

GLOBULINA BETA DO LÍQUIDO CEFALORRAQUEANO NO
PROGNÓSTICO DE PROCESSOS INFLAMATÓRIOS DO
SISTEMA NERVOSO CENTRAL

A. SPINA-FRANÇA *

O prognóstico das afecções neurológicas depende, em grande parte, da existência, ou não, de lesões do parênquima nervoso e de sua reversibilidade. A avaliação do caráter dessas lesões constitui um dos problemas mais difíceis para o neurologista convocado para opinar sobre a evolução de processos que acometem o sistema nervoso central (SNC). Em vista disso, em quase todos os campos das ciências neurológicas vêm sendo procurados dados que permitam esclarecer quanto aos caracteres assumidos pelas lesões do parênquima nervoso. No tocante à bioquímica do líquido cefalorraqueano (LCR) já existem elementos capazes de contribuir para a avaliação da intensidade e do caráter das lesões do SNC¹⁶, destacando-se os conhecimentos sobre o comportamento das proteínas resultantes da introdução da eletroforese como método de indagação paraclínica^{50, 51}.

Particularidades do comportamento da globulina beta têm levado a admitir que sua concentração no LCR dependa, pelo menos em parte, do metabolismo do parênquima nervoso³⁷, pois tem sido verificado aumento dessa globulina no decurso de afecções degenerativas de tipo primário com sintomatologia predominantemente cnefálica. Aumentos no teor de globulina beta também têm sido assinalados em processos de outra natureza, levando a admitir que sejam devidos à superveniência de processos degenerativos secundários^{22, 23, 57}.

Este estudo visa a analisar o comportamento da globulina beta no LCR na vigência de certos processos inflamatórios do SNC e/ou de seus envol-

Tese apresentada para concurso à Docência-Livre de Clínica Neurológica na Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo: * Médico assistente de Clínica Neurológica (Prof. Adherbal Tolosa).

Nota do autor — Aos dirigentes e assistentes da Clínica Neurológica da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo os nossos agradecimentos pela orientação e pelo apoio que têm dado ao nosso trabalho. Agradecemos também a cooperação do Dr. Günter Hoxter, introdutor da eletroforese em papel em nosso meio.

tórios, no sentido de verificar se nessas condições ocorrem modificações que possam estar relacionadas com processos degenerativos encefálicos desencadeados pela reação inflamatória ou a ela associados. Em essência, o objetivo é verificar se o aumento da globulina beta no LCR tem significação para o prognóstico de processos inflamatórios do SNC e/ou de seus envoltórios.

Dados gerais sobre as proteínas do LCR — Tem sido demonstrado que a albumina é fração de composição homogênea⁴. As globulinas, ao contrário, constituem grupo heterogêneo; tomando como base propriedades imunoquímicas, cerca de 20 frações foram verificadas por Goodman e Vulpe¹⁵; empregando o método imunoelétrico, mais de 10 frações foram identificadas até o presente^{4,28}. Com base nos caracteres de migração em campo elétrico, distingue-se 4 tipos de globulinas — alfa₁, alfa₂, beta e gama — que constituem, na realidade, agrupamentos globulínicos. Essa classificação é adotada neste estudo por estar relacionada ao método eletroforético empregado. Em consequência, cada fração será referida como unidade e os fenômenos observados em relação a cada uma delas serão considerados do ponto de vista da sua homogeneidade na eletroforese em papel.

No perfil protéico normal do LCR⁵³ a participação da albumina e das globulinas alfa se faz em percentagens semelhantes às encontradas no soro sanguíneo; a de globulina beta é maior (1,5 a 2 vezes) e a de globulina gama é menor (cerca da metade). A pré-albumina participa em pequena proporção do perfil protéico do LCR. Por vezes, separa-se da globulina beta uma subfração (beta₂ ou tau).

Os métodos empregados para a análise das proteínas levam a admitir que a maior parte das frações encontradas no LCR provenha do sangue por ultrafiltração através da barreira hêmato-liquórica⁷. Dados fornecidos por vários métodos autorizam a adotar essa explicação quanto à origem das frações albumina e globulina alfa do LCR tanto em condições normais como em circunstâncias patológicas^{11,18,21,45}. Entretanto, o mesmo não pode ser dito em relação às globulinas beta e gama, cujos teores, ao menos em parte e especialmente em casos patológicos, levam a admitir a participação de causas locais.

A concentração de globulina beta no LCR resulta de contingente que provém do sangue^{9,38}, provavelmente por ultrafiltração, e de contingente na dependência do metabolismo do parênquima nervoso^{13,32,49,42}. Foi Esser¹⁰ que, em 1952, baseado no aumento dessa globulina no LCR em processos degenerativos do SNC, considerou a globulina beta como fração dependente do metabolismo cerebral. Vários autores confirmaram esse achado que passou a ser considerado como indicativo de processos que acarretam destruição progressiva do parênquima nervoso^{3,17,46,51}. O aumento da concentração de globulina beta nessas condições costuma ser discreto, mas é suficiente para caracterizar as alterações do proteinograma do LCR em afecções de tipo degenerativo³⁷. Em uma série de casos dessas afecções⁵⁵ a distribuição dos teores de globulina beta era diferente da normal devido aos valores mais elevados encontrados nos casos de sofrimento encefálico predominante.

De modo geral, a globulina beta pode ser considerada como fração histiógena, estando relacionada à atividade metabólica dos elementos celulares constituintes de tecidos. Estudos do perfil eletroforético das proteínas solúveis de diversos tecidos mostram o predomínio de fração correspondente à globulina beta^{19,47,49}. Apesar das dificuldades técnicas²⁹, a eletroforese das proteínas solúveis do cérebro mostra predomínio dessa fração sobre as demais globulinas²¹.

Em condições normais e em certos processos patológicos^{9,36}, quase toda a globulina gama do LCR provém do sangue. Entretanto, a produção ubiqüitária dessa globulina na economia humana, devida à atividade de elementos do sistema retículo-endotelial, leva a admitir sua produção no sistema nervoso. Em processos inflamatórios crônicos do SNC e de seus envoltórios, os dados obtidos pelo estudo eletroforético³³, imunoelétrico⁵ e imunoquímico^{24,25}, bem como aqueles obtidos com o

emprego de proteínas marcadas com isótopos radioativos²², são favoráveis a essa hipótese. Assim, o aumento da concentração da globulina gama no LCR em processos inflamatórios pode decorrer tanto do aumento da permeabilidade da barreira hêmato-liquórica como de sua produção local ou, ainda, da conjugação desses dois fatores²³.

Geralmente os aumentos devidos à maior permeabilidade da barreira hêmato-liquórica ocorrem nos processos inflamatórios agudos, condições em que há passagem de proteínas do sangue para o LCR; aumentando a concentração de proteínas totais no LCR, o aumento da concentração de globulina gama é paralelo ao aumento da concentração das demais frações; em conjunto, o perfil protéico do LCR não perde seu aspecto normal ou modifica-se no sentido de aproximar-se do perfil protéico do soro. Nos processos inflamatórios subagudos a intensidade das alterações da barreira hêmato-liquórica é menor e, ao mesmo tempo, pode ocorrer produção local de imunoproteínas; como resultado, o aumento da concentração protéica total do LCR costuma ser menor que nos processos agudos e o perfil protéico mostra aumento do teor de globulina gama, com diminuição relativa de outras frações. Nos processos inflamatórios crônicos a produção de imunoproteínas é mais acentuada, sendo discretas as alterações da barreira hêmato-liquórica; a concentração de proteínas totais do LCR apresenta-se discretamente aumentada ou normal e, no perfil protéico, torna-se nítido o predomínio da globulina gama sobre as demais frações.

O comportamento da globulina gama no LCR permite, portanto, avaliar uma parte dos fenômenos imunopatológicos que se desenvolvem nos processos inflamatórios do SNC e seus envoltórios, caracterizando tipos diversos de tais processos, praticamente de acordo com os agrupamentos feitos com base em aspectos clínicos e em outros dados laboratoriais²³. Por outro lado, a concentração de globulina gama no LCR serve como indicadora de alterações do metabolismo protéico decorrentes de processos cuja etiologia nem sempre é de ordem infecciosa, como sejam certas formas de encefalites e mielites², nas quais ocorre aumento de globulina gama, possivelmente como resultado de reações imuno-alérgicas. Os caracteres do proteinograma do LCR nessas doenças permitem classificá-las entre os observados nos processos inflamatórios crônicos do sistema nervoso^{3,60}.

Quando ocorre aumento acentuado de globulina gama no LCR, particularidades do comportamento de outras frações podem ser mascaradas. Essa interferência é observada especialmente em relação a frações sujeitas a modificações de menor intensidade, como a globulina beta, e é mais nítida quando seja considerada a sua percentagem no perfil protéico. Para estudar o comportamento da globulina beta no LCR em processos inflamatórios, afastando a causa de erro devida à interferência referida, torna-se necessário considerar o comportamento de sua concentração e não do seu teor relativo.

