

PROTEINOGRAMA DO LÍQUIDO CEFALORRAQUEANO NA LEPROMATOSA

WILSON BROTTO *
A. SPINA-FRANÇA **

Em trabalho anterior foram registradas alterações do proteinograma do líquido cefalorraqueano (LCR) de pacientes com lepra⁵. As alterações encontradas foram discretas e puderam ser relacionadas a certos aspectos clínicos e biológicos da doença. Entre as alterações descritas no proteinograma do LCR salientam-se a ocorrência de aumento do teor de albumina em casos recentes da forma inespecífica da doença, o aumento do teor de β -globulina em pacientes com lepra tuberculóide e o de γ -globulina em pacientes com lepra lepromatosa.

O aumento de γ -globulina no LCR nos casos de lepra lepromatosa parecia secundário ao aumento dessa fração no sangue. Entretanto, o número de pacientes com essa forma da doença era pequeno, não permitindo maiores conclusões.

No presente trabalho é analisado o proteinograma do LCR de maior série de pacientes com lepra lepromatosa para avaliar a frequência e a intensidade com que ocorre o aumento do teor de γ -globulina no LCR nessa forma clínica da doença e suas relações com o aumento dessa fração no soro.

MATERIAL E MÉTODOS

O estudo é baseado na análise dos dados referentes a 45 pacientes acometidos de lepra, todos portadores da forma lepromatosa. A reação de Mitsuda foi negativa em todos. Em 6 casos a pesquisa de bacilos álcool-resistentes foi positiva: em 4 a presença de bacilos foi demonstrada em lesão cutânea (casos 21, 22, 25 e 27) e, em dois, na lesão cutânea e no muco nasal (casos 24 e 29). Quarenta pacientes eram brancos, um era preto (caso 41) e 4 eram pardos (casos 4, 16, 20 e 26). O sexo e a idade dos pacientes são referidos na tabela 1, bem como o tempo de evolução da doença.

Para cada caso foi estudado o proteinograma de uma amostra de LCR colhida na cisterna magna (punção suboccipital); sem alterações quanto ao aspecto, cor e citologia; as reações de fixação do complemento para sífilis e para cisticercose foram negativas em todas as amostras. Para fins comparativos, foi estudado o proteinograma do soro sanguíneo (só de cada paciente por ocasião da colheita do LCR).

* Neurologista do Departamento de Profilaxia da Lepra do Estado de São Paulo.

** Assistente da Clínica Neurológica da Fac. Med. da Univ. de São Paulo (Prof. Adherbal Tolosa).

A concentração protéica total foi determinada, no LCR, pelo método turbidimétrico do ácido tricloracético e, no sôro, pelo do biureto. As frações protéicas foram estudadas, no LCR e no sôro, por eletroforese em papel. As técnicas empregadas nas determinações foram descritas anteriormente², bem como os valores normais considerados na interpretação dos dados obtidos³.

<i>Caso</i>	<i>Sexo</i>	<i>Idade (anos)</i>	<i>Tempo de evolução (anos)</i>	<i>Caso</i>	<i>Sexo</i>	<i>Idade (anos)</i>	<i>Tempo de evolução (anos)</i>
1	m	59	17	24	m	50	8
2	m	57	15	25	m	45	9
3	f	35	20	26	f	31	10
4	m	44	20	27	f	24	8
5	m	64	19	28	f	36	20
6	m	57	20	29	m	60	24
7	f	40	8	30	f	49	30
8	f	41	21	31	f	27	16
9	f	52	20	32	m	43	31
10	m	53	10	33	m	57	5
11	f	70	35	34	f	35	17
12	f	65	40	35	m	30	9
13	f	38	3	36	m	32	19
14	f	48	32	37	m	39	14
15	f	41	27	38	f	37	15
16	m	35	4	39	m	40	29
17	f	43	29	40	m	38	12
18	m	28	5	41	m	31	8
19	m	54	16	42	m	46	16
20	f	46	15	43	f	54	23
21	m	37	10	44	f	37	1
22	f	34	6	45	m	35	15
23	f	53	18				

Tabela 1 — Sexo, idade e tempo de evolução da doença dos 45 casos.

RESULTADOS

Os resultados referentes ao proteinograma do LCR e do sôro são apresentados na tabela 2.

