	9,4	40
7	0,5	15,9	1,0	1,1	5,1	6,4	30
8		17,4	0,9	2,6	3,5	5,6	30
9	0,6	6,1	0,7	1,1	3,3	3,2	15
10		8,9	0,9	2,8	2,9	9,5	25
11		11,0	0,8	2,0	5,9	10,3	30
12	0,2	8,2	0,6	0,8	2,2	8,0	20
13		9,3	0,5	1,1	2,6	6,5	20
14	0,2	5,8	0,4	0,5	0,5	2,6	10
15		10,6	1,0	1,4	3,0	4,0	20
16		11,8	2,0	1,7	2,0	12,5	30
17		22,4	2,0	4,3	4,4	6,9	40
18	0,6	12,9	1,2	1,3	3,1	5,9	25
19	0,9	6,7	0,7	0,8	2,5	3,4	15
20	0,2	9,0	0,6	1,0	3,0	6,2	20
21	0,5	4,3	0,5	1,0	2,0	1,7	10
22		10,9	0,9	1,7	2,6	3,9	20
23	0,8	13,4	0,7	1,7	4,2	9,2	30
24		11,4	0,6	1,2	4,8	7,0	25
25		9,7	0,7	1,6	4,5	3,5	20
26	0,6	12,4	0,6	1,3	4,0	11,1	30
27		12,3	1,0	1,3	3,6	6,8	25
28		19,5	1,3	2,4	5,0	11,8	40
29		13,0	1,5	3,4	4,0	8,1	30
30		8,2	0,5	0,9	3,2	7,2	20

Quadro 18 — Concentração (mg por 100 ml) correspondente a cada fração protéica das 30 amostras de LCR de pacientes com cisticercose do SNC, deduzida em função da proteinorraquia total e dos teores relativos (%), referidos nos quadros 3 e 4.

Proteinorraquia	Pré-albumina	Albumina	Globulinas			
			α_1	α_2	β	γ
10 — 15	0,5	5,8	0,6	0,9	2,0	2,7
20 — 25	0,1	10,3	0,7	1,4	3,1	6,4
30 — 35	0,2	13,4	1,3	2,2	4,1	9,3
40	0,0	18,8	2,5	3,0	5,3	10,4

Quadro 19 — Médias das taxas das diversas frações protéicas das 30 amostras de LCR de pacientes com cisticercose do SNC, quando distribuídas segundo a proteinorraquia total (mg por 100 ml).

O mesmo fato é melhor estudado se, em lugar de considerar apenas as médias de cada grupo, levarmos em conta o que se passou em cada caso mediante o cálculo do coeficiente de regressão entre a taxa correspondente a cada fração e a taxa de proteínas totais. O coeficiente de regressão achado para a pré-albumina foi de $-0,01$; para a albumina, de $0,45$; para as globulinas, α_1 $0,07$, α_2 $0,08$, β $0,12$ e γ $0,29$. No gráfico 1 está ilustrado o comportamento das diversas frações frente à proteinorraquia total, segundo o valor do coeficiente de regressão respectivo.

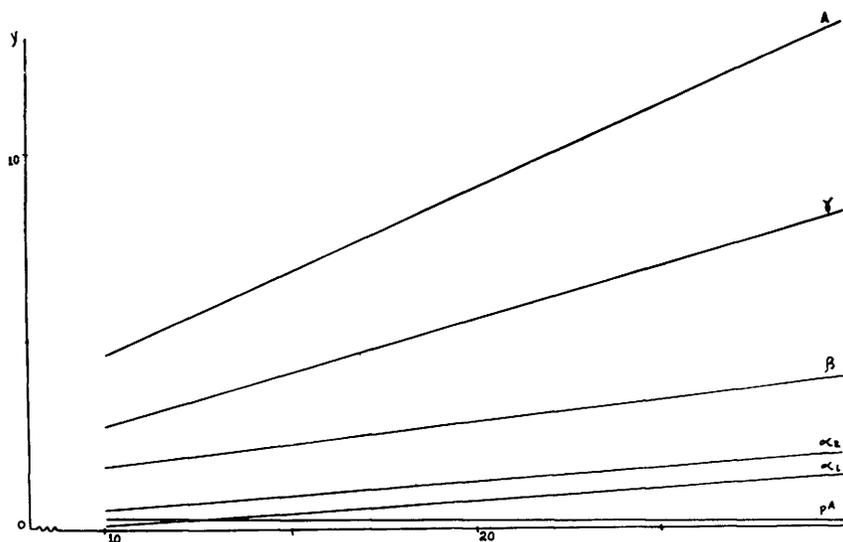


Gráfico 1 — Linhas de regressão correspondentes à taxa de cada fração protéica em mg por 100 ml (y) em função da proteinorraquia total em mg por 100 ml (x). Legenda: pA, pré-albumina; A, albumina; para as globulinas constam as letras gregas respectivas.

Os resultados expostos permitem afirmar que a única fração protéica que não contribui para o aumento da proteinorraquia total é a pré-albumina. Todas as outras participam no aumento da proteinorraquia total, embora de

modo diverso: a albumina é aquela cujos valores mais influem; a participação das globulinas α e β é pequena, ocupando posição intermediária a participação da γ -globulina. Esta última, na cisticercose do SNC, apresenta, portanto, um comportamento especial, diferente do que se observa em condições normais, quando participa da proteinorraquia total em pequena medida. Este caráter particular da γ -globulina pode ser pôsto em relêvo quando a taxa de cada fração protéica é considerada frente ao seu valor normal.