Para fins diagnósticos e prognósticos, a interpretação do proteinograma do LCR deve obedecer a diretriz mista, clínico-laboratorial, que contribui para melhor conhecimento das condições do equilíbrio protéico do LCR de cada caso em particular. O estudo puramente biológico mediante a eletroforese em papel não tem a precisão necessária^{26, 48}, podendo levar o pesquisador a perder-se em detalhes de ordem especulativa⁴⁴, sem maior interesse para o domínio clínico. Conclusões precárias também podem ser deduzidas do tratamento global dos resultados por métodos estatísticos inadequados para a análise de dados eletroforéticos²⁷. Assim sendo, sempre que possível os resultados consignados neste trabalho foram interpretados mediante confronto com a sintomatologia, evitando-se ultrapassar os limites de precisão do método eletroforético empregado²⁴.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram analisados os dados referentes a 45 pacientes com afecções inflamatórias do SNC e/ou de seus envoltórios, distribuídos em 6 grupos: os 2 primeiros reunem 15 pacientes com processos inflamatórios que provavelmente não acometiam o parênquima nervoso; nos 15 casos seguintes (grupos 3 e 4) o parênquima nervoso poderia, ou não, estar comprometido; nos 15 últimos (grupos 5 e 6) o parênquima nervoso era a sede predominante do processo patológico. Os dados referentes a identificação dos doentes e ao diagnóstico dos casos são referidos na tabela 1.

O LCR foi colhido por punção suboccipital em 28 pacientes (casos 11, 12, 14, 15, 18 a 24, 26 a 29, 31, 32 e 35 a 45) e, por punção lombar, nos restantes; a dinâmica no canal raqueano era normal nestes últimos casos. Na tabela 2 são referidos os caracteres citológicos das amostras estudadas. A reação de Wassermann era positiva nas amostras dos pacientes do grupo 5 (neuroloses) e negativa nos demais; nas amostras de 4 pacientes desse grupo a reação de Steinfeid também foi positiva (casos 31, 32, 33 e 35). A reação de fixação do complemento para cisticercose foi positiva nas amostras de LCR dos pacientes do grupo 4 (neurocisticercose).

Para estabelecer o proteinograma do LCR foi feita a determinação da concentração de proteínas totais e a análise das frações protéicas. A concentração protéica total foi determinada pelo método turbidimétrico do ácido tricloracético, segundo padronização da técnica de Bossak e col.³⁰. A análise das frações protéicas foi feita mediante o emprêgo da eletroforese em papel, segundo padronização da técnica de Grassmann e Hannig³². A concentração das amostras de LCR foi feita pela diálise contra solução macromolecular de goma arábica.

O cálculo das percentagens referentes a cada fração protéica foi feito segundo o método de Morrison e Slocum⁴¹, após análise do perfil protéico pelo método de Hoxter e col.³⁰. Os resultados obtidos mediante eletroforese foram considerados em função da concentração protéica total da amostra.

Os dados obtidos foram interpretados em relação aos padrões normais estabelecidos pelo emprêgo das mesmas técnicas^{32,38} e mediante confronto com os aspectos clínicos dos casos, levando em consideração o local de proveniência da amostra⁴². Os limites de precisão adotados para a análise das cifras foram aqueles que caracterizam os métodos empregados¹⁴.

O comportamento da globulina beta foi avaliado pelo estudo da sua participação no perfil protéico e pela relação entre sua percentagem e a da albumina em cada caso (*relação beta/A*). As variações da concentração da globulina beta no LCR foram avaliadas em relação à concentração normal respectiva. O comportamento dessas variações foi comparado ao comportamento das variações da concentração de albumina, também avaliado em relação à concentração normal respectiva. Os valores obtidos por meio dessa comparação para cada caso foram referidos como *índice beta/A*. Para fins comparativos, foi avaliado do mesmo modo o comportamento das globulinas alfa e gama.

ASPECTOS CLÍNICOS DOS CASOS ESTUDADOS

São apresentados, aqui, os dados clínicos de maior interesse para a interpretação do proteinograma do LCR. Como consta da tabela 1, os pacientes foram distribuídos em 6 grupos.

Grupo 1 — Neste grupo foram reunidos 10 pacientes (casos 1 a 10) com quadros radiculares e/ou medulares associados, ou não, a comprometimento meníngeo, de instalação aguda ou subaguda. Em 9 casos a doença teve evolução favorável na sua fase principal, restando seqüelas de maior ou menor intensidade; em um caso (caso 7) a evolução foi progressiva, assumindo a sintomatologia caráter ascendente que levou à morte. O proteinograma do LCR foi estudado, no caso 7,

Grupo	Caso	Nome	Idade	Registro	Diagnóstico clínico
1	1	JLF	26	633484	Meningorradiculite
	2	AF	56	698008	Meningorradiculite
	3	RFF	24	549745	Polirradiculomielite
	4	VAB	15	554646	Polirradiculomielite
	5	LFI	2	636543	Meningomielite
	6	ALS	30	657741	Meningomielite
	7	CAS	26	651909	Mielite
	8	DP	19	653271	Mielite pós-vacinação antirrábica
	9	BAL	1	506577	Mielite pós-sarampo
	10	PJN	12	637193	Mielite pós-parotidite
2	11	LCL	2m	015458	Leptomeningite
	12	SAC	1m	027196	Leptomeningite
	13	HM	40	604834	Leptomeningite
	14	IS	26	658018	Leptomeningite
	15	SAV	3m	604102	Leptomeningite
3	16	PR	19	513776	Neurotuberculose
	17	MPS	42	052977	Neurotuberculose
	18	AGL	32	565384	Neurotuberculose
	19	ETN	27	581318	Neurotuberculose
	20	AAM	48	589691	Neurotuberculose
4	21	NB	30	682717	Neurocisticercose
	22	VCC	10	663059	Neurocisticercose
	23	NCS	39	621431	Neurocisticercose
	24	MMG	29	599448	Neurocisticercose
	25	LSF	35	631642	Neurocisticercose
	26	OG	37	579999	Neurocisticercose
	27	IMR	26	692113	Neurocisticercose
	28	BJB	11	608366	Neurocisticercose
	29	ALF	9	612615	Neurocisticercose
	30	SGO	51	223977	Neurocisticercose
5	31	OT	56	471922	Neurossifilis
	32	ID	38	216608	Neurossifilis
	33	FJS	55	643602	Neurossifilis
	34	EMJ	24	362377	Neurossifilis
	35	JE	40	681998	Neurossifilis
6	36	ES	2	698353	Encefalite pós-coqueluche
	37	JJS	4	663668	Encefalite pós-coqueluche
	38	IMP	8	628692	Encefalite pós-coqueluche
	39	CMG	22	534045	Meningoencefalite
	40	MHR	14	663678	Encefalite
	41	VCT	6	670253	Encefalite
	42	BRO	14	672746	Encefalite
	43	ARF	15	648378	Encefalite
	44	AJB	22	635327	Encefalite
45	MAM	16	640647	Encefalite	

Tabela 1 — Dados de identificação dos pacientes e diagnósticos dos casos, distribuídos segundo seis grupos de processos patológicos. Legenda: idade em anos (quando a cifra é seguida de m, idade em meses).

Grupo	Caso	Citologia				
		Global (células/mm ³)	Específica (%)			
			L	M	N	E
1	1	106	75	18	5	2
	2	13	85	15	0	0
	3	0	—	—	—	—
	4	1	—	—	—	—
	5	48	83	16	1	0
	6	26	94	6	0	0
	7	8	100	0	0	0
	8	2	—	—	—	—
	9	0	—	—	—	—
	10	6	95	5	0	0
2	11	1400	42	18	40	0
	12	2100	20	19	61	0
	13	1300	8	4	87	1
	14	165	55	10	35	0
	15	62	68	8	24	0
3	16	73	81	19	0	0
	17	5	93	7	0	0
	18	38	75	25	0	0
	19	33	93	7	0	0
	20	69	51	28	21	0
4	21	6	92	8	0	0
	22	7	78	22	0	0
	23	16	85	14	0	1
	24	50	80	15	0	5
	25	100	60	30	5	5
	26	2	—	—	—	—
	27	8	93	7	0	0
	28	13	85	15	0	0
	29	22	81	15	2	2
	30	170	80	16	1	3
5	31	7	83	15	0	2
	32	15	90	10	0	0
	33	11	92	8	0	0
	34	11	80	20	0	0
	35	28	90	10	0	0
6	36	7	100	0	0	0
	37	2	—	—	—	—
	38	2	—	—	—	—
	39	0	—	—	—	—
	40	1	—	—	—	—
	41	2	—	—	—	—
	42	0	—	—	—	—
	43	0	—	—	—	—
	44	0	—	—	—	—
	45	2	—	—	—	—

Tabela 2 Citologia das amostras de LCR estudadas. Legenda: L, linfócitos; M, grandes mononucleares; N, polimorfonucleares neutrófilos; E, células eosinófilas.

um mês após o início da doença e, no caso 8, durante a fase aguda das manifestações clínicas. Nos demais, o estudo eletroforético foi feito após a fase aguda.

Grupo 2 — Este grupo compreende 5 pacientes (casos 11 a 15) com meningites agudas, de tipo bacteriano. Em dois (casos 11 e 12) o proteinograma do LCR foi estudado durante a fase de instalação da meningite; o agente etiológico foi identificado em um deles (caso 12, *Proteus mirabilis*). Dois pacientes (casos 13 e 14) apresentavam repetidos surtos de meningite aguda, provavelmente dependentes de focos intracranianos de infecção bacteriana e o proteinograma do LCR foi estudado por ocasião de um desses surtos; a etiologia não foi esclarecida nesses casos; ambos os pacientes faleceram e o exame necroscópico comprovou a existência de leptomeningite; no caso 13, um granuloma inespecífico localizado na face anterior do tronco do encéfalo e, no caso 14, um craniofaringeoma, constituíam os prováveis focos a partir dos quais o processo infeccioso se estendeu às leptomeninges. No caso 15, após antibioticoterapia, o LCR apresentava quadro sugestivo de meningite bacteriana em involução; o estudo eletroforético foi feito em amostra colhida nesse período.

