

LÍQUIDO CEFALORRAQUEANO E NEUROCISTICERCOSE**ASPECTOS EVOLUTIVOS DA RESPOSTA INFLAMATÓRIA CELULAR**

L. R. MACHADO *

Aspectos imunobiológicos da neurocisticercose (NC) podem fornecer, como subsídio aos conhecimentos clínicos, recursos hábeis a aprimorar critérios de diagnóstico e de avaliação do perfil de evolução. Estes recursos incorporam inovações na área de neurociências, sobretudo no que se refere aos exames de neuroimagem e a aspectos neuroimunológicos do exame de líquido cefalorraqueano (LCR). Os dados do exame do LCR permitem o diagnóstico imunológico, por um lado pelo estudo das características funcionais dos elementos constituintes da resposta inflamatória celular^{3,9,19}, por outro lado pela detecção, por métodos cada vez mais sensíveis, de classes de anticorpos específicos. Permitem ainda a caracterização de processos inflamatórios localizados no sistema nervoso central (SNC) por estudo de receptores de membrana celular, detecção de faixas de migração restrita na região gama e padronização de relações e índices de imunoliberação local^{12,13,27,28,29,31}. A utilização do praziquantel, medicamento capaz de interferir nas condições biológicas do parasita, pode provocar o aparecimento do fenômeno de exacerbação da síndrome do LCR na NC. Este fato pode resultar da liberação de antígenos do parasita ou de alterações no complexo equilíbrio imunológico constituinte da interface parasita-hospedeiro^{11,21,29,30,32}. Não são bem conhecidos os fenômenos relacionados à liberação de antígenos em sistema previamente sinalizado com relação à NC^{5,6,18}. Também não é conhecido o perfil de evolução dos elementos celulares da resposta inflamatória naquelas condições, nem o poder discriminativo de cada elemento e nem o tempo necessário para que o sistema passe da fase de sinalização à fase de simples seqüela imunológica.

Dentro da amplitude do tema, o objetivo precípuo deste estudo é avaliar aspectos evolutivos do componente celular da reação inflamatória do LCR na NC, enquanto de interesse à Neurologia.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram estudadas 357 amostras de LCR de 40 pacientes com diagnóstico de neurocisticercose, em acompanhamento no Ambulatório de Moléstias Infecciosas do Sistema Nervoso do DN, FMUSP. Todos os pacientes foram estudados prospectivamente e de acordo com protocolo previamente estabelecido. Dos 40 pacientes, 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. Para o diagnóstico e controle de evolução desses pacientes foram utilizados três critérios, considerados em conjunto: o clínico, o do exame do LCR e o do exame tomográfico do crânio (TC). As formas clínicas foram classificadas segundo Canelas (2). Como manifestação clínica isolada 15 pacientes apre-

Departamento de Neurologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (DN, FMUSP); * Médico Assistente. Resumo da Tese de Doutorado realizada no Centro de Investigações em Neurologia do DN, FMUSP. Pesquisa parcialmente financiada por FINEP, Financiadora de Estudos e Projetos.

sentavam epilepsia, 12 hipertensão intracraniana e 2 outras formas clínicas (hemiparesia em um caso; monoparesia, em outro); 10 pacientes apresentavam associação de epilepsia e hipertensão intracraniana; um paciente apresentava hipertensão intracraniana associada a hemiparesia. Em todos os pacientes com epilepsia ocorriam inicialmente manifestações de tipo focal. A síndrome de hipertensão intracraniana apresentava caráter severo e progressivo em 10 pacientes, dois dos quais apresentavam dependência terapêutica a co-ticosteróides. Na avaliação da TC foram considerados dois critérios distintos: presença e tipo de imagens sugestivas de lesões; presença ou não de dilatação ventricular associada. A utilização destes critérios possibilitou considerar 4 grupos principais, cada um com dois subgrupos, conforme houvesse ou não dilatação ventricular. No grupo 1 foram classificados os exames nos quais não foi possível detectar alterações no parênquima cerebral. No grupo 2, presença de vesículas com características morfológicas sugestivas de integridade estrutural. No grupo 4 puderam ser reconhecidas apenas calcificações nodulares, sem realce significativo após injeção de contraste radiológico. No grupo 3 foi classificado o conjunto de alterações tomográficas sugestivas de degeneração das vesículas em suas diversas fases, com as seguintes características, enumeradas na seqüência cronológica de detecção ao exame: vesículas com perda de nitidez; edema perivesicular; vesículas com realce anular ou nodular; regiões de edema localizado, sem visualização de alterações sugestivas da presença de estruturas parasitárias; regiões de hiperatenuação, com realce após contraste. O exame tomográfico inicial foi realizado em 36 pacientes. Não havia lesões parenquimatosas em 9 pacientes (grupo 1), sendo o exame tomográfico referido como normal em 4 pacientes (grupo 1 sem dilatação ventricular). Foram detectadas vesículas integras (grupo 2) em 17 pacientes; imagens sugestivas de cistos em diversos estágios de degeneração (grupo 3) em 9 pacientes; calcificações nodulares (grupo 4) em 18 pacientes. Em 19 pacientes foram observadas alterações de um mesmo tipo; mais de um tipo de alterações foi observado em 13 pacientes, sendo a associação mais freqüente a presença de vesículas e calcificações (grupos 2 e 4, com dilatação ventricular). Em 21 pacientes foram detectados sinais de dilatação do sistema ventricular, sendo possível em 7 pacientes caracterizar deformações ou dilatações localizadas. Considerando isoladamente os achados tomográficos, havia indícios de presença de vesículas em degeneração (grupo 3) em 9 pacientes; porém, em apenas dois não havia associação com outros tipos de alterações detectadas pelo exame tomográfico. Calcificações nodulares como tipo único de alteração foram encontradas em 7 pacientes, três dos quais com dilatação ventricular associada. A síndrome do LCR na NC foi detectada em 36 pacientes por ocasião do exame inicial. Dos 4 pacientes em que os dados do LCR foram negativos para neurocisticercose, um já havia apresentado a síndrome durante episódio anterior de hipertensão intracraniana; os outros três vieram a apresentar a síndrome completa durante a evolução. Em dois destes 4 pacientes, os achados tomográficos revelaram alterações discretas: apenas dilatação ventricular, sem evidência de alterações parenquimatosas. O tempo decorrido entre o diagnóstico da doença e o início do estudo variou de dois dias a 26 anos. Foi considerada como início do estudo para cada paciente a ocasião em que foi submetido a tratamento específico. Após avaliação inicial de acordo com os três critérios preconizados, os pacientes foram submetidos a tratamento medicamentoso específico, em regime de internação hospitalar. Foi utilizado, com essa finalidade, o derivado pirazino-isoquinoleínico denominado praziquantel, na dose de 50 mg/kg/dia durante 21 dias consecutivos. Associadamente, a todos os pacientes foi administrada dexametasona (12 mg/dia). Os pacientes foram avaliados, do ponto de vista clínico, após o tratamento, semanalmente durante o primeiro mês; mensalmente até 6 meses; trimestralmente até completarem período de observação de dois anos. Foram feitos exames tomográficos durante a evolução, no 3º, 6º, 9º, 12º, 18º e 24º meses após o tratamento. Foi programada coleta de 13 amostras de LCR durante o período de estudo, previamente fixado em dois anos. A primeira amostra (amostra 1) precedeu imediatamente o tratamento; as amostras 2, 3 e 4 foram colhidas respectivamente no 2º, 7º e 21º dias do tratamento. As amostras seguintes, de 5 a 13, foram colhidas em regime ambulatorial, respectivamente, 1, 2, 3, 6, 9, 12, 15, 18 e 24 meses após o término do tratamento. Para cada amostra de LCR foram considerados: local de colheita; pressão; aspecto e cor; número de células por mm³ (número de células); perfil citomorfológico, em valores percentuais; quantificação percentual de subpopulações linfocitárias B, T, T-ativa e T-ávidas; concentração de proteínas totais, cloretos e glicose, em mg/dl; perfil eletroforético das proteínas, em valores percentuais; reações imunológicas. Estas incluíram: reação de floculação para sífilis; reações de fixação do complemento para sífilis e para cisticercose; reação de imunofluorescência para cisticercose; reação imunoenzimática (ELISA) para cisticercose.

