

OS BASÓFILOS DO LÍQUIDO CEFALORRAQUEANO

JOÃO BAPTISTA DOS REIS *

IVAN MOTA **

ANTONIO BEI *

JOÃO B. DOS REIS FILHO ***

ELIOVA ZUKERMAN *

Nos tempos antigos admitia-se a origem hematogênica das células do líquido cefalorraqueano (LCR). Fischer¹⁶, entretanto, baseado no estudo histológico da pia-aracnóide, sugeriu que as células do LCR tinham origem histiocitária-leptomeningea. Szécsi⁶⁴ adotou uma atitude eclética afirmando que nos processos inflamatórios das meninges as células teriam origem hematogênica ou histiocitária, enquanto que nos processos irritativos crônicos a origem seria somente histiocitária. Kubie e Schultz³⁴ apresentaram evidência de que os fagócitos do LCR tinham a sua origem nas formas celulares jovens existentes normalmente nas leptomeninges. Sayk⁵² demonstrou a identidade entre as células linfo-monocitárias nas leptomeninges e no LCR normal e verificou também certa concordância em casos patológicos. Ele admitiu que os diferentes elementos linfocitários, monocitários, plasmocitários e fagocitários poderiam ter sua origem em uma célula-mãe leptomeningea. Esta célula mesenquimal indiferenciada teria a propriedade potencial de produzir os diferentes elementos do LCR. Para Bischoff^{7,9} e Schmidt⁵⁴ os granulócitos neutrófilos teriam origem sangüínea nos casos inflamatórios com exsudato e as células linfocitárias e monocitárias do LCR normal, bem como as células plasmocitárias e os mastócitos dos LCR patológicos teriam origem nas leptomeninges, na zona vascular do tecido conjuntivo sub-aracnóide. Bischoff⁷ e Bowsheer¹⁰ admitem que as leptomeninges podem ser consideradas como parte do sistema retículo-endotelial. Na meningopatia leucêmica verifica-se no LCR grande número de células blásticas^{18,60} enquanto que os exames do sangue periférico e da medula óssea podem mostrar, por vezes, resultados normais por se encontrar a moléstia em fase de remissão hematológica. Bischoff e Willi⁸ observaram a presença de mielócitos e normoblastos no LCR de recém-nascidos, o que sugeria a formação local, leptomeningea, destas células. Em resumo, pode-se afirmar que, em condições normais e em numerosas condições patológicas, as células do LCR se originam nos centros germinativos do tecido conjuntivo da pia-aracnóide. Somente em processos inflamatórios piogênicos deve ser considerada também a origem hematogênica.

Trabalho do Departamento de Neurologia e Neurocirurgia da Escola Paulista de Medicina, São Paulo, Brasil: * Professor Adjunto da Escola Paulista de Medicina; ** Professor Associado da Universidade de São Paulo; *** Assistente voluntário da Escola Paulista de Medicina.

Ehrlich¹⁴ descreveu em 1878 as células granulosas do tecido conjuntivo por ocasião de suas experiências com os corantes básicos de anilina e denominou-as "Mastzellen". As granulações existentes no citoplasma destas células tinham uma propriedade pouco comum por apresentar uma coloração diferente que ele denominou de metacromasia. Estes grânulos metacromáticos constituíram o primeiro critério para a identificação dos mastócitos. Até o ano de 1937 o interesse pelo seu estudo era limitado aos aspectos morfológicos, de distribuição e das propriedades cromáticas. Em 1938 Michels³⁸ publicou excelente trabalho em que foram resumidos todos os conhecimentos até essa época. Em 1937 Jorpes e col.²⁹ consideraram a hipótese de que os mastócitos continham um anticoagulante, a heparina, despertando assim um novo interesse pelo seu estudo. Em 1953 um grande entusiasmo surgiu neste campo de investigação quando Riley e West⁴⁸ mostraram que uma grande proporção da histamina dos tecidos está localizada nos mastócitos. Assim, os progressos dos conhecimentos desenvolveram-se em três etapas: a descoberta da célula por Ehrlich; os estudos correlacionando os mastócitos com o tecido conjuntivo; a verificação da presença de heparina e de histamina nestas células.

