

APORTACIÓ CLÍNICA I BIOLÒGICA A L'EXAMEN DEL LÍQUID CÈFALO-RAQUIDI

Comunicació presentada el dia 26 de març de 1963 pel doctor

E. FORNELLS I MARTÍNEZ

Director del Laboratori dels Dispensaris de Malalties Professionals
i de la Clínica del Treball de Barcelona

Un dels exàmens de Laboratori que menys han evolucionat en el transcurs dels anys és sens dubte el del líquid cèfalo-raquidi. En la pràctica clínica actual, els exàmens que se solen fer són encara els mateixos que es feien vint-i-cinc anys enrera. Per això no té res d'estrany que molts conceptes considerats clàssics hagin d'ésser sotmesos a una profunda revisió.

En aquesta comunicació us exposarem l'evolució de molts d'aquests conceptes biològics i clínics observada pràcticament a través de l'examen sistemàtic que hem tingut ocasió de fer els darrers tres anys en 516 líquids cèfalo-raquidis, la major part dels quals provenen dels Serveis del Dr. A. LEY GRÀCIA, a qui agraïm la confiança demostrada envers nosaltres, la qual ha fet possible la pràctica d'aquests estudis.

Alguns dels temes que tocarem estaran probablement subjectes encara a crítica o a una més profunda meditació. Volem dir amb això que no pretenem que el que exposarem ací tingui un caràcter dogmàtic: es tracta simplement d'observacions personals que en algun cas s'han seguit de la corresponent demostració i que constitueixen la nostra modesta aportació.

L'examen sistemàtic que practiquem en tots els líquids és el que segueix la taula I, que és la que anirem seguint en l'exposició, i ens deturarem únicament en aquells punts que creurem d'interès. No cal dir que en moltes ocasions han estat practicats d'altres exàmens complementaris, segons la conveniència clínica de cada cas. En farem el comentari en acabar l'esquema.

PUNTS A COMENTAR

1.º punt. Albúmina o pròtids totals. — Considerem que el nom genèric d'albúmina, que encara sol ésser tan corrent en la clínica, i que serveix en realitat per a designar les proteïnes totals, s'hauria d'abandonar definitivament a favor de la determinació correcta de pròtids totals.

2.º punt. Globulines. — Igualment, la denominació de reaccions de globulines en general per a agrupar una sèrie de proves de floculació com la de Pandey, Ross Jones, Nonne Apelt... és també irreal, perquè aquestes proves no són exclusivament de globulines: algunes són també positives en els augments

Taula I

Nivell de la punció
 Aspecte del líquid
 Nombre de cèl·lules per mm. c.
 Natura i proporció de les cèl·lules:

Proteïnes totals: g. p. 1000

Reaccions de globulines:

Pandy

Nonne Apelt

Glucosa g. p. 1000

Clorurs g. p. 1000

Wassermann

Meincke M. K. R. II

Benjui col·loidal

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	T	núm. del tub
																2.º
																1.º
																0

} grau de
floculació

d'albúmina. Aquest fet, que ja és evident en teoria, el comprovem en la pràctica amb l'artifici següent: separem en un L.C.R. l'albúmina de les globulines mitjançant electroforesi sobre paper preparatiu, d'un concentrat del mateix líquid. Redissoltes de nou les fraccions, però separatament l'albúmina de les globulines, i practicada la reacció de Pandy i Ross Jones en ambdues fraccions, obtenim positivitat en l'albúmina aïllada igualment que en les globulines a partir d'una determinada concentració. *En conclusió: les reaccions dites de globulines no són sinó proves inespecífiques qualitatives, de floculació de pròtids, i, per tant, haurien d'ésser anomenades únicament Reacció de Pandy, Reacció de Ross Jones... evitant així de pressuposar gratuïtament alteracions reals de la fracció globulínica del L.*

3.º punt. *Reaccions per lues.* — De fàcil sistemàtica practiquem en tots els L.C.R. la reacció de Meincke K. R. II. Aquesta prova, tal com és efectuada clàssicament, és en el L.C.R. d'una gran inespecificitat, i se'n troben resultats positius en determinades afeccions que cursen amb modificacions de les fraccions proteiques, com són, per exemple, en gran nombre dels processos tumors o expansius o en meningoencefalitis. Per això pensem que *aquesta reacció té més valor com una simple prova de floculació per alteracions proteiques que no pas com a prova específica de neurolues.*