Os exames das amostras de LCR foram efetuadas segundo as técnicas adotadas no Centro de Investigações em Neurologia da FMUSP (22,25,26,28). Particularmente, para o estudo de subpopulações linfocitárias B, T, T-ativa, T-sensibilizada e T-ávidas do LCR, a metodologia utilizada obedeceu a padronização técnica previamente descrita (14).

Os estudos estatísticos sobre frequência de eventos foram realizados utilizando o teste do Qui-quadrado ou o teste exato de Fisher, na dependência do tamanho da amostra e das frequências relativas esperadas para cada uma das variáveis. Nos testes de hipóteses entre elementos da resposta inflamatória celular das diversas amostras relativamente à amostra inicial foi utilizado o teste U de Mann-Whitney. Testes de regressão simples e múltipla, bem como os testes de correlação, correlação parcial e concordância de Kendall foram utilizados considerando variáveis dentro da mesma amostra nas 12 primeiras amostras. Para conceituação dos valores de prova em todos os testes foi considerado $\alpha = 0,10$.

RESULTADOS

Na tabela 1 são apresentadas as estimativas do número de células, neutrófilos, eosinófilos, linfócitos T-ativos e linfócitos T-sensibilizados; os valores considerados caso a caso que diferem significativamente daqueles registrados para a amostra inicial são assinalados. Na tabela 2 são estudadas as mesmas variáveis, considerando as frequências de ocorrência de alterações nas diversas amostras em relação à amostra inicial. Na tabela 3 são apresentadas as frequências de ocorrência de cada variável em função dos dados clínicos; na tabela 4, em relação à ocorrência de complicações; na tabela 5 em relação aos tipos de alterações à TC. Foi estudada, utilizando o teste do Qui-quadrado, a frequência da presença de polimorfonucleares neutrófilos no perfil citomorfológico em pacientes com sistema de derivação do trânsito do LCR comparativamente a pacientes sem esse sistema; o valor obtido para o teste foi 7,08, com probabilidade associada de 0,0008, mostrando existir diferença significativa entre os dois grupos com relação à presença de neutrófilos. Testes de regressão simples e múltipla foram utilizados entre as variáveis, considerando todos os casos em cada uma das 12 primeiras amostras; não foram verificados fatores de regressão estatisticamente significativos entre número de células, elementos do perfil citomorfológico e subpopulações linfocitárias; não foram considerados nem tabulados os valores de regressão entre linfócitos T-ativos e T-sensibilizados por estarem intrinsecamente relacionados. Testes de Kendall, estudando coeficientes de correlação, correlação parcial e concordância foram também utilizados nas 12 primeiras amostras; não foram verificados coeficientes estatisticamente significativos nas amostras estudadas, excluindo-se a relação entre linfócitos T-ativos e T-sensibilizados.

