

PROTEINOGRAMA DO LÍQUIDO CEFALORRAQUIDIANO E DO SÔRO SANGÜÍNEO NA MIELOSE FUNICULAR

A. SPINA-FRANÇA *
HORÁCIO M. CANELAS **

A etiopatogenia das mieloses funiculares ainda é controvertida, debatendo os autores quanto à natureza carencial, dismetabólica ou alérgica.

Os estudos sobre o líquido cefalorraquidiano (LCR) não têm contribuído para o esclarecimento do problema. O exame de rotina revela-se geralmente normal (91,8% de 73 casos analisados por um de nós em outro trabalho⁵); as alterações por vêzes encontradas são representadas por discreta elevação da taxa de proteínas, eventualmente acompanhada de positividade das reações para globulinas (Guizetti e Prött¹⁰, Furtado⁸, Locoge e Cumings¹⁵). Esses achados sugerem a necessidade de um estudo mais acurado das frações protéicas do LCR na afecção; assim, o estudo eletroforético das proteínas do LCR poderia, em princípio, contribuir para o melhor conhecimento do problema da etiopatogenia das mieloses funiculares, apontando para a intervenção das reações imuno-alérgicas ou para o mecanismo degenerativo.

Justificam também tais investigações os achados de Furtado⁸ referentes ao proteinograma do sôro sangüíneo (sôro). Refere êsse autor que, na quase totalidade dos 12 casos de mielose funicular em que estudou o perfil protéico do sôro, foi possível verificar a presença de fração intermediária entre as globulinas β e γ . Para designá-la, empregou a denominação de fração X, correlacionando-a a descrições anteriores de fração semelhante encontrada no sôro de populações negras subnutridas, de macacos submetidos a hipo-alimentação e de pacientes portadores de insuficiência hepática. Incluindo a presença de tal fração no sangue circulante entre as paraproteinemias, Furtado discute a hipótese do seu papel na etiopatogenia das mieloses funiculares. Depósitos de proteínas anormais nas paredes vasculares (paraproteínose local) engendrariam alterações dos capilares da medula, em cuja dependência se estabeleceriam lesões focais (focos areolares) nas bainhas mielínicas e nos cilindro-eixos, acarretando a degeneração cordonal. Relaciona Furtado a gênese de tal fração protéica do sôro a alterações do metabolismo enzimático responsável pela formação de proteínas, de-

Trabalho da Clínica Neurológica da Fac. de Medicina da Univ. de São Paulo (Prof. A. Tolosa): * Assistente-Doutor; ** Assistente-Docente.

sencadeadas por um ou mais dos fatores presentes na mielose funicular (deficiência alimentar, carência de fatores hematopoéticos, alterações da mucosa digestiva, alterações do metabolismo de natureza endógena, moléstias caquetizantes). As verificações desse autor não foram confirmadas até o presente e suas hipóteses, ainda não comprovadas. No mesmo trabalho, chama Furtado a atenção para o fato de o estudo do proteinograma do LCR poder vir trazer novas contribuições para o estudo do assunto.

Baseados nas observações referidas e em vista da inexistência de trabalhos nesse sentido, fomos levados a empreender a presente investigação. Os resultados obtidos em 14 pacientes pelo estudo eletroforético das proteínas do LCR foram analisados quanto ao seu significado intrínseco e correlacionados à sintomatologia neurológica e a possíveis co-fatores etiológicos.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram estudadas as proteínas do LCR de 14 pacientes portadores de mielose funicular. Para fins comparativos, foram estudadas as proteínas do soro na maioria dos casos.

Os dados de identificação se acham reunidos na tabela 1. O diagnóstico de mielose funicular baseou-se nos seguintes elementos: a) sintomatologia neuroló-

| Caso | Nome | Sexo | Cór | Idade (anos) | Registro | Exame | | Tempo de doença (meses) |
|------|------|------|-----|-----------------|----------|-------|------|-------------------------------|
| | | | | | | LCR | Soro | |
| 1 | JCS | M | B | 55 | 029525 | 773 | 774 | 177 |
| 2 | MEC | F | m | 62 | 165964 | 797 | 804 | 129 |
| 3 | SF | F | B | 52 | 167625 | 793 | 794 | 178 |
| 4 | SFD | M | B | 72 | 324555 | 765 | 769 | 108 |
| 5 | PV | M | B | 49 | 386499 | 747 | 748 | 123 |
| 6 | PM | M | B | 49 | 409342 | 742 | — | 69 |
| 7 | FMR | F | B | 55 | 460422 | 758 | 759 | 89 |
| 8 | FK | M | B | 43 | 507354 | 745 | 746 | 44 |
| 9 | AR | M | B | 25 | 531799 | 733 | 734 | 20 |
| 10 | GSP | M | P | 42 | 611267 | 863 | 862 | 1 |
| 11 | EMP | F | B | 43 | 626070 | 966 | 965 | 7 |
| 12 | ARN | F | B | 35 | 642142 | 1053 | 1052 | 2 |
| 13 | FAD | M | B | 45 | 643560 | 1084 | — | 24 |
| 14 | JFB | F | B | 63 | 645465 | 1057 | 1056 | 48 |

Tabela 1 — Material: M, masculino; F, feminino; B, branca; m, mulato; P, preta.