Respecte a d'altres reaccions per lues, és corrent encara el criteri que llur sensibilitat per a la detecció de sífilis terciàries és superior en el L.C.R. que no en el sèrum sanguini. Així no és infreqüent que com a últim criteri de curació d'un luètic hom sol·liciti la pràctica d'una serologia específica en el L.C.R. Exceptuant els casos de neurolues, que no comentarem per falta d'experiència suficient, direm que aquest concepte és equivocat. Les reaccions per lues són proves per a la demostració de determinats antícosos més o menys específics mitjançant artificis que els posen de manifest en forma d'una floculació o precipitació, o bé una retenció d'hemòlisi. Perquè aquests fenòmens es manifestin cal que el poder reaginic d'aquests antícosos sobrepassi un límit, límit d'altra banda íntimament lligat amb la xifra absoluta de la proteïna a què estan vinculats. Per això, la proporció proteica essent molt més elevada en sèrum que no en líquid, pot explicar que les reaccions es manifestin abans en aquell que en aquest.

A partir d'aquest concepte hem desenrotllat una tècnica que ens permet d'augmentar la sensibilitat en algunes d'aquestes reaccions en el L.C.R., fins a equiparar-la al sèrum. En lloc d'utilitzar directament el L.C.R., fem un concentrat proteic del mateix líquid, obtingut per ultrafiltració a través de membranes de col·loidió. Així treballem amb un producte de contingut proteic òptim, variable a voluntat, que ens permet de treballar com si es tractés directament de sèrum sanguini. Mitjançant aquest artifici hem aconseguit d'obtenir reaccions positives, de notable especificitat, en casos en què amb les tècniques ordinàries no ho eren.

Aquest mètode, però, únicament és aplicable en aquelles reaccions que consumeixen poc sèrum, com són la reacció de Kahn, la de Meinicke K. R. II, la de V. D. R. L., etc. La reacció de Wassermann no és practicable.

Resumint aquest concepte direm que: la inferior sensibilitat i especificitat del L.C.R. en determinades reaccions per lues, enfront del sèrum sanguini, es pot esmenar amb la tècnica proposada.

4.^a punt. *Corba col·loïdal.* — Sistemàticament fem la corba del benjuí col·loïdal. Pensem que aquesta pràctica segueix tenint interès, com en tenen certes reaccions de floculació sèriques — Weltmann, Takata, etc. — sempre, però, relacionades amb les variacions de les fraccions proteiques, de les quals són expressió igualment en el líquid que en el sèrum.

5.^a punt. *Fraccionament proteic.* — Aquest és, probablement, el punt que té més d'interès com a nova aportació de dades. A parer nostre, s'hauria de practicar sistemàticament en tots els líquids, i nosaltres ho fem així sempre que la quantitat de líquid obtinguda ens ho permet. Actualment portem fets prop de 400 electroforegrames en altres tants L.C.R. No comentarem aquí el

valor d'aquest examen en el diagnòstic de múltiples processos: això ja ha estat esbossat per diversos autors. Nosaltres mateixos acabem actualment, amb l'escola del Dr. LEY, un estudi estadístic sobre aquest tema. Únicament us exposarem observacions i conceptes que hem forjat amb l'observació de determinats casos i que creiem que no han estat descrits.

Com ja és conegut, en els fraccionaments proteics obtinguts en el L.C.R. prèvia concentració, ultra les cinc fraccions anàlogues a les sèriques, es manifesten dues fraccions més: una de situada abans de l'albumina, i que per això s'anomena prealbumina, o factor V (V és la inicial de la paraula alemanya *Vorfraction*), i una altra de situada entre les globulines beta i gamma, probablement diferent de la beta sub-dos, i que s'anomena globulina tau (lâm. 1 i 2). *

Hem observat que el percentatge de prealbumina existent en els líquids guarda una neta proporcionalitat inversa al contingut absolut de proteïnes totals. Dit en d'altres paraules: la quantitat relativa d'aquesta fracció depèn del grau de concentració a què sotmetem el L, i és tant més manifesta com més concentrem. Així, el seu percentatge és molt elevat en els L. ventriculars (lâm. 3), menys en els líquids lumbar normals (lâm. 4), i arriba a desaparèixer en els patològics quan aquests contenen una xifra de pròtids totals al voltant dels 50 o 60 cg.

Comprovem aquest concepte amb l'experiència següent. Partim d'un líquid patològic, d'uns 60 cg de pròtids totals, en què amb la tècnica usual no es manifestava la prealbumina. El concentrem a doble tensió de diàlisi, i practicaada una nova electroforesi, aconseguim de posar de manifest l'existència de la prealbumina.

Per tant, creiem que les variacions percentuals de la prealbumina del L.C.R. no tenen significació clínica, puix que estan íntimament lligades a un artifici degut a la tècnica obligada.

