

## VALOR SEMIOLOGICO DOS MACROFAGOS HEMATICOS NO LIQUIDO CEFALORRAQUIANO

*JOAO BAPTISTA DOS REIS-FILHO \**  
*LUIZ AUGUSTO FRANCO DE ANDRADE \**

As principais funções das células do líquido cefalorraquiano (LCR) <sup>5,9</sup> são a fagocitose pela remoção de elementos indesejáveis por meio dos macrófagos, a defesa antimicrobiana pelos granulócitos neutrófilos e a produção de anticorpos pela atividade imunológica das células linfóides e plasmocitárias.

Entre as células normais do LCR há um tipo dotado de grande polimorfismo, por vezes erroneamente chamado monócito, e por não representar um grupo uniforme tem recebido numerosas denominações, tais como célula endotelial <sup>3</sup>, meningócito <sup>4</sup>, mononuclear <sup>10</sup>, monócito, célula de transição e leucócito endotelial <sup>8</sup>, célula histiocitária <sup>11</sup>, célula reticular e endotelial <sup>15</sup>, célula mesenquimal ou reticular <sup>1</sup>, célula monocitária <sup>13</sup>, monócito histiocitário <sup>14</sup>, retículo-monócito <sup>6</sup> e célula monocitóide <sup>16</sup>. Esta dificuldade de nomenclatura decorre do polimorfismo deste tipo celular e do fato de não se conhecer ainda bem a sua origem. Até que estudos bem orientados permitam uma definição correta para este tipo celular, preferimos atualmente aceitar a denominação de célula monocitóide <sup>16</sup>.

Em condições patológicas as células monocitóides podem apresentar-se sob várias formas. Quando em sua forma jovem ela mostra contorno arredondado, núcleo esférico e central, dotado de cromatina delicada. Quando em sua forma madura, surgem numerosas transformações, algumas células com núcleo irregularmente conformado e dotadas de grande pleomorfismo, por vezes com uma aparência grotesca, e outras com franca atividade fagocitária, os macrófagos. Admitem alguns autores <sup>7,19</sup> que estas células tenham a sua origem entre as mesenquimais jovens existentes nas leptomeninges.

Os macrófagos apresentam tamanho variável, podendo atingir até 50 micra de diâmetro. O núcleo é excêntrico e o citoplasma abundante, mal delimitado, onde se encontram os elementos fagocitados ou as consequências desta fagocitose. Em geral os macrófagos são caracterizados pelo elemento fagocitado, porém há casos em que se observam somente detritos indefinidos ou vacúolos, denunciadores de uma fagocitose de alguma substância que atualmente não é mais reconhecível. A fagocitose de lipóide, que define o macrófago como lipófago, pode ser bem identificada pela reação histo-química. Quando houver fagocitose de células habituais à patologia do LCR o macrófago é chamado de leucófago. Também pode haver a fagocitose de bactérias e fungos.

---

Escola Paulista de Medicina, Laboratório de Líquido Cefalorraquiano: \* Auxiliares de Ensino.

Os macrófagos hemáticos são denominados eritrófagos quando a fagocitose está em sua fase inicial, observando-se no citoplasma hemácias com conformação e cor normal ou com modificação cromática e de estrutura. Posteriormente em consequência da transformação da molécula da hemoglobina surge o macrófago com pigmento, a hemossiderina e, mais raramente, a hematoidina. Quando a preparação for corada pelo método de Leishman ou semelhante os grânulos de hemossiderina apresentam cor preto-azulada e os grânulos de hematoidina cor amarela. Quando a hemácia e os grânulos estão presentes simultaneamente no macrófago ele é denominado misto.

A atividade macrofágica, além de representar um importante mecanismo de defesa para o organismo, proporciona informação semiológica de grande valor diagnóstico.