gica; b) acloridria histamino-resistente*. Em todos os pacientes foram também estudadas: a) as condições hematológicas, mediante hemograma e mielograma; b) a absorção da vitamina B₁₂ radioativa (tabela 2). Em 5 pacientes havia alterações progressas (casos 1, 2 e 3) ou atuais (casos 10 e 13) do tipo encontrado na anemia perniciosa; em outros 4 pacientes (casos 4, 6, 7 e 14) havia distúrbios hematológicos menos evidentes. O teste de absorção da radiocianocobalamina re-

| Caso | Sangue periférico | Mielograma | | Acidez livre pós-histamina | Absorção da radiocianocobalamina | |
|------|-------------------|------------|-----|----------------------------|----------------------------------|----------------------|
| | | SG | SE | | B ₁₂ | B ₁₂ + FI |
| 1 | M — a | N | N | 0 | 0,37 | 21,07 |
| 2 | M — p — a | TB | N | 0 | 1,05 | 10,88 |
| 3 | N | N | MAC | 0 | 11,55 | — |
| 4 | AN — M — a | Anap | N | 0 | 6,02 | 0,00 |
| 5 | AN — p — a | N | N | 0 | 0,80 | 10,32 |
| 6 | M — p — a | TB | MAC | 0 | 3,52 | 18,30 |
| 7 | N | Anap | N | 0 | 21,56 | — |
| 8 | AN — M — a | N | N | 0 | 13,72 | — |
| 9 | N | N | N | 0 | 21,37 | — |
| 10 | AN — M — p — a | TB | MEG | 0 | 2,39 | 89,89 |
| 11 | N | — | — | * | 5,72 | 7,00 |
| 12 | N | N | N | 0 | 5,40 | 14,03 |
| 13 | AN — MEG | N | N | 0 | 6,93 | 3,00 |
| 14 | m — a | TB | MAC | 0 | 0,50 | 8,15 |

Tabela 2 — Condições hematológicas, acidez gástrica (* acloridria não resistente à histamina) e teste da absorção da vitamina B₁₂ radioativa (%). Sangue periférico: M, macrocitose; m, microcitose; AN, anemia; a, anisocitose; p, pecilocitose; MEG, megaloblastose. Mielograma: SG, série granulocítica; TB, células de Tempka e Braun; Anap, anaplasia; SE, série eritrocitária; MAC, macronormoblastose; MEG, megaloblastose. N, normal. FI, fator intrínseco.

velou-se normal em 4 casos; nos 10 restantes ora evidenciou deficiência do fator intrínseco (7 casos), ora indicou lesão da mucosa intestinal (casos 4, 11 e 13).

A sintomatologia neurológica foi avaliada de modo semiquantitativo, segundo tabela proposta por Alexander² e modificada por um de nós³. A sensibilidade vibratória foi medida por palestesiômetro eletromagnético**; os valores obtidos (em volts) foram submetidos às conversões logarítmica e etária propostas por Mirsky e

* No caso 11 a acidez livre normalizou-se após injeção de histamina; o diagnóstico foi de mielose funicular por má absorção intestinal.

** Bio-thesiometer, Bio-Medical Instruments Co., Newbury, Ohio, E.U.A.N..

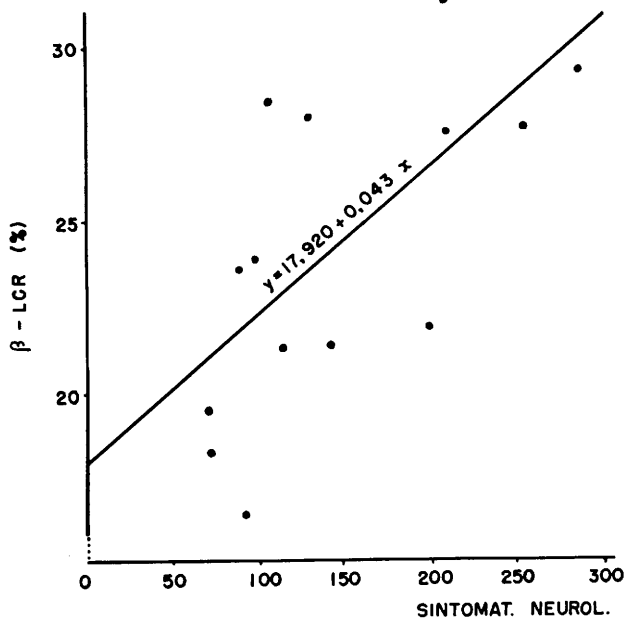


Gráfico 1 — Regressão entre beta-globulina do LCR e sintomatologia neurológica.

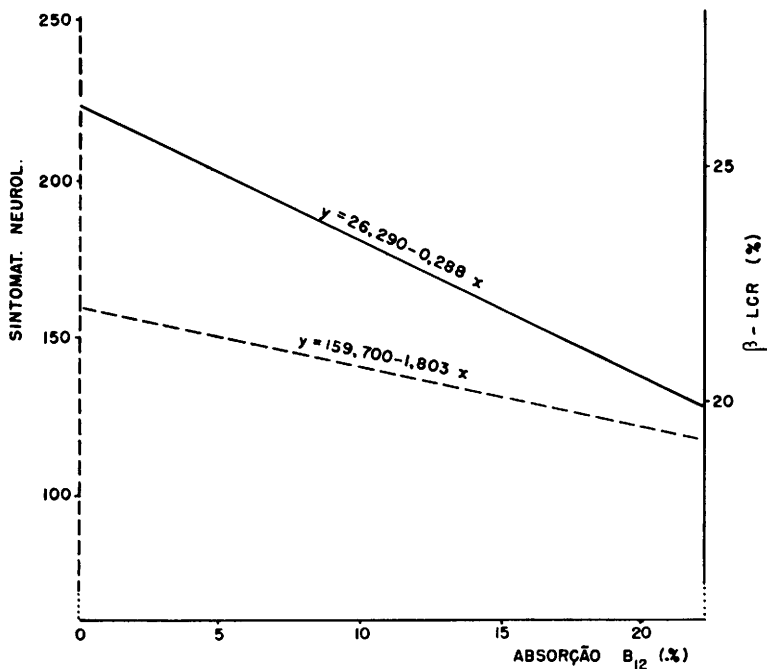


Gráfico 2 — Regressão entre absorção de vitamina B₁₂, sintomatologia neurológica e teor de beta-globulina no LCR.

