

# IMUNOGLOBULINAS DO LÍQUIDO CEFALORRAQUEANO NORMAL

## II. RELAÇÕES E INDICES

*J. A. LIVRAMENTO \**

Síntese ou liberação local de imunoglobulinas ao nível do sistema nervoso central (SNC) pode ocorrer em várias condições patológicas, mesmo na vigência de integridade da barreira hêmato-liquórica (BHL) e mesmo estando a concentração proteica total do líquido cefalorraqueano (LCR) em níveis normais. Dos estudos sobre a imunobiologia do SNC ganharam ênfase aqueles sobre a esclerose múltipla e a panencefalite esclerosante subaguda, dadas certas peculiaridades da resposta inflamatória<sup>1,2,3,5,13,14,16,17,23,28,29,32,33</sup>. Entre elas, destaca-se a distribuição oligoclonal das globulinas da zona gama. Estas não reproduzem o que é observado no soro (S) de cada um dos pacientes e, além disso, configuram, em seu total, hipergamaglobulinorria além dos limites esperados para a gamaglobulinemia vigente<sup>21,27</sup>.

Juntamente com dados clínicos, anátomo-patológicos e experimentais<sup>25</sup> próprios a essas doenças, os dados de imunobiologia como os referidos encontram-se entre aqueles que são utilizados para sustentar a hipótese de produção local de imunoglobulinas ao nível do SNC.

Os baixos teores das imunoglobulinas A e M (IGA e IGM), dificultam sua detecção e análise no LCR e restringem o interesse sobre essas imunoglobulinas na patologia inflamatória crônica do SNC. O enfoque é dirigido no momento atual ao estudo das imunoglobulinas G (IGG) quase que exclusivamente, visando à obtenção de elementos que possam contribuir para a elucidação do problema mencionado<sup>15,31</sup>.

A caracterização do estado funcional da BHL, dadas as suas alterações em diversas afecções do SNC são pontos críticos na avaliação da hipótese de produção local de imunoglobulinas<sup>7,13,19,30</sup>. Um dos dados mais utilizados para conceituar a integridade da BHL é a relação LCR/S para a albumina visto que a produção desta proteína é quase exclusivamente sistêmica<sup>18,19,30,31,34</sup>. As alterações da BHL são precocemente sinalizadas através do aumento desta fração proteica no LCR.

---

Trabalho do Centro de Investigações em Neurologia da Clínica Neurológica da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (Prof. Dr. H. M. Canelas):  
\* Médico-Assistente.

Uma vez estabelecidas as concentrações de proteínas totais (PT), albumina (A), pré-albumina (PA) e IGG no LCR e de PT, A e IGG no sangue utilizam-se algumas relações e certos índices que têm sido propostos nos últimos anos <sup>4,18,19,22,24,30</sup>. Entre eles salientam-se: a relação IGG do LCR/proteínas totais do LCR (IGG LCR/PT LCR); a relação IGG do LCR/albumina do LCR (IGG LCR/A LCR); o índice entre a relação IGG do LCR/IGG do soro e a relação albumina do LCR/albumina do soro, isto é: (IGG LCR/IGG S). A idéia, ou melhor, o pressuposto básico para o estabelecimento e o estudo do comportamento de tais relações e índices é duplo: em primeiro lugar que a IGG e a albumina sejam covariantes, considerando os compartimentos definidos pela BHL <sup>7</sup>; em segundo lugar, que a IGG possa ser sintetizada ao nível do SNC, caracterizando determinado tipo de resposta imunológica <sup>5,34</sup>.

O objetivo deste trabalho é contribuir para estabelecer valores próprios destas relações e índices, de acordo com os valores normais obtidos para as imunoglobulinas do LCR e do soro <sup>9,20</sup> no nosso meio.

#### MATERIAL E METODOS

Foram estudadas as relações e índices das imunoglobulinas do LCR e do soro de 50 pessoas com cefaléia crônica, apresentando exame físico e exame neurológico normais, bem como eletrencefalograma, exame do LCR colhido por punção sub-occipital e proteinograma do soro dentro dos limites da normalidade.

O estudo das imunoglobulinas foi feito pelo método da imunodifusão radial de Mancini sendo utilizado para o soro placas Tri-Partigen e para o LCR LC-Partigen de procedência Behring (Behringwerke, Marburg/Lahm). O resultado das imunoglobulinas tanto do soro como do LCR foram apresentados anteriormente <sup>20</sup>.