Os mastócitos são células do tecido conjuntivo que existem em todo o organismo de animais vertebrados, com raras exceções. A sua abundância é paralela à riqueza do organismo em tecido conjuntivo. Estas células apresentam uma distribuição peculiar perivascular e estão presentes em grande número na pleura, na cápsula hepática e na língua. O tamanho da célula e a forma dos grânulos variam muito de animal para animal e de tecido para tecido. O seu diâmetro está compreendido entre 5 a 25 micra⁵⁸. A sua forma pode ser redonda ou oval no tecido conjuntivo frouxo, alongada na parede dos vasos sangüíneos e variável no tecido conjuntivo fibroso. As granulações apresentam diâmetro de aproximadamente 0.5 micron⁵⁸, podendo ser raras ou muito numerosas e densamente comprimidas dentro da célula. O núcleo é único, redondo ou oval, raramente chanfrado, em geral excêntrico^{15, 38}. As células livres do líquido peritoneal são redondas⁵. Os mastócitos já são identificáveis no feto humano desde 12 semanas de gestação, observando-se depois o aumento do seu número, não havendo diminuição na idade avançada^{57, 58}.

Muito se tem escrito sobre as funções dos mastócitos. Ehrlich admitiu que as "Mastzellen" estariam em relação com o estado de nutrição do tecido conjuntivo. Michels³⁸ assinalou 10 atividades diversas. Não há até agora uma teoria satisfatória sobre as suas funções e não foi estabelecido definitivamente que os mastócitos desempenhem uma função na vida diária do organismo⁵⁸. Entretanto há grande número de observações e experiências que indicam a sua participação nos processos fisio-patológicos e o fato destas células conterem componentes químicos tais como a heparina, a histamina e a 5-hidroxitriptamina está a sugerir importantes funções^{4, 28, 48, 50}. A histamina tem ação enérgica sobre alguns músculos lisos, determinando a contração rápida, promovendo a vasodilatação e aumento da permeabilidade vascular. Parece que a histamina tem uma função em relação ao sistema nervoso, porém há numerosos trabalhos discordantes que põem em dúvida

esta afirmação. Ela talvez poderia atuar como um agente neurotransmissor fisiológico ou como um neuromodulador²⁰. A relação estreita entre esta célula e o conteúdo de histamina de muitos tecidos, bem como o paralelismo entre a liberação de histamina e a aparição de alterações morfológicas ou a destruição dela em várias condições experimentais são fatos que conduzem à suposição de que os mastócitos podem ter um papel importante no mecanismo do choque anafilático^{24, 28, 31, 32, 39, 62}. Os mastócitos devem estar em relação com anticorpos, pois eles são habitualmente destruídos em todas as circunstâncias em que há liberação da histamina durante o fenômeno anafilático. A união antígeno-anticorpo deve ter lugar na própria célula ou em local muito próximo⁴⁰. A fibroplasia normal e patológica são habitualmente seguidas pelo aumento do número de mastócitos, pois estas células são elementos ativos do tecido conjuntivo⁴⁹. Durante o decurso de processo inflamatório agudo os mastócitos invariavelmente diminuem em número e, ao contrário, em condições crônicas, há aumento³⁸. No processo de reparação de uma lesão de pele observa-se, nas primeiras 24 horas, diminuição do número destas células nas áreas adjacentes à ferida. Depois verifica-se o aumento do número até duas vezes o normal por ocasião do oitavo dia e, em seguida, o retorno progressivo à normalização^{6, 58, 65}. É comum a presença de mastócitos em tumor porém o seu significado é ainda discutido. Muitos pensam que estas células sejam agentes de defesa contra o crescimento⁵³, ou conseqüência da neoformação de tecido conjuntivo ao redor da neoplasia⁶. A destruição dos mastócitos pela ação dos raios X inicia-se dentro de poucas horas e torna-se mais evidente depois de uma semana, normalizando-se a situação depois de um mês. Na síndrome de irradiação aguda os principais fatos observados são o tempo de coagulação aumentado, maior permeabilidade vascular e hemorragias, distúrbios estes que poderiam ser induzidos pelos produtos sintetizados, secretados ou armazenados pelos mastócitos⁵⁸.

A literatura referente ao sistema nervoso é muito escassa quando se compara com a abundância de estudos já feitos em relação aos demais tecidos do organismo. O sistema nervoso central é muito pobre em mastócitos, os quais entretanto são encontrados em certas partes como as meninges, os plexos coróides, a área postrema, o corpo pineal, a hipófise e o hipotálamo^{2, 23, 33, 49, 53}. Nada se sabe sobre a função dos mastócitos em moléstias que afetam as meninges⁴¹. Em relação aos nervos somáticos periféricos, ao contrário do que acontece com o sistema nervoso central, há vários trabalhos publicados mais recentemente. Os nervos periféricos constituem a parte do sistema nervoso mais rica em mastócitos^{41, 42, 58}. A maior parte destas considerações gerais sobre os mastócitos estão descritas em minúcias em trabalhos de atualização e monografias^{6, 32, 38, 43, 49, 58}.