| Casos | Sintomatologia neurológica global | | | | | | Limitares da palestesia (log V ²) | | | | | |
|-------|-----------------------------------|------|---------------|------|-----------|------|---|---------|----------|---------|----------|--|
| | Periférica | | Funic. dorsal | | Piramidal | | Total | | Anulares | | Háluces | |
| | Soma | % | Soma | % | Soma | % | Total | Direito | Esquerdo | Direito | Esquerdo | |
| | | | | | | | | | | | | |
| 1 | 17 | 13,6 | 70 | 56,0 | 38 | 30,4 | 125 | 2.602 | 2.408 | 3.416 | 3.416 | |
| 2 | 28 | 38,9 | 20 | 27,8 | 24 | 33,3 | 72 | 1.908 | 1.806 | 3.416 | 3.112 | |
| 3 | 38 | 39,6 | 48 | 50,0 | 10 | 10,4 | 96 | 2.352 | 2.352 | 3.416 | 3.416 | |
| 4 | 50 | 19,8 | 102 | 40,5 | 100 | 39,7 | 252 | 2.602 | 2.460 | 3.416 | 3.416 | |
| 5 | 14 | 13,1 | 49 | 45,8 | 44 | 41,1 | 107 | 1.690 | 1.556 | 3.416 | 2.982 | |
| 6 | 20 | 23,0 | 62 | 71,3 | 5 | 5,7 | 87 | 2.352 | 2.158 | 2.954 | 3.362 | |
| 7 | 27 | 19,3 | 95 | 67,9 | 18 | 12,8 | 140 | 2.292 | 2.228 | 3.416 | 3.416 | |
| 8 | 56 | 28,4 | 121 | 61,4 | 20 | 10,2 | 197 | 2.760 | 2.292 | 3.416 | 3.416 | |
| 9 | 20 | 28,2 | 51 | 71,8 | 0 | 0,0 | 71 | 1.908 | 2.000 | 3.416 | 3.416 | |
| 10 | 64 | 22,4 | 143 | 50,0 | 79 | 27,6 | 286 | 2.724 | 2.510 | 3.416 | 3.416 | |
| 11 | 29 | 25,7 | 50 | 44,2 | 34 | 30,1 | 113 | 1.806 | 1.690 | 2.228 | 2.924 | |
| 12 | 92 | 44,2 | 86 | 41,3 | 30 | 14,5 | 208 | 2.690 | 1.690 | 3.416 | 3.416 | |
| 13 | 18 | 19,6 | 46 | 50,0 | 28 | 30,4 | 92 | 2.796 | 2.352 | 3.306 | 3.306 | |
| 14 | 68 | 32,7 | 96 | 46,2 | 44 | 21,1 | 208 | 2.954 | 2.796 | 3.416 | 3.416 | |

Tabela 3 — Sintomatologia neurológica global, avaliada semiquantitativamente, e limites de percepção vibratória.

col.¹⁶. Para o cômputo da síndrome funicular dorsal (tabela 3), o índice de alteração da parestesia foi dado pela elevação da soma dos limiares⁴ nos anulares e nos háluces, multiplicada pelo fator de uniformização 10. Um cálculo estatístico preliminar demonstrou não ser significante ($t_b=0,738$; $P \simeq 0,5$) o coeficiente de regressão entre a sintomatologia neurológica global e as alterações do limiar de percepção vibratória, embora estas se correlacionassem com os cômputos da síndrome funicular dorsal ($t_b=2,131$; $P \simeq 0,05$). Por este motivo, só utilizamos as cifras da sintomatologia neurológica global nos estudos estatísticos ulteriores (tabela 3).

Em cada caso foi determinada a taxa de proteínas totais do LCR; as frações protéicas da mesma amostra foram analisadas pela eletroforese em papel. Em 12 casos foi feito, na mesma ocasião, estudo semelhante das proteínas totais e frações do sôro. Os métodos utilizados foram referidos anteriormente²⁰. Os resultados obtidos foram interpretados segundo os padrões de normalidade adotados no mesmo Laboratório no qual foram estabelecidos, e que foram publicados anteriormente²¹.

RESULTADOS

1) *Proteinograma*

Em todos os casos as taxas de proteínas totais do LCR e do sôro encontravam-se dentro dos limites normais.

Os resultados referentes às frações protéicas do LCR são referidos em valores percentuais (tabela 4); as percentagens referentes às frações protéicas do sôro constam da tabela 5.

| Caso | Pré- albumina | Albumina | G l o b u l i n a s | | | | |
|----------|------------------|----------|---------------------|------------|---------|--------|----------|
| | | | α_1 | α_2 | β | τ | γ |
| 1 | 0 | 55,0 | 2,3 | 4,5 | 22,5 | 5,5 | 10,2 |
| 2 | — | 64,5 | 5,3 | 6,7 | 15,3 | 3,0 | 5,2 |
| 3 | 0 | 58,4 | 3,3 | 7,3 | 19,2 | 4,7 | 7,1 |
| 4 | 0 | 49,2 | 3,9 | 8,8 | 21,8 | 5,9 | 10,4 |
| 5 | 2,9 | 43,4 | 4,7 | 5,9 | 21,5 | 7,0 | 14,6 |
| 6 | — | 58,7 | 1,8 | 5,9 | 14,8 | 8,8 | 10,0 |
| 7 | 0 | 61,0 | 5,4 | 5,5 | 15,1 | 6,3 | 6,7 |
| 8 | — | 60,7 | 4,6 | 4,4 | 14,7 | 7,2 | 8,4 |
| 9 | 1,1 | 59,3 | 4,3 | 7,7 | 14,8 | 4,7 | 8,1 |
| 10 | 7,5 | 44,1 | 5,7 | 6,9 | 19,1 | 10,3 | 6,4 |
| 11 | 2,8 | 46,1 | 4,9 | 7,2 | 21,3 | 0 | 17,7 |
| 12 | 5,0 | 38,1 | 5,5 | 12,3 | 27,0 | 4,4 | 7,7 |
| 13 | 2,0 | 61,0 | 4,6 | 6,5 | 16,5 | 0 | 10,5 |
| 14 | 3,2 | 46,0 | 5,6 | 8,0 | 27,6 | 0 | 9,6 |

Tabela 4 — Perfil eletroforético das proteínas do LCR (%). Para a pré-albumina, os teores abaixo de 1% são referidos por —.