Grupo 3 — Neste grupo foram reunidos 5 pacientes com neurotuberculose (casos 16 a 20). Em dois a evolução foi favorável (casos 18 e 20), sendo o proteinograma do LCR estudado durante a fase de remissão da sintomatologia e das alterações do LCR; os outros três pacientes faleceram (casos 16, 17 e 19).

No caso 16 a paciente vinha-se submetendo ao tratamento de modo irregular; cerca de um mês antes da morte ocorreu piora das alterações do LCR, embora clinicamente não houvesse alteração apreciável; alguns dias depois começaram a manifestar-se sinais de piora clínica também; o estado da paciente se agravou progressivamente, sobrevivendo coma e, a seguir, a morte; não foi feita necropsia; o proteinograma do LCR foi estudado por ocasião da piora das alterações do LCR. No caso 17 as manifestações clínicas surgiram cerca de um ano antes da morte, caracterizando-se por alterações sensitivo-motoras nos membros inferiores e, depois, nos membros superiores; o exame do LCR mostrara discreta pleocitose linfomononuclear, hiperproteinorraquia e taxas de cloretos e glicose normais; o quadro clínico piorou lentamente, surgindo alterações da consciência, seguidas de coma e morte; o diagnóstico foi feito mediante exame necroscópico (meningencefalite tuberculosa); o proteinograma do LCR foi estudado 10 meses antes do êxito letal. No caso 19 a doença evoluiu de modo irregular durante cerca de um ano, caracterizando-se por episódios de hipertermia e cefaléia; um mês antes da internação as crises de cefaléia se intensificaram, sendo acompanhadas de vômitos e ambliopia; o exame mostrou rigidez de nuca e papiledema; a carótido-angiografia mostrou sinais indiretos de dilatação ventricular; o LCR apresentava alterações que sugeriam neurotuberculose; a urografia excretora revelou a existência de papilite tuberculosa; submetido a terapêutica específica, o paciente apresentou alguma melhora; entretanto, cerca de um mês depois, houve piora do quadro de hipertensão intracraniana, sendo feita derivação ventriculo-jugular; óbito no pós-operatório; não foi feita necropsia; o proteinograma do LCR foi estudado cerca de um mês antes da morte.

Grupo 4 — Foram reunidos neste grupo 10 pacientes com cisticercose do SNC (casos 21 a 30). Em todos havia alterações do LCR suficientes para o diagnóstico (positividade da reação de fixação do complemento para cisticercose associada, ou não, a eosinofilorraquia). Em dois casos (26 e 27) o diagnóstico foi comprovado em ato cirúrgico e, em dois (casos 29 e 30), mediante necropsia; em um (caso 24) havia, no craníograma, imagens sugestivas de cisticercos calcificados. O proteinograma do LCR foi estudado por ocasião da observação inicial em todos os casos.

O quadro clínico se caracterizava, em dois casos (21 e 22), por convulsões e alterações psíquicas. Em dois (casos 23 e 24) as manifestações clínicas eram representadas por crises de cefaléia, acompanhadas de vômitos. No caso 25 as manifestações clínicas caracterizavam-se por confusão mental e dificuldades à deambulação, de aparecimento recente (cerca de 3 semanas); o exame mostrou síndrome

piramidal bilateral, mais nítida nos membros inferiores; a evolução foi favorável, pois, cerca de dois meses após a internação, foi verificada remissão parcial do quadro neurológico. Nos 4 casos seguintes havia queixa de cefaléia, vômitos e ambliopia, por período de tempo não superior a 6 meses; em todos o exame dos fundos oculares mostrou papiledema. No caso 26 não havia outras manifestações clínicas, mas a carótido-angiografia mostrou quadro sugestivo de processo expansivo têmporo-parietal direito; mediante intervenção cirúrgica, removendo um conjunto de cisticercos dessa região, houve remissão do quadro clínico. No caso 27 havia manifestações sugestivas de sofrimento cerebelar com caráter predominantemente axial e a iodoventriculografia mostrou bloqueio ventriculo-subaracnóideo; mediante intervenção, foi retirado cisticerco do quarto ventrículo, depois do que houve regressão do quadro de hipertensão intracraniana. No caso 28, além de hipertensão intracraniana, ocorriam convulsões; pelo exame neurológico nada mais foi encontrado; durante a internação ocorreram melhoras progressivas, tendo sido dada alta com o paciente melhorado. No caso 29 havia obnubilção mental, tendo o exame neurológico mostrado apenas sinal de Babinski à direita; houve piora progressiva do quadro de hipertensão intracraniana durante os três meses de internação; óbito durante episódio agudo febril, após craniotomia; o exame necroscópico mostrou exsudato nas leptomeninges e grande número de cisticercos no espaço subaracnóideo encefálico e no parênquima cerebral. O caso 30 apresentava sintomatologia iniciada cerca de 10 anos antes (crises de cefaléia e progressiva ambliopia), que piorou 5 meses antes da internação pela ocorrência de alterações psíquicas e convulsões; o exame mostrou astasia, abasia e atrofia simples das papilas ópticas; piora progressiva durante os três meses de internação, sobrevivendo a morte na vigência de episódio de hipertermia; a necropsia mostrou exsudato purulento nas leptomeninges (*Staphylococcus*), aumento do volume do encéfalo por edema, dilatação simétrica das cavidades ventriculares, obstrução quase completa dos orifícios de comunicação ventriculo-subaracnóidea, presença de cisticercos no IV ventrículo e na cisterna magna; no III ventrículo havia ependimite granulosa crônica e, no IV ventrículo, reação granulomatosa de tipo corpo estranho (cisticerco); o exame histológico nada mostrou no córtex cerebral e no diencéfalo.

Grupo 5 — Foram reunidos neste grupo 5 pacientes com neurosífilis (casos 31 a 35), com alterações características do LCR e quadros clínicos sugestivos de comprometimento encefalo-medular. O estudo do proteinograma do LCR foi feito antes ou pouco depois de ser iniciado o tratamento em 4 pacientes; no caso 34 foi feito cerca de 4 meses após o tratamento.

No caso 31 a sintomatologia iniciara-se cerca de dois meses antes do estudo eletroforético, caracterizando-se por alterações psíquicas, dificuldade à deambulação e tremores; o exame mostrou sinal de Romberg, apalestesia nos membros inferiores e pupilas puntiformes, não reagindo à estimulação luminosa. No caso 32, a doença iniciara-se cerca de um ano antes do estudo eletroforético com tremores de repouso nos membros e alterações psíquicas; o exame mostrou síndrome extrapiramidal hipertônica-hipocinética. No caso 33 a sintomatologia evoluiu há cerca de dois anos, caracterizando-se por alterações psíquicas e da palavra, assim como dificuldade à deambulação; o exame mostrou déficit motor e sinal de Babinski bilateralmente, reflexo oro-orbicular exaltado, fenômeno de preensão forçada e de perseguição na mão direita; o paciente faleceu devido a choque de natureza não determinada, não sendo feita necropsia. No caso 34, a doença se iniciara cerca de um ano antes do estudo eletroforético, com sonolência exagerada e alterações psíquicas; o exame mostrou sinais de lesão piramidal bilateral. No caso 35 os sintomas surgiram cerca de 5 meses antes da internação, caracterizando-se por alterações psíquicas, dificuldade à deambulação, distúrbios da palavra e tremores; o exame mostrou ataxia de tipo misto, disartria, exaltação dos reflexos profundos e exaltação do reflexo oro-orbicular.

Grupo 6 — Foram reunidos neste grupo 10 pacientes com formas variadas de processos encefalíticos. Nos 5 primeiros (casos 36 a 40), após período de instalação de duração variável, as manifestações neurológicas mantiveram-se inalteradas, não

surgindo novos sintomas ulteriormente. Nos 5 últimos (casos 41 a 45) a evolução do processo foi progressiva: um deles teve alta piorado (caso 41) e os outros faleceram.

Os três primeiros casos (36, 37 e 38) se referem a pacientes com diagnóstico de encefalite pós-coqueluche. No caso 36 o proteinograma do LCR foi estudado cerca de 40 dias após a instalação da encefalite, estando o paciente torporoso, com hemiplegia direita e amaurose. No caso 37, o proteinograma do LCR foi estudado 4 meses depois do início do quadro encefalítico, caracterizado por involução psíquica com perda do contacto com o meio ambiente e convulsões. No caso 38 o estudo das proteínas do LCR foi feito cerca de 4 meses depois da instalação do quadro neurológico caracterizado, nesse momento, por déficit psicomotor difuso e hipertonia muscular generalizada.

Nos casos 39 e 40 as lesões encefálicas foram atribuídas a vírus de natureza não esclarecida; em ambos o proteinograma do LCR foi estudado cerca de 6 meses depois do início da doença. No caso 39 a doença se iniciara com hipertermia, cefaléia, prostração e inconsciência, tendo o exame do LCR levado ao diagnóstico de meningoencefalite provavelmente a vírus; cerca de uma semana depois do início da doença começaram a surgir sinais de progressiva melhora, com retorno ao estado consciente; três semanas depois, foram assinaladas apenas alterações psíquicas (desorientação auto e alopsíquica) que persistiram durante período de observação de mais de 6 meses. No caso 40, a doença se iniciou de modo agudo com hipertermia, cefaléia, crises convulsivas e alterações do psiquismo que rapidamente evoluíram para estado de coma que perdurou uma semana; nessa ocasião o exame do LCR mostrou pleocitose de tipo linfomononuclear; ulteriormente houve regressão do quadro agudo, mas permaneceram seqüelas graves (alterações psíquicas, hipotonia muscular generalizada, tremores, exaltação do reflexo oro-orbicular, nistagmo), verificadas 6 meses depois do início da doença.