Em geral admite-se a independência genética entre o basófilo de tecido e o basófilo sangüíneo³⁸. A evidência acumulada indica que estes dois tipos de célula são diferentes apesar de suas grandes semelhanças morfológicas, químicas e funcionais⁴⁹. O número dos basófilos sangüíneos é muito pequeno, em média 0.45% dos glóbulos brancos, aproximadamente 35 elementos por mm cúbico³⁸ e na medula óssea ainda são mais raros¹³, 0.1%. Há

numerosas características que distinguem os basófilos do sangue dos basófilos de tecido^{13, 15, 17, 22, 38, 49, 66}. Ao contrário dos mastócitos, o núcleo dos basófilos sangüíneos é muitas vezes polimorfo. As granulações apresentam tamanho muito variável dentro de uma mesma célula, freqüentemente se superpõem ao núcleo e são solúveis em água; as granulações dos basófilos de tecido são mais uniformes em seu tamanho e raramente se superpõem ao núcleo. Os grânulos dos basófilos do sangue, assim como os dos basófilos de tecido, contém heparina e histamina¹⁹. O basófilo do sangue é uma célula sobre a qual quase nada se sabe. O seu número aumenta em pacientes com leucemia mielóide crônica, principalmente depois de radioterapia, e em algumas outras raras condições mórbidas. Estas células desaparecem do sangue periférico em condições inflamatórias agudas, tanto como os eosinófilos. Houve nestes últimos tempos um aumento do interesse pelo estudo dos basófilos sangüíneos na parte referente à composição química de suas granulações, à sua função e, particularmente, à sua relação com os mastócitos e com as reações alérgicas^{1, 12, 26, 27, 51, 63}.

Os autores antigos e atuais não têm dado a devida consideração às células basófilas do LCR^{11, 21, 30, 35, 36, 37} apenas havendo referências isoladas e imprecisas na literatura^{3, 7, 45, 46, 52, 54, 56, 59}. Para alguns pesquisadores^{7, 52, 56} as células basófilas do LCR são mastócitos; para os demais autores aqui citados estas células são simplesmente assinaladas como basófilos. Schmidt⁵⁵, em seu tratado sobre LCR, não contribuiu para esclarecer o assunto ao afirmar "Auch einzelne basophile Leukozyten (Mastzelle) lassen sich im Zellsediment finden". O propósito do presente trabalho é relatar os resultados de nossos estudos sobre as células basófilas do LCR.

MATERIAL E MÉTODOS

O material é representado pela observação de 300 pacientes neurológicos com moléstias ou condições mórbidas diversas em cujo LCR foi verificada a presença destas células basófilas. O estudo do LCR incluiu o exame físico, químico, reações de fixação de complemento para sífilis e cisticercose e o exame citológico global bem como o diferencial pelo método de Reis e Palhano⁴¹. A idade dos pacientes variou de 24 horas a 70 anos. Este material foi analisado em três agrupamentos, o primeiro reunindo os processos inflamatórios, o segundo os quadros de reação a corpo estranho, sendo o terceiro um grupo heterogêneo.

RESULTADOS

Em nossa experiência, os basófilos do LCR apresentam-se sob a forma arredondada, com o tamanho maior que o de uma célula linfocitária porém sempre menor que o de uma célula monocitária madura. O seu núcleo pode ser único, com uma simples chanfradura, porém muitas vezes ele é polinucleado, até quatro divisões (Fig. 1). Os limites núcleo-citoplasma são freqüentemente mal definidos. As granulações metacromáticas são relativamente pequenas e uniformes em seu tamanho, limitadas apenas ao citoplasma, excepcionalmente sobrepondo-se ao núcleo. Estes grânulos dispõem-se de modo compacto dentro do citoplasma, podendo-se observar muitas vezes uma imagem peculiar pela sua disposição em forma de colar de contas delimitando o bordo celular.

Os basófilos foram observados em geral em casos com aumento do número total de células, podendo entretanto aparecer mesmo com uma contagem global normal.