Em função do teor relativo das frações protéicas de cada amostra de sôro e da respectiva taxa de proteínas totais foram deduzidas as taxas referentes a cada uma das frações (tabela 6). Em relação às proteínas do LCR não foi feito cálculo semelhante porque, em geral, quando as taxas de proteínas totais das amostras de LCR caem dentro dos limites normais, como no material estudado, tais indagações carecem de maior significado.

| Caso | Albumina | G l o b u l i n a s | | | | |
|------|----------|---------------------|------------|---------|----------|----------|
| | | α_1 | α_2 | β | Fr. int. | γ |
| 1 | 54,8 | 5,0 | 7,1 | 10,2 | 3,5 | 19,4 |
| 2 | 53,0 | 4,3 | 9,7 | 9,7 | 4,3 | 19,0 |
| 3 | 44,5 | 4,4 | 12,8 | 12,2 | 0 | 26,1 |
| 4 | 58,3 | 4,0 | 9,4 | 9,0 | 3,5 | 15,8 |
| 5 | 51,0 | 6,0 | 15,0 | 11,0 | 5,5 | 11,5 |
| 7 | 54,0 | 3,5 | 12,0 | 10,0 | 4,0 | 16,5 |
| 8 | 45,4 | 8,9 | 12,4 | 9,4 | 5,5 | 18,4 |
| 9 | 57,5 | 3,0 | 4,3 | 11,7 | 0 | 23,5 |
| 10 | 37,5 | 5,3 | 8,6 | 13,8 | 0 | 34,8 |
| 11 | 58,5 | 3,7 | 7,6 | 11,8 | 0 | 18,4 |
| 12 | 50,3 | 5,0 | 13,3 | 13,5 | 0 | 17,9 |
| 14 | 47,5 | 9,8 | 16,6 | 13,8 | 0 | 12,3 |

Tabela 5 — Perfil eletroforético das proteínas do sôro (%): Fr. int., fração intermediária. Esta pesquisa não foi feita nos casos 6 e 13.

As relações entre os teores (%) das diversas frações protéicas no LCR e no sôro foram reunidas na tabela 7.

2) Relação entre aspectos do proteinograma e demais dados estudados

a) Correlação entre teor de β -globulina do LCR e sintomatologia neurológica (tabela 8 e gráfico 1) — Foi verificada correlação estatisticamente significante entre ambos, quer pelo estudo da equação de regressão ($t_b = 3,021$; $P \simeq 0,01$), quer pelo coeficiente de correlação ($r = 0,657$; $t_z = 2,597$; $P \simeq 0,02$). A relação entre os teores de β -globulina no LCR e no sôro sangüíneo mostrou tendência a elevar-se com a agravação do quadro neurológico ($y = 1,8700 + 0,0023x$), embora não significativamente ($t_b = 1,353$; $P \simeq 0,2$).

| Caso | Totais | Albumina | G l o b u l i n a s | | | | |
|----------|--------|----------|---------------------|------------|---------|----------|----------|
| | | | α_1 | α_2 | β | Fr. int. | γ |
| 1 | 6.800 | 3.720 | 340 | 480 | 690 | 240 | 1.330 |
| 2 | 8.100 | 4.300 | 350 | 780 | 780 | 350 | 1.540 |
| 3 | 7.500 | 3.340 | 330 | 960 | 910 | 0 | 1.960 |
| 4 | 7.600 | 4.400 | 310 | 720 | 690 | 270 | 1.210 |
| 5 | 7.400 | 3.780 | 440 | 1.110 | 810 | 410 | 850 |
| 7 | 7.200 | 3.900 | 250 | 860 | 720 | 290 | 1.180 |
| 8 | 7.200 | 3.270 | 640 | 890 | 680 | 390 | 1.330 |
| 9 | 7.100 | 4.130 | 210 | 310 | 830 | 0 | 1.670 |
| 10 | 7.300 | 2.730 | 380 | 630 | 1.010 | 0 | 2.550 |
| 11 | 6.500 | 3.800 | 240 | 490 | 770 | 0 | 1.200 |
| 12 | 7.500 | 3.760 | 370 | 1.000 | 1.020 | 0 | 1.350 |
| 14 | 6.500 | 3.080 | 640 | 1.080 | 900 | 0 | 800 |

Tabela 6 — Proteínas totais e frações no sêro (mg/100 ml): Fr. inte., fração intermediária. Esta pesquisa não foi feita nos casos 6 e 13.

| Caso | Albumina | G l o b u l i n a s | | |
|----------|----------|---------------------|---------|----------|
| | | α | β | γ |
| 1 | 1,0 | 0,6 | 2,8 | 0,4 |
| 2 | 1,3 | 0,9 | 1,9 | 0,3 |
| 3 | 1,3 | 0,6 | 2,0 | 0,3 |
| 4 | 0,8 | 1,0 | 3,1 | 0,5 |
| 5 | 0,9 | 0,5 | 2,6 | 0,9 |
| 7 | 1,1 | 0,7 | 2,1 | 0,3 |
| 8 | 1,3 | 0,4 | 2,3 | 0,4 |
| 9 | 1,1 | 0,7 | 1,7 | 0,3 |
| 10 | 1,4 | 0,9 | 2,1 | 0,2 |
| 11 | 0,8 | 1,1 | 1,8 | 1,0 |
| 12 | 0,9 | 1,0 | 2,3 | 0,4 |
| 14 | 1,0 | 0,5 | 2,0 | 0,8 |

Tabela 7 — Relação entre o teor de cada fração protéica no LCR e no sêro, em 12 casos.

| Casos | Duração (meses) | Sintomat. neurol. | LPV | β LCR (%) | β LCR/S | Absorção B_{12} (%) |
|-------|-----------------|-------------------|-------|-----------------|---------------|-----------------------|
| 1 | 177 | 125 | 4,157 | 28,0 | 2,8 | 0,37 |
| 2 | 129 | 72 | 2,042 | 18,3 | 1,9 | 1,05 |
| 3 | 178 | 96 | 3,851 | 23,9 | 2,0 | 11,55 |
| 4 | 108 | 252 | 3,174 | 27,7 | 3,1 | 6,02 |
| 5 | 123 | 107 | 2,479 | 28,5 | 2,6 | 0,80 |
| 6 | 69 | 87 | 3,661 | 23,6 | — | 3,52 |
| 7 | 89 | 140 | 3,667 | 21,4 | 2,1 | 21,56 |
| 8 | 44 | 197 | 4,719 | 21,9 | 2,3 | 13,72 |
| 9 | 20 | 71 | 4,615 | 19,5 | 1,7 | 21,37 |
| 10 | 1 | 286 | 4,901 | 29,4 | 2,1 | 2,39 |
| 11 | 7 | 113 | 1,483 | 21,3 | 1,8 | 5,72 |
| 12 | 2 | 208 | 3,567 | 31,4 | 2,3 | 5,40 |
| 13 | 24 | 92 | 4,595 | 16,5 | — | 6,93 |
| 14 | 48 | 208 | 4,382 | 27,6 | 2,0 | 0,50 |