Caso	LCR							Soro						
	P.T.	PA	A	Frações (%)			γ	P.T.	A	Frações (%)			γ	
				α_1	α_2	β				α_1	α_2	β		
1	15	4,3	49	4,7	6,8	26	9,2	7,2	44	3,0	15,0	12,0	26	
2	17	5,6	45	4,2	7,2	27	11,0	8,1	41	5,0	17,0	14,0	23	
3	12	4,6	58	2,4	8,0	17	10,0	6,8	51	3,0	7,4	9,6	29	
4	12	0	57	3,5	10,0	22	7,5	6,8	46	5,4	9,6	13,0	26	
5	41	1,8	50	3,2	8,0	21	16,0	8,1	46	5,0	13,0	12,0	24	
6	56	0	58	4,5	5,5	15	17,0	8,3	44	5,0	10,0	12,0	29	
7	18	2,8	60	3,7	7,5	19	7,0	8,7	41	4,0	10,0	12,0	33	
8	10	5,0	45	4,6	7,4	26	12,0	8,3	42	5,0	11,0	12,0	30	
9	24	6,9	45	5,4	8,5	27	7,2	8,5	54	3,0	11,0	12,0	20	
10	13	0	57	3,0	8,0	21	11,0	7,8	56	3,0	12,0	12,0	17	
11	18	2,0	46	5,2	8,8	27	11,0	9,4	48	3,6	9,4	17,0	22	
12	17	5,5	42	4,5	8,0	25	15,0	8,0	48	4,2	8,8	11,0	28	
13	12	0	54	3,6	6,8	27	8,6	8,8	45	3,0	12,0	13,0	27	
14	18	5,7	45	3,6	7,7	22	16,0	8,3	49	4,4	10,0	9,6	27	
15	10	6,0	51	4,0	8,0	20	11,0	7,5	62	3,0	7,0	9,0	19	
16	12	4,5	55	4,5	8,0	15	13,0	7,8	60	2,6	6,6	7,8	23	
17	18	2,7	55	5,3	7,0	20	10,0	6,6	61	3,7	7,3	10,0	18	
18	17	4,0	49	4,5	7,5	22	13,0	6,8	66	3,6	7,6	9,8	13	
19	25	3,2	45	6,2	11,0	27	7,6	9,4	46	5,0	14,0	16,0	19	
20	17	2,8	51	3,4	8,0	27	7,8	8,3	56	4,7	5,4	8,9	25	
21	29	2,3	37	4,1	9,6	23	24,0	8,3	53	5,0	11,0	10,0	21	

22	13	4,3	51	4,3	9,4	19	12,0	7,5	47	3,4	9,6	16,0	24
23	16	3,0	58	3,6	7,0	19	9,4	8,0	58	3,2	5,4	8,4	25
24	12	2,6	39	7,6	9,8	13	28,0	7,5	45	6,2	8,0	9,8	31
25	18	0	47	4,5	8,5	20	20,0	8,3	45	6,5	12,0	8,5	28
26	7	15,0	30	6,4	9,6	24	15,0	7,2	33	6,0	15,0	11,0	35
27	10	2,8	41	6,0	8,2	22	20,0	8,1	27	7,0	13,0	13,0	40
28	19	0,8	49	4,9	7,9	24	13,0	9,2	45	6,1	7,9	10,0	31
29	21	2,0	43	5,5	9,5	27	13,0	8,1	47	4,4	18,0	7,6	23
30	19	2,0	51	3,7	8,3	24	11,0	8,2	53	2,0	10,0	13,0	22
31	14	3,0	49	6,0	11,0	24	7,0	7,5	48	7,5	9,5	15,0	20
32	34	0	60	2,9	5,1	15	17,0	8,9	47	4,5	9,5	16,0	23
33	24	1,9	52	3,2	6,9	21	15,0	8,7	46	6,0	12,0	13,0	23
34	18	0	56	4,0	10,0	20	10,0	8,6	46	4,0	11,0	16,0	23
35	22	3,9	41	5,3	7,8	25	17,0	9,7	48	2,6	8,4	11,0	30
36	16	4,0	45	5,5	9,5	23	13,0	8,2	48	4,0	12,0	13,0	23
37	16	6,8	48	5,1	5,7	25	9,4	8,9	51	3,0	12,0	14,0	20
38	25	1,8	37	4,8	9,4	19	28,0	9,7	49	2,5	7,5	12,0	29
39	24	0	63	4,0	6,0	16	11,0	7,5	44	7,0	14,0	12,0	23
40	22	0	43	3,1	6,9	27	20,0	9,2	37	6,0	11,0	15,0	31
41	16	0	51	4,5	7,5	27	10,0	7,5	42	7,5	9,5	17,0	24
42	14	0	55	3,3	8,7	22	11,0	8,4	43	4,0	11,0	17,0	25
43	20	0	49	6,7	11,0	24	9,3	8,7	45	5,2	9,5	14,0	26
44	15	0	51	6,0	10,0	25	8,0	8,9	48	5,0	12,0	10,0	25
45	19	4,4	46	7,2	8,3	21	13,0	9,2	48	8,5	9,5	8,0	26