No grupo dos pacientes com quadros inflamatórios diversos foi verificada a presença de basófilos em percentagem que variou de 0.1 a 18%, predominando entre estes os casos de meningite linfocitária, meningo-encefalite e meningo-mielite, em que se supõe muito provável a etiologia por vírus. Também em alguns casos de meningite bacteriana aguda e crônica e em alguns casos de meningo-encefalite por criptococos foi observada a presença destas células, porém em geral em pequeno número.

No grupo dos pacientes com alterações do LCR devidas à reação a corpo estranho, muitas vezes uma reação imuno-alérgica, havia células basófilas nos casos com parasitose do sistema nervoso central, em percentagem máxima de 11%, e nos casos de hemorragia sub-aracnóide, em percentagem máxima de 3%. Também os basófilos foram observados no LCR de alguns pacientes depois da insuflação de ar no espaço sub-aracnóide com finalidade de contraste radiológico, em percentagem que variou de 0.1 a 11%.

No terceiro grupo, que recebeu a denominação de heterogêneo, e que é constituído em sua maioria por pacientes que apresentaram uma encefalopatia aguda exteriorizada clinicamente por crises convulsivas (38 casos) ou por cefaléia e/ou sinais e sintomas de hipertensão endocraniana (20 casos), a percentagem máxima foi de 4%. Além destas, havia 10 observações de leucemia do sistema nervoso central, na maioria leucemia mielóide crônica ou aguda, em que a percentagem de basófilos variou de 1 a 19%. Os casos restantes deste grupo incluíam várias entidades neurológicas e condições mórbidas porém em números pequenos para serem considerados.

Em sete pacientes foi feito o estudo comparativo simultâneo do sangue tendo sido verificado que a percentagem dos basófilos variou de 0 a 1.0%, enquanto que no LCR os basófilos se apresentavam em percentagens de 2.5 a 7.0%. Estes resultados sugerem a origem leptomeníngea destas células.

A presença dos basófilos no LCR é de duração efêmera. Em 12 pacientes em que foram feitos exames seriados os basófilos desapareceram muito rapidamente depois da fase aguda do processo inflamatório ou da reação ao corpo estranho. Uma paciente com um quadro agudo de mielite e com 18% de basófilos no LCR não mais apresentava estas células depois de uma semana.

As células eosinófilas e plasmocitárias apresentam-se muito freqüentemente associadas aos basófilos, observando-se que esta correlação atingiu 86% em referência aos eosinófilos e 53% em relação às células plasmocitárias entre os pacientes com alterações do LCR de reação a corpo estranho, sugerindo um mecanismo de defesa do sistema retículo-endotelial^{44, 61}.

Grupo	N.º casos	Eosinófilos	Cél. plasmocitárias
1. Inflamatório	110	42 (38%)	66 (60%)
2. Reações de corpo estranho	89	77 (86%)	47 (53%)
3. Heterogêneo	101	42 (42%)	32 (32%)

Quadro 1 — Correlação entre eosinófilos e células plasmocitárias e os basófilos do líquido cefalorraqueano.

Em dois pacientes em que já havia sido assinalada recentemente a presença de basófilos no LCR e que foram submetidos o primeiro à radioterapia e, o segundo, à insuflação de ar no espaço sub-aracnóide, foi verificado o aumento da percentagem destas células, de 8% para 19%, e de 3% para 11%, respectivamente. Em um caso de leucemia aguda indiferenciada foi verificada a aparição transitória dos basófilos depois de um surto de hemorragia sub-aracnóide. Parece que as leptomeninges já sensibilizadas respondem a um efeito irritativo com maior liberação de células basófilas.

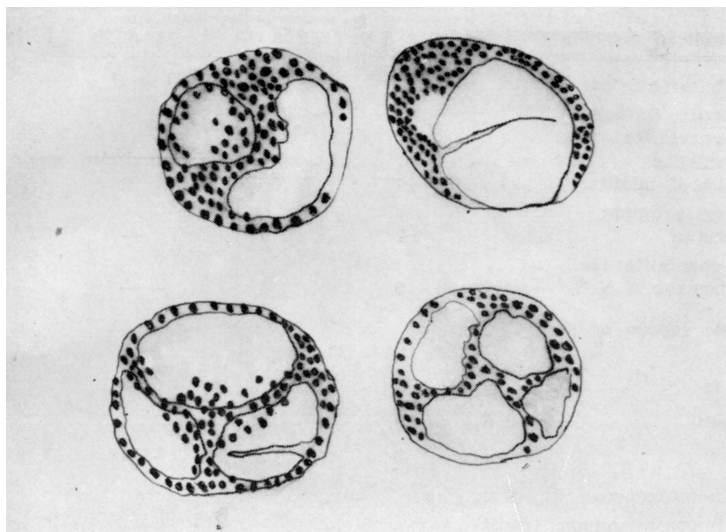


Fig. 1 — Desenho demonstrativo das principais características morfológicas dos basófilos do LCR.