No caso 41 a doença se iniciara uma semana antes da internação, com embotamento psíquico e hemiparesia esquerda que progrediu até a hemiplegia, surgindo depois quadro deficitário no hemicorpo direito; ao mesmo tempo houve piora do quadro psíquico, ficando o paciente torporoso, sendo dada alta, a pedido da família, nessas condições; o proteinograma do LCR foi estudado uma semana após a internação.

No caso 42 a doença se iniciou com dificuldade à deambulação; logo depois ocorreu erupção cutânea diagnosticada como varicela e o quadro neurológico piorou progressivamente, entrando o paciente em torpor; a internação se deu três meses depois do início da doença, quando o paciente quase não reagia aos estímulos externos, apresentando alterações posturais dos membros de tipo descerebrado, abalos mioclônicos nos membros superiores e crises oculóginas; o quadro piorou progressivamente, vindo o paciente a falecer um mês depois (broncopneumonia); pela necropsia foi verificado que o encéfalo apresentava volume ligeiramente diminuído, com extrema palidez, não sendo feito exame histológico; o proteinograma do LCR foi estudado cerca de três meses depois do início da doença.

No caso 43 a doença se iniciara com hipertermia, crises de perda da consciência, alterações mentais e distasia, sendo o proteinograma do LCR estudado uma semana depois do início da doença; o paciente foi internado um mês depois, quando apresentava tendência à retropulsão, ataxia de tipo cerebelar no hemicorpo esquerdo, exaltação dos reflexos profundos, sinal de Babinski à esquerda; houve piora progressiva, entrando o paciente em torpor e coma; óbito dois meses depois da internação, durante intercorrência aguda febril; foi feita necropsia, mas não foi feito exame histológico, tendo sido apenas assinalada a presença de exsudato purulento nas leptomeninges (*Streptococcus*).

No caso 44 a moléstia se iniciara cerca de um mês antes da internação, com alterações psíquicas e movimentação involuntária; o exame mostrou quadro extrapiramidal com hiperreflexias de tipo coréico e balismos; o paciente que, inicialmente, se mantinha indiferente ao meio, passou sucessivamente ao estado de torpor e de coma; óbito cerca de mês e meio depois da internação; o exame histopatológico

mostrou, nos hemisférios cerebrais, áreas de desmielinização primária, algumas com necrose isquêmica. O proteinograma do LCR foi estudado cerca de 45 dias depois do início da doença.

No caso 45 a doença se iniciara cerca de dois meses antes da internação com movimentos involuntários de flexão da cabeça e do tronco; o exame mostrou quadro extrapiramidal de caráter hipertônico, ataxia de tipo cerebelar, retropulsões e abalos mioclônicos; piora progressiva, entrando o paciente em coma, sobrevivendo a morte três meses depois da internação; o exame histopatológico mostrou, nos hemisférios cerebrais, áreas de desmielinização subcortical, com hiperplasia glial. O estudo do proteinograma do LCR foi feito cerca de três meses depois do início da doença.

RESULTADOS

Na tabela 3 são apresentados os resultados do proteinograma do LCR dos 45 pacientes, assim como os valores da relação entre as percentagens de globulina beta e albumina. A relação entre a concentração de cada fração protéica e o respectivo valor normal são apresentados na tabela 4, na qual figuram também os valores do índice beta/A.

A *concentração protéica total* estava aumentada em 41 casos e era normal em 5 (casos 21, 22, 26, 27 e 38). No perfil eletroforético foram encontradas diversas alterações do teor relativo das frações protéicas.

A *pré-albumina* não foi assinalada em 24 casos. A ausência desta fração é comum quando ocorre hiperproteinorraquia¹. Os teores de *albumina* estavam aumentados em três pacientes (casos 2, 5 e 9) e diminuídos em 19 (casos 16, 17, 21, 25, 28 a 33, 35 a 37 e 40 a 45). Havia aumento do teor de *globulina alfa₁* em um caso (13) e diminuição em 9 (casos 19, 23, 28, 29, 33, 37, 41, 44 e 45). A percentagem de *globulina alfa₂* encontrava-se aumentada em um caso (16) e diminuída em 10 (casos 18 a 20, 23, 28 a 30, 35, 41 e 44). A percentagem de *globulina beta* estava aumentada em um caso (31) e diminuída em 14 (casos 1, 2, 9, 13, 14, 17 a 20, 25, 28 a 30 e 41). Havia discreta diminuição da percentagem de *globulina gama* em dois casos (5 e 15) e aumento em 37 (casos 1, 3, 4, 6 a 8, 10 e 16 a 45).

COMENTÁRIOS

Estudaremos o comportamento da globulina beta no LCR dos 45 pacientes estudados, sendo sua participação no perfil protéico analisada segundo os 6 grupos de casos e segundo a intensidade do aumento da percentagem de globulina gama. As relações entre o comportamento da globulina beta e o da albumina são comentadas em seguida. Os aspectos evidenciados por êsse meio quanto ao comportamento da globulina beta são discutidos em relação às probabilidades da ocorrência, ou não, de comprometimento do parênquima encefálico nos casos estudados. O significado da informação assim obtida é considerado em relação a cada caso, no sentido de avaliar seu valor prognóstico.

Participação da globulina beta no perfil protéico — As considerações sobre os resultados neste item são feitas segundo a distribuição dos casos por grupos e os dados da literatura revistos anteriormente²¹.

Grupo 1 — Neste grupo havia aumento da percentagem de albumina em 3 pacientes e de globulina gama em 7; os aumentos do teor desta última

Grupo	Caso	Proteínas totais (mg/100 ml)	Frações (%)						Relação β/A
			PA	A	α_1	α_2	β	γ	
1	1	220	0	49	6,5	9,5	14	21	0,29
	2	400	0	67	5,0	7,0	11	10	0,16
	3	130	1,0	52	6,0	8,0	16	17	0,31
	4	44	0,5	50	5,0	6,5	17	21	0,34
	5	38	2,5	63	3,5	5,5	18	7,5	0,28
	6	98	0	53	4,0	6,0	16	21	0,30
	7	130	0	53	5,0	9,0	15	18	0,28
	8	100	0	51	5,0	9,0	17	18	0,33
	9	51	0	62	4,0	8,0	14	12	0,23
	10	46	1,5	53	4,5	7,0	18	16	0,34
2	11	75	0,9	56	6,7	9,7	18	8,7	0,32
	12	860	0	54	6,0	11	15	14	0,28
	13	95	0,5	55	10	7,5	13	13	0,24
	14	500	0	60	4,0	9,0	14	13	0,23
	15	85	0	59	5,5	9,0	19	7,5	0,32
3	16	93	0	39	6,0	14	17	24	0,44
	17	240	0	36	8,0	10	14	32	0,39
	18	50	1,4	43	3,0	4,6	14	34	0,33
	19	40	0	49	2,4	3,6	10	35	0,20
	20	400	0	48	4,3	3,7	9	35	0,19
4	21	16	0	40	3,1	6,9	15	35	0,37
	22	19	5,6	47	3,6	5,8	19	19	0,40
	23	41	1,0	47	2,5	4,5	15	30	0,32
	24	43	0	52	3,2	5,8	20	19	0,38
	25	74	0	38	5,0	8,0	12	37	0,31
	26	20	3,0	46	4,7	5,3	16	25	0,35
	27	21	2,7	45	3,1	7,2	17	25	0,38
	28	120	0	36	1,6	4,4	10	48	0,28
	29	35	2,3	42	1,8	3,9	10	42	0,25
	30	220	0	42	3,5	4,5	14	36	0,33
5	31	38	3,7	25	6,3	11	30	24	1,2
	32	85	1,2	37	6,4	8,4	20	27	0,54
	33	53	2,0	27	2,7	5,3	15	48	0,56
	34	43	0	43	3,0	6,0	23	25	0,53
	35	72	0	30	3,5	3,5	15	48	0,50
6	36	37	0,5	35	4,2	5,3	15	40	0,45
	37	24	1,0	35	1,8	6,7	18	37	0,51
	38	21	1,0	48	4,0	7,0	20	20	0,42
	39	39	0	53	3,0	5,0	15	24	0,28
	40	40	2,5	36	4,3	5,2	15	38	0,42
	41	38	5,2	28	2,9	3,9	14	46	0,50
	42	19	2,0	35	3,2	5,7	17	37	0,48
	43	44	0	20	3,0	7,0	22	48	1,1
	44	24	0	35	1,3	1,7	18	44	0,51
	45	53	0	32	2,0	5,0	15	46	0,47

Tabela 3 — Proteínas e frações protéicas do LCR dos pacientes estudados. Valores da relação β/A . Legenda: PA, pré-albumina; A, albumina; globulinas α_1 , α_2 , beta e gama. Os teores da subfração tau foram reunidos aos de globulina beta.

