

## SÍNDROME DO LÍQUIDO CEFALORRAQUEANO NA NEUROCISTICERCOSE

ESTUDO CRÍTICO SOBRE A EVOLUÇÃO DA IMUNIDADE HUMORAL

J. A. LIVRAMENTO \*

Neurocisticercose (NC) continua a destacar-se em países em desenvolvimento e, também, naqueles considerados do primeiro mundo como a principal afecção do sistema nervoso central (SNC) causada por parasitas animais <sup>15,58,63</sup>. A gravidade das lesões que pode provocar e a complexidade da sintomatologia, apesar dos avanços nas últimas décadas quanto a aspectos diagnósticos e terapêuticos, levam a considerar a profilaxia a melhor arma contra a afecção. Na atualidade, pelo menos três critérios devem ser considerados conjuntamente para o estudo da NC: o clínico, o tomográfico (TC) e o do líquido cefalorraqueano (LCR). Os três trazem informação de ordem diversa quanto ao diagnóstico, tratamento e controle da evolução. Um complementa o outro, porém, um não substitui o outro <sup>10,35,45,51,54</sup>. O LCR é a parte do compartimento aquoso do SNC mais acessível em seres humanos ao estudo de fenômenos neuroimunológicos. Na afecção continua válido, portanto, afirmar ser básico o estudo do LCR para o diagnóstico, acompanhamento evolutivo e controle de terapêuticas <sup>20,29,50</sup>.

No final da década de 1970, foi introduzido no tratamento medicamentoso da NC derivado pirazinoisoquinoleínico denominado praziquantel, o qual tem-se mostrado satisfatório em certas formas da doença. No entanto, até o presente, não existe estudo sistematizado seqüencial, durante longo período de evolução, dos fenômenos neuroimunológicos por ele induzidos e observados no LCR <sup>16,38,42,55,56</sup>.

Dentre os estudos neuroimunológicos de interesse à NC destacam-se aqueles relativos à imunidade humoral, que levam em conta anticorpos anti-*Cysticercus cellulosae* detectados no LCR e soro e a ocorrência de imunoprodução local, excluída a eventual interferência de danos provocados pela doença na barreira hêmato-encefálica (BHE). Relações e índices, bem como a verificação de bandas oligoclonais de globulinas gama apenas no LCR, permitem avaliar o comportamento da imunidade humoral em processos patológicos do SNC que desencadeiem reação inflamatória local, como a NC <sup>22-25,31,60</sup>.

---

Resumo da Tese de Livre-Docência na Disciplina de Neurologia Clínica Fundamental do Departamento de Neurologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP): \*Médico Assistente do Centro de Investigações em Neurologia da FMUSP.

O objetivo deste estudo é avaliar seqüencialmente aspectos da imunidade humoral do LCR, comparando-os aos observados no soro, durante dado período da evolução de 40 pacientes com NC a partir de quando foram submetidos a tratamento medicamentoso.

#### MATERIAL E MÉTODOS

Foram estudadas 371 amostras de LCR e 324 amostras de soro de 40 pacientes com diagnóstico de NC matriculados no Ambulatório de Moléstias Infecciosas do SNC da Clínica Neurológica do Hospital das Clínicas da FMUSP. Dos 40 casos, 24 eram do sexo masculino; suas idades variavam entre 13 e 59 anos (mediana 34,5; média 34,8); 37 eram brancos e 3 pardos ou pretos. O diagnóstico de NC, foi estabelecido pela aplicação conjunta dos três critérios: o clínico, o do exame do LCR e o do exame tomográfico; esses mesmos critérios foram aplicados para avaliar aspectos da evolução. As formas clínicas foram classificadas segundo Canelas (1). Dos 40 pacientes, 5 tinham sido derivados previamente e dois, durante a evolução. Apresentavam corticoterapia-dependência prévia dois pacientes. O achado tomográfico inicial era compatível a de NC em 32 casos; em 4 era normal; em 4 não foi feita TC na época do diagnóstico. O exame de LCR inicial apresentava dados da síndrome de LCR na NC em 36 casos. O tempo decorrido entre o aparecimento da sintomatologia clínica e a época do estudo variou de 2 dias a 26 anos. Todos os pacientes foram submetidos a tratamento medicamentoso com praziquantel no período compreendido entre janeiro de 1984 e janeiro de 1985, em regime de internação hospitalar, por 21 dias seguidos, na dose de 50 mg/kg/dia, associado a dexametasona na dose de 12 mg/dia. Para o estudo do LCR e do soro dos 40 casos foi estabelecida sistematização para a coleta das amostras em relação ao LCR diagnóstico e ao tempo decorrido após o tratamento. Um total de 13 amostras foi programado para o período de evolução de dois anos: as amostras de LCR e soro 1 representam as do diagnóstico inicial; as amostras 2, 3 e 4 relacionam-se ao período de tratamento, sendo colhidas respectivamente nos segundo, sétimo e 21º dias; as amostras seguintes, ou seja, de 5 a 13 foram colhidas respectivamente 1, 2, 3, 6, 9, 12, 15, 18 e 24 meses após o tratamento.

Para cada amostra de LCR foi programado avaliar: local de coleta; pressão; aspecto e cor; número de células/mm<sup>3</sup>; perfil citomorfológico (%); concentração (mg/dl) de proteínas totais, cloretos e glicose; perfil eletroforético (%) das proteínas; reações imunológicas, abrangendo reações de floculação para sífilis, fixação do complemento para sífilis e para cisticercose (RFC), imunofluorescência (RIF) para cisticercose e imunoenzimática (ELISA) para cisticercose; relações gama/proteínas totais, gama/(pré-albumina + albumina) e (beta + tau)/albumina. Para cada amostra de soro foi programado avaliar: reação de fixação do complemento para cisticercose; concentração (g/dl) de proteínas totais; perfil eletroforético (%) das proteínas; relações gama/proteínas totais, gama/albumina e beta/albumina. Considerando as características obtidas para LCR e soro foram calculados os índices de globulinas gama e de síntese diária de globulinas gama intra-BHE. Como grupo controle para a normalidade foi utilizado aquele estabelecido pela mesma metodologia e no mesmo laboratório por Livramento, constituído de 50 pessoas com cefaléia crônica apresentando exame físico geral, especial e neurológico normais, bem como eletrencefalograma, exame do LCR e proteinograma do soro dentro dos limites da normalidade (24,25). Os exames das amostras de LCR e de soro foram efetuados segundo as técnicas adotadas no Centro de Investigações em Neurologia da FMUSP (4,49). A verificação da ocorrência de bandas oligoclonais foi feita mediante inspeção visual, sempre pelo mesmo observador e no mesmo laboratório. Para o estudo das relações entre as diversas frações proteicas do LCR e soro foram utilizados aqueles de Spina-França (47) e Livramento (25). Para o estudo dos índices entre as frações proteicas do LCR e soro para a verificação de produção local de globulinas gama no sistema LCR — considerando as globulinas gama (G), a albumina (A) e a pré-albumina (PA) — foram utilizados os de: Link e Tibbling (22,24,59)

$G \text{ LCR} \times 1000 \div G \text{ soro} / (PA + A \text{ LCR}) \times 1000 \div A \text{ soro}$ , modificado por Livramento (25) ( $x=0,6$ ;  $s=0,18$ ); Tourtellote (60,61) e col. de síntese de IGG [ $(G \text{ LCR} - G \text{ soro}/369) - (A \text{ LCR} - A \text{ soro}/230) \times (G \text{ soro}/A \text{ soro}) \times 0,43$ ]  $\times 5$ ; os resultados para este são expressos em mg/dl ( $x=-1,2$ ;  $s=3,62$ ).