O valor médio da proteinorraquia encontrado em uma série de pessoas normais⁵⁵ foi de 11,3 mg por 100 ml, correspondendo às frações as seguintes taxas: para a pré-albumina 0,2 mg por 100 ml; para a albumina 5,8 mg por 100 ml; para as globulinas α_1 0,6, α_2 1,0, β 2,5 e γ 1,2 mg por 100 ml. Os quocientes obtidos pela divisão da taxa de cada fração protéica do LCR nos casos de cisticercose do SNC pela respectiva taxa normal (quadro 20) dão idéia da intensidade com que cada fração participa do aumento da proteinorraquia total.

Caso	Proteína total	Albumina			Globulinas		
		α_1	α_2	β	γ		
1	1,8	1,5	0,7	1,0	1,2	5,7	
2	3,6	2,9	5,3	2,0	1,6	11,5	
3	2,7	1,9	3,8	2,2	1,5	8,8	
4	2,2	2,4	1,5	1,1	0,6	6,2	
5	3,1	2,6	3,2	3,0	2,3	7,9	
6	3,6	2,8	5,9	3,3	3,0	7,8	
7	2,7	2,8	1,7	1,1	2,0	5,3	
8	2,7	3,0	1,5	2,6	1,4	4,7	
9	1,3	1,1	1,2	1,1	1,3	2,7	
10	2,2	1,5	1,5	2,8	1,2	8,0	
11	2,7	1,9	1,3	2,0	2,4	8,6	
12	1,8	1,4	1,0	0,8	0,9	6,7	
13	1,8	1,6	0,8	1,1	1,0	5,4	
14	0,9	1,0	0,7	0,5	0,2	2,2	
15	1,8	1,8	1,0	1,4	1,2	3,3	
16	2,7	2,0	3,3	1,7	0,8	10,4	
17	3,6	3,9	3,3	4,3	1,8	5,8	
18	2,2	2,3	2,0	1,3	1,2	4,9	
19	1,3	1,2	1,2	0,8	1,0	2,8	
20	1,8	1,6	1,0	1,0	1,2	5,2	
21	0,9	0,7	0,8	1,0	0,8	1,4	
22	1,8	1,9	1,5	1,7	1,0	3,2	
23	2,7	2,3	1,2	1,7	1,7	7,7	
24	2,2	2,0	1,0	1,2	1,9	5,8	
25	1,8	1,7	1,2	1,6	1,8	2,9	
26	2,7	2,2	1,0	1,3	1,6	9,2	
27	2,2	2,1	1,7	1,3	1,4	5,7	
28	3,6	3,4	2,2	2,4	2,0	9,9	
29	2,7	2,2	2,5	3,4	1,6	6,7	
30	1,8	1,4	0,8	0,9	1,3	6,0	

Quadro 20 — Quocientes obtidos entre as taxas de proteínas totais e de cada fração das 30 amostras de LCR de pacientes com cisticercose do SNC em relação ao respectivo valor médio normal.

Proteinorraquia	Albumina	Globulinas				PT
		α_1	α_2	β	γ	
10 — 15	1,0	1,0	0,8	0,8	2,3	1,1
20 — 25	1,8	1,2	1,3	1,2	5,3	2,0
30 — 35	2,3	2,2	2,1	1,7	7,7	2,7
40	3,2	4,2	3,0	2,1	8,7	3,6

Quadro 21 — Médias dos quocientes do quadro anterior, quando grupados segundo a proteinorraquia total (PT).

Para facilitar a análise destes resultados foram os quocientes grupados no quadro 21 segundo o total de proteínas da amostra. Por êste quadro verifica-se que as intensidades de participação da albumina e das globulinas α e β para aumento da proteinorraquia total são, em média, próximas entre si; a intensidade da participação da γ -globulina é muito maior, destacando-se das demais frações (gráfico 2).

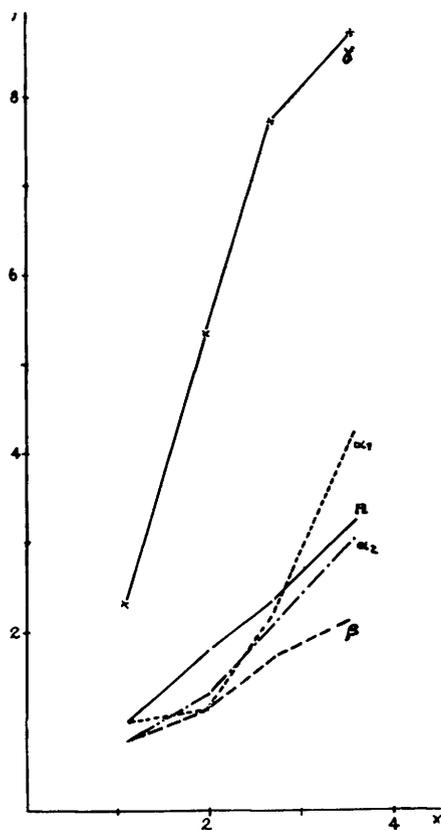


Gráfico 2 — Comportamento das relações entre as taxas encontradas para cada fração e a taxa normal respectiva (y) em função da relação entre a proteinorraquia total encontrada e sua taxa normal (x). Legenda: A, albumina; para as globulinas estão representadas as letras gregas respectivas.

As reações desencadeadas no sistema nervoso central pelo cisticerco se caracterizam, portanto, por alterações protéicas de duas ordens: uma que é peculiar à albumina e globulinas α e β e, outra, particular à γ -globulina. As alterações do teor de γ -globulina se salientam quando comparadas com as das demais frações protéicas, pois elas evidenciam a natureza inflamatória do processo, sendo a expressão dos mecanismos imuno-alérgicos de defesa.