Tabela 8 — Valores individuais utilizados no estudo estatístico.

b) *Correlação entre deficiência de fator intrínseco e teor de β -globulina no LCR* — Apesar de não haver correlação entre o déficit de fator intrínseco (FI) e a sintomatologia neurológica (tabela 10), foi nitida a dependência entre a falta desse fator e a taxa de β -globulina do LCR, sugerida na tabela 9 e comprovada pelo estudo da diferença das médias nos dois grupos (tabela 10), que se mostrou altamente significativa.

c) *Correlação entre absorção da vitamina B_{12} radioativa e teor de β -globulina do LCR* (tabela 8 e gráfico 2) — A equação de regressão entre o resultado do teste de Schilling (teste inicial) e a sintomatologia neuroló-

| | | Teor de β no LCR | | TOTAL |
|-------------|------------|------------------------|--------|-------|
| | | Elevado | Normal | |
| FI | Deficiente | 5 | 2 | 7 |
| | Normal | 1 | 6 | 7 |
| TOTAL | | 6 | 8 | 14 |

Tabela 9 — Tabela de contingência entre o teor de globulina β no LCR e o déficit ou presença de fator intrínseco ($\chi^2 = 2,625$; $P \simeq 0,2$).

gica mostrou tendência, embora não significativa ($t_b = 0,656$; $P \simeq 0,5$), à correlação negativa entre estes dois fatores. A equação de regressão entre a mesma prova e o teor de β -globulina no LCR revelou a mesma tendência, já em nível próximo ao de significância estatística ($t_b = 1,767$; $P \simeq 0,1$); o mesmo se verificou com o coeficiente de correlação ($r = -0,455$; $t_z = 1,620$; $P \simeq 0,1$).

| | Sintomatologia neurológica | | Teor de β no LCR | |
|-----------------|----------------------------|-----------|------------------------|-----------|
| | FI deficiente | FI normal | FI deficiente | FI normal |
| Média | 156,10 | 137,30 | 26,69 | 21,74 |
| Desvio padrão. | 79,04 | 65,16 | 4,38 | 3,56 |
| t da diferença. | 0,525 | | 2,525 | |
| P | $\simeq 0,6$ | | $\simeq 0,02$ | |

Tabela 10 — Relação do déficit ou presença de fator intrínseco (FI) com a sintomatologia neurológica e o teor de globulina β no LCR.

d) *Correlação entre duração da moléstia e teor de β -globulina do LCR* (tabela 8) — Não houve qualquer correlação entre o tempo de doença e a sintomatologia neurológica ($t_b = 1,178$; $P \simeq 0,3$) ou o teor de globulina β do LCR ($t_b = 0,225$; $P \simeq 0,8$).

e) *Correlação entre a presença da fração intermediária no sêro sangüíneo e o teor de β -globulina do LCR* (tabela 11) — A fração globulínica intermediária entre β e γ foi observada em 6 casos. Não houve, porém, correlação estatística desse fato com a sintomatologia neurológica nem com o teor de β -globulina no LCR.

| | Sintomatologia neurológica | | Teor de β no LCR | |
|-----------------|----------------------------|-------------------|------------------------|-------------------|
| | Fr. int. ausente | Fr. int. presente | Fr. int. ausente | Fr. int. presente |
| Média | 163,7 | 148,8 | 25,52 | 24,30 |
| Desvio padrão. | 83,2 | 65,2 | 4,71 | 4,31 |
| t da diferença. | 0,377 | | 0,512 | |
| P | $\simeq 0,7$ | | $\simeq 0,6$ | |

Tabela 11 — Relação da presença ou ausência de fração intermediária (Fr. int.) no sêro com a sintomatologia neurológica e o teor de globulina β no LCR.

COMENTARIOS

Proteinograma do LCR — Em todos os casos o perfil eletroforético das proteínas do LCR era do tipo habitual em condições normais, isto é, o perfil era de tipo liquórico pròpriamente dito. Assim, a albumina representou sempre a maior fração e, entre as globulinas, o predomínio cabia às frações do grupo β .

Analisando em separado o comportamento de cada fração verifica-se que, em relação aos parâmetros, ocorreram certas modificações do teor de algumas delas. É assim que a pré-albumina não foi encontrada em 4 ocasiões (casos 1, 3, 4, 7); em um caso o teor albumínico estava aumentado (caso 2) e, em outro, diminuído (caso 12).

As α -globulinas achavam-se diminuídas no caso 1; no caso 6 havia diminuição do teor de globulina α_1 e, no caso 8, do de α_2 ; apenas no caso 12 havia aumento desta última globulina. Como norma, os teores da globulina α_2 se apresentaram abaixo da média normal (11 casos).

Havia aumento do teor das globulinas do grupo β em 6 pacientes (casos 1, 4, 5, 10, 12, 14); na maioria das vèzes esta globulina se apresentava subdividida (fração β pròpriamente dita e subfração β_2 ou τ). Em dois casos (casos 5 e 11) havia aumento do teor de globulina γ e, em três casos (casos 2, 7, 10), diminuição.

| Fração Teor (%) | Pré- albumina | Albumina | G l o b u l i n a s | | | |
|--------------------------------|------------------|-------------|---------------------|--------------|------------|------------|
| | | | α_1 | α_2 | β | γ |
| Aumentado | • | • | | • | ••• ••• | •• |
| Entre o máximo e a média | ••• •• | •••• ••• | ••• •• | •• | •• | ••• |
| Entre a média e o mínimo | •• •• | ••• •• | •••• ••• | ••••• ••• | ••• ••• | ••• ••• |
| Diminuído | •• •• | • | •• | •• | | ••• |

Quadro 1 — Participação das frações protéicas no perfil eletroforético das proteínas do LCR dos 14 casos; sua situação em relação aos teores normais.