## RESULTADOS

Dada a grande dispersão dos resultados, esperada em função da sinalização prévia diferente para cada caso e em função das características de resposta, que variam de caso para caso, para efeito dos estudos estatísticos foram considerados os valores das medianas, da frequência do evento referente a imunidade humoral do LCR e dos valores percentuais de frequência. Os resultados dessas estimativas são apresentados, obedecendo à mesma sistematização, nas tabelas de 1 a 4 para aquelas que interessam à avaliação da imunidade humoral.

## COMENTÁRIOS

A informação obtida quando levada em conta a concentração de IgG é, na prática, superponível àquela resultante de quando a concentração de globulinas gama é considerada<sup>17,24,25,28</sup>. Para avaliar o comportamento da imunidade humoral no LCR de pacientes com NC foi adotado esse princípio. Foram considerados como valores de controle da normalidade aqueles obtidos para os pacientes com cefaléia crônica, mediante o emprego dos mesmos métodos e no mesmo laboratório.

*Fatores de interferência na síndrome do LCR na NC e sua complexidade* — São múltiplos os fatores que, de uma forma ou de outra e em fases diversas da evolução, desempenham papéis variados isolada ou associadamente<sup>39</sup>. Assim sendo, o estudo das alterações da síndrome do LCR na NC não pode ser feito de maneira isolada, pois cada caso comporta-se de modo individualizado, com aspectos próprios, para cuja interpretação podem desempenhar papel de maior ou menor relevo os fatores apontados. Na realidade, é indispensável considerar pelo menos: a forma clínica; o tempo de doença; os achados tomográficos; haver sido instalado ou não sistema de derivação do LCR; a vigência ou não de corticoterapia e o grau de dependência a esta; o papel de tratamentos medicamentosos dirigidos ao parasita, bem como de medidas cirúrgicas adotadas neste último sentido. Todos estes fatores podem refletir-se por modificações do LCR, na dependência do quanto são responsáveis por interferências de maior ou menor intensidade nos fenômenos imunobiológicos próprios à doença e no seu transparecimento no LCR. A interinfluência desses fatores pode ser bem avaliada nos casos estudados. Nos 40 pacientes salientam-se as várias formas clínicas por eles apresentadas, sua complexidade e na gravidade. Considerando classificação das formas clínicas baseada naquela adotada por Canelas<sup>1</sup>, verifica-se a ocorrência de: epilepsia; hipertensão intracraniana, em surtos ou de caráter progressivo; associação de epilepsia a uma ou outra dessas formas de hipertensão; outras formas. A nova classificação de Sotelo e col., baseada em formas clínico-tomográficas ativas e inativas contribui para compreender melhor essa distribuição complexa; dividem eles os pacientes que apresentam NC em 6 grupos, com: meningite crônica, cistos parenquimatosos, cistos intraventriculares, meningite crônica e cistos parenquimatosos, granulomas parenquimatosos, fibrose subaracnóideia e hidrocefalia; os quatro primeiros grupos correspondem a formas ativas da doença e os dois últimos, a formas inativas ou de seqüela<sup>43</sup>. Os estudos de Spina-França sobre fenômenos imunobiológicos que ocorrem no sistema LCR, com três estágios de sinalização, já salientavam esses aspectos quanto a formas ativas e inativas, na década de 60<sup>40,48</sup>. Esses dados devem ser considerados quanto ao papel das formas clínicas na interpretação da síndrome do LCR na NC, pois formas diversas e complexas quanto à apresentação e evolução podem traduzir fenômenos imunobiológicos de diversidade

também variável e complexa no SNC, que obviamente se refletem no LCR de modo semelhante, embora não superponível.

Acrescem-se a esses fatores próprios à complexidade e variabilidade do substrato das alterações imunobiológicas encontradas na NC, outros fatores de interferência. Entre eles, alguns merecem destaque quanto aos dados deste estudo. O tempo de evolução da doença em relação ao diagnóstico inicial foi extremamente variável: de dois dias a 26 anos. A longa evolução da moléstia, com surtos repetidos de exacerbação da síndrome do LCR na NC, pode provocar danos cada vez maiores ao SNC devido à liberação local repetida de antígenos, anticorpos, complexos antígeno-anticorpos e macromoléculas próprias ao SNC. Frequentemente esses danos podem tornar-se irreversíveis, como já foi demonstrado<sup>51,52</sup>.

Os achados tomográficos observados também apresentavam grande variação: desde a normalidade até a presença de calcificações e vesículas ou cistos, ocorrendo isolada ou associadamente e na vigência ou não de dilatação ventricular. Tais associações são frequentemente observadas na NC<sup>10</sup>. Dos 40 pacientes, 4 não tinham tomografia prévia ao estudo; dos restantes, ela era normal apenas em 4. Nestes, dados imunológicos no soro e LCR comprovaram o diagnóstico da afecção. Nos demais havia alterações que ocorriam de modo isolado ou que se associavam de modo diverso, isto é, sem que fosse observada determinada seqüência de eventos para as alterações quando tomadas em conjunto. Na interpretação dos achados da síndrome do LCR na NC, os dados tomográficos também devem ser considerados, pois não existe correlação entre aspectos clínico-tomográficos e os do LCR, de modo a permitir obter informações superponíveis através de um ou de outro desses métodos de investigação da NC.

Sistemas de derivação do LCR foram instalados previamente ao estudo em 5 pacientes. Todos apresentavam formas clínicas de hipertensão intracraniana de caráter progressivo associada ou não a epilepsia e, em apenas um, a outras formas (hemiparesia). A instalação prévia de derivação já evidenciava distúrbios no trânsito do LCR e estes podem por si só induzir modificações no transparente da síndrome do LCR na NC. Em todos, exceto em um em que não havia tomografia anterior ao estudo, os achados tomográficos posteriores confirmaram a presença de dilatação ventricular.

Dependência prévia a corticoterapia ocorria em dois pacientes. A diminuição de intensidade de fenômenos imunológicos próprios à NC e verificados através do exame LCR, em pacientes submetidos a corticoterapia, já é fato conhecido e comprovado, sendo mais intensa quando há corticoidedependência<sup>18,109,115</sup>.

Dos 40 casos, em apenas 4 o diagnóstico inicial não foi confirmado pelo exame do LCR. Em três deles, durante a evolução, ocorreram achados próprios à síndrome do LCR na NC. Somente em um caso as reações imunológicas permaneceram não reagentes durante todo o período de estudo.

Cada um dos fatores apontados interfere no transparente no LCR das alterações da imunidade humoral que podem ser provocadas pela NC. O modo de interferência obedece a parâmetros que não são superponíveis quanto ao seu tipo e à sua intensidade. Alguns deles modificam a natureza dos fenômenos próprios à NC, como é o caso do tempo de evolução da doença, das características da distribuição das lesões e da corticoterapia. Outros, como derivação para drenagem do LCR, introduzem fenômenos independentes da doença em si, como a instalação de condições nas quais acha-se modificado o desempenho da BHE. Em seu conjunto, estabelecem-se na NC situações cuja complexidade pode ser cada vez mais ampla. Essa complexidade, na maioria dos casos, é a expressão e caracteriza a própria unidade nosológica da NC. Ela é uma das razões pelas quais as classificações das formas de apresentação variam

conforme a escola. Ela é, também, um dos principais motivos que tornam difícil analisar os aspectos imunitários próprios à NC desencadeados no SNC, separando-os de influências secundárias ou acessórias, como aquelas resultantes do inadequado desempenho da BHE.