*Participação da γ -globulina no transporte de anticorpos específicos — A γ -globulina é considerada o principal vector de anticorpos específicos, cuja presença, no caso particular da cisticercose do SNC, é revelada no LCR pela positividade da RFC. Para utilizar os resultados obtidos no sentido de verificar se existe relação direta entre os teores de γ -globulina e de anticorpos específicos foram correlacionadas as taxas de γ -globulina e a positividade da RFC, expressa pelas unidades propostas por Kolmer²⁷ e baseadas no volume mínimo de material que contenha a quantidade de anticorpos suficiente para impedir de modo completo a hemólise; para contrôlo, foi calculada a correlação entre a taxa de β -globulina e a positividade da RFC. Para esta correlação foi achado o coeficiente de 0,16 e, para correlação γ -globulina/RFC, o de 0,43. Estes dados indicam que a função de carrear anticorpos depende, com maior probabilidade, da γ -globulina. Entretanto, os teores de anticorpos e de γ -globulina não são estritamente dependentes um do outro, uma vez que o coeficiente de correlação está longe da unidade. Isto vem sugerir que *nem toda a γ -globulina presente seja representada por anticorpos específicos*, o que, em outros termos, quer dizer que *pela positividade da RFC atualmente utilizada tem-se idéia apenas de parte do mecanismo de defesa provocado pelo cisticerco no SNC.**

Os resultados eletroforéticos vêm mostrar, portanto, que o fenômeno imunológico desencadeado pela cisticercose do SNC ainda pode ser melhor conhecido mediante novos estudos. Técnicas mais aprimoradas para as reações de fixação do complemento^{33, 43} e a utilização de reações de floculação⁵ talvez permitam avançar mais no conhecimento do problema.

Contribuição das alterações protéicas do LCR para o estudo dos mecanismos de defesa desencadeados na cisticercose do SNC — A formação de anticorpos e a origem de proteínas a partir dos elementos do SNC ou de seus envoltórios representam problema que sempre despertou a atenção dos liquorologistas. Revendo os conhecimentos adquiridos até a introdução da eletroforese, Kafka²² diz que, em condições normais, tanto os anticorpos como as proteínas do LCR são provenientes do sangue, mediante passagem pela barreira hêmato-liquórica; entretanto, em certas condições patológicas, especialmente em processos inflamatórios crônicos, não pode ser excluída uma participação direta do SNC e/ou seus envoltórios. Tanto a eletroforese das proteínas do LCR⁸ como estudos por meio de isótopos rádio-ativos⁵⁷ permitiram a aquisição de novos conhecimentos frente aos quais serão discutidos vários achados referentes à cisticercose do SNC. Para maior facilidade serão analisados os dados parceladamente, em relação às várias frações que compõem o perfil eletroforético das proteínas.

A *pré-albumina* é fração que tende a desaparecer quando aumenta a proteinorraquia total²⁴; sua origem é obscura, sendo relacionada especialmente ao metabolismo cerebral⁴, mostrando-se de constituição diferente de outras frações de migração rápida, eventualmente descritas em outros líquidos biológicos^{32, 40}.

A albumina existente no LCR provém do sangue^{20, 61}; sua passagem se dá em todo o sistema liquórico, como têm mostrado os estudos com albumina marcada⁵⁷, em velocidades diferentes conforme o local (maior na região lombar e menor nos ventrículos), em vista da natureza diversa dos elementos que constituem as paredes dos espaços aracnóides e das cavidades ventriculares¹⁴. A barreira hêmato-liquórica tem papel relevante na manutenção da albuminorraquia, que tende a aumentar quando seu funcionamento é inadequado; servem de exemplo certas condições fisiológicas em que se apresenta imatura (recém-nascidos e na primeira infância), eventualidades em que o teor albumínico costuma ser maior, acarretando elevação da taxa de proteínas totais^{1, 62}. Na patologia verifica-se o mesmo, pois as alterações da proteinorraquia total se fazem quase exclusivamente no sentido de um aumento, que decorre em particular do aumento da fração albumina. Mesmo que em processos inflamatórios haja participação intensa de outras frações, o papel da albumina é capital para o aumento da proteinorraquia total.

As *globulinas* α também provém do sangue e seu teor no LCR depende do funcionamento da barreira hêmato-liquórica. As alterações desta barreira, além de transparecerem pelo aumento das taxas de albumina e α -globulinas, podem — quando intensas — determinar inversão da relação habitual entre as α -globulinas¹⁸.

Normalmente a β -globulina é, entre as globulinas do LCR, a de teor mais elevado⁵⁵, teor que excede aquêlo encontrado no sôro. Essa diferença tem sido explicada pela participação direta no SNC na sua origem³⁴, admitida pelo fato de haver aumento da β -globulina do LCR em certos processos degenerativos encefálicos; em virtude disso, Esser deu a esta fração protéica o nome de "cerebrogener Anteil"¹². Em vários processos patológicos êste componente cerebrógeno participaria de modo menos nítido²⁸, em vista do que esta fração é encontrada no LCR em teores semelhantes aos observados no sôro sangüíneo e certas diferenças de ordem qualitativa existentes entre as β -globulinas do sôro e do LCR podem desaparecer, destacando-se aquelas referentes ao teor lipídico de uma e outra. No sôro as lipoproteínas constituem grande parte da β -globulina, ao passo que no LCR, a presença de β -lipoproteínas só é verificada em condições patológicas^{4, 39}. Êste fato pode decorrer da participação maior do contingente de β -globulina proveniente do sôro na constituição da β -globulina liquórica, talvez por maior franqueamento da barreira hêmato-liquórica.