Grupo	Caso	A	a_1	a_2	β	γ	Índice β/A
1	1	8,5	13	12	6,8	16	0,80
	2	21	18	16	9,6	14	0,46
	3	5,2	7,1	5,6	4,6	7,6	0,88
	4	1,7	2,0	1,6	1,6	3,2	0,94
	5	1,6	1,2	1,2	1,5	0,97	0,94
	6	4,1	3,7	3,3	3,5	7,2	0,85
	7	5,2	5,9	6,7	4,1	7,9	0,79
	8	3,9	4,4	5,0	3,7	6,2	0,95
	9	2,4	1,8	2,3	1,6	2,1	0,67
	10	1,9	1,9	1,8	1,8	2,6	0,95
2	11	4,8	5,9	4,9	3,5	3,6	0,73
	12	52	60	63	35	63	0,67
	13	3,8	8,7	4,0	2,6	4,1	0,69
	14	34	24	30	19	34	0,56
	15	5,7	5,5	5,2	4,3	3,4	0,75
3	16	2,8	5,1	7,2	3,5	7,6	1,2
	17	6,6	17	13	7,4	27	1,1
	18	2,4	1,8	1,5	1,9	9,0	0,79
	19	2,3	1,1	0,95	1,1	7,4	0,48
	20	22	20	10	9,7	73	0,44
4	21	0,73	0,59	0,74	0,65	2,9	0,89
	22	1,0	0,80	0,73	0,97	1,9	0,97
	23	2,2	1,2	1,1	1,7	6,3	0,77
	24	2,5	1,6	1,7	2,2	4,3	0,88
	25	2,2	3,4	3,3	2,1	9,3	0,95
	26	1,0	1,1	0,73	0,87	2,6	0,87
	27	1,1	0,76	1,0	0,97	2,7	0,88
	28	4,9	2,2	3,5	3,2	31	0,65
	29	1,6	0,74	0,93	0,95	7,9	0,59
	30	7,1	7,0	5,5	6,7	27	0,94
5	31	1,1	2,8	2,8	3,0	4,8	2,7
	32	3,5	6,4	4,8	4,6	12	1,3
	33	1,1	1,3	1,5	1,7	8,6	1,5
	34	1,5	1,2	1,4	2,2	3,8	1,5
	35	2,5	2,9	1,7	3,0	18	1,2
6	36	1,5	1,9	1,3	1,5	7,9	1,0
	37	0,96	0,51	1,1	1,2	4,7	1,2
	38	1,1	0,99	1,0	1,1	2,2	1,0
	39	2,4	1,4	1,3	1,6	5,3	0,67
	40	1,6	2,0	1,4	1,6	8,0	1,0
	41	1,2	1,3	1,0	1,4	9,0	1,2
	42	0,76	0,71	0,73	0,87	3,7	1,1
	43	1,0	1,5	2,1	2,6	11	2,0
	44	0,96	0,36	0,27	1,2	6,1	1,3
	45	1,9	1,3	1,7	2,2	13	1,2

Tabela 4 — Relação entre a concentração de cada fração e o valor normal respectivo. Valores do índice β/A .

fração eram discretos. Como resultado, o perfil eletroforético apresentava aspectos variados, desde o normal até o de tipo sérico, sendo mais comuns os de tipo misto. Este tipo de perfil protéico ocorre freqüentemente em pacientes com afecções do tipo das reunidas neste grupo.

Grupo 2 — Os perfis caracterizavam-se por leve predomínio da participação da albumina e das globulinas alfa, sem que se alterassem os teores das demais frações em quase todos os casos; só em dois havia diminuição da percentagem de globulina beta. Esses dados vêm comprovar que em meningites de tipo agudo o perfil protéico do LCR pouco se altera.

Grupo 3 — Em todos os casos havia nítido aumento de globulina gama e os teores de albumina e globulina beta eram menores do que a média normal. Nos casos de neurotuberculose com evolução desfavorável têm sido assinalados teores de globulinas alfa acima da média normal. Entre os casos estudados, as percentagens de globulinas alfa se achavam acima da média normal somente naqueles com evolução fatal devido a piora progressiva da meningencefalite (casos 16 e 17).

Grupo 4 — A alteração fundamental do perfil protéico consistiu no aumento de globulina gama; o aumento dessa fração era discreto em dois pacientes e nítido nos demais. Os teores da albumina estavam diminuídos em 5 pacientes, o de globulina alfa, em 3, de alfa₂ em 4 e de beta em 4. No conjunto, os perfis se caracterizavam por aumento de globulina gama e menor participação das outras frações⁵⁴.

Grupo 5 — Em todos os casos havia nítido aumento da globulina gama, acompanhado de diminuição da percentagem de albumina em 4 casos e de globulina alfa, em um. Esses casos mostram que na neurolues parenquimatosa o aumento de globulina gama repercute em especial sobre o teor de albumina. Aumento da percentagem de globulina beta tem sido assinalado nessa forma de doença, como foi verificado em um dos casos.

Grupo 6 — Havia aumento do teor de globulina gama em todos os casos, nítido na maioria das vezes, com diminuição da participação relativa das demais frações: assim, acompanhava-se de diminuição do teor de globulina alfa, em 4, do de alfa₂ em 2 e do de beta em um. O aumento de globulina gama constitui a alteração principal do perfil protéico do LCR⁵⁰.

A análise que acabamos de fazer *não evidencia comportamento particular da globulina beta quando se leva em conta apenas o perfil eletroforético das proteínas do LCR*. Em todos os grupos de pacientes e em quase todos os casos as percentagens dessa globulina se encontravam abaixo da média normal (quadro 1). Só em 3 casos foram encontradas percentagens superiores.

Entretanto, a análise mais detalhada do comportamento dessa fração no proteinograma do LCR permite evidenciar que, na realidade, ocorrem aumentos na sua concentração de significado particular, especialmente na-

PA	A	α_1	α_2	β	γ
					00
		000	00		000
0	000	000	000		000
000	000	000	000	000	00
000	000	0	00	000	
000	0			000	
				0	

Grupo 1 (10 casos)

PA	A	α_1	α_2	β	γ
	0	0	0		
	000	000	000		000
000	0	0	0	000	00
00				00	

Grupo 2 (5 casos)

PA	A	α_1	α_2	β	γ
					00
		00	00		000
000	000	000	000	000	
00	00			00	

Grupo 3 (5 casos)

PA	A	α_1	α_2	β	γ
					0
					000
0					000
000	0	0	0		000
000	000	000	000	000	
000	000	000	000	000	
					0

Grupo 4 (10 casos)

PA	A	α_1	α_2	β	γ
					00
		00	0	00	000
000	000	000	000	000	
000	00		0		

Grupo 5 (5 casos)

PA	A	α_1	α_2	β	γ
					0
					000
					000
00	0			0	000
000	000	000	000	000	
000	000	000	000	000	
00	000	000	000	000	
		0	0		

Grupo 6 (10 casos)

Quadro 1 — Distribuição das percentagens das frações protéicas do LCR em relação às médias normais respectivas (\bar{x}) verificadas nos 6 grupos de pacientes estudados.

Legenda: PA, pré-albumina; A, albumina; globulinas alfa₁, alfa₂, beta e gama.

queles pacientes em que a evolução foi desfavorável. A apreciação dessa particularidade é dificultada pelo comportamento da globulina gama do LCR em processos inflamatórios do SNC, conforme veremos a seguir.

Participação da globulina beta no perfil protéico e aumento do teor de globulina gama — A alteração mais comum nos perfis protéicos do LCR

consistiu no aumento da globulina gama, pois os teores dessa fração só foram normais nos pacientes do grupo 2 e em 3 do grupo 1; nos outros casos do grupo 1 estavam discretamente aumentados. No LCR da maioria dos pacientes dos demais grupos havia aumento nítido do teor de globulina gama. Segundo Matiar e Schmidt³⁹, o aumento nítido de globulina gama do LCR ocorre em processos inflamatórios sediados no SNC e em seus envoltórios.

Separando-se os casos estudados em dois grupos, conforme o teor de globulina gama fôsse menor ou maior que 25% (quadro 2), verifica-se que o aumento de globulina gama acarretou diminuição da participação relativa de uma ou mais das outras frações no perfil protéico. Nos casos em que os teores de globulina gama eram maiores que 25% a percentagem de albumina era menor do que a média normal, sendo encontrados valores progressivamente mais baixos à medida em que aumentava a concentração relativa de globulina gama. Comportamento semelhante pôde ser verificado em relação às globulinas alfa. O comportamento da globulina beta era praticamente do mesmo tipo nos dois grupos, caracterizando-se, na maioria dos casos, por percentagens menores do que a média normal.

Globulina γ até 25% (24 casos)				Globulina γ acima de 25% (21 casos)			
A	α_1	α_2	β	A	α_1	α_2	β
0	0000	000					
0000	0000	0000					
0000	0000	0000	00		000	00	0
0000	0000	0000	0000	0000	0000	0000	0000
0000	0000	0000	0000	0000	0000	0000	0000
0000	0000	0000	0000	0000	0000	0000	0000
000		0	0000	0000	0000	0000	0000
			0000	0000	00	000	0000
			00	0			

Quadro 2 — Distribuição das percentagens da albumina e das globulinas alfa e beta em relação à média normal respectiva, segundo o teor de globulina gama no LCR fôsse menor ou igual a 25% (24 casos) ou estivesse acima de 25% (21 casos).

Desta forma, verifica-se que o aumento da participação da globulina gama no perfil protéico dificulta a apreciação do comportamento das demais frações porque, repercutindo sobre suas percentagens, faz com que participem do perfil em teores menores do que a média normal respectiva.

Para apreciar melhor o comportamento real destas outras frações protéicas torna-se necessária a análise comparativa de suas proporcionalidades e relações. Assim, para verificar o comportamento da globulina beta será levado em consideração o comportamento da albumina. Esse estudo comparativo será feito mediante a utilização dos valores da relação beta/A (tabela 3) e do índice beta/A (tabela 4).