*Imunoliberação no sistema LCR na neurocisticercose* — O estudo isolado do soro na cisticercose pode ser útil em inquéritos de grande porte, como os epidemiológicos, e em análises sobre a resposta imune do hospedeiro, a persistência de antígenos e anticorpos circulantes e o estado imunológico da doença, conforme é ressaltado por Flisser<sup>11</sup>, Flisser e col.<sup>12,13</sup> e por Schenone e col.<sup>40</sup>. Na NC o estudo do soro serve de suporte e auxilia na interpretação do exame básico e fundamental, que é o do LCR, como já foi salientado<sup>29,45,51</sup>. Auxilia sobretudo no estudo da verificação da síntese de globulinas gama e imunoglobulinas no sistema LCR, permitindo avaliar adequadamente a função BHE. Para avaliar com segurança o evento imunoliberação no sistema LCR, foram considerados: teor de globulinas gama no LCR; relação G/(PA+A) do LCR; reações oligoclonais, quando evidentes no LCR e não no soro; índice de Link e Tibbling modificado por Livramento e síntese diária de globulinas gama, "de novo", proposta por Tourtellotte e col.<sup>25,31,59,60</sup>. As reações imunológicas também foram consideradas, pois são o elemento de segurança imunobiológica in vivo, conforme salientado brilhante e pioneiramente por Lange<sup>19,20</sup>.

Liberação no sistema LCR de globulinas gama foi evidenciada em 37 pacientes (92,5% dos casos) na fase de diagnóstico, durante o tratamento ou após o tratamento. Foi considerado haver aumento significativo a partir do limite fiducial superior ( $\bar{X} + st$ , para  $t = 0,05$ ) de qualquer dos dados considerados. Os achados foram considerados segundo dois tipos principais: *persistência* da imunoliberação durante todo o estudo sequencial, isto é, o paciente apresentava evidência de imunoliberação local no diagnóstico, durante o tratamento e durante a evolução; *evidência* da imunoliberação em uma ou mais fases do estudo. Persistência da imunoliberação local foi verificada em 18 pacientes, isto é, em 45% dos casos estudados; ela independe da forma clínica, do tempo da doença, dos achados tomográficos, da presença de dilatação ventricular, da dependência de corticoterapia, da concentração proteica do LCR e do próprio tratamento medicamentoso visando ao parasita. Evidência de liberação de globulinas gama no sistema LCR em uma das fases do estudo foi observada em 19 pacientes (47,5%). Somente em três casos não foi detectado qualquer tipo de liberação de globulinas gama no LCR durante todo o estudo.

*Análise crítica da evolução das alterações* — A análise evolutiva crítica sequencial é avaliada pela interpretação das tabelas, que permite o estabelecimento de um padrão evolutivo, ao longo do tempo, das alterações imunitárias humorais verificadas na síndrome do LCR na NC.

*Proteínas:* considerando os níveis de aumento da proteinorraquia (Tabela 1), verifica-se que durante todo o estudo evolutivo houve persistência do evento. No entanto, caso a caso, houve ocorrência desde níveis proteicos normais até aumentos nítidos ou intensos. Ao analisar os valores, verifica-se que estavam elevados de 51,3% a 87,5% nas diversas fases programadas. Estes dados confirmam aqueles próprios à síndrome do LCR na NC, se comparados àqueles registrados anteriormente, em que o aumento da concentração proteica no LCR foi verificado em 70,1% de 176 pacientes com NC estudados<sup>26</sup>.

*Frações proteicas:* o estudo das diversas frações proteicas mostra que apresentem transparência significativa para a síndrome do LCR na NC os dados sobre as globulinas gama. O comportamento das globulinas gama, ou melhor, a importância e o seu transparência podem ser evidenciados na tabela 1. Em todas as fases do estudo houve ocorrência significativa de aumento de globulinas gama. Este também deve ser considerado individualmente, caso a caso, pois em todas as fases foram observadas amostras com valores desde normais até com aumento nítido ou intenso. Ao analisar os valores, verifica-se

| Exame                   | n  | $\bar{x}$ | v           | f     | %    |
|-------------------------|----|-----------|-------------|-------|------|
| <i>Proteínas totais</i> |    |           |             |       |      |
| 01                      | 38 | 38,0      | 17 - 1260   | 24/38 | 63,2 |
| 02                      | 37 | 35,0      | 15 - 710    | 24/37 | 64,9 |
| 03                      | 39 | 34,0      | 16 - 600    | 21/39 | 53,8 |
| 04                      | 39 | 31,0      | 15 - 450    | 20/39 | 51,3 |
| 05                      | 33 | 39,0      | 19 - 720    | 24/33 | 72,7 |
| 06                      | 26 | 35,5      | 19 - 2640   | 17/26 | 65,4 |
| 07                      | 28 | 44,5      | 18 - 5700   | 20/28 | 71,4 |
| 08                      | 30 | 41,0      | 18 - 330    | 21/30 | 70,0 |
| 09                      | 22 | 44,0      | 15 - 280    | 14/22 | 63,6 |
| 10                      | 23 | 38,0      | 18 - 730    | 15/23 | 65,2 |
| 11                      | 15 | 50,0      | 14 - 765    | 11/15 | 73,3 |
| 12                      | 08 | 34,5      | 25 - 200    | 07/08 | 87,5 |
| 13                      | 04 | 55,0      | 25 - 155    | 03/04 | 75,0 |
| <i>Gama globulinas</i>  |    |           |             |       |      |
| 01                      | 38 | 20,5      | 8,7 - 39,2  | 30/38 | 78,9 |
| 02                      | 36 | 18,0      | 8,7 - 45,1  | 26/36 | 72,2 |
| 03                      | 39 | 17,7      | 10,0 - 39,6 | 29/39 | 74,4 |
| 04                      | 39 | 15,9      | 9,5 - 34,0  | 28/39 | 71,8 |
| 05                      | 33 | 17,2      | 8,4 - 32,8  | 21/33 | 63,6 |
| 06                      | 26 | 19,1      | 9,2 - 44,5  | 17/26 | 65,4 |
| 07                      | 28 | 19,5      | 9,8 - 38,6  | 20/28 | 71,4 |
| 08                      | 29 | 18,8      | 8,8 - 40,8  | 17/29 | 58,6 |
| 09                      | 22 | 18,6      | 8,1 - 30,6  | 15/22 | 68,2 |
| 10                      | 23 | 24,3      | 9,4 - 48,1  | 17/23 | 73,9 |
| 11                      | 15 | 18,8      | 10,7 - 42,5 | 12/15 | 80,0 |
| 12                      | 08 | 19,0      | 7,9 - 31,3  | 06/08 | 75,0 |
| 13                      | 04 | 23,6      | 17,2 - 26,4 | 04/04 | 100  |

Tabela 1 — Neurocisticercose. Líquido cefalorraqueano: proteínas totais (mg/dl) e gama globulinas (%) no perfil eletroforético das proteínas. Legenda: Exame, número do exame no acompanhamento evolutivo; n, número de amostras estudadas para cada exame;  $\bar{x}$ , estimativa da mediana dos valores encontrados; v, intervalo de variação dos valores, entre mínimo e máximo observados; f, frequência do evento: aumento da proteinorraquia e da gamaglobulinorraquia; %, valores percentuais de f.

que estavam elevados de 58,6% a 80,0% nas 12 primeiras fases programadas. Salienta-se também que na fase do tratamento, em que todos os pacientes estavam sob corticoterapia associada, os valores das medianas foram os mais baixos observados durante o estudo evolutivo. Esses dados corroboram aqueles de Spina-França<sup>44</sup>, Livramento<sup>26</sup>, Flisser e col.<sup>13</sup> e Miller e col.<sup>33</sup>, em estudos realizados em diversas séries de pacientes com NC porém sem caráter evolutivo.

Relações: das relações estudadas interessam diretamente ao estudo da imunidade humoral, quando realizado somente no LCR, a análise da relação gama/(pré-albumina + albumina). Esta relação mostrou-se elevada durante todas as fases do estudo, seja quando considerada a mediana ou os valores percentuais; estes apresentaram-se aumentados de 51,3% a 75,0% nas diversas fases (Tabela 2). Dados sobre esta relação na síndrome do LCR na NC ainda não foram registrados em literatura.

