

## ANORMALIDADES DO LÍQUIDO CEFALORRAQUEANO EM 170 CASOS DE AIDS

J. A. LIVRAMENTO \* — L. R. MACHADO \* — A. SPINA-FRANÇA \*\*

**RESUMO** — Foi estudado sistematizadamente o líquido cefalorraqueano (LCR) de 170 pacientes com síndrome de imunodeficiência adquirida (AIDS). Todos apresentavam títulos positivos no soro para o vírus da imunodeficiência humana (HIV). Em todos havia sinais e sintomas sugestivos de comprometimento do sistema nervoso. O período do estudo esteve compreendido entre julho de 1984 e abril de 1989. Dos 170 casos estudados, 8 (4,7%) apresentavam exame de LCR dentro dos limites normais. Células neoplásicas (linfoma) foram observadas em três casos. Meningite aséptica de etiologia não esclarecida foi encontrada em 34 casos (20,1%). Em 88 casos foi possível determinar, no LCR, alterações que permitiram o diagnóstico etiológico. Destes, 78 casos apresentavam acometimento do SN de etiologia infecciosa: criptococose ocorreu em 28 (35,9%); toxoplasmose em 20 (25,6%); sífilis em 10; candidíase em 3; doença de Chagas em 2; tuberculose em 1; nocardiose em 1; esquistossomose em 1. Presença de anticorpos para outros vírus foi detectada em 7 casos. Bactérias foram isoladas em 5 casos. A pesquisa de anticorpos anti-HIV foi efetuada no LCR em 55 casos, tendo resultado positiva em 48 (87,3%). Associação de duas ou mais etiologias infecciosas ocorreu em 15 casos. Discute-se a importância do exame do LCR sistematizado nos casos com suspeita ou comprovação diagnóstica de AIDS.

### Cerebrospinal fluid abnormalities in 170 cases of AIDS.

**SUMMARY** — Cerebrospinal fluid (CSF) was analysed in 170 AIDS patients. All of them showed HIV positive serological tests. All of them showed neurologic syndromes related to AIDS. The time period of the investigation was July 1984 — April 1989. In 8 cases (4,7%) CSF composition was normal. Lymphoma cells were observed in three cases. Aseptic meningites occurred in 34 cases (20,1%). Aetiological diagnosis of associated infection was established in 88 cases: cryptococcosis in 28 (35,9%); toxoplasmosis in 20 (25,6%); syphilis in 10; candidiasis in 3; Chagas disease in 2; tuberculosis in 1; nocardiosis in 1; schistosomiasis in 1. Antibodies for other virus were detected in 7. Bacteria were isolated in 5 cases. Anti-HIV antibodies were tested in CSF samples of 55 cases; they were found in 48 (87,3%). Two or more associated infections were observed in 15 cases. Changes of CSF composition in AIDS are discussed taking into account changes reported.

A infecção pelo vírus da imunodeficiência adquirida (HIV) espalha-se rapidamente por todos os continentes transformando-se, em apenas 7 anos, num dos problemas prioritários para a saúde pública mundial<sup>3,5</sup>. São cada vez mais frequentes, precoces e duradouras as lesões causadas pelo vírus da AIDS no sistema nervoso (SN). Ho et al., em 1985, enfatizaram a importância das lesões do SN na AIDS postulando que 'o SN é um santuário do vírus da AIDS'<sup>2</sup>. Para diagnóstico de comprometimento do SN destacam-se na atualidade, a tomografia computadorizada cerebral, a ressonância magnética e o exame do líquido cefalorraqueano (LCR). Em 1987, Spina-França et al. apresentaram análise sistematizada do LCR de 50 pacientes com AIDS: em apenas cinco (10%) o exame do LCR era normal<sup>8</sup>.

Trabalho do Centro de Investigações em Neurologia (CIN), Departamento de Neurologia, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP): \* Médico Assistente; \*\* Professor Titular.

Centro de Investigações em Neurologia, FMUSP — Caixa Postal 5199 — 01051 São Paulo SP — Brasil.

O objetivo deste artigo é relatar os resultados do estudo do LCR de 170 pacientes com AIDS, dando continuidade à pesquisa iniciada por este grupo de trabalho em 1987<sup>8</sup>.

