

O LÍQUIDO CEFALORRAQUEANO NA LINFOGRANULOMATOSE VENÉREA

ERASTO PRADO *
J. BAPTISTA DOS REIS **
ANTONIO BEI **

A linfogranulomatose venérea, linfopatia venérea, moléstia de Nicolas Favre ou paradenolinfite é moléstia geralmente adquirida no intercâmbio sexual e de manifestação proteiforme, pois não se limita aos gânglios ingüinais, como pensavam os autores antigos, sendo causada por um vírus filtrável, específico, que usualmente penetra no organismo através da pele ou da membrana mucosa dos órgãos genitais externos ou da região ano-retal. O ponto de penetração pode ou não ser assinalado por uma lesão transitória, de aspecto herpetiforme e essa aparência relativamente inócua contribui para a disseminação da moléstia, pois é durante essa fase que a infecção mais facilmente se transmite. Além disso, a localização freqüentemente escondida, como no cancro inicial nas mulheres, ou no caso da perversão sexual, contribui poderosamente para sua disseminação. Lesões extra-genitais, tanto retais como orais, podem ser levadas à conta de atos sexuais anormais, havendo, entretanto, casos clínicos citados na literatura médica, de infecções acidentais, quer em técnicos de laboratório, quer em cirurgiões. Há mães, com proctite e estreitamento retal, que transmitem a doença aos filhos. A linfogranulomatose venérea ocupa lugar de relevância entre as moléstias sexuais, vindo logo depois da sífilis (Ramos e Silva¹) pois, do mesmo modo que esta, tende a se generalizar pelas vias linfáticas e sangüíneas, produzindo sintomas e manifestações à distância e ulteriores à lesão inicial, o que raramente se dá com a blenorragia e nunca com o cancro mole. Moléstia muito mais disseminada do que se supõe, afeta tôdas as raças e ocorre dentro dos limites de maior atividade sexual. O problema de contrôle da moléstia linfogranulomatosa adquire grande importância por já se ter provado que há indivíduos portadores de vírus, que não apresentam os sintomas característicos da moléstia;

Trabalho apresentado ao Departamento de Neuro-Psiquiatria da Associação Paulista de Medicina em 5 maio 1949.

* Proctologista.

** Assistentes do Serviço de Neurologia da Escola Paulista de Medicina (Prof. P. Longo).

1. Ramos e Silva, J. — Linfogranulomatose de Nicolas Favre extra-genital, com a observação de um caso de localização cérvico-lingual. *Arq. Derm. e Sif. de S. Paulo*, 2: 87, 1928.

assim, De Wolf e Van Cleve,² em 101 doentes hospitalizados por várias enfermidades, obtiveram 5,7% de reações de Frei positivas. May³ define a linfogranulomatose venérea como sendo moléstia infecciosa produzida por um vírus específico que invade todo o organismo, determinando diversas alterações e que geralmente se apresenta sob as formas: inaparente, e clinicamente revelável sob os aspectos de uretrites e suas complicações urogenitais, de cancro linfogranulomatoso, de linfopatias subagudas (adenites, infiltração de vasos linfáticos) ou sob o aspecto de processos crônicos (síndromes reto-ano-genitais, estiomênio de Hughier, perimetrites esclerógenas, estreitamento retal, síndrome de Jersild, esclerose dos corpos cavernosos).

A linfogranulomatose venérea pode se apresentar como moléstia febril, aguda ou crônica, sendo seus sintomas, mínimos em alguns casos, e mais intensos e prolongados em outros. Podem ocorrer, portanto, como em outras moléstias infecciosas, sintomas tais como elevação de temperatura, cefaléias, sudoração, calefrios, abatimento, dôres ósseas e articulares, manifestações cutâneas, além de alterações da crase sanguínea, lesões oculares, etc. Para muitos autores há, também, alterações no líquido cefalorraqueano, julgando Rake e Jones⁴ que o vírus apresenta predileção pelo tecido nervoso. Estamos, entretanto, de acôrdo com Rodrigues Dias, citado por Mourão,⁵ que raramente encontrou outros sintomas que não cefaléias, hiperestésias ou hiperalgias, nos paradênicos que teve oportunidade de examinar.

