

SINALIZAÇÃO DE PROCESSOS INFECCIOSOS DO SISTEMA NERVOSO

A. Spina-França *

Desempenha o líquido cefalorraqueano (LCR) papel de sistema de sinalização do sistema nervoso central (SNC) e das leptomeninges. Normalmente, o LCR é um sistema oligocelular, anemático e oligoproteico mas que é hábil para sinalização de processos imunobiológicos deflagrados por diversos tipos de patologia que acometam as estruturas em contacto com ele: parênquima nervoso, leptomeninges e estruturas que por estas trafegam.

Determinados processos patológicos acarretam alterações de componentes do LCR não mencionados no respectivo exame clássico, disso resultando ser ele considerado normal na maioria de tais condições mórbidas. É o caso, por exemplo, de grande número das afecções degenerativas do SNC e de muitas formas de epilepsia, notadamente das criptogenéticas.

Obviamente que em neuropatias periféricas distais o LCR pode apresentar-se normal; já quando do quadro destas participa componente radicular, podem evidenciar-se alterações do LCR, como ocorre na poliradiculoneurite e na neuropatia diabética. Em ambas, o LCR lombar costuma apresentar **dissociação proteinocitológica**, isto é, aumento da concentração proteica e número de células normal.

Este mesmo tipo de dissociação pode ser encontrado em tumores. Nos tumores situados no canal raqueano e que venham a interferir na dinâmica local do LCR, a dissociação mencionada pode chegar a ser intensa, isto é, determinada por aumento intenso da concentração proteica. Já nos tumores intracranianos, essa dissociação costuma ser determinada por aumentos discretos da concentração proteica. Em ambos os casos a expressão "tumor" é empregada em seu sentido duplo, abrangendo todo e qualquer processo cuja massa se desenvolve ocupando espaço dentro do estajo craniano ou do canal raqueano: neoplasias, granulomas, abscessos, parasitas, entre outros merecem ser citados nesse sentido. Quando situadas no estajo craniano, podem determi-

nar quadro inespecífico de hipertensão intracraniana e, portanto, acompanhar-se de hipertensão do LCR; quando no canal raqueano, podem determinar o respectivo bloqueio e, conseqüentemente, alterações das provas manométricas, por serem baseadas na transmissão de variações provocadas na pressão do LCR através do canal raqueano.

SINALIZAÇÃO INFLAMATÓRIA AGUDA

A presença do LCR de elementos estranhos à sua composição pode desencadear alterações secundárias dessa mesma composição. Assim, a presença de hemácias — oriundas de processos hemorrágicos intracranianos, como nos acidentes vasculares hemorrágicos — é facilmente verificada pela simples presença das próprias hemácias, já que o LCR é um sistema anemático. Xantocromia secundária e hiperproteiorraquia proporcional ao número de hemácias são conseqüências imediatas. É fenômeno semelhante, um aumento de número de leucócitos também proporcional ao de hemácias, tendendo o perfil citológico ao perfil encontrado no hemograma do paciente. Todavia, decorre uma sinalização da ocorrência pela ativação de sistemas imunobiológicos do LCR. As hemácias podem vir a deflagrar uma resposta inflamatória. Esta tem caráter agudo, sendo marcada por intensificação do aumento do número de leucócitos. A pleocitose torna-se mais intensa, desproporcional ao número de hemácias. Ela é devida a polinucleares neutrófilos, predominante. Macrófagos são evidenciados precocemente e, posteriormente, podem surgir células imunocompetentes. Cessada a destruição das hemácias, igualmente tende a desaparecer a resposta inflamatória. Trata-se de um processo de sinalização aguda e monofásica, portanto.