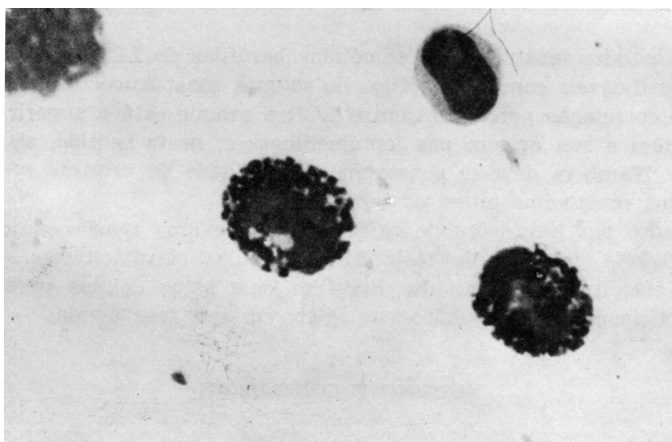


Fig. 2 — Microfotografia de basófilo do LCR. Coloração pelo método de Reis e Palhano⁴⁷; aumento de 1.200 vezes.

Moléstia ou condição mórbida	Basófilos — frequência (%)			Total 300
	0.1 a 1.9	2 a 10	11 a 20	
Quadros inflamatórios:				
a) Meningite linfocit. Men.-encefalite Men.-mielite Men.-encéf.-mielite	44	36	1	81
b) Meningite aguda bacteriana	14	6	—	20
c) Men.-encefalite tbc. Criptococose S.N.C.	5	4	—	9
Quadro de reação a corpo estranho:				
a) Sangue	38	3	—	41
b) Parasito	19	20	1	40
c) Ar	3	4	1	8
Quadros heterogêneos:				
a) Encefalopatia aguda transi- tória — convulsões, cefaléia, hipert. endocraniana	50	8	—	58
b) Neuro-leucemias	2	7	1	10
c) Diversos	23	10	—	33

Quadro 2 — *Frequência da ocorrência dos basófilos no líquido céfalo-raqueano em diversas condições mórbidas.*

COMENTÁRIOS

Estes estudos mostram que as células basófilas do LCR são morfológica-mente identificáveis com os basófilos do sangue, mast-leucócitos. Entretanto, a falta de correlação percentual entre LCR e sangue está a sugerir que estes basófilos têm a sua origem nas leptomeninges e, neste sentido, são basófilos de tecido. Também deve-se pensar na possibilidade de estarem presentes no LCR alguns mastócitos entre os basófilos.

O quadro das alterações do LCR que sugere uma reação imuno-alérgica é indicado pela presença de eosinófilos e células plasmocitárias. A verificação da estreita correlação dos basófilos com estas células parece indicar a sua participação neste quadro citológico, em sua fase aguda.

RESUMO E CONCLUSÕES

Os autores antigos e atuais não deram a devida consideração aos basófilos do líquido céfalo-raqueano (LCR) apenas havendo referências isoladas e imprecisas na literatura. Alguns pesquisadores referem-se a estas células simplesmente como basófilos; outros afirmam que só há basófilo de tecido

(mastócito) no LCR. O propósito do presente trabalho foi o de relatar os resultados dos estudos sobre os basófilos do LCR.