A origem da γ -globulina é atribuída à atividade de elementos do sistema reticulo-endotelial (*SRE*)^{3, 63}, processando-se de modo ubiqüitário, o que foi comprovado por Askonas e Humphrey², perfundindo com amino-ácidos mar-

cados, preparações isoladas in vitro de órgãos e tecidos de coelhos e acompanhando a formação globulínica a partir de tais amino-ácidos. Quanto à γ -globulina do LCR, os estudos pelo método eletroforético concordam com os achados clássicos²³ no sentido de sugerirem uma participação direta do SNC na sua produção em condições patológicas²¹. Em certos processos de tipo inflamatório crônico do SNC, como na neurolyues, há aumento de γ -globulina no LCR, sem que ocorra aumento paralelo no soro sangüíneo¹³. Este comportamento especial da γ -globulina do LCR representa um argumento ponderável para a defesa de tal teoria⁴, mas não constitui prova definitiva porque poderia decorrer de alterações específicas da barreira hêmato-liquórica, embora esta hipótese seja pouco provável¹³. Além disso, há diferenças qualitativas entre a γ -globulina do LCR e do soro, como o demonstra a diversa capacidade para determinar a floculação de colóides⁴¹.

O argumento mais ponderável a favor da produção de γ -globulina pelos elementos do SRE sediados no SNC resultou dos estudos de Frick e Scheid-Seydel¹⁵ que, em pacientes com afecções neurológicas diversas, estudaram a passagem da γ -globulina do soro para o LCR, utilizando γ -globulina marcada com iodo radioativo. Estes estudos mostraram que a γ -globulina passa do soro para o LCR de modo mais lento que a albumina e que, em condições normais, toda a γ -globulina presente no LCR é representada pelo componente que vem do sangue; entretanto, em processos de natureza inflamatória esta fração é, em sua maior parte, elaborada pelos tecidos em contato com o LCR.

São êsses, em resumo, os elementos de que dispomos para interpretar a origem das proteínas do LCR em condições normais e patológicas. Frente a êles, vejamos como pode ser interpretado o comportamento das frações protéicas do LCR na cisticercose do SNC.

Como em outras condições patológicas acompanhadas de hiperproteinorraquia, nos casos de cisticercose a *pré-albumina* tendeu a desaparecer, à medida que aumentava a taxa de proteínas totais. O fato de ter a *albumina* representado a maior fração protéica, faz dela a principal responsável pelo aumento do total de proteínas, observado na maioria dos casos.

Proporcionalmente, a elevação das taxas de *albumina* e de α -globulinas se fez de modo semelhante, sugerindo que o mecanismo responsável fôsse o mesmo. Já vimos qual a importância da barreira hêmato-liquórica na manutenção do conteúdo liquórico quanto a estas frações; a cisticercose do SNC determinaria alterações desta barreira, em virtude das quais os teores destas frações aumentam; em certas condições podem resultar distúrbios mais intensos no seu funcionamento, ocorrendo inversão das relações entre as globulinas α_1 e α_2 , já patenteado em outras afecções e explicado da mesma maneira. Na série estudada êste fato foi verificado em 4 casos.

O comportamento da γ -globulina do LCR sugere uma predominância do contingente que provém do soro sangüíneo através da barreira hêmato-liquórica. De fato, seu comportamento frente à proteinorraquia total está muito próximo daqueles observados para a albumina e para as globulinas α .

cujos teores no LCR só podem ser explicados em função da atividade desta barreira.

O comportamento observado quanto aos teores de albumina e de globulinas α no LCR na cisticercose do SNC decorre, portanto, de alterações da barreira hêmato-liquórica, as quais podem explicar, também, o comportamento da β -globulina.

A neurolues representa uma das principais afecções em que o comportamento particular da γ -globulina no LCR tem permitido investigar o problema de sua origem in loco. Neste estudo se demonstrou que os achados referentes ao comportamento da γ -globulinorraquia na cisticercose do SNC são semelhantes aos encontrados para essas afecções, permitindo afirmar que, também na cisticercose do SNC, os elementos locais do SRE participam na formação de γ -globulina.

Entre os argumentos favoráveis a este ponto de vista ressalta, em primeiro lugar, o fato de o aumento do teor de γ -globulina no LCR ter sido proporcionalmente maior do que aquele encontrado no soro, fato dificilmente explicável apenas por uma alteração da barreira hêmato-liquórica. Por outro lado, o aumento do teor de γ -globulina foi encontrado em casos com proteinorraquia total normal, assim como eram normais os teores das outras frações protéicas, sugerindo que o aumento de γ -globulina represente um distúrbio primário do balanço protéico do LCR.

Além disso, a participação da γ -globulina para o total de proteínas do LCR foi proporcionalmente superior à das outras frações protéicas, sugerindo serem diversos os mecanismos que controlam o aumento de uma e de outras. É difícil explicar essas diferenças invocando apenas uma seletividade especial da barreira hêmato-liquórica em relação à γ -globulina; admitindo-se, porém, que grande parte desta fração tenha origem nos elementos do SRE local, consegue-se explicar melhor o conjunto dos fenômenos observados quanto às proteínas do LCR na cisticercose do SNC. De fato, nesta afecção, a reação inflamatória do SNC e seus envoltórios pode ser intensa e prejudicar o funcionamento da barreira hêmato-liquórica. Com isto, torna-se difícil a passagem, do sangue para o LCR, de certas frações protéicas, como a globulina α_2 , em virtude do que resulta, por véses, um predomínio da globulina α_1 sobre a α_2 no perfil das proteínas do LCR. Por outro lado, essa mesma reação proliferativa dos elementos do SRE que participam dos envoltórios meníngeos pode acarretar dificuldade na drenagem liquórica e, em consequência, hipertensão intracraniana, forma em que foram encontrados os maiores aumentos da γ -globulinorraquia. A produção desta última pelos elementos do SRE representa uma explicação mais satisfatória para o achado que uma seletividade especial da barreira hêmato-liquórica em relação à γ -globulina, uma vez que seu funcionamento se acha alterado, acarretando dificuldade à passagem de outras frações protéicas. Reforça este ponto de vista o fato de já se ter demonstrado a capacidade de formação desta globulina pelos elementos do SRE, inclusive daqueles sediados no SNC ou em seus envoltórios, como foi citado anteriormente.