Exemplo semelhante pode ser verificado quando da introdução no espaço do LCR de contrastes oleosos iodados com finalidades neurorradiológicas, como para a feitura de perimielografia ou de iodoventriculografia. O contraste pode deflagrar sinalização agu-

Professor Assistente Docente e Coordenador adjunto do Centro de Investigações em Neurologia da Disciplina de Neurologia da FMUSP (Prof. Dr. H. M. Canelas).

da e monofásica, como aquele descrito para hemácias. Em ambos os casos, aumento de imunoproteínas pode ser encontrado no LCR. Este costuma ter caráter transitório, em função de ser desativado o sistema de células imunocompetentes, a partir de quando células, como os macrófagos, entram em quiescência e deixam de alimentar os sistemas de informação às células hábeis para imunocompetência.

Macrófagos podem resultar da ativação dos reticulomonócitos normalmente encontrados no LCR. Os linfócitos reconhecidos nesta mesma condição representam o liame com o sistema de células imunocompetentes e aos plasmócitos, portanto. Sendo o LCR um sistema oligocelular, ele é dual nesse aspecto, embora fenômenos de imunidade celular predominem quando o sistema não se encontra ativado. Uma ativação excessiva e aguda pode criar situação de emergência, que exige reforço. Este reforço, ao que tudo indica, decorre da passagem para o LCR de células do sangue. É o caso dos polinucleares neutrófilos nas meningites bacterianas agudas.

A invasão das leptomeninges por **bactérias** costuma ser acompanhada de pleocitose intensa do LCR, a polinucleares neutrófilos. Geralmente milhares destas células são encontradas por milímetro cúbico, do que resulta turvação da amostra de LCR, de intensidade proporcional a esse número, geralmente. O franqueamento do sistema LCR é de tal ordem a acompanhar-se de hiperproteínoorraquia intensa, tendendo o perfil proteico a apresentar as características daquele do soro do paciente. Há consumo local de glicose e, ao mesmo tempo, impacto às vias habituais do consumo de glicose pelo SNC. Resulta hipoglicorraquia intensa. Antibióticoterapia adequadamente conduzida leva a cessar a reação inflamatória, com desaparecimento das alterações mencionadas. Assim, ao mesmo tempo, reduz-se a intensidade da pleocitose e da hiperproteínoorraquia, bem como eleva-se a glicorraquia. Durante a remissão do processo reconhece-se o sistema de sinalização LCR que fora sobrepujado pelo reforço hematogênico. Linfócitos e reticulomonócitos passam a predominar, acompanhados de macrófagos e plasmócitos. Da mesma forma, o perfil proteico sofre modificações sucessivas e rápidas. Aquele **tipo-sérico** dá lugar ao **tipo-misto** (como se LCR e soro fossem misturados) e este ao **tipo-LCR**, com eventual e fugaz aumento de albumina ou de globulinas gama. Este último costuma ser discreto.

Leptomeningites agudas determinadas por **vírus** determinam alterações do LCR menos intensas. Há pleocitose, geralmente

moderada; ela é determinada por linfócitos, predominantemente. Reticulomonócitos, macrófagos e plasmócitos concorrem em menor proporção. Polinucleares neutrófilos podem estar presentes em proporção variável, geralmente inferior ao conjunto das demais células; eles são reconhecidos particularmente nos estágios iniciais da doença e, sobretudo, quando tratar-se de meningite por enterovírus. A concentração proteica total pode estar discretamente aumentada e a glicorraquia, normal. O perfil proteico geralmente é normal; aumento discreto e fugaz de globulinas gama pode ocorrer nas fases finais do decurso do processo. Mielites e encefalites por vírus, quando não acompanhadas de leptomeningite podem não ser sinalizadas pelo LCR. Este permanece normal, ou apresenta pleocitose ligeira a linfócitos e reticulomonócitos.

Nas leptomeningites agudas, cessada a atividade do processo, tendem a desaparecer as modificações imunobiológicas. São também processos de sinalização aguda e monofásica.