COMENTARIOS

Subpopulações linfocitárias — Foram determinadas utilizando como marcadores os receptores de membrana para zimosan e para hemácias de carneiro, respectivamente. É procedimento relativamente simples e de baixo custo operacional. O mapeamento de receptores específicos através de anticorpos monoclonais é procedimento que se torna a cada dia mais difundido. As restrições à especificidade do mapeamento de receptores de membrana dos linfócitos por anticorpos monoclonais são determinadas pelas condições particulares de relacionamento dos receptores de membrana para linfócitos T-auxiliares, T-supressores e T-citotóxicos aos antígenos HLA da superfície celular. Tais restrições resultam em críticas, formuladas sobretudo quanto ao valor de sua utilização na pesquisa clínica. Críticas de caráter geral referem-se sobretudo à correlação entre o tipo de receptor específico presente na membrana e a diferenciação funcional celular^{11,16}. Além disso, admitindo-se a existência de perfil de evolução da resposta inflamatória no tempo, é aceitável a hipótese de que as alterações encontradas por alguns pesquisadores existam realmente, mas em caráter transitório. Alterações permanentes em receptores de membrana podem ser detectadas em processos patológicos nos quais o agente etiológico acomete especificamente determinada subpopulação linfocitária, como é o caso dos linfócitos T-auxiliares na síndrome de imunodeficiência adquirida⁷. Resultados divergentes e por vezes contrários registrados por grupos de pesquisadores utilizando anticorpos monoclonais em pacientes com outras doenças neurológicas, particularmente a esclerose múltipla^{1,4,10,33}, podem resgatar a credibi-

Am	Est	Células	N	EOS	T-A	T-S
1	mdn	15,0	0,5	2,0	29,7	44,4
	int	0,3-160	0-13	0-26	5,1-59,8	16,0-87,0
2	mdn	21,0	3,0 *	2,0	29,0	41,7
	int	0,3-950	0-90	0-22	3,8-59,8	4,5-67,1
3	mdn	12,0	0	0 *	31,0	44,9
	int	0,3-147	0-70	0,38	13,0-55,4	17,5-63,6
4	mdn	9,0 *	0	0 *	31,9	43,3
	int	0,3-210	0-58	0-10	10,7-59,1	18,3-65,3
5	mdn	12,0	0	1,0	32,0	41,4
	int	0,3-140	0-41	0-19	8,9-69,0	12,4-68,1
6	mdn	10,5	0	2,0	38,0	33,9
	int	1,0-160	0-82	0-48	9,8-58,9	16,1-65,0
7	mdn	12,5	0	2,0	29,2	46,2
	int	0,3-267	0-7	0-16	5,9-59,0	18,2-67,5
8	mdn	7,0	0 *	3,0	28,6	46,3
	int	0,3-180	0-68	0-14	4,2-56,8	15,8-68,8
9	mdn	11,0	0	3,0	31,6	40,8
	int	0,3-320	0-88	0-13	19,8-56,1	18,9-56,5
10	mdn	12,5	0 *	0	44,4	30,9
	int	0,3-210	0-68	0-69	12,3-58,7	11,3-65,7
11	mdn	15,0	0	2,0	52,0 *	23,2 *
	int	0,3-106	0-13	0-8	11,9-54,3	19,2-60,1
12	mdn	6,4	0 "	2,0	50,7 "	25,8 *
	int	0,3-133	0-4	0-48	31,4-53,4	21,0-44,6

Tabela 1 — Estimativas do número de células, neutrófilos, eosinófilos, linfócitos T-ativos e linfócitos T-sensibilizados. Legenda: Am, número da amostra; Est, estimativa (mdn, mediana; int, valor mínimo e máximo encontrados); Células, número de células por mm³; N, neutrófilos (%); EOS, eosinófilos (%); T-A, linfócitos T-ativos (%); T-S, linfócitos T-sensibilizados (%); *, valores que diferem significativamente daqueles registrados para a amostra 1.

Am	CELS/aum	N > 0	EOS > 0	T-A/dim	T-S/aum
1	28	19	26	24	24
2	31	23	24	24	23
3	25	16	15 *	27	25
4	24	17	11 *	25	24
5	24	14	17	21	21
6	17	7 *	14	17	16
7	18	10	16	17	17
8	20	6 *	14	22	20
9	16	6 *	13	14	13
10	15	5 *	12	10 *	10 *
11	13	4 *	10	4 *	4 *
12	6	2 *	7	4 *	3 *

Tabela 2 — Frequência de eventos. Legenda: Am, número da amostra; CELS, número de células por mm³; N, neutrófilos (%); EOS, eosinófilos (%); T-A, linfócitos T-ativos (%); T-S, linfócitos T-sensibilizados (%); aum, valores acima do limite da normalidade; dim, valores abaixo do limite inferior da normalidade; *, dados que diferem significativamente daqueles referidos para a amostra 1.

lidade da metodologia que utiliza receptores para hemácias de carneiro como marcadores de subpopulações linfocitárias. Tanto os resultados obtidos através do estudo de receptores de membrana utilizando hemácias de carneiro quanto aqueles relativos ao estudo de receptores específicos através do uso de anticorpos monoclonais podem sofrer influência de fatores externos (fármacos) e internos (estado prévio ou concomitante de atividade do sistema imunológico; fatores endócrinos). Excluídos os fatores de interferência, ambos podem eviden-

Var	EPI	SHIC	SHIC *	EPI + SHIC	EPI + SHIC *
CL aum	85/139	38/54	35/41	40/60	33/36
N > O	46/139	16/54	22/41	15/60	24/36
EOS > O	84/139	17/54	23/41	27/60	22/36
TA dim	98/137	34/49	20/38	29/57	20/32
TS aum	95/137	34/49	20/38	28/57	18/32
PT aum	75/125	21/47	14/28	37/47	7/8
G aum	97/137	24/54	33/39	38/59	34/34
RFC R	110/139	36/54	40/41	48/60	26/36
EL R	103/130	35/53	38/40	45/59	23/36
RIF R	118/139	37/54	41/41	50/60	28/36

Tabela 3 — Frequência de alterações na reação inflamatória celular em relação às formas clínicas. Legenda: Var, variáveis estudadas; CL, número de células por mm³; N, neutrófilos; EOS, eosinófilos; TA, linfócitos T-ativos; TS, linfócitos T-sensibilizados; PT, proteínas totais; G, globulinas gama; RFC, reação de fixação do complemento para cisticercose; EL, reação imunoenzimática para cisticercose; RIF, reação de imunofluorescência para cisticercose; dim, com valores abaixo do limite inferior da normalidade; aum, com valores acima do limite superior da normalidade; R, reagente; EPI, epilepsia; SHIC, síndrome de hipertensão intracraniana; SHIC*, síndrome de hipertensão intracraniana progressiva e severa; EPI+SHIC, epilepsia associada a hipertensão intracraniana; EPI+SHIC*, epilepsia associada a hipertensão intracraniana progressiva e severa.