Tabela 2 — Proteínas totais e frações encontradas no LCR e no soro dos 45 pacientes com lepra lepromatosa. Proteínas totais referidas em mg/100 ml para o LCR e em g/100 ml para o soro. Legenda: P.T. proteínas totais; PA pré-albumina, A, albumina. Para o LCR os teores da fração τ foram somados aos de β -globulina.

Proteinograma do soro — A alteração mais freqüente do proteinograma do soro foi representada pelo aumento da concentração de γ -globulina (37 casos). As taxas desta fração protéica eram anormais em 8 pacientes (casos 9, 10, 15, 17, 18, 21, 31 e 39). O aumento da concentração de γ -globulina no soro era acompanhado da diminuição da taxa de albumina em dois pacientes (casos 26 e 27), de aumento das demais globulinas em um (caso 19), de aumento da concentração da globulina α_1 em 8 (casos 24, 25, 27, 28, 33, 43, 44 e 45), da globulina α_2 em dois (casos 2 e 29) das globulinas α_1 e β em dois (casos 40 e 41) e da β -globulina em 4 (casos 11, 32, 34 e 42). Em dois pacientes foi verificado aumento isolado da globulina α_1 (casos 31 e 39).

Proteinograma do LCR — A concentração protéica total das amostras estudadas era normal em 42 casos. Nos três restantes estava aumentada (casos 5, 6 e 32); os aumentos verificados eram discretos, sendo de 56 mg/100 ml a maior taxa encontrada.

No perfil eletroforético foi verificada a ocorrência de aumento do percentual de γ -globulina em 14 pacientes (casos 5, 6, 12, 14, 21, 24, 25, 26, 27, 32, 33, 35, 38 e 40). Nos demais o perfil era normal, com exceção de dois casos; em um havia discreto aumento do teor de albumina (caso 39) e, em outro, pequena diminuição de α_1 -globulina (caso 3).

O aumento referido para o teor de γ -globulina foi discreto na maioria dos casos; somente em três ultrapassava o teor de 20% (casos 21, 24 e 38). O aumento do percentual dessa globulina representava a única alteração do perfil eletroforético em 7 casos; acompanhava-se de diminuição do teor de albumina nos demais (casos 12, 21, 24, 26, 27, 35 e 38). Em um destes havia também diminuição do percentual de β -globulina (caso 24). Em 13 pacientes a fração pré-albumina se achava ausente (casos 4, 6, 10, 13, 25, 32, 34, 39, 40, 41, 42, 43 e 44).

COMENTARIOS

Proteinograma do soro — Alterações nos teores globulínicos são freqüentes no soro de pacientes com lepra⁵. Em geral, as concentrações das diversas globulinas tendem a apresentar-se acima da média normal (quadro 1). Essa tendência é mais pronunciada em relação às globulinas α e γ . As concentrações da última assumem freqüentemente níveis patológicos. Assim, em 37 dos casos estudados, foi verificado o aumento dessa fração protéica.

A tendência ao aumento das globulinas do soro leva a que, no perfil eletroforético, ocorra predomínio do percentual das globulinas sobre o de albumina.

Relação entre o proteinograma do LCR e o do soro — As alterações do proteinograma do soro não costumam refletir-se no proteinograma do LCR. Assim, nos casos estudados o proteinograma do LCR era normal ou apresentava alterações discretas. Essa diferença de comportamento que ocorre na lepra acarreta modificações das relações normalmente observadas entre os percentuais das diferentes frações protéicas no LCR e no soro; em publicação anterior⁵ foram analisadas as peculiaridades dessas relações na lepra. Na presente série de casos os achados são semelhantes (quadro 2), caracterizando-se por tendência a ser maior que a normal a relação entre os teores de albumina e de β -globulina e menor a das α -globulinas. Para a relação entre os percentuais de γ -globulina não foi observada tendência definida: em 24 casos a relação era menor que 0,5 e em 21, maior, tendência também observada anteriormente⁵.