O comportamento das diversas frações protéicas do LCR nos casos estudados em relação aos respectivos limites das variações fisiológicas é ilustrado no quadro 1.

Pela análise dêsse quadro e pelo que foi exposto, verifica-se que as modificações encontradas no perfil protéico do LCR foram discretas, carecendo muitas delas de maior significado. Nesse particular, convém notar que o pequeno teor de γ -globulina encontrado em dois casos não emprestava caráter peculiar ao perfil. Apenas o comportamento da β -globulina merece considerações especiais.

De fato, o aumento de β -globulina foi a principal modificação encontrada no proteinograma do LCR. Foi verificada em 6 casos, constituindo a única alteração do perfil protéico do LCR em dois dêles (casos 4 e 14) e estando associado a outras alterações nos demais. No caso 5 havia também aumento de γ -globulina e, no caso 10, diminuição. No caso 1 estavam diminuídas as α -globulinas; no caso 12 havia aumento concomitante da fração α_2 . Neste último havia também diminuição do teor albumínico.

Dessa forma, os achados permitem caracterizar como sendo de tipo liquórico o perfil protéico do LCR nos casos de mielose funicular reunidos nesta publicação. Em seis dêles o aumento do teor das globulinas do grupo β dava ao perfil o caráter peculiar referido para as afecções de tipo degenerativo do SNC¹⁹, isto é, *perfil de tipo liquórico acompanhado de aumento de β -globulina*.

Relação entre o perfil protéico do LCR e do sôro — Habitualmente oscila ao redor da unidade a relação entre a albumina e pré-albumina do LCR de um lado e a albumina do sôro, de outro. É semelhante a relação entre o teor de α -globulinas num e noutro material. O teor de β -globulina no LCR é 1,5 a 2 vezes superior ao do sôro e o de γ -globulina, cêrca da metade (0,5).

Em relação às proporções citadas será analisado o comportamento do perfil das proteínas liquóricas e séricas nos casos estudados (tabela 7). Na maioria dêles o valor da relação LCR/sôro das frações do grupo albumínico encontrava-se entre 0,8 e 1,2. Apenas em três havia aumento dessa relação. Nesses casos estava diminuído o teor relativo de albumina no sôro.

Dentro dos mesmos limites encontrava-se a relação entre o teor de α -globulinas no LCR e no sôro em 5 casos; nos demais, era inferior a 0,8 o valor dessa relação, fato que pode decorrer em parte da tendência observada quanto aos teores das α -globulinas no LCR, na maioria das vezes inferiores à média normal.

Para a β -globulina, os valôres da relação LCR/sôro se achavam dentro dos limites habituais em 5 casos; estavam aumentados nos 7 restantes. Êste fato reforça a verificação do perfil liquórico de tipo β -globulina nos 6 casos referidos anteriormente. O aumento da relação LCR/sôro pode ser explicado em 5 casos pelo aumento do teor dessa globulina no LCR.

As variações da relação para a γ -globulina do LCR e do soro não mostraram tendência definida. Assim, oscilavam entre 0,4 e 0,6 em 4 casos; em três eram maiores e, nos 5 restantes, menores.

Os dados apresentados servem para caracterizar as modificações do balanço protéico entre LCR e soro nos casos de mielose funicular estudados. Em resumo, essas modificações são caracterizadas por *menor participação das α -globulinas e predomínio da β -globulina no perfil protéico do LCR*, quando êste é considerado em relação ao perfil protéico do soro respectivo.

Proteinograma do soro — Embora a proteinemia total estivesse dentro dos limites normais em todos os casos estudados, o exame eletroforético permitiu evidenciar modificações qualitativas e quantitativas do proteinograma.

A alteração qualitativa encontrada foi a *presença de fração intermediária* às globulinas β e γ em 6 dos 12 casos em que foram estudadas as proteínas do soro. A presença dessa fração não acarretou modificações características do perfil eletroforético das proteínas séricas, para o qual concorria em teores pequenos (de 3,5 a 5,5%). Sua migração no campo elétrico representou de 39 a 41% da distância percorrida pela albumina (100%). O achado dessa fração confirma as verificações de Furtado⁸, anteriormente citadas.

Além da presença de fração intermediária entre as globulinas β e γ , foram encontradas alterações quantitativas da concentração de uma ou mais frações protéicas em 7 casos. Isoladamente, ocorreram aumento da α -globulina no caso 8, de globulina α_2 no caso 12 e diminuição desta última no caso 9. Em dois pacientes havia aumento das α -globulinas; o aumento estava associado a diminuição de γ -globulina no caso 5 e desta e de albumina no caso 13. Em dois casos, também, foi encontrado aumento de γ -globulina; era acompanhado de aumento de globulina α_2 em um (caso 3) e de diminuição de albumina no caso 10.

| Fração Concentração | Albumina | G l o b u l i n a s | | | |
|-----------------------------|---------------|---------------------|--------------|----------------|--------------|
| | | α_1 | α_2 | β | γ |
| Acima da média normal | ••• | •••• •••• | •••• •••• | •• | •••• |
| Abaixo da média normal .. | ••••• •••• | •••• | •••• | ••••• ••••• | •••• •••• |

Quadro 2 — Comportamento das concentrações das frações protéicas do soro de 12 casos em relação às respectivas médias normais.

As concentrações encontradas para as α -globulinas do sôro apresentaram-se mais comumente acima da média normal (8 casos). Para as demais frações a tendência encontrada se fazia em sentido inverso, em relação à média normal respectiva. Assim, achavam-se abaixo da média normal as concentrações de albumina em 9 casos, da fração β em 10 e, de γ , em 8 (quadro 2).