Var	Com complicações	Sem complicações
CL aum	46/61	198/296
N > O	26/61	107/296
EOS > O	38/61	145/296
TA dim	50/59	161/279
TS aum	48/59	154/279
PT aum	41/50	114/216
G aum	51/60	195/290
RFC R	56/61	222/296
EL R	54/59	208/274
RIF R	57/61	238/296

Tabela 4 — Frequência de alterações na reação inflamatória celular em relação às complicações clínicas. Legenda: vide tabela 1.

ciar alterações não casuais em determinadas fases da evolução da doença. A dificuldade em correlacionar os dois tipos de determinação de subpopulações linfocitárias sugere fortemente a hipótese segundo a qual cada um dos métodos se refere a tipos de informação diferentes. Linfócitos T-ativos e T-sensibilizados traduzem possivelmente o contingente de células cujos receptores foram recrutados para a resposta, seja diretamente por determinantes antigênicos específicos, seja indiretamente pelos mediadores de resposta. Características do método não permitem a identificação da subpopulação celular envolvida^{8,11}. Por outro lado, o mapeamento de receptores de superfície por anticorpos monoclonais permite reconhecer linfócitos T, T-auxiliadores e T-supressores e sua participação relativa no conjunto de células T. Características do método não permitem determinar o estado de atividade ou não desses receptores¹⁶. Não há referência na literatura a estudos de subpopulações linfocitárias no LCR em pacientes com neurocisticercose.

Neste estudo as células B apresentavam, no exame inicial, mediana de 8,0 e intervalo de variação entre 5,0 e 9,8; estes valores podem ser considerados dentro dos limites normais; não foram constatadas alterações neste contingente celular no decorrer do estudo. No exame inicial, os valores percentuais para células T apresentavam as seguintes estimativas: mediana 76,0 e intervalo

Var	T O M O G R A F I A								
	I	I D	II	II D	III	IV	IV D	MULT	MULT D
CL aum	27/34	45/51	14/15	12/26	19/23	10/29	23/31	10/32	70/92
N > O	11/34	22/51	4/15	10/26	11/23	9/29	8/31	17/32	32/92
EOS > O	19/34	26/51	10/15	9/26	13/23	4/29	22/31	14/32	62/92
TA dim	23/31	28/47	11/14	17/25	15/22	14/27	19/30	15/31	55/88
TS aum	23/31	27/47	11/14	16/25	13/22	14/27	18/30	15/31	54/88
PT aum	19/34	19/19	2/15	16/26	23/23	1/15	12/20	20/32	37/63
G aum	24/34	49/50	11/15	18/25	17/23	4/29	17/30	18/32	75/89
RFC R	27/34	42/51	15/15	19/26	23/23	11/29	28/31	16/32	81/92
EL R	28/34	39/51	15/15	19/26	22/22	7/25	27/31	14/32	80/85
RIF R	30/34	43/51	15/15	22/26	23/23	13/29	26/31	21/32	84/92

Tabela 5 — Frequência de alterações na reação inflamatória celular em relação aos achados tomográficos iniciais. Legenda: Var, variáveis estudadas; CL, número de células por mm³; N, neutrófilos; EOS, eosinófilos; TA, linfócitos T-ativos; TS, linfócitos T-sensibilizados; PT, proteínas totais; G, globulinas gama; RFC, reação de fixação do complemento para cisticercose; EL, reação imunoenzimática para cisticercose; RIF, reação de imunofluorescência para cisticercose; dim, com valores abaixo do limite inferior da normalidade; aum, com valores acima do limite superior da normalidade; R, reagente; TOMOGRAFIA, tipo de alteração ao exame tomográfico; I, II, III, IV, grupos de classificação dos achados tomográficos; D, diluição ventricular; MULT, alterações de dois ou mais tipos no mesmo exame tomográfico.

de variação de 70,1 a 79,9; estas estimativas estão dentro dos limites da normalidade; não houve variação significativa destes valores nas 13 amostras.

Por ocasião do primeiro exame, a subpopulação T-ativa apresentava mediana de 29,7 com intervalo de variação de 8,1 a 59,8; havia diminuição significativa do número de linfócitos T-ativos em 63,2% dos pacientes; durante o período de estudo, os valores das medianas da subpopulação T-ativa aumentaram até atingirem os níveis normais na amostra 11, correspondendo aproximadamente ao período de 15 meses de evolução; considerando os valores caso a caso em cada uma das amostras, em relação ao exame inicial, houve aumento significativo dos valores de linfócitos T-ativos também a partir da amostra 11; o número de pacientes com subpopulação T-ativa dentro dos limites normais aumentou significativamente a partir da amostra de número 10, correspondendo ao período aproximado de 12 meses após o tratamento. A subpopulação T-sensibilizada apresentou comportamento que traduziu a ocorrência de fenômeno semelhante: no primeiro exame, a mediana era 44,4 com intervalo de variação entre 16,0 e 67,0; havia aumento significativo do número de linfócitos T-sensibilizados em 63,2% dos pacientes; o comportamento evolutivo foi inverso àquele verificado para linfócitos T-ativos, tendo ocorrido diminuição significativa dos seus valores percentuais com relação ao exame inicial a partir da amostra 11; o número de pacientes com subpopulação T-sensibilizada dentro dos limites normais aumentou significativamente a partir da amostra 10. O contingente T-ávido na subpopulação T apresentava, na primeira amostra, mediana de 20,7 e intervalo de variação entre 8,0 e 23,9; a mediana, para o contingente T-ávido na subpopulação T-ativa, era 7,8, com intervalo de variação entre 1,0 e 12,8; este contingente celular apresentou variações amplas durante a evolução, porém invariavelmente em função dos valores registrados para linfócitos T e para linfócitos T-ativos; não foi possível atribuir aos linfócitos T-ávidos valor discriminativo em relação à atividade da doença. Não há explicação comprovada para o comportamento das subpopulações T-ativa e T-sensibilizada verificado neste estudo. No entanto, aceitando-se a conceituação de células T-sensibilizadas, é lícito supor ter havido manutenção de estímulo inflamatório, possivelmente devido a persistência de antígenos parasitários no SNC, durante o período de 12 a 15 meses após tratamento medicamentoso. Esta suposição pode ser corroborada indiretamente pelo estudo evolutivo de aspectos da TC. A mediana do tempo de aparecimento de sinais tomográficos de degeneração de cisticercos