ESTUDO DO LÍQUIDO CEFALORRAQUEANO

O líquido cefalorraqueano tem sido estudado na linfogranulomatose venérea por se admitir a existência de um tropismo positivo do vírus linfogranulomatoso para o sistema nervoso. Abona essa idéia o fato de ter sido a via nervosa empregada para estudos experimentais em animais. Assim, Hellerstrom e Wassen⁶ conseguiram, após inoculação intracerebral de pus ou suspensão de gânglios linfogranulomatosos, transmitir a moléstia em macacos, causando-lhes uma meningoencefalite característica. A substância cerebral desses animais, triturada e emulsionada, produziu a pápula característica em 5 doentes de linfogranulomatose venérea, ao passo que nada sucedeu a indivíduos sãos.

2. Wolf, H. F. De e Van Cleve, J. V. — Lymphogranuloma inguinale. J. A. M. A., 99: 1065, 1932.

3. May, J. — Poroadenolinfitis. Enfermedad de Nicolas-Favre. Linfogranulomatosis venerea. Impr. "El Siglo Illustr.", Montevideo, 1940.

4. Rake, G. e Jones, H. P. — A toxic factor associated with the agent of lymphogranuloma venereum. Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med., 53: 86, 1943.

5. Mourão, B. M. — Aspectos atuais da moléstia de Nicolas-Favre. Anais Paul. Med. e Cir., 49: 317-361 e 49: 431-448 (abril-maio) 1945.

6. Hellerstrom, S. e Wassen, E. — Meningoencephalitische Veränderungen bei Affen nach Intracerebraler Impfung mit Lymphogranuloma inguinale. Cong. Intern. Derm. Syphil., p. 1147, 1930.

Von Haam e D'Aunoy⁷ injetaram o líquido do linfogranulomatoso em ratos e obtiveram lesões histopatológicas típicas, tendo isolado um vírus idêntico ao da poradenite, demonstrando, assim, a presença do vírus no líquido. Entretanto, as opiniões não têm sido concordantes. Podemos, de modo geral, dividir os estudos publicados em dois grupos: 1) aqueles que verificaram alterações do líquido cefalorraqueano em pacientes de linfogranulomatose venérea, portadores de sintomatologia meningoencefálica grave; 2) outros estudos sobre alterações do líquido cefalorraqueano em pacientes sem sintomatologia neurológica ou com sintomas leves. Faremos breves resumo das principais pesquisas, para melhor compreendermos a situação atual do estudo.

Ravaut, Boulin e Rabeau, em 1924 (citados por May³), estudaram o líquido em vários doentes e o encontraram normal. Parece-nos que a primeira comunicação sobre a localização da moléstia de Nicolas-Favre nas meninges foi feita em 1932, por Chevalier e Bernard (citado por Batista⁸), mencionando um doente que apresentava forte cefaléia, tendo sido encontrada hipercitose no líquido (11 células por mm³).

Nicolas (também citado por May³) observou, em um doente linfogranulomatoso, cefaléia e rigidez de nuca, fato que atribuiu à reação meningea. Hector Cruz⁹ estudou o líquido em 13 casos, todos com reação de Frei positiva, e chegou à conclusão que há, freqüentemente, alterações do líquido nos casos de linfogranulomatose genito-ano-retal, alterações estas caracterizadas por aumento das proteínas, da uréia e de glicose, atribuindo êle essas alterações à localização do vírus no sistema nervoso. Entretanto, pensamos que essa interpretação do aumento da taxa de proteínas e da uréia é passível de crítica, por se basear em um padrão de dosagem bastante antigo (Fontecila e Sepulveda). Levy-Valensi e de Sèze¹⁰ lembraram a possibilidade de surgirem entre os sintomas clínicos da linfogranulomatose venérea, manifestações nervosas várias, tais como cefaléias, algias diversas de origem radiculoneurítica ou sintomas meningoencefálicos agudos, meningomielite com paraplegia, crises convulsivas, sintomas êsses que são verdadeira complicação da infecção. David e Loring (citados por May³) apresentaram um caso de meningoencefalite numa mulher com estreitamento retal e numerosos abscessos e fístulas; a doença foi caracterizada, no início, por um estado de coma que se prolongou por 4 dias e, depois, por acessos convulsivos. Êstes autores passaram, então, a aconselhar a reação de Frei em todos os casos de epilepsia essencial. May³ estudou o líquido cefalorraqueano em um grupo de 38 pacientes e, tomando por padrão a taxa de pro-

7. Von Haam, E. e D'Aunoy, R. — Is lymphogranuloma inguinale a systemic disease? *Am. J. Trop. Med.*, **16**: 527, 1936.

8. Baptista, L. — Doença de Nicolas-Durand-Favre. Gráfica Paulista, 1.^a ed., 1934.

9. Cruz, H. — El líquido cefalorraquideo en el síndrome linfogranulomatoso genito-retal. *Rev. Med. Latino-Americana*, **22**: 874, 1937.