Significado das alterações do proteinograma nas mieloses funiculares — O teor de β -globulina do LCR correlacionou-se estreitamente com o quadro neurológico, maiores cifras ocorrendo nos casos mais graves. Por outro lado, não houve qualquer prova de interdependência de ambos com a duração da moléstia ou com a presença da fração intermediária do sôro, assinalada por Furtado⁸.

Merece menção especial o fato de que o teor de β -globulina foi proporcional à deficiência de fator intrínseco na secreção gástrica. Assim, no grupo de pacientes em que o teste de Schilling revelou insuficiência de absorção da vitamina B_{12} radioativa por déficit daquele fermento, o teor médio de β -globulina foi significativamente superior ao do grupo em que o teste resultou normal.

Correlatamente, o índice de absorção da radiocianocobalamina também se relacionou com o teor líquido de β -globulina, estando os coeficientes de regressão e de correlação entre ambos muito próximos do nível de significância estatística. Verificou-se que a elevação do teor dessa fração protéica tende a ser proporcional à diminuição da absorção intestinal de vitamina B_{12} . O aumento de β -globulina do LCR parece, portanto, refletir mais intensamente o acometimento do sistema nervoso central nos casos da verdadeira moléstia de Addison-Biermer.

Nos outros casos de mieloses funiculares, com quadro clínico semelhante e também com acloridria gástrica, porém sem déficit de fator intrínseco, o teor de β -globulina do LCR mostrou-se mais próximo da normalidade, particularmente nos casos em que a absorção intestinal da vitamina B_{12} fôra normal.

Atentemos, então, para os fatos de que: a) o teor de β -globulina do LCR guarda relação inversa com o índice de absorção da radiocianocobalamina; b) o quadro neurológico também tende a se agravar com a insuficiência de absorção dessa vitamina; c) este fator parece influir sobre a sintomatologia neurológica não só do ponto-de-vista quantitativo (tabela 8 e gráfico 2) mas também qualitativo (tabela 3); em trabalho anterior⁷ foi salientado o predomínio dos sinais de lesão central (síndrome piramidal) sobre os de comprometimento periférico, nos pacientes com deficiência de absorção da vitamina B_{12} , fato que se repetiu no presente material*.

* A média das cifras percentuais correspondentes à síndrome piramidal (tabela 3) nos pacientes com normalidade de absorção da radiocianocobalamina (casos 3, 7, 8 e 9) foi $8,35\% \pm 5,69$, ao passo que, nos com absorção deficiente, ela atingiu $27,39\% \pm 10,93$. A diferença entre ambas foi estatisticamente significativa ($t=2,628$; $P \simeq 0,02$).

Somos, pois, levados a considerar o teor liquórico de β -globulina vinculado ao predomínio da lesão central sobre a periférica, predomínio este que se correlaciona com o déficit de absorção de vitamina B₁₂.

Esta vitamina desempenha importante papel na síntese do ácido ribonucleico, que é metabolizado principalmente no citoplasma e nucléolo, sendo imprescindível à vida das células perenes. Assim, a deficiência de cianocobalamina afetaria os longos axônios medulares²³, o que viria explicar o predomínio da lesão dos tratos corticospinais em tais eventualidades.

Entretanto, não julgamos lícito concluir que a deficiência de absorção da vitamina B₁₂, conseqüente à falta de fator intrínseco ou à lesão da mucosa intestinal, constitua o verdadeiro e único fator etiológico das mieloses funiculares. Victor e Lear²² descreveram quadros clínicos típicos da moléstia em pacientes com absorção normal daquela vitamina. Há outros trabalhos (Adams e Timbury¹, Boudin e col.³, Canelas e col.⁷, Gélin e col.⁹, Jewesbury¹¹, Juhasz¹², Lafon e col.¹⁴, Murphy e Howard¹⁷, Spillane¹⁸ e Wintrobe²³) demonstrando que a deficiência de vitamina B₁₂ não constitui, necessariamente, uma constante na mielose funicular. É nossa opinião que o déficit de absorção de cianocobalamina constitui apenas um dos componentes de um fenômeno patológico mais amplo, ou seja, um déficit ou uma defeituosa absorção de outras substâncias, particularmente ligadas ao metabolismo protéico. Recorde-se que a própria aquilia tende a ser atualmente considerada como parte de uma síndrome epitelial geral¹³.

RESUMO

O presente estudo compreende a análise do proteinograma do LCR de 14 pacientes portadores de mielose funicular; em 12 foi feito também o estudo do proteinograma do sôro. Os resultados foram analisados e relacionados a outros aspectos dos casos estudados, como o tempo de duração da doença, a intensidade da sintomatologia neurológica, as alterações hematológicas e a capacidade de absorção da radiocianocobalamina.

O proteinograma do LCR era do tipo liquórico propriamente dito, apresentando como particularidade o *aumento do teor de β -globulina*, o qual é descrito como representativo das afecções de tipo degenerativo do SNC. No sôro a principal modificação verificada foi a presença da fração intermediária entre as globulinas β e γ , fato anteriormente assinalado por Furtado.

A análise estatística permitiu verificar que havia estreita correlação entre o teor de β -globulina no LCR e a intensidade do quadro neurológico. O teor liquórico de β -globulina parece estar vinculado ao predomínio da lesão central sobre a periférica, predomínio que se correlaciona ao déficit de absorção de vitamina B₁₂. O teor de β -globulina no LCR mostrou-se também proporcional à deficiência de fator intrínseco no suco gástrico. Por outro lado, a elevação do teor dessa fração protéica no LCR mostrou-se inversamente proporcional à absorção intestinal de vitamina B₁₂. O aumento de β -globulina no LCR parece, por isso, refletir mais de perto o acome-

timento do sistema nervoso central na verdadeira moléstia de Addison-Biermer. Nos casos em que não havia déficit do fator intrínseco o teor dessa globulina no LCR motrava-se mais próximo da normalidade.

SUMMARY

Cerebrospinal fluid and serum proteins in funicular myelosis.

Cerebrospinal fluid proteins of 14 patients with funicular myelosis were studied by paper electrophoresis. The serum proteins were also studied in 12 of these cases. The results were discussed regarding other data, as the length of disease, neurologic symptoms, hematologic changes, the absorption of radiocyanocobalamin. The CSF protein profile was mainly altered in the β globulin fraction, which attained pathologic levels in 6 cases. The serum protein profile revealed the intermediate fraction between β and γ globulins in 6 cases, as described by Furtado.