Mesmo que, apesar desses argumentos, se quisesse ainda admitir uma seletividade especial da barreira hêmato-liquórica à passagem da γ -globulina do sangue para o LCR, os dados referentes aos casos de cisticercose do SNC mostram-se contrários a ela. Um mecanismo de filtração seletiva visaria facilitar a passagem para o LCR de elementos capazes de tomar parte na defesa do SNC contra o parasita e a passagem de γ -globulina representaria, portanto, um meio de conduzir ao local anticorpos específicos para participar da reação imuno-alérgica em curso, já que ela é a fração carreadora de tais anticorpos.

Sendo assim, não se compreende porque tais anticorpos deixariam de passar para o LCR quando presentes no sangue, como se verificou no caso 14, em cujo LCR a RFC era negativa, sendo positiva no sôro sangüíneo. É difícil explicar também por uma seletividade especial da barreira o fato inverso, isto é, a positividade da RFC no LCR diante de resultado negativo da mesma reação no sôro, fato observado em 6 dos 15 casos em que o LCR e o sôro foram examinados na mesma ocasião. Admitindo-se a formação local de γ -globulina, essas observações são facilmente explicáveis.

Por tudo isso se vê como é possível, também na cisticercose do SNC, atribuir à atividade própria dos elementos do sistema retículo-endotelial sediados no SNC e/ou em seus envoltórios a formação de γ -globulina, a qual seria, em última análise, a expressão dos mecanismos imuno-alérgicos desencadeados no SNC contra o cisticerco.

CONCLUSÕES

O perfil eletroforético das proteínas do LCR está alterado na cisticercose do SNC. Nos 30 casos estudados transparece, como alteração fundamental, um aumento da γ -globulinorraquia, que repercute de modo diverso sobre as demais frações protéicas; o teor relativo destas últimas tende a ser menor, em especial aquêle da β -globulina, sendo freqüente o desaparecimento da pré-albumina.

Os dados obtidos pelo exame eletroforético das proteínas do LCR permitem ampliar os recursos atuais para o estudo laboratorial da cisticercose do SNC. Esses dados fornecem informações independentes daquelas obtidas mediante outros exames. As alterações do perfil eletroforético das proteínas do LCR na cisticercose do SNC: a) não são mero reflexo daquelas observadas no sôro sangüíneo; b) transparecem de modo idêntico em amostras de LCR colhidas tanto por via ventricular, como mediante punções cisternas e lombares; c) mostram variações de intensidade independentes daquelas observadas, também no LCR, em relação aos elementos celulares, à proteinorraquia total, à reação do benjoim coloidal, à positividade da reação de fixação do complemento para cisticercose.

A eletroforese das proteínas do LCR, embora não dê o diagnóstico etiológico, fornece dados de valor para explicar os mecanismos patogênicos interessados no processo mórbido. Assim é que, em relação à cisticercose do

SNC, o estudo eletroforético das proteínas do LCR fornece dados úteis para o diagnóstico, para o conhecimento da forma clínica da doença e para o controle da evolução.

O estudo eletroforético das proteínas do LCR tem valor para elucidar as alterações peculiares à cisticercose do SNC. Nesse sentido, os dados analisados permitem: a) situar as alterações protéicas do LCR na cisticercose do SNC entre aquelas de tipo inflamatório subcrônico e das fases iniciais do tipo crônico; b) mostrar que a presença de cisticercos no SNC é capaz de desencadear reação inflamatória local que determina acentuado aumento da γ -globulinorraquia, a qual dá a medida da intensidade dos fenômenos imuno-alérgicos resultantes da participação dos elementos de defesa do SNC e seus envoltórios na luta contra o parasita; c) destacar as alterações da γ -globulinorraquia em relação às demais frações protéicas do LCR; d) evidenciar a participação da γ -globulina no transporte dos anticorpos específicos; e) explicar as variações observadas em relação aos teores de albumina e de globulinas α e β como decorrentes de alterações produzidas na barreira hêmato-liquórica pela cisticercose; f) atribuir à atividade própria dos elementos do sistema reticulo-endotelial sediados no SNC e/ou seus envoltórios a formação da γ -globulina.

O valor do exame eletroforético das proteínas do LCR, patenteado pelo presente estudo, justifica sua inclusão entre os recursos laboratoriais de investigação de que dispomos para explorar e para compreender melhor as interrelações guardadas entre o parasita e o SNC. O médico poderá, com mais êste recurso, avaliar melhor a evolução, o prognóstico e o efeito das terapêuticas tentadas na luta contra a cisticercose do SNC.

SUMMARY

Paper strip electrophoresis of cerebrospinal fluid proteins in cysticercosis of the central nervous system.

In order to analyse the paper strip electrophoresis contribution to the knowledge of cerebrospinal fluid (CSF) proteins in cysticercosis of the central nervous system (CNS) 40 patients were studied (identification data in table 1); the clinical forms and diagnostic data of 30 of them, who had CNS cysticercosis (cases 1 to 30) are summarized in the table 2; cysticercosis of the CNS might play a role in the pathologic condition presented by the remaining 10 patients.

CSF protein fractions were examined in all the cases (results in tables 4 and 7) and those of blood sera in cases from 1 to 15 (results in table 5) by paper strip electrophoresis under the specifications previously reported⁵⁴. A second examination of CSF protein fractions was made some time later in 4 cases (results in table 6). CSF samples were analysed also in respect to cytology, total protein content, Pandy and colloidal benzoin reactions

and complement fixation tests for syphilis and cysticercosis (results in table 3).