#### MATERIAL E METODOS

Foram estudadas 316 amostras de LCR de 170 pacientes com AIDS, todos com testes para HIV positivos no soro e nos quais vigência de sintomatologia neurológica constituiu a indicação para o exame do LCR. O período da investigação foi de julho de 1984 até abril de 1989 (Tabela 1). Três pacientes eram do sexo feminino e 167 eram do sexo masculino; 165 eram brancos e 5 pardos ou pretos. Suas idades variaram entre 23 dias e 70 anos (média: 33,5 anos). Todos apresentavam fatores de risco para a afecção. As amostras de LCR foram colhidas via lombar em 26 casos e da cisterna magna nos restantes. Em 110 pacientes o LCR foi analisado em uma ocasião (primeira amostra) e em mais de uma nos 60 restantes (máximo 29 vezes). Para a finalidade desta investigação foram consideradas as características da primeira amostra de LCR: dados sobre amostras subsequentes são referidos quando introduziram novos elementos de ordem diagnóstica. Em todas as amostras foi realizado de maneira sistematizada o exame do LCR, abrangendo o estudo de: pressão (possível em 151 casos); aspecto e cor; citologia (número global de células/mm<sup>3</sup> e perfil citomorfológico); concentração de proteínas, cloretos e glicose; perfil eletroforético das proteínas (possível em 137 casos); atividade enzimática de TGO e DHL (possível em 50 casos); subpopulações linfocitárias (possível em 18 casos); reações de fixação do complemento (RFC) para sífilis e cisticercose; reação de floculação para sífilis (VDRL); reações de imunofluorescência (IgG) indireta (RIF) para cisticercose, toxoplasmose, sífilis (FTA-Abs) e, nos casos com sintomatologia medular (15 casos), também para esquistossomose; exame bacteriológico (direto e culturas) para bactérias e micobactérias; exame micológico, abrangendo pesquisa direta, culturas e pesquisa de antígeno solúvel de *Cryptococcus neoformans*; pesquisa de anticorpos por reação de fixação do complemento (RFC) para citomegalovírus, herpes simplex vírus tipo 1 e varicela zóster vírus em 58 casos; pesquisa de anticorpos anti-HIV por ensaio imunoenzimático (ELISA) em 55 casos. Todos os exames foram realizados no mesmo laboratório e em todas as amostras foi utilizada a mesma técnica, seguindo os métodos adotados no CIN e sendo interpretados segundo os critérios de normalidade previamente determinados (8).

Ano	Número de casos
1984 (6m)	4
1985	13
1986	20
1987	34
1988	70
1989 (4m)	29

Tabela 1 — Distribuição do número de casos de AIDS no período de estudo (3/7/84 - 27/4/89).

Notar que em 1984 e 1989 o período de estudo foi de 6 e 4 meses (m) respectivamente.

#### RESULTADOS

As alterações do LCR observadas nos 170 casos de AIDS estudados constam da tabela 2. A distribuição de freqüências nos 88 casos em que foi possível a identificação de agente etiológico pelo exame do LCR consta da tabela 3.

A discriminação dos 15 casos em que ocorreu associação de dois ou mais agentes etiológicos é apresentada na tabela 4. Descrição qualitativa do comportamento do LCR nos 28 casos que apresentavam neurocriptococose consta da tabela 5.

Alteração	Número de casos	%
Punção branca	1	0,6
Hipertensão	29	19,2
Hemorragia	7	4,1
Xantocromia	74	43,7
Hipercitose	76	44,9
Proteínas totais: aumento	115	68,0
Cloretos: diminuição	42	24,8
Glicose: diminuição	48	28,4
Gamaglobulinas: aumento	94	68,6
Subpopulações linfocitárias	7	38,9
TGO: aumento	18	36,0
DHL: aumento	25	50,0
Meningite asséptica *	34	20,1
Agente etiológico presente	88	52,1

*Tabela 2 — Alterações do LCR encontradas em 170 casos de AIDS. Valores percentuais referentes ao número de casos nos quais o evento foi estudado. \* Sem etiologia detectada. Em 8 casos (4,7%) o LCR não apresentava alterações.*

Alteração	Número de casos	%
Hemorragia	7	8,0
Neoplasia	3	3,4
Infecção	78	88,6
Criptococose	28	35,9
Toxoplasmose	20	25,6
Sífilis	10	12,8
Candidíase	3	3,8
Chagas	2	2,6
Tuberculose	1	1,3
Nocardiose	1	1,3
Esquistossomose	1	1,3
Vírus	7	9,0
Bactérias	5	6,4
HIV positivo	48	87,3

*Tabela 3 — Distribuição dos 88 casos de AIDS em que foi possível a identificação de agente etiológico pelo exame do LCR. Valores percentuais referentes ao número de casos em que o evento foi observado. Para o HIV positivo notar que em somente 55 dos 170 casos estudados, o evento foi pesquisado (a partir de novembro de 1988).*