As relações estudadas foram IGG LCR/PT LCR, IGG LCR/A LCR e, ainda, IGG LCR/PA+A LCR. Para o cálculo das relações a concentração de IGG no LCR é expressa em mg/100 ml multiplicando-se os valores por 10. As concentrações de proteínas totais, pré-albumina e albumina são expressas em mg/100 ml. Os índices estudados foram: (IGG LCR/IGG S) / (A LCR/A S) e (IGG LCR/IGG S) (PA+A LCR/A S). As concentrações de IGG no LCR são expressas em mg/100 ml e multiplicadas por 103. As concentrações de IGG S, PA LCR, A LCR e A S são expressas em mg/100 ml.

#### RESULTADOS

Os resultados obtidos encontram-se nas tabelas 1 (relações) e 2 (índices) com as respectivas médias e desvios padrões para os 50 casos analisados.

#### COMENTARIOS

Kabat & col. <sup>10,11</sup> verificaram que a elevação da relação gama LCR/PT LCR reflete com maior precisão a síntese ou liberação desta globulina no SNC, do que a simples concentração dessa globulina no LCR. Corolário dessa relação

Caso	IGG <sub>LCR</sub>	IGG <sub>LCR</sub>	IGG <sub>LCR</sub>
	PT <sub>LCR</sub>	A <sub>LCR</sub>	PA+A <sub>LCR</sub>
1	1,38	2,34	2,18
2	2,11	3,85	3,36
3	3,98	6,88	6,04
4	1,38	2,72	2,48
5	1,68	3,29	2,86
6	1,29	2,24	1,94
7	0,86	1,72	1,53
8	0,88	1,44	1,33
9	0,80	1,47	1,29
10	1,24	2,25	2,08
11	0,96	1,68	1,22
12	1,30	2,24	2,05
13	1,35	2,33	2,15
14	0,83	1,36	1,30
15	1,06	1,82	1,68
16	0,88	1,60	1,46
17	0,60	1,06	0,97
18	0,84	1,50	1,37
19	1,47	2,72	2,37
20	0,92	1,48	1,34
21	1,16	2,11	1,91
22	1,18	2,10	1,91
23	0,95	1,82	1,65
24	1,03	1,78	1,59
25	1,21	2,42	2,16
26	1,14	2,04	1,75
27	1,89	3,50	3,28
28	1,20	2,07	1,88
29	0,74	1,25	1,16
30	1,02	1,85	1,53
31	1,21	2,13	1,88
32	1,23	2,16	1,97
33	0,98	1,55	1,44
34	1,26	2,51	2,21
35	1,18	2,22	1,98
36	1,43	2,31	2,20
37	1,29	2,35	1,91
38	1,15	2,26	1,99
39	1,02	1,82	1,67
40	1,25	2,11	1,92
41	1,10	2,33	2,06
42	1,08	1,81	1,65
43	1,52	2,71	2,43
44	1,02	1,88	1,70
45	0,94	1,54	1,40
46	1,10	1,99	1,83
47	1,10	1,77	1,66
48	1,14	2,00	1,79
49	1,10	2,15	1,89
50	1,17	2,04	1,79
$\bar{x}$	1,21	2,17	1,94
s	0,48	0,86	0,75

Tabela 1 - Relações para valores no LCR de:  
 proteínas totais (PT); albumina (A);  
 pré-albumina (PA); imunoglobulina G (IGG) em  
 mg por 100 ml x 10;  $\bar{x}$  média; s desvio padrão.

Caso	$\frac{IGG_{LCR}}{A_{LCR}} / \frac{IGG_S}{A_S}$	$\frac{IGG_{LCR}}{PA+A_{LCR}} / \frac{IGG_S}{A_S}$
	1	0,76
2	1,33	1,16
3	2,72	2,40
4	0,47	0,43
5	0,79	0,68
6	0,36	0,31
7	0,26	0,23
8	0,34	0,31
9	0,43	0,38
10	0,77	0,71
11	0,60	0,54
12	0,47	0,43
13	0,35	0,33
14	0,27	0,26
15	0,58	0,54
16	0,30	0,27
17	0,40	0,37
18	0,52	0,48
19	1,02	0,89
20	0,52	0,47
21	0,46	0,41
22	0,47	0,42
23	0,86	0,77
24	0,64	0,57
25	0,61	0,54
26	0,45	0,41
27	1,14	1,04
28	0,61	0,55
29	0,45	0,42
30	0,52	0,47
31	0,61	0,53
32	0,76	0,70
33	0,75	0,70
34	1,05	0,92
35	0,63	0,38
36	0,61	0,58
37	0,60	0,55
38	0,41	0,36
39	0,75	0,69
40	0,58	0,53
41	0,51	0,45
42	0,42	0,39
43	0,49	0,44
44	0,52	0,34
45	0,51	0,46
46	0,68	0,63
47	0,72	0,67
48	0,64	0,57
49	0,45	0,40
50	0,72	0,63
$\bar{x}$	0,64	0,56
s	0,36	0,32

Tabela 2 - Índices para valores no LCR e no soro (S) de: imunoglobulina G (IGG); albumina (A); pré-albumina (PA) em mg/100 ml;  $\bar{x}$  média; s desvio padrão; concentrações de IGG no LCR x 10<sup>3</sup>.