O material é constituído pelas observações de 300 pacientes neurológicos com moléstias ou condições mórbidas diversas em cujo LCR foi assinalada a presença destas células basófilas. Os resultados destes estudos permitiram a seguintes conclusões: 1) os basófilos do LCR são morfológicamente identificáveis com os basófilos sanguíneos; 2) a falta de correlação percentual entre as células do LCR e sangue sugere que estes basófilos têm a sua origem nas leptomeninges e, neste sentido, são basófilos de tecido; 3) deve ser considerada a hipótese da presença simultânea de basófilo e de mastócito no LCR; 4) os basófilos foram encontrados no LCR de numerosos pacientes com processos inflamatórios agudos do sistema nervoso central, particularmente nas meningites linfocitárias, meningo-encefalites e meningo-mielites, em percentagem que variou de 0.1 a 18%; 5) em muitos casos em que existe um quadro agudo de alterações do LCR conseqüentes à reação a corpo estranho, tais como casos de parasitoses do sistema nervoso central, de hemorragia e de insuflação de ar no espaço sub-aracnóide, os basófilos foram observados em percentagem que variou de 0.1 a 11%; 6) em muitos destes pacientes, nos quais é provável haver uma reação imuno-alérgica, os eosinófilos e as células plasmocitárias estavam presentes em associação com os basófilos; 7) a presença dos basófilos no LCR é de duração efêmera durante o curso da moléstia ou condição mórbida; 8) habitualmente os basófilos aparecem em casos com pleocitose, mas não é excepcional o achado destas células com contagem global normal; 9) ainda nada se sabe sobre a significação dos basófilos no LCR em relação com as moléstias do sistema nervoso central, assunto que constitui campo aberto para pesquisa clínica e investigação experimental; 10) seria tentador sugerir que a presença dos basófilos no LCR faça parte das alterações citológicas indicadoras de reação imuno-alérgica em sua fase aguda.

S U M M A R Y

The basophil granulocytes in the cerebrospinal fluid.

The references to the basophil type of granulocyte of the abnormal cerebrospinal fluid are strictly limited and deficient. Some authors describe them as tissue basophils (mast cells) stating that there are no basophil granulocytes in the spinal fluid. The purpose of this paper is to contribute to the study of this subject. The material of the study consisted of the clinical records of 300 neurologic patients whose spinal fluid cytologic examinations revealed the basophils. The results of these studies showed that the basophils of the cerebrospinal fluid and the blood basophils are morphologically identical. However, the lack of correlation between the number of basophils in the blood and in the spinal fluid suggests that the basophil of the spinal fluid comes from the leptomeninges and in a sense it is a tissue basophil. In the group of patients with inflammatory diseases of the nervous system (Group 1), mostly cases of lymphocytic meningitis, meningo-encepha-

litis, and meningomyelitis, the basophils ranged between 0.1 and 18 per cent. In the cases of purulent and tuberculous meningitis the basophils were observed in a lesser number (0.1 to 5 per cent). In the group of patients with changes in the cerebrospinal fluid due to subarachnoid hemorrhage, brain cysticercosis and air injected into the subarachnoidal space (Group 2), the basophils ranged between 0.1 and 11 per cent. In several patients plasma cells and eosinophils were frequently observed in association with the basophil leucocytes. There was a good correlation between basophils and eosinophils in the group of patients with probable immune-allergic reactions (Group 2). Basophils disappear rapidly from the spinal fluid after the onset of the disease. Usually basophils are seen in cases with spinal fluid pleocytosis, but it is not uncommon to observe them in cases with normal cell count.

We know nothing about the meaning of the spinal fluid basophil in relation to central nervous system diseases and this is a field open to clinical and experimental investigations. It would be tempting to suggest that basophils do appear in the spinal fluid as part of the cytologic changes which point out to an immune-allergic reaction in its acute phase.

REFERENCIAS

1. ACKERMAN, G. A. — Cytochemical properties of the blood basophilic granulocyte. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 103: 376, 1963.
2. ARIENS-KAPPERS, J. & col. (1958) — Resumo in *Multiple Sclerosis Abstract n.º 43*, 4:11, 1959.
3. ARMINANTE, J. C. — Considerações sobre o exame citológico específico do líquido cefalorraqueano. *Arq. Assist. Psicopatas (São Paulo)* 21:101, 1955.
4. BENDITT, E. P.; WONG, R. L.; ARASE, M. & ROEPER, E. — 5-Hydroxytryptamine in mast cells. *Proc. Soc. Exp. Biol. (New York)* 90:303, 1955.
5. BENDITT, E. P. — Morphology, chemistry and function of mast cells. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 73:204, 1957.
6. BENDITT, E. P. & LAGUNOFF, D. — The mast cells: its structure and function. *Progr. Allergy* 8:195, 1964.
7. BISCHOFF, A. — Der derzeitige Stand der Liquor-Cytodiagnostik. *Schweiz. Med. Wschr.* 90:479, 1960.
8. BISCHOFF, A. & WILLI, H. — Ergebnisse der Liquorcytodiagnostik beim Neugeborenen und Säugling. *Helvetica Paediat. Acta* 17:24, 1962.
9. BISCHOFF, A. — L'examen cytologique du liquide céphalorachidien par la méthode de sédimentation et de filtration. *Étude de 5.000 cas. Rev. Neurol. (Paris)* 108:567, 1963.
10. BOWSER, D. — *Cerebrospinal Fluid Dynamics in Health and Disease*. Charles C. Thomas, Springfield (Illinois), 1960.
11. BOYD, W. — Diffuse tumors of meninges. *Am. J. Path.* 1:583, 1925.
12. CHAN, B. S. T. — Ultrastructural changes in guinea-pig bone marrow basophils during anaphylaxis. *Immunology* 23:215, 1972.
13. DOAN, C. A. & REINHART, H. L. — The basophil granulocyte, basophilytosis, and myeloid leukemia, basophil and "mixed granule" types. *Am. J. Clin. Path.* 11:1, 1941.
14. EHRLICH, P. — cit. por RILEY⁴⁰.
15. FERRATA, A. — *Le Emopatie*. S. E. Libreria, Milano, 1933. Vol. 1, P. I.
16. FISCHER, O. (1906) — Cit. por SAYK, J.⁵².
17. FORKNER, C. E. — *Leukemia and Allied Disorders*. MacMillan, New York, 1938.
18. FRIGUGLIETTI, D.; ZORLINI, G.; BRAGA, F.; REIS FILHO, I.; BEI, A.; RAMOS Jr., J.; SILVA, M. P.; REIS, J. B. — Neuroleucemias. *O Hospital (Rio de Janeiro)* 67:745, 1965.