Diagnóstico (LCR)	Número de casos	%
Criptococose + toxoplasmose	3	20,0
Criptococose + candidíase	1	6,7
Criptococose + sífilis	1	6,7
Criptococose + herpes 1 (vírus)	1	6,7
Criptococose + toxoplasmose + sífilis	1	6,7
Toxoplasmose + sífilis	2	13,3
Toxoplasmose + tuberculose	1	6,7
Candidíase + esquistossomose	1	6,7
Sífilis + herpes 1 + varicela zóster	1	6,7
Varicela zóster + herpes 1	2	13,3
Varicela zóster + Proteus sp	1	6,7

Tabela 4 — Diagnóstico estabelecido pelo exame do LCR em 15 de casos de AIDS nos quais observou-se associação de agentes etiológicos. Valores percentuais para o número de casos em que associação etiológica de agentes infecciosos foi observada.

Criptococose: 28 casos			
Cit.	Prot.	Glic.	Freq.
n	n	n	8
n	n	d	1
n	a	n	3
n	a	d	3
a	n	n	1
a	n	d	1
a	a	n	6
a	a	d	5

Tabela 5 — Comportamento do número global de células por  $\text{mm}^3$  (Cit.); concentração de proteínas totais (Prot.) e glicose (Glic.) em  $\text{mg/dl}$  nos 28 casos em que houve comprovação do diagnóstico de neurocriptococose. n, normal; a, aumento; d, diminuição; freq., número de casos em que o evento foi observado.

#### COMENTARIOS

Comprometimento do SN na AIDS pode ocorrer em qualquer fase da doença: desde os estágios precoces da infecção, na soroconversão, no complexo relacionável à AIDS (ARC) e na síndrome de imunodeficiência propriamente dita. Alterações quanto ao comportamento do dual citoproteico do LCR são verificadas nas diversas fases da doença, sobretudo nos estágios precoces<sup>6,8</sup>. Presença de infecções oportunistas características da fase de imunodeficiência propriamente dita encontram no exame do LCR a melhor maneira de estudo<sup>4,8</sup>.

Dos 170 casos estudados em apenas um não houve saída de LCR espontaneamente ou por aspiração, apesar da sensação de posicionamento da agulha na cisterna magna; o paciente encontrava-se em coma profundo, tendo como antecedente o uso de drogas. Hipertensão do LCR foi observada em 29 casos, sobretudo naqueles que apresentavam neurocriptococose. Hemorragia foi observada em 7 casos sendo associada, em dois, à presença de células neoplásicas (linfoma). Xantocromia foi verificada em 43,7% dos casos. As alterações do dual citoproteico observadas foram: aumento do número de células em 44,9%; hiperproteínoorraquia em 68,6% dos casos estudados. Diminuição de glicose e cloretos foi verificada respectivamente em 28,4% e 24,8% dos casos, correspondendo àqueles casos que apresentavam evidência de etiologia infecciosa. Alterações de subpopulações linfocitárias como diminuição de linfócitos T-ativos e aumento de linfócitos T-sensibilizados foi o fenômeno predominantemente observado, ocorrendo em 38,9% dos casos em que foi possível o seu estudo. Aumento da atividade enzimática de TGO e DHL foi observado em 36% e 50% dos casos, respectivamente.

O SN apresenta características imunológicas especiais, graças à existência de barreira hêmato-encefálica e à ausência de estruturas linfóides organizadas<sup>1</sup>. É possível que estas particularidades estejam relacionadas à ocorrência freqüente de infecções oportunistas no SN em pacientes com AIDS. Nesta investigação foi possível identificar presença de agente etiológico em 88 casos (52,1%).

Meningite asséptica, quadro freqüentemente constatado nas fases iniciais da afecção, foi observada em 20,1% dos casos. Este diagnóstico tem sido feito com maior freqüência a partir de 1988 devido ao maior grau de informação sobre a doença entre os neurologistas<sup>2,3</sup>.