Relação globulina beta/albumina — Os valores da relação beta/A eram mais baixos entre os 15 pacientes com processos inflamatórios meníngeos, radiculares e/ou medulares (grupos 1 e 2), nos quais foram representados, em média, por 0,283. Valores mais altos ocorreram entre os 15 pacientes com processos inflamatórios de localização predominante ao nível do encéfalo e de seus envoltórios (grupos 3 e 4), para os quais a média foi de 0,328. Entre os 15 pacientes em que o processo inflamatório acometia de modo predominante o parênquima encefálico (grupos 5 e 6) os valores ainda eram maiores, sendo representados por 0,563, em média. *Essas médias mostram que a participação da globulina beta em relação à da albumina aumentava à medida em que o comprometimento do parênquima nervoso se tornava mais nítido do ponto de vista clínico.*

Intensidade do aumento das concentrações de globulina beta — A comparação da concentração de cada proteína com a respectiva concentração média normal também permite avaliar o seu comportamento. Por esse meio pode-se verificar qual a *intensidade do aumento* ocorrido na concentração de cada proteína isoladamente. A intensidade do aumento da concentração de globulina beta permite interpretar melhor os achados referentes à relação beta/A acima referidos.

A albumina do LCR provém do sangue e sua concentração depende da permeabilidade da barreira hêmato-liquórica. Quando, na análise de um grupo de casos, outros fatores concorrem para determinar variações da concentração de uma globulina, suas taxas sofrem modificações de intensidade diferente da encontrada para as taxas de albumina.

No material estudado, as intensidades dos aumentos da concentração de cada fração protéica foram comparadas às da albumina em cada caso e distribuídas (quadro 3) segundo pertencessem aos grupos 1 e 2 (15 casos), 3 e 4 (15 casos) e 5 e 6 (15 casos). Os resultados da distribuição foram analisados pelo teste do χ^2 (quadro 4).

Por esse meio foi verificado que o comportamento das *globulinas alfa* era semelhante ao da albumina; as variações de distribuição que ocorreram não foram significativas, podendo depender do acaso. Não se pode excluir, portanto, que as variações da concentração das globulinas alfa sejam devidas aos mesmos fatores que explicam as variações das taxas de albumina nos casos estudados, permitindo atribuí-las, também, a modificações da permeabilidade da barreira hêmato-liquórica. Essa explicação está de acordo com os dados da literatura sobre o assunto.

O comportamento da *globulina gama* nos grupos 1 e 2 foi semelhante ao da albumina, ao passo que, nos demais grupos o aumento da concentração da globulina gama foi mais intenso que o da albumina; as variações de distribuição da globulina gama não foram significativas entre os pacientes dos grupos 1 e 2, sendo significativas para os demais. Esses dados mostram que o comportamento da globulina gama nos 4 últimos grupos era diferente do da albumina, permitindo admitir que outros fatores além daqueles ligados à barreira hêmato-liquórica, atuaram na determinação do aumento dos

Grupos				
Globulinas		1 e 2 (15 casos)	3 e 4 (15 casos)	5 e 6 (15 casos)
α_1	+	00000 000	0000	000 00000
	-	00000 00	00000 00000 0	00000 00
α_2	+	00 00000	0000	00000
	-	00000 000	00000 00000 0	00000 00000
β	+		00	00 00000 00000
	-	00000 00000 00000	00000 00000 000	000
γ	+	0000 00000	00000 00000 00000	00000 00000 00000
	-	00000 0		

Quadro 3 — Comparação entre o aumento das concentrações das globulinas e o da albumina nos pacientes dos grupos 1 e 2 (15 casos), 3 e 4 (15 casos) e 5 e 6 (15 casos). Legenda: os aumentos da concentração das frações globulínicas de intensidade superior à do aumento da concentração albumínica são referidos por + e os de intensidade inferior por —.

Grupos				
Globulinas		1 e 2	3 e 4	5 e 6
α_1		0,07	3,27	0,07
α_2		0,07	3,27	1,67
β		15,00	8,07	5,40
γ		0,30	15,00	15,00

Quadro 4 — Valores de χ^2 da distribuição de intensidade dos aumentos das globulinas em relação à intensidade dos de albumina nos pacientes dos grupos 1 e 2 (15 casos), 3 e 4 (15 casos) e 5 e 6 (15 casos).

teores dessa proteína nesses casos. Conforme foi referido anteriormente esses aumentos são devidos, em especial, à formação local de globulina gama.

A intensidade do aumento da concentração de *globulina beta* era maior que a da albumina na maioria dos casos dos grupos 5 e 6; era menor em todos os pacientes dos grupos 1 e 2 e em quase todos dos grupos 3 e 4. As variações de distribuição encontradas foram significativas, mostrando que o comportamento das concentrações de globulina beta e de albumina era diferente. Para os casos dos 4 primeiros grupos a diferença pode ser devida ao menor aumento da permeabilidade da barreira hêmato-liquórica para esta globulina. Em outras palavras, o aumento da permeabilidade provocado pelo processo inflamatório é menos intenso em relação à globulina beta que o observado em relação à albumina e às globulinas alfa. Este dado acentua o significado do fato de ser maior a intensidade do aumento de globulina beta que a do aumento de albumina nos grupos 5 e 6, pois mostra que, nesses casos, *ocorreram modificações da taxa de globulina beta na dependência de fator diferente daquele que determinou o aumento da albumina.*

Não se pode admitir que um aumento da permeabilidade da barreira hêmato-liquórica à globulina beta seja esse fator. Os dados referentes aos demais casos são contrários a essa hipótese porque nêles foi verificada que essa permeabilidade era menor. Um aumento da permeabilidade devido a modificações locais da barreira hêmato-liquórica ligadas à localização predominantemente encefálica do processo inflamatório poderia ser lembrado para explicar o comportamento da globulina beta nos grupos 5 e 6. Entretanto, contrapõe-se a essa hipótese o fato de nos 10 pacientes com neurocisticercose, a intensidade do aumento de globulina beta também ter sido inferior à do aumento de albumina. Não se pode excluir, portanto, que para os pacientes dos dois últimos grupos, *a maior intensidade do aumento de globulina beta esteja relacionada às lesões do parênquima encefálico, clinicamente patentes nesses casos.*

Índice globulina beta/albumina e avaliação do comprometimento parenquimatoso encefálico — O papel do aumento da globulina beta nos processos inflamatórios do SNC pode ser avaliado, portanto, pela comparação entre a intensidade do aumento de globulina beta e a do aumento da albumina, tomando como medida dessa intensidade a concentração média normal dessas frações (índice beta/A). Esse índice corresponde à unidade quando a intensidade das variações das taxas de globulina beta e de albumina são proporcionais; quando a variação de globulina beta é proporcionalmente maior, o índice é maior que a unidade; quando a variação da albumina é maior, o índice é menor que a unidade.

Assim, o índice beta/A, utilizando cifras de fácil interpretação, *permite avaliar, em cada caso, a alteração do proteinograma do LCR indicadora de comprometimento parenquimatoso em processos inflamatórios do SNC.*

Em todos os pacientes dos grupos 1 e 2 os índices beta/A eram inferiores à unidade; nesses grupos não havia dados que sugerissem a existência de lesões parenquimatosas secundárias aos processos inflamatórios, mesmo nos três pacientes que faleceram.

São diversos e, até certo ponto opostos, os índices referentes aos pacientes com processos inflamatórios que acometiam o parênquima encefálico (grupos 5 e 6). As lesões parenquimatosas na neurolues determinaram elevação dos índices acima da unidade em todos os casos, servindo o grupo 5 para caracterizar, de modo geral, o comportamento do índice beta/A nos processos inflamatórios em que há lesões do parênquima nervoso. O maior índice foi encontrado no paciente com menor tempo de evolução da doença por ocasião do exame (caso 31).

Em quase todos os pacientes com processos encefalíticos (grupo 6) os índices beta/A comportavam-se como na neurolues parenquimatosas. Neste grupo os índices maiores foram encontrados em pacientes que, na ocasião do exame, apresentavam sintomatologia aguda ou subaguda; nos 5 casos de evolução desfavorável culminando, em 4 deles, com a morte, os índices foram os mais altos. Também neste grupo o maior índice foi registrado no caso com menor tempo de evolução da doença por ocasião do exame (caso 43). Em apenas um caso (39) o índice beta/A foi inferior à unidade: tratava-se de paciente que, 6 meses antes do exame, teve meningencefalite atribuída a vírus e no qual houve regressão quase total dos sintomas.

Portanto, os resultados obtidos nos grupos 5 e 6 de um lado e, de outro, nos grupos 1 e 2, caracterizam as tendências extremas do comportamento do índice beta/A conforme o processo inflamatório seja acompanhado, ou não, de sofrimento do parênquima encefálico.

Relacionando esse princípio interpretativo com os dados clínicos atinentes aos casos dos grupos 3 e 4, verifica-se que o índice beta/A pode contribuir para a avaliação do caráter evolutivo da moléstia.

Entre os pacientes com neurotuberculose (grupo 3) foram encontrados índices menores que a unidade nos dois casos cuja evolução foi favorável (18 e 20) e naquele em que a intensidade da sintomatologia decorria especialmente de hipertensão intracraniana (caso 19). Nos dois casos (16 e 17) de evolução desfavorável da meningencefalite com êxito letal os índices foram superiores à unidade; nestes dois casos, no proteinograma feito antes do agravamento final da sintomatologia, o índice beta/A já sugeria comprometimento do parênquima encefálico.

Em nenhum dos casos de neurocisticercose (grupo 4) o índice beta/A foi maior que a unidade. Para a interpretação do que ocorre nesta moléstia é necessário recordar que a reação inflamatória desencadeada pelo cisticercos é, geralmente, focal e de pouca intensidade, agravando-se após a morte do parasito, situação em que podem ocorrer quadros histopatológicos superponíveis, em gravidade e em extensão, aos encontrados na neurolues parenquimatosas⁵⁹.