é de aproximadamente 7 meses; no entanto, número considerável de vesículas morfológicamente preservadas pode ser visualizado, ao exame tomográfico de controle, um ano após o tratamento.

Aspectos diagnósticos — É difícil em NC determinar o tempo de infestação real, bem como o grau de sinalização imunológica prévia de cada paciente. No entanto, é possível, desde que haja medicação eficaz, induzir a liberação de antígenos parasitários e mapear o comportamento de algumas variáveis com relação à amostra inicial, não importando o grau de ativação basal do sistema. Não há interesse, no presente estudo, em detectar fenômenos de exacerbação da síndrome do LCR, já previamente estudados e comprovados 27,30,31. O objetivo é estudar o grau de involução das alterações em exames periódicos e o tempo necessário para a normalização das variáveis após o tratamento. Por esse motivo foram estudados os resultados de cada amostra em relação à primeira, tanto do ponto de vista quantitativo como do ponto de vista qualitativo. Tendo sido constatada a existência de parasitas à época do tratamento, mediante critérios previamente aceitos para tanto, e admitindo-se a eficácia da droga 20,21,29,30,31, torna-se possível estudar o tipo, o grau e o tempo de evolução da resposta inflamatória induzida em pacientes já sinalizados cronicamente. Há ainda a considerar o porte macroscópico do parasita, as características da reação inflamatória de tipo repetitivo que desperta e os complexos mecanismos de interação com o hospedeiro. Estas características podem representar fatores consideráveis na indução e na manutenção de fenômenos inflamatórios locais durante períodos tão longos quando aqueles sugeridos pelo comportamento das subpopulações linfocitárias neste estudo.

O diagnóstico, nos 40 pacientes, foi baseado em dois critérios principais além do exame de LCR: o critério clínico e o critério tomográfico. Os pacientes que apresentavam epilepsia como manifestação clínica isolada representam 37,5% do total; aqueles com hipertensão intracraniana sem sinais de localização ao exame neurológico, 30%; e com hipertensão intracraniana e epilepsia 25%. Nestes três grupos, não foi possível encontrar diferenças significativas capazes de caracterizar tipos preferenciais de alterações tomográficas para cada uma das formas clínicas. Mesmo considerando-se a ocorrência de dilatação ventricular em relação à hipertensão intracraniana, em forma pura ou associada, não houve diferença com o grupo que apresentava epilepsia como manifestação isolada. Confirmando estes dados, deformidades ou dilatações localizadas do sistema ventricular não são relacionáveis à ocorrência de síndrome de hipertensão intracraniana. O tempo de evolução da doença desde o diagnóstico variou de 2 dias a 26 anos. Não há diferença significativa nestes valores quando se comparam as formas clínicas. No entanto, os pacientes com dilatação ventricular ao exame tomográfico apresentam tempo de evolução significativamente mais elevado do que aqueles que não têm essa alteração tomográfica. Este fato reforça o critério de classificação adotado neste estudo, que considera a dilatação ventricular como alteração residual. Os pacientes do grupo I (sem lesões parenquimatosas) apresentam evolução significativamente mais longa do que a observada nos outros grupos, mesmo quando há calcificações nodulares simples como alteração isolada (grupo 4). Este fato pode sugerir que a presença de cisticercos no sistema continente do LCR neste grupo de pacientes pode determinar sintomatologia clínica durante tempo mais longo do que em outras formas tomográficas.

Caracterização do exame de LCR — Os dados do exame de LCR são considerados sob três aspectos principais: o primeiro procura estudar o poder discriminativo de cada um dos componentes da resposta inflamatória celular durante a evolução; o segundo procura relacionar os resultados às formas clínicas e à ocorrência de complicações durante o estudo; o terceiro estuda a possível associação entre a resposta inflamatória celular e tipos de alterações detectados através da tomografia computadorizada do crânio. Os resultados referentes à amostra de número 13 não foram considerados no estudo estatístico devido ao pequeno volume de dados disponíveis.