Índices: o fenômeno liberação de imunoglobulinas no sistema LCR é comprovado do ponto de vista neuroimunológico pelo estudo de índices, pois estes

| Exame                                | n  | $\bar{x}$ | v                | f     | %    |
|--------------------------------------|----|-----------|------------------|-------|------|
| <i>Relação gama LCR</i>              |    |           |                  |       |      |
| 01                                   | 38 | 3,5       | 1,4 - 8,6        | 27/38 | 71,1 |
| 02                                   | 36 | 3,2       | 0,9 - 10,9       | 21/36 | 58,3 |
| 03                                   | 39 | 3,0       | 1,3 - 7,8        | 25/39 | 64,1 |
| 04                                   | 39 | 2,8       | 1,5 - 6,9        | 20/39 | 51,3 |
| 05                                   | 33 | 3,1       | 1,3 - 6,0        | 20/33 | 60,6 |
| 06                                   | 26 | 3,3       | 1,4 - 9,9        | 15/26 | 57,7 |
| 07                                   | 28 | 3,4       | 1,6 - 8,6        | 18/28 | 64,3 |
| 08                                   | 29 | 2,8       | 1,3 - 11,3       | 16/29 | 55,2 |
| 09                                   | 22 | 3,2       | 1,3 - 7,3        | 14/22 | 63,6 |
| 10                                   | 23 | 4,0       | 1,3 - 17,8       | 17/23 | 73,9 |
| 11                                   | 15 | 3,0       | 1,6 - 11,5       | 10/15 | 66,7 |
| 12                                   | 08 | 3,5       | 1,0 - 7,1        | 05/08 | 62,5 |
| 13                                   | 04 | 4,1       | 2,6 - 5,1        | 03/04 | 75,0 |
| <i>Índice de Link e Tibbling</i>     |    |           |                  |       |      |
| 01                                   | 35 | 0,8       | 0,2 - 4,0        | 12/35 | 34,3 |
| 02                                   | 33 | 0,8       | 0,3 - 5,9        | 14/33 | 42,4 |
| 03                                   | 34 | 0,8       | 0,3 - 3,8        | 16/34 | 47,1 |
| 04                                   | 37 | 0,9       | 0,2 - 2,8        | 17/37 | 40,5 |
| 05                                   | 29 | 0,8       | 0,2 - 2,9        | 11/29 | 37,9 |
| 06                                   | 23 | 0,7       | 0,2 - 4,4        | 08/23 | 34,8 |
| 07                                   | 23 | 0,9       | 0,2 - 3,1        | 09/23 | 39,1 |
| 08                                   | 27 | 0,7       | 0,2 - 6,4        | 09/27 | 33,3 |
| 09                                   | 21 | 0,7       | 0,1 - 4,7        | 07/21 | 33,3 |
| 10                                   | 21 | 0,7       | 0,3 - 7,8        | 09/21 | 42,9 |
| 11                                   | 15 | 0,7       | 0,3 - 7,8        | 06/15 | 40,0 |
| 12                                   | 08 | 1,3       | 0,1 - 3,0        | 05/08 | 62,5 |
| 13                                   | 04 | 1,3       | 1,0 - 2,9        | 04/04 | 100  |
| <i>Índice de Tourtellotte e col.</i> |    |           |                  |       |      |
| 01                                   | 35 | 16,1      | - 218,6 - 245,9  | 25/35 | 71,4 |
| 02                                   | 33 | 8,2       | - 40,7 - 1312,8  | 22/33 | 66,7 |
| 03                                   | 34 | 11,1      | - 17,0 - 319,8   | 23/34 | 67,6 |
| 04                                   | 37 | 6,2       | - 61,7 - 222,3   | 21/37 | 56,8 |
| 05                                   | 29 | 4,9       | - 25,2 - 420,1   | 17/29 | 58,6 |
| 06                                   | 23 | 12,9      | - 23,9 - 2889,6  | 15/23 | 65,2 |
| 07                                   | 23 | 10,9      | - 133,4 - 1030,8 | 18/23 | 78,3 |
| 08                                   | 27 | 9,7       | - 143,0 - 624,9  | 23/27 | 85,2 |
| 09                                   | 21 | 14,9      | - 35,6 - 146,4   | 16/21 | 76,2 |
| 10                                   | 21 | 11,0      | - 20,4 - 362,9   | 16/21 | 76,2 |
| 11                                   | 15 | 12,3      | - 9,3 - 830,8    | 12/15 | 80,0 |
| 12                                   | 08 | 15,7      | - 28,8 - 199,2   | 07/08 | 87,5 |
| 13                                   | 04 | 43,4      | - 11,8 - 115,9   | 04/04 | 100  |

Tabela 2 — Neurocisticercose. Relação gama globulinas/(pré-albumina + albumina) no líquido cefalorraqueano (relação gama LCR) índices de Link e Tibbling e de Tourtellotte e col.. Legenda: vide tabela 1.

levam em conta fatores próprios ao sangue, ao LCR e à BHE. Diversos autores têm proposto vários índices na última década para comprovar o evento<sup>21,41,60</sup>. Whitaker salienta a dificuldade de interpretação desses índices e a necessidade de avaliação crítica sobre eles<sup>62</sup>. Dos diversos índices, salientam-se os da escola sueca de Link e Tibbling e os da escola americana de Tourtellotte e col.; ambos traduzem o mesmo fenômeno, porém, com informações diferentes: o primeiro traz informações quanto ao fenômeno de liberação de imunoglobulinas no sistema LCR e sobre o estado funcional da BHE, sendo portanto mais discriminativo; o segundo traduz a síntese diária, intra-BHE de IgG. Ao analisar esses índices neste estudo (Tabela 2) observa-se que alterações em todas as fases do estudo evidenciam o fenômeno neuroimunológico de liberação de globulinas gama no LCR. A frequência de amostras alteradas para o índice de Link e Tibbling foi menor que aquela observada para o de Tourtellotte e col.. Contudo, ambos variaram de maneira sistematizada e harmônica em todas as fases do estudo comprovando a evidência de fenômenos de liberação de globulinas gama no LCR na NC.

Reação oligoclonal: Lowenthal, em 1965, registrou pela primeira vez na literatura a presença de bandas de migração restrita ou bandas oligoclonais ou simplesmente 'reação oligoclonal' na zona das globulinas gama no perfil eletroforético das proteínas do LCR, considerando o fenômeno sinal de atividade imunológica detectado no LCR de pacientes com esclerose múltipla<sup>30</sup>. Foi necessária uma década para que outros investigadores comesçassem a valorizar a reação oligoclonal, evidenciada no LCR e não no soro, como uma das condições primordiais para evidenciar a síntese ou imunoliberação de IgG no LCR. Aperfeiçoamentos metodológicos, tais como sobre meios de suporte para o estudo do perfil eletroforético, permitiram detectar cada vez mais, maior percentagem de reações oligoclonais no LCR em moléstias de caráter autoimune e em outras entidades, como em moléstias inflamatórias crônicas do SNC<sup>2,3,9,18</sup>. Neste estudo, bandas oligoclonais foram evidenciadas no LCR de 11 pacientes (27,5%), em 35 amostras, durante uma ou mais ocasiões do perfil evolutivo. Salienta-se que em nenhuma ocasião a reação oligoclonal foi observada no soro. O caráter da reação oligoclonal costuma ser persistente. Miller e col. no LCR de 6 pacientes com NC encontraram bandas oligoclonais em 4, utilizando isoelectroforesis seguida de coloração pela prata<sup>34</sup>.

Da análise dos dados apresentados, verifica-se que a existência de modificações da imunidade humoral na síndrome do LCR na NC é fato comprovado, não se modificando com o tratamento medicamentoso. Este fato comprova ainda que na NC as alterações neuroimunológicas são intensas. São elas devidas à liberação, no sistema LCR de antígenos, anticorpos, complexos antígeno-anticorpos e macromoléculas próprias ao SNC com caráter imunocompetente. Todos esses aspectos apontam para características de gravidade do processo que pode ser freqüente na NC, como comprova nos pacientes estudados a frequência de casos nos quais fenômenos de imunoliberação local foram detectados.