SINALIZAÇÃO INFLAMATÓRIA SUBAGUDA

Diversas leveduas e também o **Mycobacterium tuberculosis** podem determinar meningoencefalites subagudas. Tomando como tipo dos eventos, o que ocorre na meningoencefalite tuberculosa, verifica-se que, desde o início do processo, as alterações do LCR caracterizam-se por: pleocitose geralmente moderada, predominantemente a linfócitos e reticulomonócitos, mas que se acompanha de polinucleares neutrófilos. Como nas leptomeningites agudas a vírus, a proporção desse tipo de células costuma ser menor que o conjunto dos anteriores, todavia, polinucleares neutrófilos não são encontradas apenas nos estágios iniciais: eles são reconhecidos persistentemente durante os primeiros meses de evolução, só desaparecendo quando esta é satisfatória. Há hiperproteínoorraquia, geralmente moderada e há hipoglicorraquia. Esta é nítida, embora menos intensa que nas leptomeningites bacterianas agudas. O perfil proteico é de início tipo albumínico, apresentando aumento de globulinas alfa e, especialmente, inversão alfa-1/alfa-2: a participação das globulinas alfa-1 tende a ser maior que aquelas do grupo alfa-2. Desde o início da doença pode ocorrer aumento de globulinas gama no perfil proteico mas, este costuma ser evidente e persistente quando a evolução do processo é satisfatória, tendendo para a cura. Ele só vai desaparecer tardiamente, muito depois de cessadas as demais alterações.

SINALIZAÇÃO INFLAMATÓRIA CRÔNICA

A neurosífilis e a neurocisticercose constituem em nosso meio as principais doenças que acometem o SNC e leptomeninges acarretando no LCR desde o início, **sinalização inflamatória de tipo crônico**, na maioria das ocasiões. Na neurosífilis elas têm caráter progressivo, tendendo a cessar com a terapêutica adequada. Na neurocisticercose elas têm caráter repetitivo. Essas diferenças são profundas, quando consideradas do ponto de vista imunobiológico.

Tomando como exemplo o que ocorre na paralisia geral progressiva e na tabes dorsalis — quadros clínicos padrões de **neurosífilis parenquimatosa** ou neurosífilis propriamente dita — verifica-se haver: pleocitose discreta, ou moderada eventualmente, bem como hiperproteinoorraquia discreta e também moderada eventualmente. Alterações da glicorraquia costumam não ocorrer; quando presentes, são irrelevantes. Mantém-se o perfil proteico tipo — LCR; isto é: todas as frações estão presentes, inclusive aquelas consideradas próprias ao LCR (pré-albumina e agrupamento tau das globulinas beta) mas, desde as fases iniciais há **aumento nítido das globulinas gama**, IGG sendo as principais imunoglobulinas reconhecidas. As globulinas gama tendem a aumentar progressivamente sua participação no perfil proteico, a não ser que o tratamento instituído venha a atuar adequadamente. No sistema citológico, como era de esperar, têm realce aquelas células imunocompetentemente hábeis. Ao que tudo indica, elas se diferenciam ao nível do espaço — LCR. É obvio que assim sendo, plasmócitos são encontrados desde o início da evolução quase como uma constante. Em proporções variáveis eles participam da citomorfologia. Este é representada predominantemente por linfócitos e aqueles ativados são bastante comuns. Reticulomonócitos e, por vezes, macrófagos são encontrados. É eventual a presença de polinucleares neutrófilos: são eles, então, encontrados nos estágios pré-tratamento.

Ocorre, portanto, uma sinalização em que desde o início predominam aspectos de imunidade humoral, precipuamente. Assim sendo, é precoce a presença de anticorpos específicos. Estes decorrem de pelo menos dos tipos básicos de antígenos: do **Treponema pallidum** e do conjunto **T. pallidum e estruturas do parênquima do SNC** por ele acometidas. Rompida, por este último grupo especialmente, a homeostase dos sistemas de histocompatibilidade, evidentes quando as diversas estruturas que compõem o SNC são consideradas, tanto o antígeno básico — o treponema — como o complexo anti-

gênico secundário passam a atuar sobre o parênquima nervoso acelerando o respectivo comprometimento sífilítico.

Evidência do comprometimento parenquimatoso é o aumento do conjunto beta do perfil proteico, possível de ser reconhecido mediante diversas modalidades de técnica. Esse aumento decorre de peculiaridades descritas para várias estruturas do organismo: esse conjunto é o principal contingente globulínico tissular e, na destruição deste, tende a aumentar independentemente da etiologia por ele responsável.