10. Levy Valensi e De Sèze — Resumo in "Publicações Médicas", **108**: 51, 1939.

teínas de 0,15 g. por mil, chegou à conclusão que 100% de seus casos tinham a taxa de proteínas no líquido aumentada. Este conceito não pode mais prevalecer, pois, hoje, a maioria dos pesquisadores admite, para o líquido cisternal, os limites de 0,10 a 0,25 g. por mil para a taxa de proteínas normal, conforme ainda recentemente foi confirmado por Kafka.¹¹ Também passível de crítica é a apreciação da existência de hipertensão do líquido pela simples observação da velocidade do seu escoamento, acrescentando ainda o fato de serem os doentes puncionados sentados, posição imprópria para a medida da pressão.

Este mesmo autor fez experiências sobre a utilização do líquido cefalorraqueano destes pacientes para a intradermo-reação, segundo a idéia de Midana e Vercellino (citado por May³). Sabin e Aring¹² apresentaram o caso de um paciente portador de um quadro de meningoencefalite grave associada a enfartamento ganglionar atribuído ao vírus da linfogranulomatose venérea; este vírus foi isolado de um dos gânglios ingüinais, de uma lesão aparentemente insignificante do pênis e do líquido cefalorraqueano. Foi demonstrado que os vírus isolados destas três fontes eram idênticos entre si e idênticos ao vírus da linfogranulomatose venérea em suas propriedades imunológicas e patogênicas. A sintomatologia grave persistiu durante um mês, depois do que se deu a melhoria clínica, embora o líquido estivesse ainda bastante alterado, pois continha 1.200 células por mm³ e 1,40 g. por litro de proteínas. Medicado pelo sulfatiazol, o paciente melhorou lenta e progressivamente; 5 meses depois, já estava em condições de poder reasumir o seu trabalho, apresentando no líquido uma hipercitose de 52 células por mm³. Os autores chamaram atenção sobre a importância de se reconhecer o vírus do linfogranuloma venéreo como uma das causas de meningoencefalite no homem, pois é a única infecção a vírus do sistema nervoso na qual se podem esperar alguns resultados terapêuticos com a administração de sulfamidas.

NOSSAS PESQUISAS

Tivemos oportunidade de examinar 68 doentes portadores de linfogranulomatose venérea. Todos estes nossos pacientes podem ser classificados no segundo grupo isto é, pacientes sem sintomatologia clínica meningoencefálica, ou com sintomas leves, como irritabilidade, cefaléia ou outras algias. Não tivemos nenhum caso pertencente ao primeiro grupo, isto é, pacientes com sintomatologia clínica meningoencefálica grave. Examinamos 38 homens (24 casados, 12 solteiros e 2 viúvos) e 30 mulheres (16 casados, 8 solteiras e 6 viúvas). Dêsses

11. Kafka, V. — Proteins content of cerebrospinal fluid. Upper limits of normal protein content in cerebrospinal fluid. Resumo in J. A. M. A., 130: 750, 1946.

12. Sabin, A. B. e Aring, C. D. — Meningoencephalitis in man caused by the virus of lymphogranuloma venereum. J. A. M. A., 120: 1736, 1942.

pacientes, 16 apresentavam reações sorológicas para lues positivas. Entre as mulheres, 3 solteiras, 6 casadas e 3 viúvas, praticavam atos de sodomia. Os maridos de 3 doentes apresentavam reação de Frei positiva; os de 5 outras relatavam um passado suspeito dessa infecção.

Os 68 pacientes foram classificados de acordo com a fase da moléstia, em: 1 — assintomáticos (9); 2 — sintomáticos: a) cancro inicial (4 anais e 3 penianos); b) bubões ingüinais (3); c) proctite sem estreitamento (30); d) estreitamento com proctite (8); e) estreitamento com proctite e fístulas (4); f) estiomênio (5); g) estreitamento sem proctite (1); h) balanite (1).

Além do exame proctológico e do líquido cefarroqueano, foram êsses pacientes submetidos a todos os exames julgados necessários: reação de Frei (quando necessário, prova de Ravaut), reações de Wassermann e Kahn no sangue, exame do fundo de olho, exame hematológico completo, hemossedimentação, reação de Takata-Ara no sangue, sôro-coagulação de Weltmann, reação de fixação de complemento (Lygranum C.F.) e, quando necessários, exame da secreção para pesquisa de treponema (R. Fontana-Tribondeau), para estreptobacilo de Ducrey (método de Gram), biópsia e exame de fézes.