Albumina	Globulinas			
	α_1	α_2	β	γ
				+
ooo	oooooo	oooooo		oo
oooooooo	oooooooo	oooooo	oooooooo	oooooooo
oooooooo	oooooooo	oooooo	oooooooo	oooooooo
oooooooo	oooooooo	oooooooo	oooooooo	oooooooo
				x
oooooooo	oooooooo	oooooooo	oooooooo	oooooo
oooooooo	oooooo	oooooo	oooooooo	oo
oo			oooo	
				-

Quadro 1 — Comportamento das concentrações das frações protéicas do sôro em relação à média normal respectiva (\bar{x}) nos 45 casos de lepra lepromatosa estudados.

Albumina	Globulinas		
	α	β	γ
			+
oooooooo		oooo	
oooooooo		oooooooo	oooo
oooooooo	oooooo	oooooooo	oooooooo
oooooooo	oooooooo	oooooo	oooooooo
			x
oooooooo	oooooooo	oooooooo	oooooooo
oooooo	oooooooo	oooooooo	oooooooo
			-

Quadro 2 — Comportamento da relação entre o percentual das frações protéicas no LCR e no sôro, em relação à média normal respectiva (\bar{x}), nos 45 casos de lepra lepromatosa estudados.

A correlação entre a concentração protéica total do LCR e a do sangue é representada por valor não significativo ($r = 0,27$), para os 45 casos estudados.

Proteinograma do LCR — O aumento de γ -globulina representou a alteração mais comum do perfil eletroforético do LCR, tendo ocorrido em cerca de um terço dos pacientes (14 casos). A ocorrência de aumento de γ -globulina no LCR não guardava relação com a idade e o sexo dos pacientes nem com o tempo de evolução da doença, embora não tivesse sido observado entre os pacientes cuja doença evoluía por tempo menor ou igual a 5 anos.

O aumento do teor de γ -globulina no LCR ocorreu de modo mais freqüente entre os pacientes com maiores taxas de proteínas totais no LCR. Assim, ocorreu apenas em 6 dos 33 casos cuja proteinorraquia total correspondia a valores iguais ou menores que 20 mg/100 ml e em 5 dos 9 casos em que se achava entre 21 e 30 mg/100 ml. Nos 3 casos em que a concentração protéica total estava aumentada foi verificado aumento do teor de γ -globulina. As médias representativas dos perfis eletroforéticos para grupos estabelecidos de acôrdo com a taxa de proteínas totais da amostra, permitem ter idéia do mesmo fato (quadro 3).

Proteínas totais	n	Pré-albumina	Albumina	Globulinas			
				α_1	α_2	β	γ
Até 12	9	4,50	47,8	4,73	8,07	20,7	13,9
13-17	12	2,91	50,4	4,58	8,26	23,2	10,7
17-21	13	2,37	49,5	4,76	8,44	23,2	11,7
22-30	8	2,50	45,4	4,51	8,26	23,1	16,2
31 ou mais	3	0,60	56,0	3,90	6,20	17,0	16,7

Quadro 3 — Perfis eletroforéticos médios obtidos pela distribuição dos casos estudados segundo a concentração protéica total. Os grupos foram estabelecidos em relação à média e ao desvio padrão da proteinorraquia total normal⁴. Legenda: n, número de casos do grupo. Proteínas totais referidas em mg/100 ml; frações protéicas referidas em percentual.