Um tratamento adequado da neurosífilis é reconhecido inicialmente, portanto, pelo decréscimo do conjunto beta, pelo decréscimo dos anticorpos de complexo mencionado e por cessar o progressivo aumento das globulinas grupo — gama. Isto tudo, quando se consideram os aspectos imunobiológicos em si. É obvio que de alguma forma reduz-se a atividade das células imunocompetentes. O sucesso terapêutico é reconhecido pelo progressivo desaparecimento das alterações mencionadas. Mesmo quando, após longos períodos de tempo (geralmente medidos em anos) nem mesmo qualquer tipo de anticorpos são mais reconhecidos, persistem aumentos discretos de globulinas gama. Estes aumentos indicam a persistência de sinalização dos sistemas imunocompetentes. IGG são as principais imunoglobulinas deles dependentes.

Na **neurocisticercose** a sinalização é repetitiva, pois não se reconhece ainda terapêutica que induza a destruição das vesículas parasitárias. Só quando elas entram em degeneração é que a liberação das respectivas proteínas induz a atividade dos sistemas imunocompetentes, geralmente. Tomadas isoladamente, cada um deles lembra o que foi descrito na neurosífilis para as alterações do LCR consideradas. Como a sobrevida das vesículas difere de uma para outra, compreende-se porque — ao longo dos anos durante os quais uma após outras entra em degeneração — se repetem os fenômenos de indução imunitária. Focos mais antigos de reação antígeno anticorpo exercem influência sobre os mais recentes. Os eventos grupo beta são menos intensos, mas aqueles tipo degradação são repetidamente reconhecidos. Episódios de intensificação da participação gama no perfil proteico se repetem. Um elemento adequado no reconhecimento dessa sinalização é a ocorrência de **eosinoforraquia**. Episódica ou persistente, a presença de células eosinófilas realça a deflagração da repetitividade da sinalização: ela é tanto mais intensa quanto mais nítido o episódio. É só após cessarem os fenômenos de degradação de todas as vesículas parasitárias que esses episódios cessam e

a sinalização tende a desaparecer. O aumento de globulinas gama reduz-se progressivamente então e os anticorpos específicos também tornam-se mais dificilmente reconhecíveis. Como na neurosífilis, IGG são as principais imunoglobulinas encontradas. Diversos fatos subtribam esses conceitos: um deles é o resultado da rotura acidental de cisticercos durante ato neurocirúrgico, pois segue-se episódios de agudização da sinalização. Outro, é que o **cisto hidático** não chega a sinalizar o sistema LCR por ter sobrevida muito maior; já quando em ato cirúrgico rompe-se a hidátide, a sinalização provocada chega a ser tão intensa que pode comprometer até a vida do paciente. Seguem-se as observações quanto a: processos parasitários agudos monofásicos, como os referentes a amebas de vida livre, tipo **Naegleria**, por exemplo; dados experimentais referentes a outro parasita, o **Angiostrongylus cantonensis** em relação ao qual a inte-

rinfluência dos focos de sinalização intraparenquimatosa no SNC já foi descrita; as observações relativas à instalação das meningiomielorradiculopatia por **Schistosoma mansoni**, na qual a sinalização do sistema — LCR é semelhante à observada na neurocisticercose, embora os anticorpos sejam diversos e também específicos.

Os aspectos mencionados sobre a neurosífilis e a neurocisticercose permitem interpretar achados pertinentes a outras infecções. Assim, se passa quanto aos da **panencefalite esclerosante subaguda**, determinada por vírus-lento, mas não passível de tratamento específico. Como na neurosífilis, ela obedece a modelo de sinalização crônica progressiva. Da mesma forma, os dados quanto à neurocisticercose permitem encaminhar as observações quanto à sinalização — LCR encontrada em afecções como a **esclerose múltipla** de caráter essencialmente episódico e repetitivo.