Em todos os 68 pacientes, a via de colheita do líquido cefalorraqueano foi a cisternal, estando o doente deitado (S.O.D.) As amostras do líquido foram submetidas a uma rotina de pesquisa, como se segue: medida da pressão (manômetro de Claude), observação do aspecto e côr, determinação da taxa de proteínas, reações de Pandy, Weichbrodt e Nonne, reações do benjoim coloidal e de Takata-Ara, determinação das taxas de glicose e de cloretos, contagem global das células e das hemácias, reações de Wassermann e de flocação de Eagle, reação de Steinfeld e reação para fixação de complemento para cisticercose.

Verificamos que, em 63 amostras, o resultado do exame estava dentro dos limites de normalidade, conforme podemos verificar por esta apreciação global: 1 — *Medida da pressão inicial* (não foi feita em 4 pacientes): entre 9 e 11 cm água (12 casos), entre 12 e 14 cm água (28 casos), entre 15 e 17 cm água (14 casos), entre 18 e 21 cm. água (5 casos); 2 — *Contagem global das células*: de 0 a 1 célula por mm^3 (54 casos); de 1 a 2 células por mm^3 (8 casos); de 2 a 3 células por mm^3 (1 caso); 3 — *Taxa das proteínas*: entre 0,10 e 0,15 g. por mil (42 casos); entre 0,15 e 0,20 g. por mil (10 casos), entre 0,20 e 0,25 g. por mil (11 casos); 4 — *Taxa de cloretos*: entre 7,00 e 7,20 g. por mil (19 casos), entre 7,20 e 7,40 g. por mil (32 casos), entre 7,40 e 7,50 g. por mil (12 casos); 5 — *Taxa de glicose*: entre 0,50 e 0,60 g. por mil (11 casos), entre 0,60 e 0,70 g. por mil (39 casos),

entre 0,70 e 0,80 g. por mil (13 casos); nos 63 casos as reações de Wassermann, de Eagle, de Steinfeld, de fixação do complemento para cisticercose e as reações das globulinas (Pandy, Nonne e Weichbrodt), de Tacata-Ara e benjoim coloidal, resultaram *negativas*; em todos os casos o líquido era límpido e incolor.

Em 5 amostras de líquido cefalorraqueano, encontramos pequenas alterações, que passaremos a analisar:

1) C.C.V., 45 anos, branco, brasileiro, operário, casado. Há 20 anos, lesão no sulco bálano-prepucial, tendo apresentado, nessa ocasião, reações para lues no sangue positivas, submetendo-se à terapêutica antilúética. Há 6 meses, prisão de ventre rebelde, fezes duras, em fita. Reação de Frei positiva (++) e sorodiagnóstico da lues negativo. O exame do líquido cefalorraqueano revelou, de anormal, apenas hiperglicorraquia (0,94 g.‰).

2) C.L., 32 anos, branco, brasileiro, operário, casado. Há 4 anos vem se queixando de dores à evacuação, prisão de ventre com fezes duras, perdendo sangue e, mais recentemente, sangue e pus (proctite). Reação de Frei (+++) e sorodiagnóstico da lues negativo. O exame do líquido revelou apenas hipercitose de 15 células por mm³. Esse exame, repetido cinco meses mais tarde, foi inteiramente normal (1,8 células por mm³).

3) J.F., 26 anos, brasileiro, branco, operário, solteiro. Em 1940, lesão no sulco bálano-prepucial, sobrevivendo 4 dias após o coito e acompanhada, logo depois de dois bubões inguínocruais do lado direito; nessa época foi feito o diagnóstico de quarta moléstia. De 5 anos para cá vem apresentando proctite. Em 1947 teve manifestações luéticas secundárias (roséolas). Sorodiagnóstico de lues positivo. Reação de Frei positiva (+). Prova de Ravaut positiva. O exame do líquido revelou apenas discreta hipercitose (7,4 por mm³).

4) D.M.C., 38 anos, branco, brasileiro, operário, casado. Teve, em 1927, uma ulceração fugaz do pênis. Em junho de 1947 foi operado de um abscesso anal em ferradura. Na ocasião, reação de Frei positiva (++) e sorodiagnóstico da lues positivo. O exame do líquido cefalorraqueano revelou hipercitose de 16 células por mm³. Nessa ocasião repetimos as reações para lues no sangue, com resultado positivo.