Aspectos evolutivos dos componentes da resposta inflamatória são elucidativos. Células basófilas foram encontradas em 20 amostras (5,6% do total). Suas características de distribuição e os baixos valores percentuais registrados não permitiram estudo estatístico adequado. Plasmócitos foram encontrados em

72,8% das amostras; sua ocorrência em processos crônicos como a NC pode ser relacionada à imunoprodução: 80,4% das amostras que apresentaram plasmócitos no perfil citomorfológico apresentaram também aumento dos valores de globulinas gama no LCR. Considerando a associação entre plasmócitos e positividade das reações imunológicas para cisticercose, os valores percentuais de concordância atingem 87,3% das amostras. Pela sua frequência elevada e pelas variações muito pequenas observadas durante todo o estudo não foram considerados elementos discriminativos na evolução da atividade inflamatória de tipo celular. Fato semelhante ocorreu com macrófagos, encontrados em 98,9% das amostras. Considerando-se os valores observados para cada amostra, número de células e eosinófilos apresentaram diminuição significativa apenas durante o período de tratamento medicamentoso; tal fato pode ser relacionado ao uso de corticosteróides; depois do tratamento, estas variáveis voltaram a apresentar níveis semelhantes aos encontrados no exame inicial, não sofrendo alterações significativas durante o restante do período do estudo. Valores percentuais de neutrófilos diminuíram significativamente durante a evolução; este fato tornou-se mais nítido a partir do 6º mês após o tratamento. Os polimorfonucleares neutrófilos apresentam amplos limites de variação, susceptibilidade à ação de corticosteróides durante o tratamento e ocorrem em níveis significativamente mais elevados em pacientes com sistema de derivação do trânsito de LCR; por esses motivos podem ser considerados indicadores de atividade da doença mais de tipo qualitativo do que quantitativo. Subpopulações linfocitárias T-ativa e T-sensibilizada apresentaram alterações qualitativas a partir da amostra 10 e quantitativas a partir da amostra 11, correspondendo respectivamente aos períodos de 12 e 15 meses após o tratamento; a ausência de alterações significativas durante o tratamento sugere que seu poder discriminativo não seja influenciado em intensidade detectável pelo uso de corticosteróides. Estudos de regressão e testes de concordância de Kendall não mostraram correlação entre o comportamento das subpopulações linfocitárias e o número de células, de neutrófilos e de eosinófilos. Este comportamento realça a independência e o tipo distinto de informação fornecido pelas variáveis estudadas.

Resposta inflamatória celular e aspectos clínicos apresentam destaque. Considerando-se o conjunto das amostras, todos os elementos da resposta inflamatória celular no LCR apresentaram variações significativas em função das três formas clínicas principais da doença: epilepsia, síndrome de hipertensão intracraniana ou associação de ambas. Características de intensidade dessa resposta inflamatória permitem ainda diferenciar o comportamento de um subgrupo de pacientes: aqueles que apresentavam síndrome de hipertensão intracraniana de caráter severo e progressivo exibem resposta inflamatória significativamente mais intensa. Eosinófilos e subpopulações linfocitárias T-ativa e T-sensibilizada estavam presentes em proporções significativamente maiores em pacientes que apresentaram complicações clínicas durante a evolução; este fato mostra o aspecto complementar de sinalização local destas duas variáveis em condições de incremento de atividade da resposta inflamatória.

Resposta inflamatória celular e aspectos tomográficos mostram-se de interesse. Número de células e valores percentuais de eosinófilos foram as variáveis que apresentaram alterações relacionáveis a aspectos tomográficos; os outros elementos estudados não variaram em função de alterações detectadas pela TC. Estas alterações do contingente inflamatório celular podem ser consideradas em relação à ocorrência ou não de dilatação do sistema ventricular: não existe diferença de comportamento da reação inflamatória relativamente à dilatação ventricular entre pacientes do grupo 1 (sem lesões parenquimatosas); nos outros grupos existem diferenças significativas. Estas diferenças apresentam aspectos qualitativos distintos: no grupo 2, os pacientes com dilatação ventricular apresentam reação inflamatória de menor intensidade; no grupo 4 ocorre o inverso, sendo a reação inflamatória mais evidente nos pacientes que apresentam dilatação ventricular. Pacientes com mais de um tipo de alteração tomográfica apresentam comportamento semelhante ao exibido por aqueles do grupo 4. Não há, nesta casuística, pacientes com alterações tomográficas do tipo 3 com dilatação ventricular. Estes dados sugerem a possibilidade de existir substrato fisiopatológico diverso no fenômeno da dilatação do sistema ventricular nos grupos tomográficos 2 e 4. Estudando-se a resposta inflamatória do LCR nos

diversos grupos tomográficos, não puderam ser constatadas diferenças ao se compararem entre si os grupos 1, 2, 4 e o grupo com alterações múltiplas que apresentam dilatação ventricular. Quanto àqueles que não apresentam dilatação do sistema ventricular, não há diferença no conjunto formado pelos grupos 1, 2 e 3, nem no conjunto formado pelo grupo 4 e por aquele com mais de uma alteração tomográfica; no entanto os dois conjuntos diferem significativamente entre si. É interessante notar que o grupo que apresenta mais de uma alteração tomográfica, frequentemente associando vesículas (grupos 2 e 3) e calcificações nodulares simples, apresenta comportamento menos expressivo dos elementos da resposta inflamatória do que os grupos 2 e 3 isoladamente.

Posicionamento frente aos dados da literatura — Considerando o conjunto das amostras, os valores referidos para aumento do número de células no LCR (68,3%) são idênticos àqueles observados por Spina-França (64,5%) em pacientes com neurocisticercose comprovada mediante exame anátomo-patológico²⁴. Também as frequências observadas com relação à presença de neutrófilos (40,9%) e eosinófilos (65,2%) no perfil citomorfológico do LCR quando há aumento do número de células não diferem significativamente daquelas referidas por Spina-França quando utilizada como critério diagnóstico a positividade da reação de fixação do complemento: 38,3% e 60,6%, respectivamente²⁵. Não constam da literatura registros de subpopulações linfocitárias no LCR em pacientes com neurocisticercose, quer em amostras isoladas, quer em estudos de tipo sequencial.