*Fenômenos de imunidade humoral e barreira hêmato-encefálica* — O sistema LCR, com características individualizadas de compartimento e comportamento devido à existência da BHE, é a parte acessível do SNC que em seres humanos melhor evidencia fenômenos neuroimunológicos verificados em diversas afecções autoimunes e inflamatórias crônicas. A entidade nosológica melhor estudada quanto a fenômenos neuroimunológicos é a esclerose múltipla, verdadeiro modelo cibernético crônico repetitivo. Nesta, na maioria dos casos, esses fenômenos são verificados na vigência de integridade da BHE, com níveis proteicos normais, discretamente elevados e, só em casos esporádicos, moderadamente elevados. A NC, também se apresenta como modelo crônico repetitivo quanto ao transparecimento de fenômenos neuroimunológicos. No entanto, muitas vezes, devido à gravidade das lesões já existentes, a BHE encontra-se comprometida. Ao serem analisados os dados deste estudo, na amostra diagnóstica e considerando o comportamento das proteínas totais do LCR em relação aos valores das proteínas totais no soro, ao índice beta/albumina, ao teor de globulinas



gama do LCR e ao da relação G/(PA+A LCR), observa-se que há aumento da dispersão dos resultados quando os valores de proteínas totais no LCR ultrapassam 100mg/dl. Esta comprovação permite sugerir evidência de comprometimento da BHE na NC, quando níveis de proteínas totais acima desse valor são observados no LCR.

*Reações imunológicas* — As reações imunológicas para cisticercose realizadas no LCR continuam a ser o elemento imunobiológico de segurança para o diagnóstico e acompanhamento evolutivo da afecção in vivo. A sensibilidade e especificidade das reações imunológicas para cisticercose no LCR já foram objeto de vários estudos como os de Costa<sup>6</sup>, Livramento e col.<sup>27</sup>, Nieto<sup>37</sup>, Nascimento e Mayrink<sup>36</sup>, Miller e col.<sup>32</sup> e Rosas e col.<sup>39</sup>, entre outros. As diversas classes de anticorpos anti-*Cysticercus cellulosae* envolvidas nas várias reações imunológicas são diferentes, porém sobressaem a participação da IgG e IgM em todas elas. Variáveis de técnicas e de preparação de antígenos devem ser consideradas na sua interpretação<sup>5,8,19</sup>. Na atualidade aponta-se o teste imunoenzimático ELISA como aquele que apresenta maior sensibilidade e especificidade no LCR para estudo da NC<sup>4,27,39</sup>. Neste estudo foram realizados nos 40 casos de NC três reações imunológicas para cisticercose no LCR: RFC, RIF e ELISA. A RIF não foi quantificada sendo referida somente como reagente ou não reagente. A RFC e a ELISA foram quantificadas quando reagentes, em unidades Kolmer e ELISA respectivamente (Tabela 3). Ao compararmos as três reações, salienta-se em todas as fases (exceto para a amostra 13 que não é significativa) que elas variaram da negatividade até títulos elevados, seja para a RFC ou ELISA. Os títulos evidenciados para a RFC são mais baixos em relação àqueles para ELISA, quando são observadas as medianas. No entanto, os valores percentuais de confirmação diagnóstica da síndrome do LCR na NC permaneceram elevados quando consideradas as três reações individualmente ou em conjunto, obedecendo os limites de segurança para cada teste. A frequência de positividade das três reações imunológicas, que variou de 69,2% a 92,6%, comprova os achados de outros investigadores sobre reações imunológicas para cisticercose quando realizadas no LCR e enfatiza a necessidade de, cada vez mais e à medida do possível, serem realizadas concomitantemente as várias reações existentes, para garantir maior segurança do diagnóstico e do acompanhamento evolutivo da afecção.

RFC no soro: quando realizadas exclusivamente no soro, servem especialmente para orientar estudos epidemiológicos<sup>13,40</sup>. Estas reações na NC e não na cisticercose têm valor relativo, auxiliando no diagnóstico e no estudo do comportamento da evolução. Esse valor relativo já fora apontado por Spina-França, na década de 60, em estudo realizado em 62 pacientes com NC que apresentavam comprovação morfológica da afecção<sup>45,46,48</sup>. Na tabela 4 pode ser avaliada a elevada frequência da positividade da RFC para cisticercose no soro, apresentando-se reagente de 62,5% a 89,7% quando comparadas as diversas fases do estudo. Essa elevada incidência de positividade observada para a RFC para cisticercose no soro comprova que ela pode auxiliar na interpretação dos resultados apresentados.

*Conclusões* — Para o material analisado é possível concluir que: 1 — A metodologia adotada, semiquantitativa, levando em conta o grupo controle de normalidade suficientemente caracterizado, é válida para a verificação da ocorrência de fenômenos neuroimunológicos humorais na síndrome do LCR na NC. 2 — Existem fatores de interferência complexos que atuam isoladamente ou em associação, como: formas clínicas da afecção, tempo de doença, corticoterapia-dependência, derivação ventricular, multiplicidade de achados tomográficos e tratamento medicamentoso; em graus de intensidade diversos eles interferem no transparecimento da síndrome do LCR na NC. 3 — Fenômenos de liberação de globulinas gama no sistema LCR foram verificados em 37 casos (92,5%), de maneira persistente em 18 deles (45%) durante todas as fases do estudo e não sofrendo alteração com tratamento medicamentoso. 4 — A evidência de liberação de globulinas gama no LCR deve ser verificada considerando o estado

| Exame                                   | n  | $\bar{x}$ | v        | f     | %    |
|---|----|-----------|----------|-------|------|
| <i>Reação de fixação do complemento</i> |    |           |          |       |      |
| 01                                      | 38 | 4         | 0 - 4096 | 33/38 | 86,8 |
| 02                                      | 36 | 4         | 0 - 1024 | 31/36 | 86,1 |
| 03                                      | 39 | 2         | 0 - 512  | 31/39 | 79,5 |
| 04                                      | 39 | 2         | 0 - 256  | 28/39 | 71,8 |
| 05                                      | 33 | 4         | 0 - 128  | 25/33 | 75,8 |
| 06                                      | 26 | 2         | 0 - 256  | 18/26 | 69,2 |
| 07                                      | 28 | 4         | 0 - 256  | 24/28 | 85,7 |
| 08                                      | 30 | 4         | 0 - 128  | 22/30 | 73,3 |
| 09                                      | 22 | 4         | 0 - 64   | 18/22 | 81,8 |
| 10                                      | 23 | 4         | 0 - 128  | 17/23 | 73,9 |
| 11                                      | 15 | 8         | 0 - 128  | 11/15 | 73,3 |
| 12                                      | 08 | 3         | 0 - 64   | 06/08 | 75,0 |
| 13                                      | 04 | 6         | 2 - 16   | 04/04 | 100  |
| <i>Reação de imunofluorescência</i>     |    |           |          |       |      |
| 01                                      | 36 | —         | —        | 33/36 | 91,7 |
| 02                                      | 34 | —         | —        | 31/34 | 91,2 |
| 03                                      | 35 | —         | —        | 32/35 | 91,4 |
| 04                                      | 34 | —         | —        | 31/34 | 91,2 |
| 05                                      | 32 | —         | —        | 26/32 | 81,3 |
| 06                                      | 25 | —         | —        | 21/25 | 84,0 |
| 07                                      | 27 | —         | —        | 25/27 | 92,6 |
| 08                                      | 29 | —         | —        | 22/29 | 75,9 |
| 09                                      | 20 | —         | —        | 16/20 | 80,0 |
| 10                                      | 23 | —         | —        | 17/23 | 73,9 |
| 11                                      | 15 | —         | —        | 11/15 | 73,3 |
| 12                                      | 08 | —         | —        | 06/08 | 75,0 |
| 13                                      | 04 | —         | —        | 04/04 | 100  |
| <i>Reação imunoenzimática (ELISA)</i>   |    |           |          |       |      |
| 01                                      | 36 | 16        | 0 - 1024 | 29/36 | 80,6 |
| 02                                      | 34 | 12        | 0 - 4096 | 29/34 | 85,3 |
| 03                                      | 35 | 08        | 0 - 1024 | 28/35 | 80,0 |
| 04                                      | 34 | 16        | 0 - 1024 | 27/34 | 79,4 |
| 05                                      | 32 | 08        | 0 - 1024 | 25/32 | 78,1 |
| 06                                      | 25 | 04        | 0 - 4096 | 19/25 | 76,0 |
| 07                                      | 27 | 16        | 0 - 4096 | 24/27 | 88,9 |
| 08                                      | 29 | 08        | 0 - 512  | 21/29 | 72,4 |
| 09                                      | 20 | 24        | 0 - 1024 | 14/20 | 70,0 |
| 10                                      | 23 | 16        | 0 - 1024 | 17/23 | 73,9 |
| 11                                      | 15 | 04        | 0 - 1024 | 11/15 | 73,3 |
| 12                                      | 08 | 10        | 0 - 512  | 07/08 | 87,5 |
| 13                                      | 04 | 64        | 0 - 512  | 04/04 | 100  |