Os macrófagos eritrófagos podem já ser observados 18 a 24 horas depois do derrame sanguíneo no espaço subaracnóideo<sup>18</sup>, enquanto que os macrófagos com hemossiderina aparecem somente depois de uma semana do início da hemorragia<sup>17,18</sup>. Estes achados são muito importantes porque, além de seu valor diagnóstico, sugerem aproximadamente o tempo decorrido do acidente hemorrágico. Há casos em que os macrófagos constituem o único elemento denunciador de manifestação hemorrágica atual ou pregressa. O macrófago hemossideróforo pode por vezes ser identificado mesmo depois de 2 a 3 meses do acidente, em uma época em que os demais exames do LCR são todos normais<sup>19</sup>.

Wieczorek e col.<sup>20</sup> observaram a presença de macrófagos fagocitando hemácias e pigmentos de hemossiderina em 25% de seus casos de glioblastoma, o que indicaria a concomitância de hemorragia microscópica. Nos tumores benignos só excepcionalmente há sinais de micro-hemorragia.

O propósito do presente trabalho foi o de avaliar a importância prática deste estudo em nosso material.

#### MATERIAL E METODOS

O material é constituído de 82 observações de pacientes que apresentaram perturbações neurológicas diversas (tabela 1) e cujas idades variaram de 24 horas a 80 anos. O exame de LCR foi feito uma única vez em 59 pacientes; em dois períodos diferentes de evolução de sua doença, em 20 pacientes; e, finalmente, em 3 oportunidades do decurso evolutivo, em 4 pacientes. Foram portanto realizados exames de 111 amostras de LCR.

A técnica da preparação do esfregaço e coloração das lâminas para o estudo citológico diferencial foi a de Reis e col.<sup>12</sup>. A pesquisa dos macrófagos foi feita acuradamente investigando-se pelo menos 50% da superfície do esfregaço.

#### RESULTADOS

Nas 81 amostras de LCR em que se sabia a data de início do sangramento no espaço subaracnóideo verificou-se em 25 casos a presença de macrófago eritróforo

Perturbação neurológica	Nº de casos
Distúrbios vasculares cerebrais agudos	41
Traumatismos crânio-encefálicos	13
Reações inflamatórias do pós-operatório neurocirúrgico	7
Perturbações neurológicas em recém-nascidos	7
Processos meníngeos diversos	5
Tumores encefálicos e medulares	3
Hidrocefalias na infância	3
Crises convulsivas repetidas	3
Total	82

Tabela 1 — Material estudado

e em 56 de macrófago hemossiderófago. Os macrófagos com hematoidina foram observados em 4 oportunidades. Os macrófagos mistos, com hemácias e corpúsculos de hemossiderina foram encontrados em 8 casos. Em 19 preparações foram observados simultaneamente macrófagos eritrófagos e macrófagos com hemossiderina.

Os macrófagos eritrófagos foram identificados já depois de 24 horas, entretanto eles ocorreram em maior número entre o 6º e o 10º dia do início da doença; em um caso ele foi observado em amostra colhida após 21 dias e em outro em amostra extraída no 30º dia (tabela 2).

Os macrófagos com hemossiderina foram identificados nas amostras de LCR a partir do 6º dia do acidente inicial, com frequência maior entre os 6º e 20º dias, diminuindo depois a sua ocorrência. Em um caso foi observado o macrófago hemossiderófago após 2 meses do derrame de sangue no espaço subaracnóideo, numa época em que o LCR não mostrava qualquer outra alteração (tabela 3).

Em um recém-nascido com 24 horas de idade foi observado um macrófago com hemossiderina.

Foi encontrado o macrófago hemático no LCR de pacientes portadores de patologia neurológicas nem sempre associadas a um surto hemorrágico próximo ou remoto, quais sejam: hidrocefalias, procesos inflamatórios, crises convulsivas repetidas, tumores encefálicos e medulares.

#### COMENTARIOS

O estudo dos macrófagos hemáticos no LCR pode contribuir no sentido de informar aproximadamente a fase em que se encontra um processo de derrame de sangue no espaço subaracnóideo, se recente, com mais de uma semana, progresso, ou se a hemorragia ocorreu em mais de uma etapa. Porém alguns fatos podem ocorrer não permitindo afirmações definidas ou dificultando-as.