19. GRAHAM, H. T. & col. (1952-1955) — Cit. por BENDITT, E. P. e col.⁴.
20. GREEN, J. P. — Histamine and the nervous system. *Federation Proc.* 23:1095, 1964.
21. GREENFIELD, J. G. & CARMICHAEL, E. A. — The Cerebrospinal Fluid in Clinical Diagnosis. MacMillan, London, 1925.
22. HADEN, R. L. — Principles of Hematology. Lea & Febiger, Philadelphia, 1940.
23. HOLMGREN, H. & WILANDER, O. (1937) — Cit. por RILEY, J. F.⁴⁹
24. HUMPHREY, J. H. — *In Tissue Mast Cells in Immune Reactions* — R. Keller. Karger, Basel, 1966. Forword.
25. HUMPREY, J. H. & WHITE, R. G. — *Inmunologia Médica*. Tradução castelhana. Toray, Barcelona, 1964.
26. ISHIZAKA, K.; TOMIOKA, H. & ISHIZAKA, T. — Mechanisms of passive sensitization. I. Presence of IgE and IgG molecules on human leucocytes. *J. Immunol.* 105:1459, 1970.
27. ISHIZAKA, T.; BERNARDO, R.; TOMIOKA, H.; LICHTENSTEIN, L. M. & ISHIZAKA, K. — Identification of basophil granulocytes as a site of allergic histamine release. *J. Immunol.* 108:1000, 1972.
28. JAQUES, L. B. & WATERS, E. T. — The identity and origin of the anticoagulant of anaphylactic shock in the dog. *J. Physiol.* 99:454, 1941.
29. JORPES, J. E.; HOLMGREN, H. & WILANDER, O. — Cit. por RILEY, J. F.⁴⁹.
30. KAFKA, V. — *Die Zerebrospinalflüssigkeit*. F. Deuticke, Leipzig, 1930.
31. KELLER, R. — *Biochemische Eigenschaften und physiologische Bedeutung der Gewebemastzellen*. Schweiz. Med. Wschr. 90:503, 1960.
32. KELLER, R. — *Tissue Mast Cells in Immune Reactions*. Karger, Basel, 1966.
33. KELSALL, M. A. & LEWIS, P. — Mast cells in the brain. *Federation Proc.* 23:1107, 1964.
34. KUBIE, L. S. & SCHULTZ, G. M. — Vital and supravital studies of the cells of the cerebrospinal fluid and of the meninges in cats. *Bull. Johns Hopkins Hosp.* 37:91, 1925.
35. LEVINSON, A. — *Cerebrospinal Fluid in Health and Disease*. Kimpton, London, 1929.
36. LUPS, S. & HAAN, A. M. F. H. — *The Cerebrospinal Fluid*. Elsevier, Amsterdam, 1954.
37. MERRITT, H. H. & FREMONT-SMITH, F. — *The Cerebrospinal Fluid*. W. B. Saunders, Philadelphia, 1938.
38. MICHELS, N. A. (1938) — The Mast Cells. *In Downey's Handbook of Hematology*. Re-editado in Padawer's Mast Cells and Basophils. Ann. N. Y. Acad. Sci. 103: Appendix, 1963.
39. MOTA, I. — Contribuição ao estudo da citofisiologia dos mastócitos: comportamento dessas células no rato, nos choques anafilático peptônico e pelo composto "48/80". Tese. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Brasil, 1953.
40. MOTA, I. — Mast cells and anaphylaxis. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 103: 264, 1963.
41. OLSSON, Y. — Mast cells in the nervous system. *Int. Rev. Cytol.* 24:27, 1968.
42. OLSSON, Y. — Mast cells in INH-induced neuropathy of the rat. *Acta Neurol. Scandinav.* 44:457, 1968.
43. PADAWER, J. — Mast cells and basophils. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 103:1-492, 1963.
44. PETER, A. — Angaben zu den liquorcytologischen Reaktionsformen des RES des Nervensystems. *In Symposium über den Liquor cerebrospinalis*. Wiener Zeit. f. Nervenheik., Sup. 1, Springer, Wien, 1966.
45. RAVAUT, P. & BOULIN, R. — La cytologie du liquide céphalorachidien des syphilitiques. *Ann. Derm. Syph.* 8:681, 1927.
46. REHM, O. — *Atlas der Zerebrospinalflüssigkeit*. Fischer, Jena, 1932.
47. REIS, J. B. & PALHANO, D. P. — Técnica da concentração, preparação do esfregaço e coloração das células do líquido cefalorraqueano. *O Hospital (Rio de Janeiro)* 73:113, 1968.
48. RILEY, J. F. & WEST, G. B. — Presence of histamine in tissue mast cells. *J. Physiol.* 120:528, 1953.
49. RILEY, J. F. — *The Mast Cells*. Livingstone, Edinburgh, 1959.