Tabela 3 — Neurocisticercose. Líquido cefalorraqueano: reações imunológicas para cisticercose — reação de fixação do complemento (v, em unidades Kolmer), reação de imunofluorescência, reação imunoenzimática (v, em unidades ELISA). Legenda: vide tabela 1.

| Exame | n  | $\bar{x}$ | v       | f     |      |
|-------|----|-----------|---------|-------|------|
| 01    | 35 | 08        | 0 - 512 | 29/35 | 82,9 |
| 02    | 34 | 12        | 0 - 256 | 29/34 | 85,3 |
| 03    | 34 | 04        | 0 - 256 | 27/34 | 79,4 |
| 04    | 37 | 08        | 0 - 512 | 33/37 | 89,2 |
| 05    | 29 | 02        | 0 - 64  | 26/29 | 89,7 |
| 06    | 23 | 04        | 0 - 64  | 17/23 | 73,9 |
| 07    | 23 | 08        | 0 - 128 | 18/23 | 78,3 |
| 08    | 27 | 08        | 0 - 64  | 19/27 | 70,4 |
| 09    | 21 | 02        | 0 - 128 | 14/21 | 66,7 |
| 10    | 21 | 03        | 0 - 32  | 15/21 | 71,4 |
| 11    | 15 | 02        | 0 - 16  | 13/15 | 86,7 |
| 12    | 08 | 03        | 0 - 16  | 05/08 | 62,5 |
| 13    | 04 | 12        | 4 - 64  | 04/04 | 100  |

Tabela 4 — Neurocisticercose. Soro sanguíneo: reação de fixação do complemento para cisticercose (v, em unidades Kolmer). Legenda: vide tabela 1.

funcional da BHE e levando em conta dados sobre o LCR e o soro concomitantemente, e quanto a: globulinas gama, relações, índices e a reação de heterogeneidade restrita, a reação oligoclonal, quando observada somente no LCR. 5 — Reações imunológicas para cisticercose, reação de fixação do complemento, reação de imunofluorescência e teste imunoenzimático (ELISA) quando realizadas no LCR, além de comprovar o diagnóstico, auxiliam o acompanhamento evolutivo, continuando a ser a única forma de segurança imunobiológica in vivo para o estudo da neurocisticercose; os dados quanto aquelas estudadas mostram informações semelhantes mas não superponíveis e, dessa forma, o espectro de reações deve ser ampliado. 6 — A interpretação dos resultados deve ser sempre realizada caso a caso, devido à grande dispersão dos achados e às diferenças de comportamento entre os dados relativos à imunidade humoral do LCR quando analisados criticamente antes, durante e após tratamento medicamentoso. 7 — Há evidência estatística de concordância e correlação entre os eventos estudados para analisar os fenômenos de imunoliberação no sistema LCR e para analisar a segurança diagnóstica das reações imunológicas para cisticercose no LCR; esta evidência foi comprovada em todas as fases evolutivas do estudo. 8 — O exame do LCR foi, é e continuará sendo elemento básico para estudo diagnóstico e evolutivo da neurocisticercose.

#### RESUMO

Foram estudadas 371 amostras de LCR e 324 amostras de soro de 40 pacientes com diagnóstico de neurocisticercose submetidos a tratamento medicamentoso com praziquantel visando a análise crítica da evolução de alterações da imunidade humoral verificadas através da síndrome do LCR na NC. A partir dos resultados obtidos foi possível verificar existência de fatores de interferência complexos como os relacionados a: formas clínicas, tempo de doença, corticoterapia-dependência prévia, derivação ventricular, achados tomográficos múltiplos e tratamento medicamentoso, levando todos eles a diversos graus de interferência na intensidade do transparecimento da síndrome do LCR na NC. Fenômenos de liberação de globulinas gama no sistema LCR foram verificados em 37 casos (92,5%), de maneira persistente em 18 (45%) deles, durante todas as fases do estudo e não sofrendo alterações com o tratamento medicamentoso. A interpretação dos resultados deve ser sempre realizada caso a caso, devido à grande dispersão dos eventos e às diferenças de comportamento dos dados relativos à imunidade humoral quando analisados criticamente durante dado período evolutivo. Estudos estatísticos de concordância e correlação compro-

varam sua evidência para os eventos estudados quanto à liberação local de globulinas gama no LCR e à segurança das reações imunológicas para cisticercose, quando reagentes. Destaca-se finalmente a importância do exame do LCR que foi, é e continuará sendo básico para o estudo da neurocisticercose.

#### SUMMARY

*Cerebrospinal fluid syndrome in neurocysticercosis: critical evaluation of humoral immunity in a follow-up period.*

The study is based on 371 cerebrospinal fluid (CSF) samples and 324 serum samples from 40 patients with neurocysticercosis (NC) submitted to treatment with praziquantel. The aim of the study is a critical evaluation on humoral immunity in CSF NC syndrome. The analysis of NC patients at diagnosis and in the follow-up period was performed considering three connected criteria: the clinical one, the CSF examination and the computed tomography. For the study of CSF and serum samples a systematization of collection was scheduled in relation to: diagnosis; period of treatment; follow-up. A total of 13 samples for each case for a follow-up period of two years was scheduled. For the study of humoral immunity a semiquantitative methodology was employed to verify the intra blood-brain barrier (BBB) gamma globulins synthesis. It was based upon electrophoretic profile data on CSF and serum proteins, and relations and indexes. Normal values were previously characterized in a normal control group. This group was formed by 50 patients with chronic headache who presented normal neurological examination, as well as, CSF examination and serum proteinogram under the safety limits of normality. To verify intra BBB gamma globulins synthesis it was considered the gamma globulin content of the CSF and serum, the gamma globulins/prealbumin + albumin relationship, the Link and Tibbling index, the intra BBB gamma globulins synthesis of Tourtellotte and col., and the appearance of oligoclonal bands in the CSF. Confirmation of the disease was performed by immunological reactions for cysticercosis: complement fixation test in CSF and serum; immunofluorescent test and enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) in CSF. Interference factors in the CSF NC syndrome were analysed at first such as those related to: clinical aspects, time of disease, previous dependence on corticotherapy, ventricular derivation shunts, tomographic findings. It was shown that all of them produce several degrees of interference in the intensity of the CSF NC syndrome. Data on intra BBB gamma globulins synthesis were verified in 37 patients (92.5%). It occurred in a persistent pattern in 18 cases (45%) during all the study phases, and not showed changes that might be related to treatment. On the other hand, it was shown that analysis of the results must always be performed case by case due to large dispersion of events observed and the differences of behavior of data related to humoral immunity, when critically analysed during diagnosis, treatment period and in the follow-up. Statistical studies confirmed the evidence of intra BBB gamma globulins synthesis and the safety of immunological reactions for cysticercosis when performed in CSF. Finally, emphasis is given for the alterations verified in the CSF examination which has been, is and shall continue to be basic for neurocysticercosis studies.