é a relação IGG LCR/PT LCR. Tourtellotte e seu grupo de trabalho<sup>31,34</sup> substituem esta relação pela IGG LCR/A LCR, por ser de maior fidelidade. Contornar-se-iam, assim, diversificações resultantes da possibilidade de liberação ou produção local de outras proteínas, em particular as do grupo beta. A ocorrência de aumento da concentração proteica total resultante seria assim restringida. Trabalhando-se com a concentração de albumina no LCR não ocorre o mesmo, pois toda ela provém do sangue.

Link e seus colaboradores<sup>18,19,30</sup> considerando a grande dispersão de resultados observados quando são usadas as relações IGG LCR/PT LCR e IGG LCR/A LCR propõem utilizar o índice de IGG. Este é representado pela razão entre a relação das concentrações de IGG no LCR e no soro e a relação da concentração de albumina no LCR e no soro:  $(IGG \text{ LCR}/IGG \text{ S}) / (A \text{ LCR}/A \text{ S})$ . Os valores normais obtidos para esse índice oscilam entre 0,34 e 0,58. Só índices acima de 0,66 são considerados por eles sugestivos de imunoprodução local.

Spina-França propõe modificação desse índice, adicionando ao valor de albumina no LCR o de pré-albumina, dado que os valores desta fração no sangue são englobados aos de albumina, ao contrário do que se efetua em relação ao LCR. Assim, o índice passa a ter a expressão seguinte:  $(IGG \text{ LCR}/IGG \text{ S}) / (PA+A \text{ LCR}/A \text{ S})$ . Com essa modalidade, a dispersão de resultados torna-se ainda menor.

Antes de analisar os valores encontrados para eles, convém notar que seu significado deve ser interpretado cautelosamente, pois não existe correlação entre as concentrações de IGG no LCR e no soro. Este fato foi apontado tanto por Hartley & col.<sup>8</sup>, como por Kolar & col.<sup>12</sup>. O mesmo fato caracteriza os dados desta investigação. Para IGG a correlação LCR/S das respectivas concentrações não foi significativa ( $r = 0,08$ ).

As relações e os índices investigados apresentam-se, em média, mais elevados no material estudado que nos registros da literatura. Na interpretação dessas diferenças deve-se levar em consideração um dado fundamental: os registros da literatura referem-se a LCR lombar, enquanto os dados desta investigação resultam do estudo de amostras de LCR da cisterna magna. No LCR lombar a concentração proteica é significativamente mais elevada que no LCR cisternal e essa diferença é devida especialmente à maior concentração de albumina no LCR lombar, como já foi devidamente apontado<sup>26</sup>.

Analisando-se as relações encontradas verifica-se não ser significativa a diferença entre IGG LCR/A LCR e IGG LCR/PA+A LCR. A vantagem desta última é apresentar dispersão menor dos resultados. De qualquer forma, ambas expressam o evento de modo diverso que mediante a relação IGG LCR/PT LCR, dado ser altamente significativa a diferença entre seus valores e os de cada uma das duas outras ( $t = 6,86$  e  $5,62$  respectivamente).

Quanto aos índices convém notar que não são significativas as diferenças entre eles. A vantagem do índice de IGG no qual a concentração de pré-albumina é também considerada, está no fato de apresentar menor dispersão que quando

a albumina é considerada isoladamente. Valores acima de 1,2 para esse índice podem ser considerados sugestivos de imunoprodução local ao nível do SNC. em nosso meio e em função do material estudado.

#### RESUMO

Foram estudadas as relações e índices de imunoglobulinas do LCR e soro de 50 pessoas com cefaléia crônica e com LCR normal. As relações estudadas foram: IGG LCR/PT LCR; IGG LCR/A LCR; IGG LCR/PA+A LCR. Os índices estudados foram: (IGG LCR/IGG S)/(A LCR/A S); (IGG LCR/IGG S) / (PA+A LCR/A S). De acordo com o material estudado, foi verificado que o melhor índice para avaliar o comportamento de IGG visando a estudos sobre a eventual imunoprodução local é o (IGG LCR/IGG S) / (PA+A LCR/A S) representado pela média de 0,56 com desvio padrão de 0,32.