5) A.B., 40 anos, preta, brasileira, viúva. Há 15 anos notou pequenas "verugas" na vagina. Corrimento vaginal há 11 anos. Em 1946 foi operada de abscessos anais. Atualmente, estreitamento com proctite e vagina estreitada para dois dedos, não elástica. Reação de Frei positiva (+++). Sorodiagnóstico de lues negativo. É pletórica e hipertensa arterial. O exame do líquido revelou aumento da pressão inicial (27 cm. água).

Portanto, dessas cinco observações, na primeira a alteração decorre de um processo geral que determinou aumento da glicemia, que não pode ser atribuído à moléstia de Nicolas-Favre. Na terceira e quarta observações houve discreta hipercitose; trata-se, porém, de pacientes sífilíticos e, provavelmente, este aumento das células corre por conta da lues. Na quinta observação, o aumento da pressão no líquido está em relação com as perturbações cardiocirculatórias. Só nos resta a observação 2 que apresenta hipercitose, que poderia ser atribuída à linfogranulomatose venérea; porém, o exame do líquido foi repetido algum tempo após e os resultados foram normais.

RESUMO E CONCLUSÕES

Grande número de autores considera a linfogranulomatose venérea como moléstia infecciosa produzida por vírus, invadindo todo o organismo. Assim sendo, o sistema nervoso também seria atingido pelo processo. O exame do líquido cefalorraqueano, nesses casos, poderia trazer uma contribuição valiosa; entretanto, os estudos feitos são deficientes. Procuramos fazer um estudo, conseguindo reunir 68 pacientes portadores dessa moléstia. Foram feitos exames do líquido cefalorraqueano de doentes em tôdas as fases da moléstia. Assim, puncionamos 9 casos assintomáticos, 7 com cancro inicial, 3 com bubões ingüinais, 30 com proctite sem estreitamento, 8 com estreitamento e proctite, 4 com estreitamento, proctite e fístulas, 5 com estiomênio, 1 com estreitamento sem proctite e 1 com balanite. Todos êsses pacientes não apresentavam sintomatologia clínica meningoencefálica, ou apresentavam sintomas leves, tais como irritabilidade e cefaléia ou outras algias.

O líquido cefalorraqueano foi normal em 63 pacientes. Nos 5 casos restantes, encontramos pequenas alterações, a saber: hiperglicorraquia em um caso (0,98 g. por litro); hipercitose de 15 células por mm^3 em um caso, e de 7 células por mm^3 em outro, ambos em pacientes luéticos; aumento da pressão inicial (27 cm d'água) em paciente com perturbações cardiovasculares; hipercitose transitória, sem outra explicação aparente que não a linfogranulomatose venérea. Portanto, apenas em um caso (hipercitose transitória) as alterações líquóricas poderiam talvez ser atribuídas à linfogranulomatose venérea.

Assim, nossos estudos não confirmam os daqueles que verificaram grande frequência de alterações do líquido cefalorraqueano nos portadores da moléstia de Nicolas-Favre.

SUMMARY AND CONCLUSIONS

The cerebrospinal fluid in the Lymphogranuloma venereum

Many authors consider the Lymphogranuloma venereum as an infectious disease caused by virus invading the whole organism, including the nervous system. In these cases, the cerebrospinal fluid examination is very helpful, but the studies accomplished are not satisfactory. That is why we did some research work. We got together 68 patients presenting this disease. The cerebrospinal fluid tests were made in all phases of the illness: we examined the cerebrospinal fluid of 9 asymptomatic patients, 7 with initial chancre, 3 with inguinal buboes, 30 with proctitis without stricture, 8 with both stricture and proctitis, 4 with stricture and proctitis and fistulas, 5 with esthiomene, 1 with

stricture without proctitis and 1 with balanitis. All these patients did not present clinical symptomatology of meningoencephalitis, but only slight symptoms such as irritability, headache or other pains were observed in some of them.

The cerebrospinal fluid was normal in 63 patients. In the 5 remaining cases we found slight changes of the fluid: a) hyperglycorrachia in one case (0,98 g. $\frac{0}{100}$); b) pleocytosis in two cases (15 cells per mm^3 . in one case and 7 cells per mm^3 in another one) both luetic patients; c) pressure increase (270 mms. of water) in one patient with cardiovascular disorders; d) transitory pleocytosis, without any apparent cause than the Nicolas-Favre disease. In this series of 5 cases, only one (transitory pleocytosis) may be perhaps due to Lymphogranuloma venereum.

Our studies do not confirm the investigations of those who often verified cerebrospinal fluid changes in patients presenting Nicolas-Favre disease, but free of serious clinical nervous symptoms.

Rua Ilhéus, 239 — São Paulo.