#### REFERÊNCIAS

1. CANELAS, H.M. — Neurocisticercose: incidência, diagnóstico e formas clínicas. *Arq. Neuro-Psiquiat.* (São Paulo) 20:1, 1962.
2. CAROSCIO, J.T.; KOCHWA, S.; SACKS, H.; COHEN, J.A. & YAHR, M. — Quantitative CSF IgG measurements in multiple sclerosis and other neurologic diseases: an update. *Arch. Neurol.* 40:409, 1983.
3. CHU, A.B.; SEVER, J.L.; MADDEN, D.L.; IIVANAINEN, M.; LEON, M.; WALLEN, W.; BROOKS, B.R.; LEE, Y.J. & HOUFF, S. — Oligoclonal IgG bands in cerebrospinal fluid in various neurological diseases. *Ann. Neurol.* 13:434, 1983.

4. COSTA, J.M. — Teste imunoenzimático (ELISA) no diagnóstico da neurocisticercose. Tese. I.C.B., Univ. São Paulo, São Paulo, 1983.
5. COSTA, J.M. — Teste imunoenzimático (ELISA) no diagnóstico da neurocisticercose: estudo de diferentes extratos antigênicos na detecção de anticorpos IgG em amostras de soro e de líquido cefalorraqueano. Arq. Neuro-Psiquiat. (São Paulo) 44:15, 1986.
6. COSTA, J.M.; MINEO, R.; LIVRAMENTO, J.A. & CAMARGO, M.E. — Detecção pelo teste imunoenzimático ELISA de anticorpos IgM anti-*Cysticercus cellulosae* no líquido cefalorraqueano na neurocisticercose. Arq. Neuro-Psiquiat. (São Paulo) 43:22, 1985.
7. De GHETALDI, L.D.; NORMAN, R.M. & DOUVILLE Jr., A.W. — Cerebral cysticercosis treated biphasically with dexamethasone and praziquantel. Ann. int. Med. 99:178, 1983.
8. DIWAN, A.R.; COKER-VANN, M.; BROWN, P.; SUBIANTO, D.B.; YOLKEN, R.; DESOWITZ, R.; ESCOBAR, A.; GIBBS Jr., C.J. & GAJDUSEK, D.C. — Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) for the detection of antibody to cisticerci of *Taenia solium*. Amer. J. trop. Med. Hyg. 31:364, 1982.
9. EBERS, G.C. — Oligoclonal banding in MS. In L. Scheinberg & C.S. Raine (eds.): Multiple Sclerosis: Experimental and Clinical Aspects. Ann. New York Acad. Sci. 436:206, 1984.
10. ENZMANN, D.R. — Imaging of Infections and Inflammations of the Central Nervous System: Computed Tomograph, Ultrasound and Nuclear Magnetic Resonance. Raven Press, New York, 1984, pg. 103.
11. FLISSER, A. — Immune response of the host. In Flisser, A.; Willms, K.; Laclette, J.P.; Larralde, C.; Ridaura, C. & Beltrán, F. (eds.): Cysticercosis: Present State of Knowledge and Perspectives. Academic Press, New York, 1982, pg. 611.
12. FLISSER, A.; WOODHOUSE, E. & LARRALDE, C. — Human cysticercosis: antigens, antibodies and non-responders. Clin. exp. Immunol. 39:27, 1980.
13. FLISSER, A.; RIVERA, L.; TRUEBA, J.; ESPINOZA, B.; YAKOLEFF-GREENHOUSE, V.; SIERRA, A. & LARRALDE, C. — Immunology of human cysticercosis. In A. Flisser, K. Willms, J.P. Laclette, C. Larralde, C. Ridaura & F. Beltrán (eds.): Cysticercosis: Present State of Knowledge and Perspectives. Academic Press, New York, 1982, pg. 549.
14. GIRON, E.T.; RAMOS, M.C.; DUFOUR, L. & MONTANTE, M. — Aplicación del metodo ELISA para el diagnóstico de la cisticercosis. Bol. Of. sanit. panamer. 97:8, 1984.
15. GRISOLIA, J.S. & WIEDERHOLT, W.C. — CNS cysticercosis. Arch. Neurol. 39:540, 1982.
16. GROLL, E.W. — Chemotherapy of human cysticercosis with praziquantel. In A. Flisser, K. Willms, J.P. Laclette, C. Larralde, C. Ridaura & F. Beltrán (eds.): Cysticercosis: Present State of Knowledge and Perspectives. Academic Press, New York, 1982, pg. 207.
17. JEDLICKA, P. & ONDRA, J. — (Analysis of the origin of cerebrospinal fluid gamma-globulins by means of Tourtellotte's equation.) Cs. Neurol. Neurochir. 44/77:217, 1981.
18. KOSTULAS, V.K. — Oligoclonal IgG bands in cerebrospinal fluid. Acta neurol. scand. 72 (suppl. 103):1, 1985.
19. LANGE, O. — O líquido cefalo-rachidiano na cysticercose do systema nervoso central. Rev. Neurol. Psiquiat. S. Paulo 2:3, 1936.
20. LANGE, O. — Síndrome líquóric da cisticercose encéfalo meningéia. Rev. Neurol. Psiquiat. S. Paulo 6:35, 1940.
21. LEFVERT, A.K. & LINK, H. — IgG production within the central nervous system: a critical review of proposed formulae. Ann. Neurol. 17:13, 1985.
22. LINK, H. & TIBBLING, G. — Principles of albumin and IgG analyses in neurological disorders: II, Relation of the concentration of proteins in serum and cerebrospinal fluid. Scand. J. clin. Lab. Invest., 37:391, 1977.