Há vários dados que levam a admitir que o aumento de γ -globulina no LCR seja secundário ao aumento dessa globulina no sôro. Entre êles destaca-se o fato de os aumentos verificados no teor dessa globulina terem sido discretos, não ultrapassando 20% na maioria dos pacientes (11 casos). Aumentos dessa ordem no teor de globulina no LCR são geralmente observados como consequência de aumento dessa fração no sangue¹. De fato, a freqüência em que ocorreu o aumento de γ -globulina no LCR foi maior

entre os pacientes em cujo sôro foi observado aumento dessa fração proteica (quadro 4). Outro dado favorável à hipótese de o aumento do teor de γ -globulina no LCR ser secundário ao aumento dessa fração no sôro é representado pelo fato de a relação LCR/sôro do teor dessa globulina não ter sofrido modificações na maioria dos 14 casos com aumento de γ -globulina no LCR. Assim os valores dessa relação eram normais (de 0,4 a 0,6) em 7 casos e estavam levemente aumentados em 4 (0,61 a 0,75). Sômente nos 3 casos com aumento de γ -globulina no LCR superior a 20% os valores dessa relação eram maiores, oscilando ao redor da unidade.

LCR \ Sôro	Normal	Aumentada
	Normal	7
Aumentada	1	13

Quadro 4 — Distribuição dos 45 casos de lepra lepromatosa estudados segundo o comportamento da γ -globulina no LCR e no sôro.

RESUMO E CONCLUSÕES

Foi estudado o proteinograma do LCR e o do sôro de 45 pacientes com lepra lepromatosa.

A alteração principal encontrada no proteinograma do LCR foi o aumento do teor de γ -globulina, verificado em cerca de um terço dos pacientes (14 casos). O aumento dessa globulina ocorreu de modo mais freqüente nos casos com taxa de proteínas totais maior. O aumento de γ -globulina no LCR não guardava relações com o sexo ou a idade dos pacientes, nem com o tempo de evolução, embora não tivesse sido registrado entre os casos cuja doença evoluía há 5 anos ou menos.

A análise do material apresentado sugere que o aumento do teor de γ -globulina que pode ocorrer na lepra lepromatosa seja secundário ao aumento dessa globulina no sangue. Entre os dados favoráveis a essa hipótese são apresentados os fatos de: os aumentos observados no teor dessa fração terem sido discretos na maioria das vezes (11 casos); de os aumentos dessa globulina no LCR terem ocorrido na maioria das vezes em casos com aumento dessa globulina no sôro e o de terem ocorrido sem que se alterasse a relação LCR/sôro do teor dessa globulina na maioria dos casos.

SUMMARY

Cerebrospinal fluid proteins in leprosy. A study concerning to the lepromatous form of the disease.

The study is based on the observations concerning to 45 patients with lepromatous leprosy. The test of Mitsuda was negative in all of them. Alcohol-acid fast bacilli were found to be present in 6 cases in cutaneous lesions and/or in nasal cavity.

The study of the CSF proteins comprised the determination of the total protein content and the analysis of the proteins fractions, the latter by paper strip electrophoresis. For each patient it was studied one sample of CSF, collected from the cisterna magna and normal concerning to its physics and cytologic properties; complement fixation tests for syphilis and cysticercosis were negative in all samples. For comparison purposes other data were studied: 1. the total protein content of blood serum and its protein fractions, the latter by paper strip electrophoresis also; 2. the age of the patients; 3. the probable time of disease.

Results are presented in the table 2. The total concentration of CSF proteins was normal in 42 patients; it was slightly increased in three cases. Changes in electrophoretic pattern of CSF proteins were verified in several cases. The most frequent change was the increase of the γ -globulin fraction (14 cases). Its occurrence in this form of the disease was related in a previous former study; the present data confirm such observation.

The data discussed in this study show that the increase in the CSF γ -globulin is probably related to change in the protein pattern of blood serum. It seems to be secondary to the increase of the γ -globulin fraction in the latter.

REFERÊNCIAS

1. MATIAR, H.; SCHMIDT, C. — Der Erhöhung der Gamma-globulin im Liquor. Deutsche Ztschr. f. Nervenhe., 178:300-312 (outubro) 1958.
2. SPINA-FRANÇA, A. — Eletroforese em papel das proteínas do líquido cefalorraqueano: Técnica. Arq. Neuro-Psiquiat., 16:236-242 (setembro) 1958.
3. SPINA-FRANÇA, A. — Eletroforese em papel das proteínas do líquido cefalorraqueano: Valores normais. Arq. Neuro-Psiquiat., 18:19-28 (março) 1960.
4. 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.
5. SPINA-FRANÇA, A.; BROTTTO, W. — Proteinograma do líquido cefalorraqueano na lepra. Arq. Neuro-Psiquiat., 20:279-288 (dezembro) 1962.