RESUMO

Foram estudadas 357 amostras de LCR de 40 pacientes com neurocisticercose, submetidos a tratamento medicamentoso com praziquantel associado a dexametasona. No sentido de avaliar aspectos evolutivos do componente celular da resposta inflamatória, foram programadas, para cada paciente, avaliações do exame de LCR em 13 oportunidades: por ocasião do diagnóstico; durante o tratamento; e posteriormente, a intervalos prefixados até completar dois anos de evolução. Foi utilizada metodologia adequada ao estudo citológico e citomorfológico, bem como à quantificação de linfócitos B e T. Para determinação de subpopulações T-ativa, T-sensibilizada e T-ávidas foram utilizados, como marcadores de superfície, receptores para hemácias de carneiro. O grupo controle é constituído de 50 pacientes com cefaléia crônica e que não apresentavam alterações ao exame físico e ao exame neurológico. Em todos, o exame de LCR estava dentro dos limites normais. Linfócitos B e T não apresentavam alterações no exame inicial de LCR; não houve modificações no seu comportamento durante toda a evolução. Os elementos da resposta inflamatória celular capazes de fornecer informações significativas acerca do perfil evolutivo em estudo foram: o número de células, a presença e o número de polimorfonucleares neutrófilos e de células eosinófilas e a quantificação de subpopulações T-ativa e T-sensibilizada. A presença de polimorfonucleares neutrófilos embora influenciada pela ação dos corticosteróides e pela presença de sistema de derivação do trânsito do LCR, pode constituir-se em elemento qualitativo sugestivo de atividade inflamatória. Os valores percentuais para linfócitos T-ativos, diminuídos na primeira amostra, e T-sensibilizados, aumentados na primeira amostra, podem ser indicadores quantitativos e qualitativos adequados a reconhecer a vigência de atividade inflamatória local no sistema LCR; estas subpopulações linfocitárias, com alterações significativas em 63,2% dos pacientes no exame inicial, não são influenciadas significativamente pelo uso de corticosteróides. Os valores de eosinófilos e de linfócitos T-sensibilizados estão significativamente aumentados em pacientes que apresentaram complicações clínicas durante o período de acompanhamento após o tratamento; subpopulação de linfócitos T-ativos estava significativamente diminuída nestes casos. O número de células e a presença de eosinófilos são os elementos da resposta inflamatória celular relacionáveis a tipos de alterações detectadas pela tomografia computadorizada do crânio. Os elementos da resposta inflamatória celular estudados não apresentam correlação significativa entre si, podendo traduzir cada um deles aspectos particulares da reação inflamatória celular no SNC em pacientes com neurocisticercose.

SUMMARY

Cerebrospinal fluid and neurocysticercosis: evolutionary features of cellular inflammatory response.

In order to evaluate the cellular component of the inflammatory chronic response, 357 cerebrospinal fluid (CSF) samples from 40 patients with neurocysticercosis (NC) were studied. All patients were treated with usual doses of praziquantel (50mg/kg/day during 21 days) associated with dexamethasone (12mg/day). NC diagnosis has been performed considering three basic criteria: the clinical evaluation, the CSF examination, the computed tomography findings. A total of 13 samples from each case for a follow-up period of two years was scheduled. Total cell count, cytomorphologic profile, B and T cells, and T-active, T-sensitized and T-avid subpopulations were considered. T-cell receptor was studied by rosette-forming capacity with sheep red blood cells; normal values were previously characterized in a normal control group. Normal values were demonstrated for B and T-cell levels in the first CSF sample for all cases; no significant alterations occurred during two years evolution. Neutrophil cells, although influenced by previous CSF shunts, could show qualitative indication of improvement six months after treatment. T-active (median: 29,7; range: 8,1 to 59,8) and T-sensitized (median: 44,4; range: 16,0 to 67,0) lymphocyte subpopulations could show effective qualitative and quantitative indications of inflammatory improvement 12 to 15 months after treatment. Regression study as well as Kendall concordance tests were not significative for all components in all samples. This can demonstrate a particular significance and information content for each cellular component of inflammatory response in neurocysticercosis.

REFERÊNCIAS

1. ANTEL, J.P.; PEEPLES, D.M.; REDER, A.T. & ARNASON, B.G.W. — Analysis of T regulator cell surface markers and functional properties in multiple sclerosis. *J. Neuroimmunol.* 6:93, 1984.
2. CANELAS, H.M. — Neurocisticercose: incidência, diagnóstico e formas clínicas. *Arq. Neuro-Psiquiat.* (São Paulo) 20:1, 1962.
3. DURACK, D.T.; SUMI, S.M. & KLEBANOFF, S.J. — Neurotoxicity of human eosinophils. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 76:1443, 1979.
4. EEG-OLOFFSSON, O.; PRCHAL, J.F. & ANDERMANN, F. — Abnormalities of T-lymphocyte subsets in epileptic patients. *Acta. neurol. scand.* 72:140, 1985.
5. ESCOBAR, E. — The pathology of neurocysticercosis. In E. Palacios, J. Rodrigues-Carbaljal & J.M. Taveras, (eds.): *Cysticercosis of the central nervous system.* Charles C. Thomas, Springfield, 1983, pg. 27.
6. FLISSER, A.; RIVERA, L.; TRUEBA, J.; ESPINOZA, B.; YAKOLEFF-GREENHOUSE, V.; SIERRA, A. & LARRALDE, C. — Immunology of human neurocysticercosis. In A. Flisser, K. Willms, J.P. Lacleste, C. Larralde, C. Ridaura & F. Beltran (eds.): *Cysticercosis: Present State of Knowledge and Perspectives.* Academic Press, New York, 1982, pg. 549.
7. GALLO, R.C.; SARIN, P.S.; GELMANN, E.P.; GUROFF, M.R.; RICHARDSON, E.; KALYANARAMAN, V.S.; MANN, D.; SIDHU, G.D.; STAHL, R.E.; PAZNER, S.Z.; LEIBOWITZ, J. & POPIVIC, M. — Isolation of human T-cell leukemia virus in acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science* 220:862, 1983.
8. GUSEO, A. — Rapid determination of CSF lymphocyte subsets by labeled microspheres. *J. Neuroimmunol.* 13:117, 1986.
9. HAKANSSON, L. — Modulation of neutrophil function: studies on the effects of serum and neutrophil derived components and of hyaluronic acid. *Acta Univ. Upsal.* 437:1, 1982.
10. HIRSCH, R.L.; ORDONEZ, J.; PANITCH, H.S. & JOHNSON, K.P. — T8 antigen density on peripheral blood lymphocytes remains unchanged during exacerbations of multiple sclerosis. *J. Neuroimmunol.* 9:391, 1985.
11. KAM-HANSEN, S. — Distribution and function of lymphocytes from the cerebrospinal fluid and blood in patients with multiple sclerosis. *Acta neurol. scand.* 62 (suppl.): 1, 1980.
12. LANGE, O. — O líquido cefalo-rachidiano na cysticercose do systema nervoso central. *Rev. Neurol. Psiquiat.* São Paulo 2:3, 1936.