No caso com cisticercos na região têmporo-parietal (caso 26), o aspecto dos parasitos não sugeria que estivessem em degeneração, fato que está de acôrdo com a evolução recente da doença e com a sintomatologia dependendo apenas de hipertensão intracraniana.

No paciente em que a morte foi ocasionada por leptomeningite aguda superajuntada e no qual havia cisticercos nos hemisférios cerebrais (caso 29), o exame necroscópico se restringiu ao aspecto macroscópico, não havendo informações quanto ao estado do parênquima nervoso; entretanto, a idade do paciente (9 anos) e o curto tempo de doença sugerem que a infestação fôsse recente e que os cisticercos ainda estivessem vivos, determinando pequena reação parenquimatosa.

No caso 30, em que a morte também foi ocasionada por leptomeningite aguda superajuntada, o exame histopatológico não confirmou a existência de lesões do parênquima nervoso, sugeridas pela gravidade do quadro clínico e pela longa duração da doença. Dos dados obtidos pelo exame clínico e pelo exame do LCR, sômente o índice beta/A era contrário à hipótese de haver lesão parenquimatosa, de acôrdo, portanto, com o exame histopatológico.

Nesses pacientes, portanto, os dados obtidos mediante cirurgia ou pela necropsia *confirmaram a informação dada pelos índices beta/A, sugestivas da não existência de lesões inflamatórias do parênquima encefálico.*

CONCLUSÕES

A ocorrência de lesões parenquimatosas encefálicas durante processos inflamatórios do SNC representa elemento que ensombrece o prognóstico; o estudo do proteinograma do LCR nesses casos, permitindo evidenciar alterações do comportamento da globulina beta, oferece dados que contribuem para a avaliação prognóstica.

As alterações do comportamento da globulina beta que se mostram úteis são evidenciadas pela comparação entre a intensidade do aumento da sua concentração com a intensidade do aumento da concentração de albumina, tomando como medida as concentrações normais respectivas (índice beta/A). Os valores dêsse índice tendem a ser maiores ou menores do que a unidade, conforme o processo inflamatório seja acompanhado, ou não, de lesões do parênquima encefálico.

Este comportamento da globulina beta na vigência de lesões parenquimatosas encefálicas pode ser observado precocemente, mesmo antes que tais lesões sejam exteriorizadas por outros dados, clínicos ou laboratoriais.

RESUMO

Foi feita avaliação do comportamento da globulina beta do LCR em processos inflamatórios do SNC e/ou de seus envoltórios no sentido de verificar até que ponto podem ser úteis para o prognóstico as informações obtidas. Essa avaliação foi baseada no fato de a concentração dessa globulina no LCR estar relacionada ao metabolismo do parênquima nervoso, aumentando em condições que acarretem seu sofrimento.

Os proteinogramas do LCR de 45 pacientes com processos inflamatórios do SNC e/ou de seus envoltórios, distribuídos em 6 grupos de casos, foram analisados segundo a possibilidade de o processo inflamatório estar acarretando, ou não, sofrimento do parênquima encefálico.

A análise dos resultados mostrou que o estudo da concentração da globulina beta no LCR fornece elementos que permitem avaliar o comprometimento do parênquima encefálico nessas condições, aduzindo dados úteis para a avaliação prognóstica. A intensidade do aumento da concentração dessa globulina no LCR era maior do que a do aumento da concentração de albumina nos casos em que o processo inflamatório determinava comprometimento do parênquima encefálico.

SUMMARY

The beta-globulin content of the cerebrospinal fluid and the evaluation of the prognosis in inflammatory diseases of the central nervous system.

The CSF proteins of 45 patients with inflammatory diseases of the CNS were studied in order to evaluate the information that the beta-globulin content may bring about the occurrence of involvement of brain tissue. The material was distributed in 6 groups according to the diagnosis of the cases: 10 patients had spinal cord and/or radicular inflammatory disease, associated or not with leptomeningeal involvement (group 1); 5 had acute leptomeningitis (group 2); in 5 the diagnosis of tuberculous meningo-encephalitis was made (group 3); in 10, of cysticercosis of the CNS (group 4); in 5, of neurosyphilis (group 5); in 10, of encephalitides (group 6).

Total protein content was determined by the turbidimetric method of the trichloroacetic acid. The protein fractions were analyzed through paper strip electrophoresis. The results were evaluated in respect to normal values previously reported.

The high gamma-globulin content of the CSF in inflammatory processes of the CNS hinders the evaluation of the changes occurring in the content of the other globulins; the interference of such factor is more marked when the inflammatory process is chronic. In such conditions the evaluation of the content of the other globulin fractions is better achieved by comparison with the albumin content, the values reported for each globulin being statistically compared to those obtained for the albumin fraction. By this procedure it was shown that in all 45 cases changes in the alpha-globulin content were not different from that found for the albumin fraction and it was concluded that these data bring no evidences indicating interference of other factors than those related to the blood-CSF barrier for the explanation of the changes in the alpha-globulins content of the samples studied. Significant differences were found in respect to beta and gamma globulins. The changes found in the gamma-globulin support the possibility that the increase of this globulin is conditioned by the local production.

Data concerning to beta-globulin in the cases of groups 5 and 6 showed that the increases in the amount of this globulin were more marked than those observed for the albumin. This difference was statistically significant. It brings evidence of participation of a different factor in the explanation of the finding other than those accepted for the albumin fraction. The discussion on the nature of this factor supports the possibility of its relation to the changes in the protein metabolism of the brain, since the damage of the latter was present in the cases of these groups of patients. These data are in agreement to the findings on the changes registered in the content of this globulin in the CSF in degenerative diseases as it is reported in the literature.

The changes in the beta-globulin content of the CSF which are more marked than those found in the albumin content bring useful information when the data are analyzed in respect to their respective normal values; they point out to the possibility of brain damage by the inflammatory process. In the basis of such evidence cases of the groups 3 and 4 are considered and it was found that the data obtained did not differ from those resulting from the surgical or necroscopic examination and from the follow-up of the patients.

REFERENCIAS

1. BAUER, H. — Cerebrospinal fluid. Report of a symposium. *Wld. Neurol.*, 2:254-261 (março) 1961.
2. BOGAERT, L. van — Las encefalites actuales en Europa Occidental y Central. *Wld. Neurol.*, 1:464-478 (dezembro) 1960.
3. CERVOS-NAVARRO, J.; MATIAR, H. — Zur Frage der intrathekalen Regulation und Genese der Liquorproteine. *Dtsch. Z. Nervenheilk.*, 179:614-638 (outubro) 1959.
4. CLAUSEN, J. Immunoelectrophoretic investigations of normal and pathologic cerebrospinal fluids. *Wld. Neurol.*, 1:479-490 (dezembro) 1960.
5. CLAUSEN, J. — Proteins in normal cerebrospinal fluid not found in serum. *Proc. Soc. exp. Biol.*, 107:170-173 (maio) 1961.
6. CLAUSEN, J.; KROGSGAARD, A. R.; QUADE, F. — Immunoelectrophoretic studies of the cerebrospinal fluid and serum in acute mainly infectious diseases. *J. infect. Dis.*, 111:128-134 (setembro-outubro) 1962.
7. DAVSON, H. — Cerebrospinal fluid. *Ergebn. Physiol.*, 52:20-73, 1963.
8. DELANK, H. W.; SCHIMMELPENNING, G. W. — Klinischer Beitrag zur sub-akuten Panencephalitis (unter besonderer Berücksichtigung elektrophoretischer Liquoreiweissuntersuchungen). *Arch. Psychiat. Nervenkr.*, 193: 607-615 (novembro) 1955.
9. DENCKER, S. J.; BRONNENSTAM, R.; SWAHN, B. — Demonstration of large blood proteins in cerebrospinal fluid. *Neurology*, 11:441-444 (maio) 1961.
10. ESSER, H. — Die elektrophoretische Untersuchung der Liquoreiweisskörper und ihre klinische Bedeutung. *Münch. med. Wschr.*, 94:2313-2318 (novembro, 14) 1952.
11. FISHMAN, R. A.; RANSONHOFF, J.; OSSERMAN, E. F. — Factors influencing the concentration gradient of protein in cerebrospinal fluid. *J. clin. Invest.*, 37:1419-1424 (outubro) 1958.
12. FRICK, E.; SCHEID-SEYDEL, L. — Untersuchungen mit J_{171} -markiertem Gamma-Globulin zur Frage der Abstammung der Liquoreiweisskörper. *Klin. Wschr.*, 36:857-863 (setembro, 15) 1958.
13. FRICK, E.; SCHEID-SEYDEL, L. — Untersuchungen mit J_{171} -markiertem Beta-Globulin zur Frage der Abstammung der Liquoreiweisskörper. *Klin. Wschr.*, 38:1240-1243 (dezembro, 15) 1960.
14. GERMEK, O. A. — Contribuição para o estudo das principais causas de erro que incidem sobre as determinações bioquímicas clínicas quantitativas mais frequentes. Estudo de um método clínico para a dosagem da uréia na sangue. Tese, São Paulo, 1953.
15. GOODMAN, M.; VULPE, M. — A quantitative immunochemical method for determining serum and cerebrospinal fluid proteins. *Wld. Neurol.*, 2:589-601 (julho) 1961.
16. GREEN, J. B. — Recent advances in the

chemistry of the cerebrospinal fluid. *J. nerv. ment. Dis.*, 127:359-373 (outubro) 1958.

17. HANECK, D. — Die Liquoreiweißkörper bei pathologischen Pneumencephalogram. *Dtsch. Z. Nervenheilk.* 181:352-370 (novembro) 1960.