The values obtained for CSF protein fractions were compared to normal values found in 30 control subjects; these normal values were detailed in a prior publication⁵⁵ and are summarized in table 8. This comparison shows that CNS cysticercosis produces changes in the electrophoretic profile of CSF proteins (table 9); an increased γ -globulin fraction was the main change observed, commonly associated to a low β -globulin relative concentration. An inversion of α_1/α_2 quotient was found in 4 cases.

The contributions to the study of CNS cysticercosis resulting from the electrophoretic analysis of CSF proteins are discussed in three groups:

1 — Informations obtained by paper electrophoresis of CSF proteins are independent from those resulting from the other laboratory aspects studied. Thus, if the protein fractions of blood sera are considered, although the changes found have mean values similar to those found to the CSF protein fractions (table 10), it was observed that there are individual differences in the protein fraction relative concentrations in blood and CSF (table 11), no correlation being found between them. Considering CSF itself, changes in its protein fractions induced by CNS cysticercosis are similar in ventricular and subarachnoid samples (lumbal and cisternal) (table 13); their intensity is related to the intensity of the whole of CSF changes (table 12). Informations obtained by electrophoretic analysis of CSF proteins, however, differ from those resulting from the other examinations conducted in the CSF sample as was shown in the analysis of cytology (tables 14 and 15), total protein content (table 16), colloidal benzoin reaction and positivity of complement fixation test for cysticercosis.

2 — The clinical value of data achieved by CSF proteins electrophoresis is discussed. Results may have an important role in diagnosis, in the knowledge of its clinical forms (table 17) and in the control of evolution if pathogenetic mechanisms involved in disease are considered. Cases 31 to 40 illustrate the clinical aspects of contributions given by CSF electrophoresis.

3 — The CSF protein fractions changes found in CNS cysticercosis justify their classification among those changes commonly observed in sub-chronic and chronic inflammatory diseases of the CNS and/or its leptomeningeal coverings. It is assumed in the literature that there occurs a local production of globulins, specially the γ -globulin fraction, in such pathologic conditions. Concerning CNS cysticercosis, if CSF total protein content and electrophoretic data on its fractions are considered together (table 18 and 19; graph. 1), it is possible to evidence that at least two mechanisms participate in the origin of protein changes (tables 20 and 21; graph. 2): blood-CSF barrier disturbances are able to explain data concerning albumin, α and β -globulin changes, which are similar; the local production of γ -globulin is the hypothesis most reliable to explain the peculiar changes of this fraction. This hypothesis agrees with literature data concerning other chro-

nic inflammatory diseases of the CNS. The probable role of γ -globulin in carrying specific antibodies is pointed out through correlative exploration of its concentration in the CSF sample and the corresponding positivity of complement fixation test for cysticercosis.

REFERENCIAS

1. ARNHOLD, R. G.; ZETTERSTRÖM, R. — Proteins in the cerebrospinal fluid in the newborn. An electrophoretic study including hemolytic disease of the newborn. *Pediatrics*, 21:279-287 (fevereiro) 1958.
2. ASKONAS, B. A.; HUMPHREY, J. H. — Formation of specific antibodies and gamma-globulin. A study of the synthetic ability of various tissues from rabbits immunized by different methods. *Biochem. J.*, 68:252-261 (fevereiro) 1958.
3. ASKONAS, B. A.; WHITE, R. G. — Sites of antibody production in the Guinea pig. The relation between in vitro synthesis of anti-ovalbumin and gamma-globulin and distribution of antibody containing plasma-cells. *Brit. J. Exper. Path.* 37:61-74 (fevereiro) 1956.
4. BAUER, H. — Zur Frage der Identität der Liquorproteine mit den Eiweisskörper des Bluteserums. I. Besonderheiten der Liquorproteine hinsichtlich der Vorfraktion der Gamma-globuline und der proteingebundenen Lipide. *Deutsche Ztschr. f. Nervenh.*, 175:354-377 (novembro) 1956.
5. BIAGI, F. F.; TAY, J. — A precipitation reaction for the diagnosis of cysticercosis. *Am. J. Trop. Med. a. Hyg.*, 7:63-65 (janeiro) 1958.
6. BIAGINI, R.; RADICCHI, M. — Studio elettroforetico sul liquor e sul sangue in soggetti affetti da lues cerebri. *Rassegna di studi psichiat.*, 44:674-686 (setembro-outubro) 1955.
7. BROTTTO, W. — Aspectos neurológicos da cisticercose. *Arq. Neuro-Psiquiat.* (São Paulo), 5:258-294 (setembro) 1947.
8. CERVOS-NAVARRO, J.; MATIAR, H. — Zur Frage der intrathekalen Regulation und Genese der Liquorproteine. *Deutsche Ztschr. f. Nervenh.*, 179:614-638 (outubro) 1959.
9. DAVIS, B. D.; MOORE, D. H.; KABAT, E. A.; HARRIS, A. — Electrophoretic, ultracentrifugal and immunochemical studies on Wassermann antibody. *J. Immunol.*, 50:1-20 (janeiro) 1945.
10. DEUTSCH, H. F.; ALBERTY, R. A.; GOSTING, L. J. — Biophysical studies of blood plasma proteins. IV. Separation and purification of a new globulin from normal human plasma. *J. Biol. Chem.*, 165:21-35 (setembro) 1946.
11. ENDERS, J. F. — The concentrations of certain antibodies in globulin fractions derived from human blood plasma. *J. Clin. Investigation*, 23:510-530 (julho) 1944.
12. ESSER, H. — Die Liquoreiweisskörper des Menschen. *Zentralbl. f. d. ges. Neurol. u. Psychiat.*, 122:68 (março) 1953.
13. FIELD, E. O. — The production of gamma-globulin in the central nervous system. *J. Neurol., Neurosurg. a. Psychiat.*, 17:228-232, 1954.
14. FISHMAN, R. A.; RANSONHOFF, J.; OSSERMAN, E. F. — Factors influencing the concentration gradient of protein in cerebrospinal fluid. *J. Clin. Investigation*, 37:1419-1424 (outubro) 1958.
15. FRICK, E.; SCHEID-SEYDEL, L. — Untersuchungen mit J_{131} -Markiertem Gamma-Globulin zur Frage der Abstammung der Liquoreiweisskörper. *Klin. Wchnschr.*, 36:857-863 (setembro, 15) 1958.
16. GEINERT, F.; MATIAR, H. — Das elektrophoretische Proteinspektrum in verschiedener Höhe des Liquorsystems. *Deutsche Ztschr. f. Nervenh.*, 179:111-119 (abril) 1959.
17. HANZAL, F.; VYMAZAL, J. — The significance of electrophoretic investigation in inflammatory diseases of the nervous system. *Acta Psychiat. et Neurol. Scandinav.*, 33:283-295, 1958.
18. HANZAL, F.; VYMAZAL, J.; HOVORKOVA, — Zmeny bílkovin u tuberkulosního zánětu mozkomíšních plén (Alterações protéicas na inflamação tuberculosa das meninges cerebrospinais). *Resumo em inglês in Ceskoslovenská Neurologie*, 19:15-23, 1956.
19. HUHN, A. — Die Zystizerkose des Gehirns und Rückenmarks. *Fortschr. d. Neurol., Psychiat.*, 24:7-27 (janeiro) 1956.
20. 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. Investigation*, 21:571-577 (setembro) 1942.
21. KAFKA, V. — Zur Frage der Herkunft der Liquoreiweisskörper. *Deutsche Ztschr. f. Nervenh.*, 168:77-83 (maio) 1952.
22. KAFKA, V. — Liquor cerebrospinalis und Immunitätsforschung. *Fortschr. d.*