Foi detectada flora bacteriana no LCR de 5 pacientes (6,4%): *Klebsiella* sp em um; *Aerobacter* sp em um; *Proteus mirabilis* em um; *Staphylococcus aureus* em um; bacilos Gram negativos não identificados em um. Em 28 casos (35,9%) foi verificada a presença de *Cryptococcus neoformans*, quer pelo exame direto quer pela pesquisa de antígeno solúvel e sempre comprovada por identificação em culturas em meio de Sabouraud; deve ser salientado que em 15 casos (53,6%) o número de células no LCR estava dentro dos limites normais; 8 casos apresentavam número de células, proteínas e glicorraquia normais. A criptococose e a toxoplasmose representam classicamente as duas afecções observadas com maior freqüência<sup>3,4,8</sup>. Dados de agosto de 1986 do CDC, em Atlanta, EUA, referem maior incidência de criptococose em relação à toxoplasmose<sup>4</sup>. Este fato foi observado também no material ora em estudo (35,9% criptococose; 25,6% toxoplasmose). Associações de duas ou mais infecções foram evidenciadas em 15 pacientes (17,4%). A mais freqüente foi a associação criptococose-toxoplasmose verificada em três casos (20%). Outras patologias infecciosas do SN, também foram observadas: sífilis (12,8%), candidíase (3,8%), doença de Chagas (2,6%), tuberculose (1,3%), nocardiose (1,3%), e esquistossomose (1,3%). Nos dois casos com doença de Chagas houve comprovação do agente etiológico ao exame direto; em ambos a reação de imunofluorescência foi reagente<sup>9</sup>. Presença de anticorpos para outros vírus foi verificada em 7 casos (9,0%); no entanto, foram pesquisados apenas anticorpos para citomegalovírus, herpes simplex vírus tipo 1 e varicela zóster vírus; apenas os dois últimos foram detectados. Presença de anticorpos anti-HIV no LCR passou a ser pesquisada como rotina a partir do final de 1988. De 55 casos estudados, 48 (87,3%) apresentaram resultados positivos. Linfomas primários do SN têm sido observados em aproximadamente 1,9% de pacientes com AIDS<sup>7</sup>; neste estudo foi possível a detecção de células neoplásicas de tipo linfomatoso no LCR em três casos (3,4%).

Na tabela 2 mostra-se que em apenas 8 casos (4,7%) o exame de LCR era normal. Este fato torna evidente a necessidade do estudo sistematizado do exame de LCR em pacientes com AIDS. Em particular, devem ser procurados insistentemente agentes infecciosos, de modo especial aqueles de tipo oportunista, sejam vírus ou leveduras. O exame do LCR pode fornecer informações relevantes desde que seja pré-estabelecida rotina de pesquisa específica para agentes infecciosos em todos os casos suspeitos ou com diagnóstico de AIDS.

## REFERENCIAS

1. DeMicco C, Toga M — Le statut immunitaire du système nerveux central. *Rev Neurol (Paris)* 144:776, 1988.
2. Ho DD, Tuya TR, Schooley RT, Kaplan JC, Alan JD, Groupman JE, Resnick L, Felsenstein D, Andrews CA, Hirsch MS — Isolation of HTLV-III from cerebrospinal fluid and neural tissues of patients with neurologic syndromes related to the acquired immunodeficiency virus. *N Engl J Med* 313:1493, 1985.
3. Jansen RS, Cornblath DR, Epstein LG, McArthur J, Price RW — Human immunodeficiency virus (HIV) infection and the nervous system: report from the American Academy of Neurology AIDS Task Force. *Neurology* 39:119, 1988.
4. Levy RM, Bredesen DE, Roseblum ML — Opportunistic central nervous system pathology in patients with AIDS. *Ann Neurol* 23 (Suppl): S7, 1988.
5. Lifson AR, Rutherford GW, Jaffe HW — The natural history of human immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis* 158:1360, 1988.
6. McArthur JC, Cohen BA, Farzedegan H, Cornblath DR, Selnes OA, Ostrow D, Johnson RT, Phair J, Polk BF — Cerebrospinal fluid abnormalities in homosexual men with and without neuropsychiatric findings. *Ann Neurol* 23 (Suppl): S34, 1988.
7. Roseblum ML, Levy RM, Bredesen DE, So YT, Wara W, Ziegler JL — Primary central nervous system lymphomas in patients with AIDS. *Ann Neurol* 23 (Suppl): S13, 1988.
8. Spina-França A, Livramento JA, Machado LR, Bacheschi LA, Nóbrega JPS — Líquido cefalorraqueano na síndrome de imunodeficiência adquirida: análise de 50 casos. *Arq Neuro-Psiquiat (São Paulo)* 45:412, 1987.
9. Spina-França A, Livramento JA, Machado LR, Yasuda N — Anticorpos a *Trypanosoma cruzi* no líquido cefalorraqueano: pesquisa pelas reações de fixação do complemento e de imunofluorescência. *Arq Neuro-Psiquiat (São Paulo)* 46:374, 1988.