13. LANGE, O. — Síndrome líquórica da cisticercose encéfalo meníngea. *Rev. Neurol. Psiquiat.* São Paulo 6:35, 1940.
14. MACHADO, L.R. — Subpopulações linfocitárias do líquido cefalorraqueano: II. técnica. *Arq. Neuro-Psiquiat.* (São Paulo) 41:132, 1983.
15. MACHADO, L.R.; LIVRAMENTO, J.A. & SPINA-FRANÇA, A. — Eosinofillorraqia em processos inflamatórios do sistema nervoso e seus envoltórios. *Arq. Neuro-Psiquiat.* (São Paulo) 39:384, 1981.
16. OGER, J.; KASTRUKOFF, L.; GORMAN, O. & PATY, D W. — Progressive multiple sclerosis: abnormal immune functions in vitro and aberrant correlation with enumeration of lymphocyte subpopulations. *J. Neuroimmunol.* 12:37, 1986.
17. PATERSON, P.Y. — Modulation of central nervous system inflammatory responses. In P.O. Behan, F. Spreafico (eds.): *Neuroimmunology.* Raven Press, New York, 1984, pg. 285.
18. RABIELA-CERVANTES, M.T.; RIVAS-HERNANDES, A.; RODRIGUES-IBARRA, J.; CASTILLO-MEDINA, S. & CANCINO, F.M. — Anatomopathological aspects of human brain cysticercosis. In A. Flisser, K. Willms, J.P. Laclette, C. Larraide, C. Ridaura & F. Beltran (eds.): *Cysticercosis: Present State of Knowledge and Perspectives.* Academic Press, New York, 1982, pg. 179.
19. SÁ, M.J.; SILVA, C.A. & CRUZ, C. — Clinical and CSF cyto-proteic findings in 23 patients with CSF eosinophilia. *Acta neurol. scand.* 73:279, 1986.
20. SOTELO, J.; ESCOBEDO, F.; RODRIGUEZ-CARBAJAL, B. & RUBIO-DONNADIEU, F. — Therapy of parenchymal brain cysticercosis with praziquantel. *N. Engl. J. Med.* 310:1001, 1984.
21. 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.
22. SPINA-FRANÇA, A. — Valor do exame eletroforético das proteínas do líquido cefalorraqueano na cisticercose do sistema nervoso central. *Arq. Neuro-Psiquiat.* (São Paulo) 18:301, 1960.
23. SPINA-FRANÇA, A. — Síndrome líquórica da neurocisticercose. *Arq. Neuro-Psiquiat.* (São Paulo) 19:307, 1961.
24. 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.
25. SPINA-FRANÇA, A. — Líquido cefalorraqueano. In A. Tolosa & H. M. Canelas (eds.): *Propedêutica Neurológica.* Ed 2, Prociex, São Paulo, 1971, pg. 443.
26. SPINA-FRANÇA, A.; LIVRAMENTO, J.A.; BACHESCHI, L.A. & GARCIA-LOPES, P. — Cerebrospinal fluid immunoglobulins in cysticercosis of the central nervous system. *Arq. Neuro-Psiquiat.* (São Paulo) 34:40, 1976.
27. SPINA-FRANÇA, A.; LIVRAMENTO, J.A. & MACHADO, L.R. — Cerebrospinal fluid protein fractions and neuroimmunology: an approach through the study of human neurocysticercosis treated with praziquantel. *Excerpta med. internat. Congr. Series* 548:25, 1981.
28. 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.
29. SPINA-FRANÇA, A.; MACHADO, L.R.; NÓBREGA, J.P.S.; LIVRAMENTO, J.A.; DIEKMANN, H.W.; GROLL, E. & REZENDE, G.L. — Praziquantel in the cerebrospinal fluid in neurocysticercosis. *Arq. Neuro-Psiquiat.* (São Paulo) 43:243, 1985.
30. SPINA-FRANÇA, A. & NÓBREGA, J.P.S. — Neurocisticercose e praziquantel. *Rev. paul. Med.* 95:34, 1980.
31. SPINA-FRANÇA, A.; NÓBREGA, J.P.S.; LIVRAMENTO, J.A. & MACHADO, L.R. — Administration of praziquantel in neurocysticercosis. *Tropenmed. Parasit.* 33:1, 1982.
32. TAKYANAGUI, O.M. & JARDIM, E. — Aspectos clínicos da neurocisticercose: análise de 500 casos. *Arq. Neuro-Psiquiat.* (Soã Paulo) 41:50, 1983.
33. VANDENBARK, A.A.; DE SAEDELLER, J.; HEYLIGEN, H.; DOM, R.; RAUS, J.; STRAGIER, J. & CARTON, H. — Leu-3+ lymphocytes account for increased CSF cellularity. *J. Neuroimmunol.* 8:103, 1985.