18. HILL, N. C.; GOLDSTEIN, N. P.; MCKENZIE, B. F.; MCGUCKIN, W. F.; SVIEN, H. J. — Cerebrospinal fluid proteins, glycoproteins and lipoproteins in obstructive lesions of the central nervous system. *Brain*, 82(4):581-593, 1959.

19. HÖHNE, G.; KUNKEL, H. A. — Elektroforetischen Untersuchungen am Extrakten aus Tumorgeweben. *Klin. Wschr.*, 32:748 (agosto, 15) 1954.

20. HOXTER, G.; WAJCHENBERG, B. L.; MUNGIOLI, R. — Analysis of electrophoretic patterns. *Nature (Lond.)*, 179:423-424 (fevereiro, 23) 1957.

21. ISHIBASHI, T. — Studies on the dynamics of the cerebrospinal fluid using radioactive isotopes. *Tohoku J. exp. Med.* 70:49-57 (junho, 25) 1959.

22. ITOH, H.; MIURA, I.; ISHIWARA, Y. — Studies of electrophoretic changes of cerebrospinal fluid related with antiluetic therapy of neurosyphilis. *Folia psychiat. neurol. jap.*, suppl. 5, pág. 5, 1958.

23. JANSSENS, P. G.; CHARLES, P.; SANDE, M. v.; KARCHER, D.; LOWENTHAL, A. — Sur la composition du liquide céphalo-rachidien de sujets atteints de trypanosomiase africaine. *C. r. Soc. Biol. (Paris)*, 152:359-362, 1958.

24. KLATSKIN, G.; REINMUTH, O. M.; BARNES, W. — A study of the densitometric method of analysing filter paper. Electrophoretic patterns of serum. *J. Lab. clin. Med.*, 48:476-490 (setembro) 1956.

25. KNAPP, A. — Über die Papierelektrophorese der Liquor cerebrospinalis. *Arch. klin. exp. Dermat.*, 201:446-477, 1955.

26. KÖW, E.; WALLENIUS, G.; GRÖNWALL, A. — Paper electrophoresis in clinical chemistry. A comparison with Tiselius original method. *Scandinav. J. clin. Lab. Invest.*, 4:47-54, 1952.

27. KÜHN, O.; NAUMANN, G.; WILDE, J. — Das Trennverfahren in der statistischen Bewertung von Elektropherogrammen. *Acta genet. (Basel)*, 8:153-163, 1958.

28. LATERRE, E. C.; HEREMANS, J. F.; DEMANET, G. — La pathologie des protéines du liquide céphalo-rachidien. *Rev. Neurol.*, 107:500-521 (dezembro) 1962.

29. LOWENTHAL, A. — Application of electrophoresis to the study of the proteins of the central nervous system. *Wld. Neurol.*, 1:150-155 (agosto) 1960.

30. LOWENTHAL, A. — Synthesis of biochemical papers presented at the Symposium. In Bogaert, L. van; Radermecker, J.; Hozay, J.; Lowenthal, A. — *Encephalitides*. Elsevier Publ. Co., Amsterdam, 1961, págs. 714-715.

31. LOWENTHAL, A.; KARCHER, D.; SANDE, M. van — Electrophoretic studies of central nervous system proteins. *Exp. Neurol.*, 1:233-247 (agosto) 1959.

32. LOWENTHAL, A.; KARCHER, D.; SANDE, M. van — Mobilités relatives des beta-globulines du sérum et du liquide céphalo-rachidien. *Rev. franç. Étud. clin. biol.*, 5:1015-1017, 1960.

33. LOWENTHAL, A.; KARCHER, D.; SANDE, M. van — Analyse électrophorétique des protéines sériques dans la leucoencéphalite sclérosante subaiguë. In *Livre Jubilaire du Dr. Ludo van Bogaert*, Ed. Acta Medica Belgica, Bruxelles, 1962, págs. 506-514.

34. Mac PHERSON, C. F. C. — Purification of the gamma-globulin characteristic of cerebrospinal fluid. *Canad. J. Biochem. Physiol.*, 40:1811-1818 (dezembro) 1962.

35. Mac PHERSON, C. F. C.; COSGROVE, J. B. R. — Immunochemical evidence for a gamma-globulin peculiar to cerebrospinal fluid. *Canad. J. Biochem.*, 39:1567-1574 (outubro) 1961.

36. Mac MENENEY, W. H. — Immunity mechanisms in neurological disease. *Proc. Roy. Soc. Med., Sect. Neurol.*, 54:127 (fevereiro) 1961.

37. MATIAR, H. — Die Erhöhung der beta-Globuline im Liquor. *Dtsch. Z. Nervenheilk.*, 180:191-215 (janeiro) 1960.

38. MATIAR, H.; SCHMIDT, C. — Die Veränderungen der Liquorproteine bei entzündlichen Erkrankungen der Meningen. *Dtsch. Z. Nervenheilk.*, 176:200-218 (maio) 1957.

39. MATIAR, H.; SCHMIDT, C. — Der Erhöhung der Gamma-Globuline im Liquor. *Dtsch. Z. Nervenheilk.*, 178:300-312 (outubro) 1958.

40. MATTERN, P. — A propos de la présence de beta, macroglobuline dans le liquide céphalo-rachidien. *C. r. Soc. Biol. (Paris)*, 156:158-161, 1962.

41. MORRISON, D. B.; SLOCUM, J. — Method for calculating relative amounts of serum proteins separated by paper electrophoresis. *Amer. J. clin. Path.*, 25:1224-1225, 1955.

42. PETTE, D.; STUPP, I. — Die Taufraktion im Liquor cerebrospinalis. *Klin. Wschr.*, 38:109-110 (fevereiro, 1) 1960.

43. ROSENTHAL, F. D.; SOOTHILL, J. F. — An immunochemical study of the proteins in cerebrospinal fluid. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, 25:177-181 (maio) 1962.

44. SANDE, M. van; LOWENTHAL, A.; KARCHER, D. — Interêt clinique

des électrophorésigrammes des protéines du liquide céphalo-rachidien. Acta neurol. belg., 57:523-536 (junho) 1957. 45. SCHMIDT, C.; MATIAR, H. — Das quantitative Verhältnis der Serum und Liquorproteine. Dtsch. Z. Nervenheilk., 174:443-459 (abril) 1956. 46. SCHMIDT, R. M. — Liquorveränderungen bei hirnatrophiischen Prozessen. Münch. med. Wschr., 104:1713-1716 (setembro, 14) 1962. 47. SCHNEIDER, W.; NOWAKOWSKI, H.; VOIGT, K. D. — Die Paplerelektrophorese von menschlichem Spermplasma: Methodik und Art der Fraktionen. Klin. Wschr., 32:863-867 (setembro, 15) 1956. 48. SOMMERFELT, S. C. — Reproducibility with paper electrophoresis of serum proteins. Scandinav. J. clin. Lab. Invest., 4:307-312, 1952. 49. SPIER, H. W.; RÖCKL, H.; PASCHER, G. — Paplerelektrophoretische Studien über die löslichen Eiweißstoffe der menschlichen Haut. Klin. Wschr., 32:795-798 (setembro, 1) 1954. 50. SPINA-FRANÇA, A. — Eletroforese das proteínas do líquido cefalorraqueano. Considerações sôbre a eletroforese em papel. Arq. Neuro-Psiquiat., 16:155-170 (junho) 1958. 51. SPINA-FRANÇA, A. — Eletroforese das proteínas do líquido cefalorraqueano. Principais resultados registrados na literatura. Arq. Neuro-Psiquiat., 16:223-235 (setembro) 1958. 52. SPINA-FRANÇA, A. — Eletroforese das proteínas do líquido cefalorraqueano. Técnica. Arq. Neuro-Psiquiat., 16:236-242 (setembro) 1958. 53. SPINA-FRANÇA, A. — Eletroforese das proteínas do líquido cefalorraqueano. Valores normais. Arq. Neuro-Psiquiat., 18:19-28 (março) 1960. 54. SPINA-FRANÇA, A. — Eletroforese em papel das proteínas do líquido cefalorraqueano na cisticercose do sistema nervoso central. Arq. Neuro-Psiquiat., 18:301-340 (dezembro) 1960. 55. SPINA-FRANÇA, A. — Proteinograma do líquido cefalorraqueano em afecções degenerativas do sistema nervoso central. Arq. Neuro-Psiquiat., 21:167-171 (setembro) 1963. 56. SPINA-FRANÇA, A.; AMAR, I. — Valores normais da concentração protéica do líquido cefalorraqueano: variações ligadas ao local de colheita da amostra. Arq. Neuro-Psiquiat., 19:220-225 (setembro) 1961. 57. SPINA-FRANÇA, A.; BROTTTO, W. — Proteinograma do líquido cefalorraqueano na lepra. Arq. Neuro-Psiquiat., 20:279-288 (dezembro) 1962. 58. SWAHN, B.; BRONNENSTAM, R.; DENCKER, S. J. — On the origin of lipoproteins in the cerebrospinal fluid. Neurology, 11:437-440 (maio) 1961. 59. TRELLES, J. O.; PALOMINO, L. — Histopathology of cerebral cysticercosis. In Bogaert, L. van; Pereyra-Käfer, J.; Poch, G. F., edit. — Tropical Neurology. Lopes Ed., Buenos Aires, 1963, págs. 162-182. 60. VYMAZAL, J.; DITTRICH, J.; HOVORKOVA, B. — Albumin changes in the cerebrospinal fluid in nervous system diseases in childhood, with special reference to the differential diagnosis of van Bogaert's encephalitis. Ceskoslovenska Neurol., 22:374-382, 1959.

*Clinica Neurológica — Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo —
Caixa Postal 3461 — São Paulo, Brasil.*