Statistical analysis demonstrated the amount of the CSF β -globulin fraction to be proportional to the intensity of the central nervous system impairment. The correlation was not so well defined regarding to peripheral lesions.

The amount of CSF β -globulin was found to be proportional to the intrinsic factor deficiency of the gastric juice, and to be inversely proportional to the index of radiocyanocobalamin absorption. Thus the increase in the CSF β -globulin fraction appears to be more apparent in cases of funicular myelosis in which the true Addison-Biermer disease is manifest.

REFERÊNCIAS

1. ADAMS, J. F.; TIMBURY, G. C. — Subacute combined degeneration developing during liver therapy. *Brit. Med. J.*, nº 5125:833-834 (28 março) 1959.
2. ALEXANDER, L. — New concept of critical steps in the course of chronic debilitating neurologic disease in evaluation of therapeutic response. *Arch. Neurol. e Psychiat.*, 66: 253-271 (setembro) 1951.
3. BOUDIN, G.; BARBIZET, J.; LABET, R. — Les neuropathies ahyliques. *Rev. Neurol.*, 91:361-366 (maio) 1954.
4. CANELAS, H. M. — Sensibilidade vibratória: valor semiótico em algumas afecções do sistema nervoso. *Arq. Neuro-Psiquiat.* (São Paulo) 16:275-352 (dezembro) 1958.
5. CANELAS, H. M. — Mieloses funiculares: considerações a propósito de 110 casos. *Arq. Neuro-Psiquiat.* (São Paulo) 18:105-132 (junho) 1960.
6. CANELAS, H. M.; JAMRA, M. A. — Estudo comparativo dos efeitos hematológicos e neurológicos do extrato hepático, ácido fólico e vitamina B₁₂ no tratamento da anemia perniciosa de Addison-Biermer. *Arq. Neuro-Psiquiat.* (São Paulo) 11:229-246 (setembro) 1953.
7. CANELAS, H. M.; PINTO, J. T.; SHNAIDER, J. — Absorção da vitamina B₁₂ nas mieloses funiculares: estudo da absorção da radiocianocobalamina em 16 casos. *Arq. Neuro-Psiquiat.* (São Paulo) 19:1-10 (março) 1961.
8. FURTADO, D. — Études sur la myélose funiculaire. I: Tableau clinique, d'après une centaine d'observations. II: Rôle d'une protéine anormale dans la pathogénie. *Rev. Neurol.*, 90:81-94, 1954.
9. GÉLIN, G.; COIRAULT, R.; HAMED, E. B. — Vitamine B₁₂ et syndromes neuro-anémiques. *Ann. Méd.*, 53: 172-216, 1952.
10. GUIZZETTI, H. U.; PRÖTT, R. — Zur Frage der Liquorbefunde bei funikulärer Spinalerkrankung. *Klin. Wschr.*, 16, 52:1206-1207 (agosto 28) 1937.
11. JEWESBURY, E. C. — Subacute combined degeneration of the cord and achlorhydric peripheral neuropathies without anaemia. *Lancet*, 267:307-312 (14 agosto) 1954.
12. JUHASZ, P. — Étude anatomique de 16 cas de syndrome neuro-anémi-

que. *Rev. Neurol.*, 81:25-43, 1949. 13. KÄFER, J. P.; POCH, G. F.; CASTELLI, R. L. — Neuropatías periféricas desmielinizantes aquílicas: estudio de la acidimetría gástrica en 55 casos de polineuropatías de diversa etiología. *Rev. Neurol. Buenos Aires*, 18:298-302 (julho-setembro) 1960. 14. LAFON, R.; PAGES, P.; LABAUGE, R.; TEMPLE, J. P. — Le syndrome neuro-anachlorhydrique: à propos de 31 observations. *Rev. Neurol.*, 91:321-329, 1954. 15. LOCOGE, M.; CUMINGS, J. N. — Cerebrospinal fluid in various diseases. *Brit. Med. J.*, nº 5071:618-620 (março, 15) 1958. 16. MIRSKY, I. A.; FUTTERMAN, P.; BROH-KAHN, R. H. — The quantitative measurement of vibratory perception in subjects with and without diabetes mellitus. *J. Lab. Clin. Med.*, 41:221-235 (fevereiro) 1953. 17. MURPHY, W. P.; HOWARD, I. — A comparison of the effect of vitamin B₁₂ with that of liver extract in the treatment of pernicious anemia during relapse and for maintenance. *New Engl. J. Med.*, 247:838-840 (27 novembro) 1952. 18. SPILLANE, J. D. — Nutritional disorders of the nervous system. In K. A. V. Elliot, I. V. Page & J. H. Quastel — *Neurochemistry*. Charles C. Thomas, Springfield, 1955, p. 785-806. 19. SPINA-FRANÇA, A. — Eletroforese em papel das proteínas do líquido cefalorraquidiano: Principais resultados registrados na literatura. *Arq. Neuro-Psiquiat.* (São Paulo) 16:223-235 (setembro) 1958. 20. SPINA-FRANÇA, A. — Eletroforese das proteínas do líquido cefalorraquidiano: Técnica. *Arq. Neuro-Psiquiat.* (São Paulo) 16:236-242 (setembro) 1958. 21. SPINA-FRANÇA, A. — Eletroforese das proteínas do líquido cefalorraquidiano: Valores normais. *Arq. Neuro-Psiquiat.* (São Paulo) 18:19-28 (março) 1960. 22. VICTOR, M.; LEAR, A. A. — Subacute combined degeneration of the spinal cord. Current concepts of the disease process. Value of serum vitamin B₁₂ determinations in clarifying some of the common clinical problems. *Amer. J. M.*, 20:896-911 (junho) 1956. 23. WINTROBE, M. M. — The search for an experimental counterpart of pernicious anemia. *Arch. Intern. Med.*, 100:862-869 (dezembro) 1957.

Clínica Neurológica — Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo — Caixa Postal 3461 — São Paulo, Brasil