- Neurol., Psychiat., 21:311-339 (julho) 1953. 23. KAFKA, V. — Stehen wir vor einer Krise der Liquordiagnostik? Deutsche Ztschr. f. Nervenh., 173:103-110 (abril) 1955.
24. KIKUCHI, J. — Electrophoretic analysis of protein in spinal fluid by meningitis. Folia Psychiat. et Neurol. Japonica, suplemento 2 (Proceedings XIV Annual Meeting of Japan Neurosurgical Society), págs. 2-3, 1955. 25. KITAMURA, K.; KATSUKI, T.; HARA, H. — Studies on protein in cerebrospinal fluid in neurosurgical diseases by paper-electrophoresis. Folia Psychiat. et Neurol. Japonica, suplemento 2 (Proceedings XIV Annual Meeting of Japan Neurosurgical Society), págs. 1-2, 1955. 26. KNAPP, A. — Über die Papierelektrophorese des Liquor cerebrospinalis. Arch. f. Klin. u. experiment. Dermat., 201:446-477, 1955. 27. KOLMER, J. A. — *In* Kolmer, J. A.; Spaulding, E. H.; Robinson, H. W.: Approved Laboratory Technic, 5ª ed. Appleton-Century-Crofts, Inc., New York, 1951, págs. 797-855. 28. LACIGA, Z.; ZIDOVÁ, 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. 29. LAFON, R.; MONNIER, P.; MINVIELLE, J. — L'électrophorèse couplée des protides du liquide céphalorachidien et du sérum: 150 observations. Rev. Neurol., 95:69-73 (julho) 1956. 30. LANGE, O. — O Líquido Céfalorraquidiano em Clinica. Cia. Melhoramentos de São Paulo, São Paulo, 1938, págs. 44-70. 31. LANGE, O. — Síndrome líquido da cisticercose encéfalo-meningea. Rev. Neurol. e Psiquiatri. de São Paulo, 6:35-48 (fevereiro) 1940. 32. LEWIN, J.; GHATA, J.; AZÉRAD, E. — Protéines rapides du sérum normal. Presse Méd., 64:1433 (agosto, 25) 1956. 33. MAGALHÃES, A. E. de A. — Reação de fixação do complemento para cisticercose no líquido cefalorraquiano. Emprêgo de novo antígeno por método quantitativo. Arq. Neuro-Psiquiat. (São Paulo), 15:183-189 (setembro) 1957. 34. MATIAR, H. — Die Erhöhung der Beta-globuline im Liquor. Deutsche Ztschr. f. Nervenh., 180:191-215 (janeiro) 1960. 35. MATIAR, H.; SCHMIDT, C. — Der Erhöhung der Gamma-globuline im Liquor. Deutsche Ztschr. f. Nervenh., 178:300-312 (outubro) 1958. 36. NEGROTTO, O. V.; CASTELLS, C.; BALEA, E.; PUPPO, A. — Estudio comparativo de las proteínas del líquido cefalorraquideo y del suero sanguíneo en las meningitis tuberculosas. Método electroforético. An. de la Fac. Med. Montevideo, 42:40-57 (janeiro-fevereiro) 1957. 37. NIETO, D. — Cysticercosis of the nervous system. Diagnosis by means of the spinal fluid complement fixation test. Neurol., 6:725-738 (outubro) 1956. 38. von OLDERSHAUSEN, H. F.; ALY, F. W.; GRIES, G. — Über die Veränderungen der Liquor und Serum proteine bei der tuberkulösen Meningitis. Klin. Wchnschr., 31:649-654 (julho, 15), 1953. 39. PAGNIEZ, N. F.; SOTO, E. F.; SANTANGELO, W. — Electroforesis de suero y líquido cefalorraquideo en la poliomiélitis anterior aguda. Acta Neuropsiquiat. Argentina, 3:359-365 (outubro-dezembro) 1957. 40. PIEPER, J. — Über die besonderem Eiweissfraktionen des Liquor cerebrospinalis. Klin. Wchnschr., 52:597-600 (julho, 1) 1954. 41. PRESS, E. M. — A comparative study of CSF and serum proteins in multiple sclerosis with special reference to the Lange colloidal gold reaction. Biochem. J., 63:367-372 (julho) 1956. 42. PUPO, P. P.; CARDOSO, W.; REIS, J. B.; PEREIRA DA SILVA, C. — Sôbre a cisticercose encéfálica. Estudo clínico, anátomo-patológico, radiológico e do líquido cefalorraqueano. Arq. Assist. Psicop. Estado de São Paulo, 10-11: 3-123, 1945-1946. 43. REIS, J. B.; BEI, A. — A reação de fixação do complemento para o diagnóstico da sífilis e da cisticercose no líquido cefalorraqueano pela técnica de Wadsworth, Maltaner e Maltaner. Rev. Paulista de Med., 53:439-478 (dezembro) 1958. 44. RIVA, F. I. de la — Cisticercosis Cerebral. Vergara S.A., 1957, Barcelona. 45. ROSSI, G.; SCHNEIDER, G. — Elektrofretische Untersuchung von pathologischem Liquor cerebrospinalis. Klin. Wchnschr., 31:969-975 (novembro, 1) 1953. 46. van SANDE, M.; LOEWENTHAL, A.; KARCHER, D. — Interêt clinique des électrophorésigrammes des protéines du liquide céphalo-rachidien. Acta Neurol. et Psychiat. Belgica, 57:523-536 (junho) 1957. 47. SARTESCHI, P.; FABIANI, P. — Limiti all'indagine elettroforetica su carta della crasi proteica ematoliquorale in malati neurologici e psichici. Rassegna di studi psichiat., 45:1193-1228 (novembro-dezembro) 1956. 48. SCHALTENBRAND, G. — Die chronischen Meningitiden. Deutsche Ztschr. f. Nervenh., 171:275-297 (março) 1954. 49. SCHEID, K. F.; SCHEID, L. — Studies