Un altre aspecte a considerar és la relació que pugui existir entre les variacions proteiques del L.C.R. i les del sèrum sanguini. Abans d'exposar el nostre criteri citarem dos exemples curiosos: primer és el d'un líquid presuposat normal, puix que es tractava d'un subjecte presumpte sa i sense cap síndrome neurològic. En practicar el fraccionament comprovarem que es tractava d'un líquid notablement patològic, amb un gran augment de la globulina gamma, que, de més a més, era molt heterogènia, i d'una notable disminució de l'albumina. Pensant en l'afecció més freqüent capaç de produir aquestes alte-

* En el moment d'entrar en premsa aquest treball, hem isolat, mitjançant l'electroforesi en gel d'agar i d'acetat de cel·lulosa les fraccions següents: una o dues pre-albumines, una albumina, una post-albumina, una alfa₁, dues alfa₂, dues beta, una tau i dues gamma.

racions sospitàrem que es tractava d'una cirrosi hepàtica. *A posteriori* fou confirmada una tal sospita. Així, de faiso paradoxal, per un examen del L.C.R. fou diagnosticada una cirrosi hepàtica.

El segon exemple que citarem és contrari a l'anterior (làm. 5): és el d'un subjecte amb un síndrome neurològic i oftalmològic de difícil classificació i que presentava, com podem veure, un notabilíssim augment de la globulina gamma del L.C.R., mentre que el fraccionament del sèrum sanguini fou totalment normal.

Aquests casos citats i d'altres ens permeten de suposar que: *les modificacions de les fraccions proteiques sèriques s'acompanyen gairebé sempre d'alteracions similars en el L.C.R. Contràriament, poden existir importants alteracions de les fraccions en el L. que no es manifestin en el sèrum, almenys de forma significativa.*

Comentarem a continuació un altre aspecte de les variacions proteiques relacionat amb les meningoencefalitis cròniques (làm. 6). Aquest gràfic representa la variació de les fraccions proteiques, de les proteïnes totals i de la reacció de Pandy, en el transcurs dels mesos en un cas de meningoencefalitis tuberculosa. En cada traçat horitzontal, la línia central més forta representa el valor mitjà normal per cada fracció, i les línies més dèbils, paral·leles superior i inferior, el valor de dues sigma, és a dir, aquells límits entre els quals pot oscil·lar un valor, apartant-se de la mitjana i sense sortir de la normalitat.

Doncs bé: aquest cas, que podem considerar com a clàssic de M.T., clínicament i biològicament, es caracteritza pel notable augment dels pròtids totals, de la globulina gamma i la positivitat de la reacció de Pandy. L'evolució en el temps ha estat favorable, responenent ràpidament al tractament sense complicacions ni recaigudes.

La figura següent (làm. 7) representa un altre cas, també de M.T. (amb comprovació del B.K.), però que té un esquema proteic no característic. Observem el petit o nul augment de globulina gamma. L'evolució fou tòrpida i respongué malament al tractament i amb recaigudes parcials.

Considerant aquests casos presentats, i altres sis que hem viscut, dels quals no presentem gràfics per no allargar-nos massa, hem arribat a la conclusió general que *l'absència d'augment de globulina gamma en les meningoencefalitis tuberculosas va probablement lligada a una falta de defenses de l'organisme enfront de la infecció i sol coincidir amb una evolució tòrpida o desfavorable.*

6.º punt. *Altres exàmens no sistemàtics.* — a) Hem assajat la pràctica de determinació de *transaminasses G.O. i G.P.* en els líquids procedents de malalts amb accident central vascular agut, i no hem pogut corroborar el