#### SUMMARY

##### *Cerebrospinal fluid immunoglobulins: relations and quocients.*

Relations and quocientes of cerebrospinal fluid (CSF) immunoglobulins G (IGG) and serum (S) IGG were studied in 50 patients with chronic headache, normal neurological examination and normal electroencephalogram. CSF was normal as to: pressure, cytology, total proteins, protein fractions and immunoglobulins (IGG, IGA and IGM) contents. In all cases the CSF sample studied was collected from cisterna magna.

The relations and quocients studied were: CSF IGG/CSF TOTAL PROTEIN, CSF IGG/CSF ALBUMIN, CSF IGG/CSF PRE ALBUMIN+ALBUMIN, (CSF IGG/S IGG) / (CSF ALBUMIN/S ALBUMIN) and (CSF IGG/S IGG) / (CSF PRE ALBUMIN+ALBUMIN) / (S ALBUMIN).

It was found that the best index to appraise the behavior of IGG is: (CSF IGG/S IGG) / (CSF PRE ALBUMIN+ALBUMIN/S ALBUMIN) that shows an average of 0.56 and a standard deviation of 0.32 in the material studied.

#### REFERENCIAS

1. BERNER, J. J.; CIEMINS, V. A. & SCHROEDER Jr., E. F. — Radial immunodiffusion of spinal fluid: diagnostic value in multiple sclerosis. *Amer. J. clin. Path.* 58:145-152, 1972.
2. BROOKS, R. A. — Quantitation of cerebrospinal fluid proteins. *Amer. J. clin. Path.* 59:886, 1973.
3. CAZZULLO, C. L.; MONTANINI, R.; PALTRINIERI, E. & GIOVANNUCCI, M. — II comportamento delle immunoglobuline nella sclerosi multipla. *Acta neurol. (Napoli)* 23:589-599, 1968.

4. CERRATO, D.; CORRIDORI, F. & NESPOLO, A. — L'immunodiffusione radiale semplice sul liquor: metodica e sue applicazioni. Riv. Patol. nerv. ment. 95:572-578, 1974.
5. EICKHOFF, K.; WIKSTROM, J.; POSER, S. & BAUER, H. — Protein profile of cerebrospinal fluid in multiple sclerosis with special reference to the function of the blood brain barrier. J. Neurol. 214:207-215, 1977.
6. FISCHER-WILLIAMS, M. & ROBERTS, R. C. — Cerebrospinal fluid proteins and serum immunoglobulins. Arch. Neurol. (Chicago) 25:526-534, 1971.
7. GANROT, K. & LAURELL, C. B. — Measurement of IGG and albumin content of cerebrospinal fluid and its interpretation. Clin. Chem. 20:571-573, 1974.
8. HARTLEY, T. F.; MERRILL, D. A. & CLAMAN, H. N. — Quantitation of immunoglobulins in cerebrospinal fluid. Arch. Neurol. (Chicago) 15:472-479, 1966.
9. IRULEGUI-GOMES, I. — Estudo das Proteínas Séricas de Crianças: Eletroforese, Imunoeletroforese, Quantificação das Imunoglobulinas. Tese. Fac. Medicina, Univ. São Paulo, 1972.
10. KABAT, E. A.; FREEDMAN, D. A.; MURRAY, J. P. & KNAUB, V. — A study of the crystalline albumin, gamma globulin and total protein in the cerebrospinal fluid of one hundred cases of multiple sclerosis and in other diseases. Amer. J. med. Sci. 219:55-64, 1950.
11. KABAT, E. A.; GLUSMAN, M. & KNAUB, V. — Quantitative estimation of the albumin and gamma globulin in normal and pathologic cerebrospinal fluid by immunochemical methods. Amer. J. Med. 4:653-662, 1948.
12. KOLAR, O. J.; ROSS, A. T. & GILLIAM, H. — Serum IGG, IGA and IGM concentration in 1,088 patients with various neurological disorders. A. Neurol. 203:133-144, 1972.
13. KOLAR, O. J.; ROSS, A. T. & HERMAN, — Serum and cerebrospinal fluid immunoglobulins in multiple sclerosis. Neurology (Minneapolis) 20:1052-1061, 1970.
14. LEBAS, J.; ROUSSEL, P.; BISERTE, G.; ARNOTT, G.; GALLOT, P. & WAROT, P. — Etude électrophorétique et dosage des immunoglobulines du liquide céphalo-rachidien. Lille méd. 22:22-25, 1977.
15. LINK, H. — Characteristics of the immune response within the CNS in neurological disorders. Acta neurol. scand. 57 (suppl. 67): 177-190, 1978.
16. LINK, H. & MÜLLER, R. — Immunoglobulins in multiple sclerosis and infections of the nervous system. Arch. Neurol. (Chicago) 25:326-344, 1971.
17. LINK, H.; PARELIUS, M. & SALMI, A. A. — Measles antibodies and immunoglobulins in serum and cerebrospinal fluid in subacute sclerosing panencephalitis. Acta neurol. scand. 46 (suppl. 43): 385-387, 1972.
18. LINK, H. & TIBBLING, C. — Principles of albumin and IGG analyses in neurological disorders. II. Relation of the concentration of the proteins in serum and cerebrospinal fluid. Scand. J. clin. Lab. Invest. 37:391-396, 1977.
19. LINK, H. & TIBBLING, G. — Principles of albumin and IGG analyses in neurological disorders. III. Evaluation of IGG synthesis within the central nervous system in multiple sclerosis. Scand. J. clin. Lab. Invest. 37:397-401, 1977.