Em nossas pesquisas verificamos macrófagos eritrófagos presentes até 30 dias após o acidente hemorrágico inicial e somente o achado simultâneo do macrófago hemossiderófago é que permitiu confirmar aqueles casos com mais

Dias	1 - 5	6 - 10	11 - 15	16 - 20	21 - 30
Frequência	5	11	2	5	2

*Tabela 2 — Frequência do achado de macrófagos eritrófagos em relação com o tempo decorrido do acidente inicial.*

Dias	6 - 10	11 - 20	21 - 30	31 - 40	41 - 70
Frequência	14	26	9	3	4

*Tabela 3 — Frequência do achado de macrófagos com hemossiderina em relação com o tempo decorrido do acidente inicial.*

de uma semana de evolução e infelizmente em alguns casos ele não é encontrado por motivo de seu pequeno número.

O macrófago misto, aquele em que se observa a presença simultânea em seu citoplasma de hemácias e de grânulos de hemossiderina, é considerado indicar derrame de sangue no espaço subaracnóideo em épocas diferentes<sup>18</sup>. Entretanto, se o macrófago eritrófago pode ser encontrado desde o 2º até o 30º dias do início do processo hemorrágico, conforme nós verificamos, deve-se admitir, numa fase em que já tenha havido tempo para a transformação da hemoglobina, a possibilidade de que alguns destes macrófagos possam a vir ter simultaneamente pigmentos de hemossiderina, resultando a formação do macrófago misto em paciente que sofreu apenas um surto hemorrágico.

É sabida a possibilidade da presença de macrófago eritrófago no LCR do recém-nascido normal na primeira semana de vida e, depois deste tempo, o hemossiderófago<sup>2</sup>. Um fato bastante incomum foi o achado em nosso material de macrófago com hemossiderina no LCR de um recém-nascido com 24 horas de idade. Este paciente apresentou crises convulsivas generalizadas desde o nascimento, distúrbio do ritmo respiratório, cianose e LCR hemorrágico. Esta ocorrência anômala de hemossiderófago só pode ser explicada por um processo hemorrágico subaracnóideo durante a vida intra-uterina.

O achado de macrófago com hemossiderina como única alteração do LCR, denunciando uma hemorragia progressiva, demonstra a importância do estudo citológico no exame de rotina do LCR.

É possível a observação de macrófago eritrófago em paciente que sofreu crises convulsivas graves e repetidas. Este fato foi por nós observado em 3 pacientes, sem LCR hemorrágico, parecendo indicar sofrimento maior do tecido nervoso, com microhemorragias nas leptomeninges.

#### RESUMO E CONCLUSOES

Foi estudado o líquido cefalorraquiano de 82 pacientes que apresentaram derrame de sangue no espaço subaracnóideo, com a finalidade de observar

atentamente o comportamento dos macrófagos hemáticos durante o decurso da doença. As idades destes doentes variaram desde 24 horas até 80 anos. A análise deste material demonstrou que o macrófago eritrófago pode ser encontrado desde o 1º até o 30º dias do início do acidente hemorrágico. O macrófago com hemossiderina foi observado a partir do 6º dia do início do acidente hemorrágico, persistindo a possibilidade de sua observação em raros casos até o 70º dia. Desta forma o macrófago hemossiderófago é por vezes o único elemento patológico do exame do líquido cefalorraquiano que permite afirmar que ocorreu derrame de sangue no espaço subaracnóideo. Foi discutida a afirmação de que a presença do macrófago misto indique somente o sangramento repetido no espaço subaracnóideo. Em um recém-nascido com 24 horas de idade foi verificado líquido hemorrágico com a presença de macrófago com hemossiderina, denunciando uma hemorragia subaracnóidea que ocorrera durante a vida intra-uterina.

#### SUMMARY

##### *Diagnostic value of macrophages in the cerebrospinal fluid.*

An investigation was made in the cerebrospinal fluid of 82 patients who had bleeding into the subarachnoid space or other neurologic disorders in order to study the macrophages. The ages of these patients ranged from 24 hours to 80 years.