23. LINK, H. & TIBBLING, G. — Principles of albumin and IgG analyses in neurological disorders: III. Evaluation of IgG synthesis within the central nervous system in multiple sclerosis. *Scand. J. clin. Lab. Invest.* 37:397, 1977.
24. LIVRAMENTO, J.A. — Imunoglobulinas do líquido cefalorraqueano normal. *Arq. Neuro-Psiquiat.* (São Paulo) 37:230, 1979.
25. LIVRAMENTO, J.A. — Imunoglobulinas do líquido cefalorraqueano normal: II. Relações e índices. *Arq. Neuro-Psiquiat.* (São Paulo) 37:397, 1979.
26. LIVRAMENTO, J.A. — Contribuição de reações de imunofluorescência no líquido cefalorraqueano ao estudo da neurocisticercose. *Arq. Neuro-Psiquiat.* (São Paulo) 39:261, 1981.
27. LIVRAMENTO, J.A.; COSTA, J.M.; MACHADO, L.R.; NÓBREGA, J.P.S. & SPINA-FRANÇA, A. — ELISA (IgG e IgM) no LCR e soro na neurocisticercose em tratamento com praziquantel: comparação com reações de fixação do complemento e imunofluorescência. *Arq. Neuro-Psiquiat.* (São Paulo) 43:267, 1985.
28. LIVRAMENTO, J.A.; MELARAGNO-FILHO, R. & SPINA-FRANÇA, A. — Imunoglobulinas G do líquido cefalorraqueano em afecções do sistema nervoso. *Arq. Neuro-Psiquiat.* (São Paulo) 39:156, 1981.
29. LIVRAMENTO, J.A. & SPINA-FRANÇA, A. — Síndrome do líquido cefalorraqueano na neurocisticercose. *Arq. bras. Neurocirurg.* 1:59, 1982.
30. LOWENTHAL, A. — *Agar Electrophoresis in Neurology.* Elsevier, Amsterdam, 1965.
31. LOWENTHAL, A. — Pathogenesis of restricted heterogeneity in cerebrospinal fluid. In J. Sayk, H. Meyer-Rienecher & R.M. Olscher (eds.): *Fortschritte der Liquorforschung, Wilhelm-Pieck-Univ. Rostock*, 1985, pg. 11.
32. MILLER, B.L.; GOLDBERG, M.A.; HEINER, D.; MYERS, A. & GOLDBERG, A. — A new immunologic test for CNS cysticercosis. *Neurology* 34:695, 1984.
33. MILLER, B.L.; HEINER, D. & GOLDBERG, M.A. — The immunology of cerebral cysticercosis. *Bull. clin. Neurosci.* 48:18, 1983.
34. MILLER, B.L.; STAUGAITIS, S.M.; TOURTELLOTTE, W.W.; SHAPSHAK, P.; GOLDBERG, M.A.; HEINER, D. & WEIL, M. — Intra-blood-brain barrier IgG synthesis in cerebral cysticercosis. *Arch. Neurol.* 42:782, 1985.
35. MINGUETTI, G. & FERREIRA, M.V.C. — Computed tomography in neurocysticercosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 46:936, 1983.
36. NASCIMENTO, E. & MAYRINK, W. — Avaliação de antígenos de *Cysticercus cellulosae* no imunodiagnóstico da cisticercose humana pela hemaglutinação indireta. *Rev. Inst. Med. trop. São Paulo* 26:289, 1984.
37. NIETO, D. — Cysticercosis of the nervous system: diagnosis by means of the spinal fluid complement fixation test. In Palacios, E.; Rodrigues-Carbajal, J. & Taveras, J.M. (eds.): *Cysticercosis of the Central Nervous System.* Charles C. Thomas Publisher, Springfield, 1983, pg. 55.
38. ORTIZ, C.P.; RIVARA, C.A. & SCHMIDT-DOMMERQUE, F. — Cisticercosis del sistema nervioso: una evaluación a corto plazo del tratamiento con praziquantel. *Rev. Neuro-Psiquiat.* (Lima) 47:127, 1984.
39. ROSAS, N.; SOTELO, J. & NIETO, D. — ELISA in the diagnosis of neurocysticercosis. *Arch. Neurol.* 43:353, 1986.
40. SCHENONE, H.; VILLARROEL, F.; ROJAS, A. & RAMÍREZ, R. — Epidemiology of human cysticercosis in Latin America. In A. Flisser, K. Willms, J.P. Lacleste, C. Larralde, C. Ridauro & F. Beltrán (eds.): *Cysticercosis: Present State of Knowledge and Perspectives.* Academic Press, New York, 1982, pg. 25.
41. SCHULLER, E. — Les Protéines du Liquide Céphalo-Rachidien et les Maladies Immunitaires du Système Nerveux. Institut Behring, Medialog, Paris, 1981.
42. SOTELO, J.; ESCOBEDO, F.; RODRIGUEZ-CARBAJAL, J.; TORRES, B. & RUBIO-DONNADIEU, F. — Therapy of parenchymal brain cysticercosis with praziquantel. *N. Engl. J. Med.* 310:1001, 1984.
43. SOTELO, J.; GUERRERO, V. & RUBIO-DONNADIEU, F. — Neurocysticercosis: a new classification based on active and inactive forms: a study of 753 cases. *Arch. int. Med.* 145:442, 1985.

44. SPINA-FRANÇA, A. — Valor do exame eletroforético das proteínas do líquido cefalorraquidiano na cisticercose do sistema nervoso central. *Arq. Neuro-Psiquiat.* (São Paulo) 18:301, 1960.
45. SPINA-FRANÇA, A. — Síndrome líquórica da neurocisticercose. *Arq. Neuro-Psiquiat.* (São Paulo) 19:307, 1961.
46. SPINA-FRANÇA, A. — Biological aspects of neurocysticercosis: alterations in the cerebrospinal fluid. In L. van Bogaert, J. Pereira Käfer & G.F. Poch (eds.): *Tropical Neurology*. López Libreros, Buenos Aires, 1963, pg. 183.
47. SPINA-FRANÇA, A. — Globulina beta do líquido cefalorraqueano no prognóstico de processos inflamatórios do sistema nervoso central. *Arq. Neuro-Psiquiat.* (São Paulo) 22:1, 1964.
48. SPINA-FRANÇA, A. — Imunobiologia da cisticercose: avaliação dos conceitos atuais. *Arq. Neuro-Psiquiat.* (São Paulo) 27:125, 1969.
49. SPINA-FRANÇA, A. — Líquido cefalorraqueano. In A. Tolosa & H.M. Canelas: *Propedêutica Neurológica*. Ed. 2, Prociencx, São Paulo, 1971, pg. 443.
50. SPINA-FRANÇA, A. — Peculiaridades imunológicas do sistema nervoso central. In R. Melaragno-Filho & C.K. Naspitz (eds.): *Neuroimunologia*. Sarvier, São Paulo, 1982, pg. 67.
51. SPINA-FRANÇA, A. & LIVRAMENTO, J.A. — Cerebrospinal fluid immunobiology in neurocysticercosis. *Eur. Rev. med. pharm. Sci.* 4:385, 1982.
52. SPINA-FRANÇA, A. & LIVRAMENTO, J.A. — Imunobiologia da neurocisticercose. In *Servicio de Neurologia del Hospital de la Santa Creu i San Pau* (ed.): *Centenário de la Neurologia en España*, Barcelona, 1983, pg. 925.
53. SPINA-FRANÇA, A.; LIVRAMENTO, J.A. & MACHADO, L.R. — CSF protein fractions and neuroimmunology. *Excerpta med. internat. Congr. Series.* 548:25, 1981.
54. SPINA-FRANÇA, A.; LIVRAMENTO, J.A. & MACHADO, L.R. — Cerebrospinal fluid signalization in chronic inflammatory diseases of the central nervous system. *J. Neurol.* 232 (suppl.):155, 1985.
55. SPINA-FRANÇA, A. & NÓBREGA, J.P.S. — Neurocisticercose e praziquantel. *Rev. paulista Med.* 95:34, 1980.
56. SPINA-FRANÇA, A.; NÓBREGA, J.P.S.; LIVRAMENTO, J.A. & MACHADO, L.R. — Administration of praziquantel in neurocysticercosis. *Tropenmed. Parasit.* 33:1, 1982.
57. SPINA-FRANÇA, A.; NÓBREGA, J.P.S.; LIVRAMENTO, J.A. & MACHADO, L.R. — Neurocisticercose e praziquantel: avaliação dos resultados em 60 pacientes. *J. bras. Med.* 45 (ed. suplementar):85, 1983.
58. STERN, W.E. — Neurological considerations of cysticercosis of the central nervous system. *J. Neurosurg.* 55:382, 1981.
59. TIBBLING, G.; LINK, H. & ÖHMAN, S. — Principles of albumin and IgG analyses in neurological disorders: I Establishment of reference values. *Scand. J. clin. Lab. Invest.* 37:385, 1977.
60. TOURTELLOTTE, W.W.; STAUGAITIS, S.M.; WALSH, M.J.; SHAPSHAK, P.; BAUMHEFNER, R.W.; POTVIN, A.R. & SYNDULKO, K. — The basis of intra-blood-brain-barrier IgG synthesis. *Ann. Neurol.* 17:21, 1985.
61. TOURTELLOTTE, W.W.; WALSH, M.J.; BAUMHEFNER, R.W.; STAUGAITIS, S.M. & SHAPSHAK, P. — The current status of multiple sclerosis intra-blood-brain-barrier IgG synthesis. In L. Scheinberg & C.S. Raine (eds.): *Multiple Sclerosis: Experimental and Clinical Aspects*. Ann. New York Acad. Sci. 436:52, 1984.
62. WHITAKER, J.N. — Quantitation of the synthesis of immunoglobulin G within the central nervous system. *Ann. Neurol.* 17:11, 1985.
63. WIEDERHOLT, W.C. & GRISOLIA, J.S. — Cysticercosis: an old scourge revisited. *Arch. Neurol.* 39:533, 1982.