20. LIVRAMENTO, J. A. — Imunoglobulinas do líquido cefalorraqueano normal. Arq. Neuro-Psiquiat. (São Paulo) 37:230-249, 1979.
21. LÖWENTHAL, A. — Agar Electrophoresis in Neurology. Elsevier Publ. Co., Amsterdam, 1965.
22. OLSSON, J. E.; PETERSSON, B. — A comparison between agar gel electrophoresis and CSF serum quotients of IGG and albumin in neurological diseases. Acta neurol. scand. 53:308-322, 1976.
23. PALTRINIERI, E. — Studio immunoelettroforetico delle proteine sieriche e liquorali nella sclerosi multipla. Acta neurol. (Napoli) 22:216-227, 1967.
24. ROBERTS-THOMSON, P. J.; ESIRI, M. M.; YOUNG, A. C. & MacLENNAN, I. C. M. — Cerebrospinal fluid immunoglobulin quotients, kappa/lambda ratios, and viral antibody titres in neurological disease. J. clin. Path. 29:1105-1115, 1976.
25. SANDBERG-WOLLHEIM, M. — Immunoglobulin synthesis in vitro by cerebrospinal fluid cells in patients with multiple sclerosis. Scand. J. Immunol. 3:717-730, 1974.
26. SPINA-FRANÇA, A. — Eletroforese em papel das proteínas do líquido cefalorraqueano. IV. Valores normais. Arq. Neuropsiquiat. (São Paulo) 18:19-28, 1960.
27. SPINA-FRANÇA, A.; LIVRAMENTO, J. A. & BACHESCHI, L. A. — Gama globulinorraquia e o aspecto auto-imune de afecções do sistema nervoso. Resumos. VI Congresso Brasileiro de Neurologia (Rio de Janeiro): 13-15, 1974.
28. TAVOLATO, B. — Sclerosi multipla: le immunoglobuline del sistema nervoso centrale. Riv. Patol. nerv. ment. 95:363-375, 1974.
29. TAVOLATO, B. & ZANCHE, L. — Le anomalie del precipitato dell'immunoglobulina G (IGG) nel liquor. Acta neurol. (Napoli) 23:795-801, 1968.
30. TIBBLING, G.; LINK, H. & ÖHMAN, S. — Principles of albumin and IGG analyses in neurological disorders. I. Establishment of reference values. Scand. J. clin. Lab. Invest. 37:385-390, 1977.
31. TOURTELLOTTE, W. W. — On cerebrospinal fluid immunoglobulin G (IGG) quotients in multiple sclerosis and other diseases. J. neurol. Sci. 10:279-304, 1970.
32. TOURTELLOTTE, W. W. & PARKER, J. A. — Multiple sclerosis: correlation between immunoglobulin-G in cerebrospinal fluid and brain. Science 154:1044-1045, 1966.
33. TOURTELLOTTE, W. W.; PARKER, J. A.; HERNDON, R. M. & CUADROS, C. V. — Subacute sclerosing panencephalitis: brain immunoglobulin-G, measles antibody and albumin. Neurology (Minneap.) 18:117-121, 1968.
34. TOURTELLOTTE, W. W.; TAVOLATO, B.; PARKER, J. A. & COMISO, P. — Cerebrospinal fluid eletroimmunodiffusion. Arch. Neurol. (Chicago) 25:345-350, 1971.