of pathological physiology of cerebrospinal fluid. IV The colloidal chemical mechanism and pathophysiological significance of the mastic reaction and a modification thereof. *Arch. Psychiat. Nervenkr.*, 118:316-336, 1948. *In Chem. Abstracts*, 43: 3876-3877 (março, 25) 1949. 50. SCHMIDT, C.; MATIAR, H. — Das quantitative Verhältnis der Serum und Liquorproteine. *Deutsche Ztschr. f. Nervenh.*, 174:443-459 (abril) 1956. 51. SPINA-FRANÇA, A. — Cisticercose do sistema nervoso central. Considerações sobre 50 casos. *Rev. Paulista de Med.*, 48:59-70 (janeiro) 1956. 52. SPINA-FRANÇA, A. — Eletroforese das proteínas do líquido cefalorraquidiano. I. Considerações gerais sobre a eletroforese em papel. *Arq. Neuro-Psiquiat.* (São Paulo), 16:155-170 (junho) 1958. 53. SPINA-FRANÇA, A. — Eletroforese das proteínas do líquido cefalorraquidiano. II. Principais resultados registrados na literatura. *Arq. Neuro-Psiquiat.* (São Paulo), 16:223-235 (setembro) 1958. 54. SPINA-FRANÇA, A. — Eletroforese das proteínas do líquido cefalorraquidiano. III. Técnica. *Arq. Neuro-Psiquiat.* (São Paulo), 16:236-242 (setembro) 1958. 55. SPINA-FRANÇA, A. — Eletroforese das proteínas do líquido cefalorraquidiano. IV. Valores normais. *Arq. Neuro-Psiquiat.* (São Paulo), 18:19-28 (março) 1960. 56. STEGER, J. — Elektrophoretische Untersuchungen des Liquors. *Deutsche Ztschr. f. Nervenh.*, 171:1-19 (novembro) 1953. 57. SWEET, W. H. — Diseases of the Nervous System. *Annual Review of Medicine (Stanford)*, 7:441-460, 1956. 58. TISELIUS, A.; KABAT, E. A. — An electrophoretic study of immune sera and purified antibody preparations. *J. Exper. Med.*, 69:119-131 (janeiro) 1939. 59. VYMAZAL, J.; HANZAL, F. — Zmeny bilkovinnych frakcí u zánetlivých nemocí nervové soustavy (Alterações nas frações protéicas em afecções inflamatórias do sistema nervoso). Resumo em inglês *in Československá Neurologie*, 20:293-306, 1957. 60. VYMAZAL, J.; HOVORKOVÁ, B. — Príspevek k theorii zlatosolové reakce (Contribuição à teoria da reação do ouro coloidal). Resumo em inglês *in Československá Neurologie*, 19:207-213, 1956. 61. WALLENIUS, G. — Electrophoretic patterns of cerebrospinal fluid and serum compared in normal and pathological conditions. *Acta. Societ. Med. Upsalliensis*, 57:138 (junho) 1952. 62. WIDELL, S. — On the cerebrospinal fluid in normal children and in patients with acute abacterial meningo-encephalitis. *Acta Paediat.* (Uppsala), supl. 115 (maio) 1958. 63. ZWICKER, M. — Plasmazellereaktionen bei Serumkrankheit. *Klin. Wchnschr.*, 32:365-369 (abril, 15) 1954.

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