It was verified that the macrophages with red blood cell could be demonstrated from 24 hours until 30 days after the onset of the bleeding. The macrophages with hemosiderin were observed after the 6<sup>th</sup> day after the onset of the bleeding, and they could be seen in some cases after 70 days. It was discussed the assertion that the simultaneous presence of red blood cell and hemosiderin in the cytoplasm always indicates repeated hemorrhages. In a 24-hour-old newborn baby with bleeding in the subarachnoid space it was found macrophage with hemosiderin. This anomalous finding pointed out to hemorrhage during the intrauterine life.

#### REFERENCIAS

1. BISCHOFF, A. — Der derzeitige Stand der Liquor-Cyodiagnostik. Schweiz. Med. Wschr. 90:479, 1960.
2. BISCHOFF, A. & WILLI, H. — Ergebnisse der Liquor-Cyodiagnostik beim Neugeborenen und Säugling. Helvetica Paediat. Acta 17:24, 1962.
3. BOYD, W. — Diffuse tumors of meninges. Am. J. Path. 1:583, 1925.
4. CUSHING, H. — Cameron lectures. 1. The third circulation and its channels. Lancet 2:851, 1925.
5. DUFRESNE, J. J. — Citología Práctica del Líquido Cefalorraquídeo. Ciba-Geigy, Basilea, 1972.

6. KOLAR, O. & ZEMAN, W. — Spinal fluid cytomorphology. Arch. Neurology 18:44, 1968.
7. KUBIE, L. S. & SCHULTZ, G. M. — Vital and supravital studies of the cells of the cerebrospinal fluid and of the meninges in cats. Bull. Johns Hopkins Hosp. 37:91, 1925.
8. LEVINSON, A. — Cerebrospinal Fluid in Health and in Disease. Kimpton, London, 1929.
9. PÉTER, A. — Angaben zu den Liquorcytologischen Reaktionsformen des RES des Nervensystems. in Symposium über den Liquor cerebrospinalis. Wiener Z. Nervenheilk., Supp. I, Springer, Wien, 1966, pág. 103.
10. RAVAUT, P. & BOULIN, R. — La cytologie du liquide céphalorachidien des syphilitiques. Son étude pratique par les colorations vitales. Son importance sémiologique. Ann. Derm. et Syph. 8:681, 1927.
11. REHM, O. — Atlas der Zerebrospinalflüssigkeit. Fischer, Yena, 1932.
12. REIS, J. B. & PALHANO, D. P. — Técnica da concentração, preparação do esfregaço e coloração das células do líquido céfalo-raqueano. O Hospital (Rio de Janeiro) 73:1807, 1968.
13. SAYK, J. — Fortschritte der Cytologie der Cerebrospinalflüssigkeit. Wissenschaftliche Z. Universität Rostock 12:587, 1963.
14. SCHMIDT, R. M. — Die Liquorzytologie in der neurologischpsychiatrischen Diagnostik. Wiener Klin. Wschr. 73:224, 1961.
15. SCHÖNENBERG, H. — citado por Bischoff, A.<sup>1</sup>
16. SPRIGGS, A. I. & BODDINGTON, M. M. — The Cytology of Effusions in the Pleural, Pericardial and Peritoneal Cavities and of Cerebrospinal Fluid. William Heinemann, London, 1968.
17. STRASSMANN, G. — citado por Wieczorek, V.<sup>18</sup>
18. WIECZOREK, V. — Veränderungen am Liquorzellbild bei Subarachnoidalblutungen. Arztl. Wschr. 14:967, 1959.
19. WIECZOREK, V. — Liquorveränderungen bei Blutungen in den Subarachnoidalraum mit besonderer Berücksichtigung des Liquorzellbildes. Dtsch. Z. Nervenheilk. 186: 87, 1964.
20. WIECZOREK, V. & GREGER, J. — Erfahrungen mit der Liquorzelldiagnostik. Eine Analyse von etwa 5000 Liquorzytologischen Untersuchungen. Psychiat. Neurol. (Basel) 150:42, 1965.