50. ROCHA E SILVA, M.; SCROGGIE, A. E.; FIDLAR, E. & JAQUES, L. B. — Liberation of histamine and heparin by peptone from the isolated dog's liver. Proc. Soc. Exp. Biol. (New York), 64:141, 1947.
51. SAMPSON, D. & ARCHER, G. T. — Release of histamine from human basophils. Blood 29:722, 1967.
52. SAYK, J. — Cytologie der Cerebrospinalflüssigkeit. Fischer, Jena, 1960.
53. SCHIFFER, D.; COSNAZZO, A.; FABIANI, A. & MONTICONE, G. F. — The mast cells in meningiomas and their relationship with calcification. Schweiz. Arch. Neurol. Neurochir. Psychiat. 101:72, 1968.
54. SCHMIDT, R. M. — Die Liquorcytologie in der neurologisch-psychiatrischen Diagnostik. Wiener Klin. Wschr. 73:224, 1961.
55. SCHMIDT, R. M. — Der Liquor cerebrospinalis. Volk und Gesundheit, Berlin, 1968.
56. SCHÖNENBERG, H. — Der Liquor cerebrospinalis im Kindesalter. G. Thieme, Stuttgart, 1960.
57. SIMPSON, W. L. — Distribution of mast cells as a function of age and exposure to carcinogenic agents. Ann. N. Y. Acad. Sci. 103:4, 1963.
58. SMITH, D. E. — The tissue mast cell. Int. Rev. Cytol. 14:327, 1963.
59. SPRIGGS, I. A. — Myeloid cells in cerebrospinal fluid. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 21:305, 1958.
60. SPRIGGS, A. I. & BODDINGTON, M. M. — Leukaemic cells in cerebrospinal fluid. Brit. J. Haemat. 5:83, 1959.
61. STAEMMLER, M. (1921) — Cit. por DOAN, C. A. & REINHART, H. L.¹³.
62. STUART, E. G. (1952) — Cit. por MOTA, I.⁴⁰
63. SULLIVAN, A. L.; GRIMLEY, P. M. & METZGER, H. — Electron microscopic localization of immunoglobulin E on the surface membrane of human basophils. J. Exp. Med. 134:1403, 1971.
64. SZÉCSI, S. (1911) — Cit. por SAYK, J.⁵².
65. WICHMANN, B. E. (1955) — Cit. por SMITH, D. E.⁵⁸.
66. WINTROBE, M. M. — Clinical Hematology. Lea & Febiger, Philadelphia, 1946.

*Departamento de Neurologia e Neurocirurgia — Escola Paulista de Medicina —
Caixa Postal 5496 — 01000 São Paulo, SP — Brasil.*