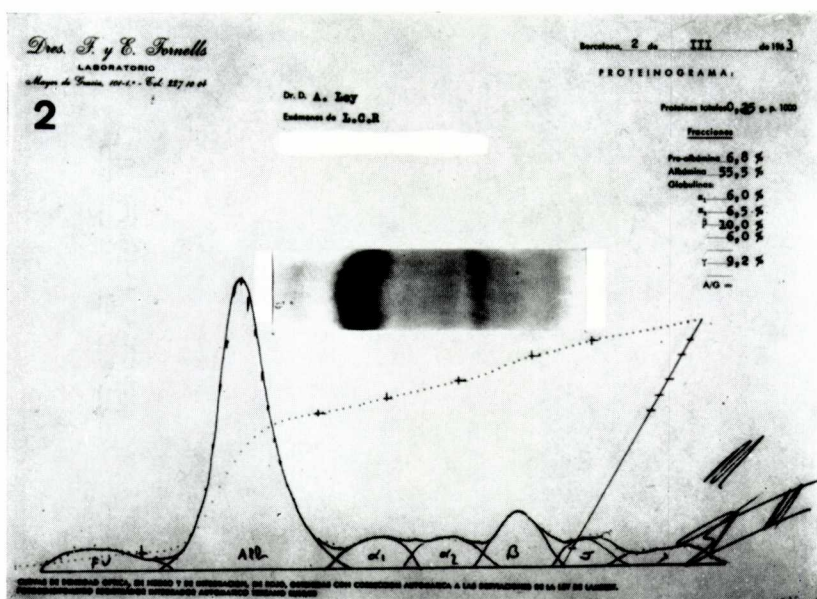
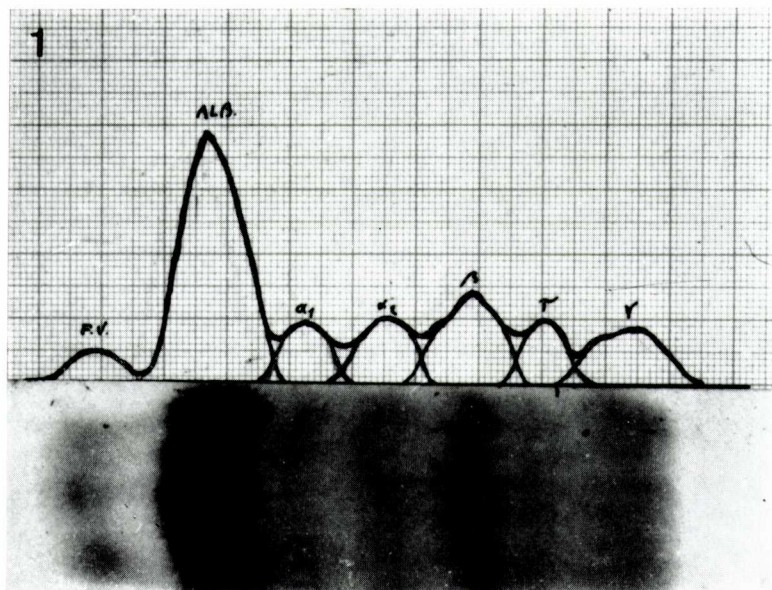
criteri de determinats autors que creuen que aquests valors augmenten en aquests malalts. Les variacions observades en la nostra casuística — set casos — no han estat significatius.

b) La pràctica de *cultius i exàmens parasitològics*. Creiem, seguint el criteri del Dr. LEY, que té una gran importància la recerca sistemàtica de fitoparàsits en tots aquells processos meningoencefalítics crònics en què no es demostrï la presència de B.K. La proporció d'aquestes afeccions fitoparasitàries és probablement molt més freqüent que no se sol creure. Així, limitant-nos exclusivament a la nostra casuística, entre 10 meningoencefalitis cròniques, n'hem trobades dues de produïdes per fitoparàsits. Això representa, doncs, el 20 % d'incidència, percentatge elevadíssim, que fa pensar que potser molts d'aquests processos passen inadvertits amb diagnòstic equivocat.

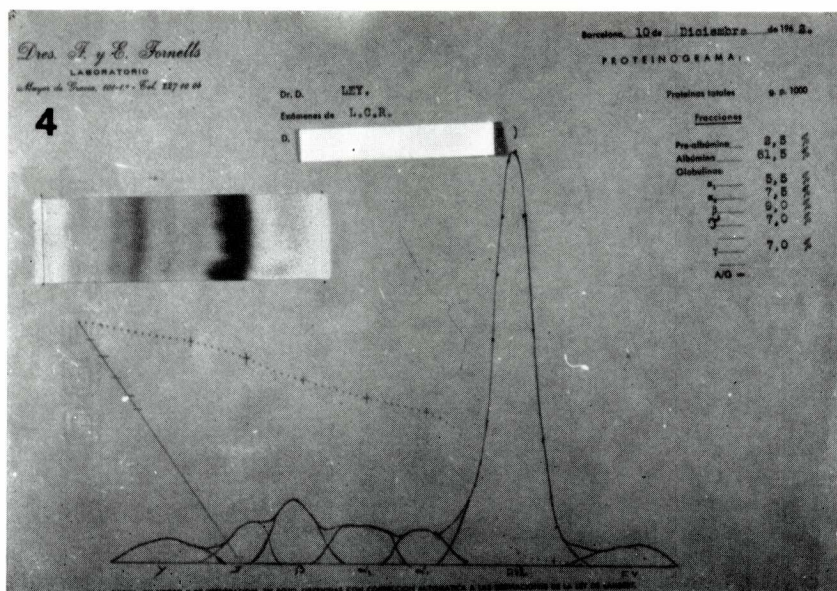
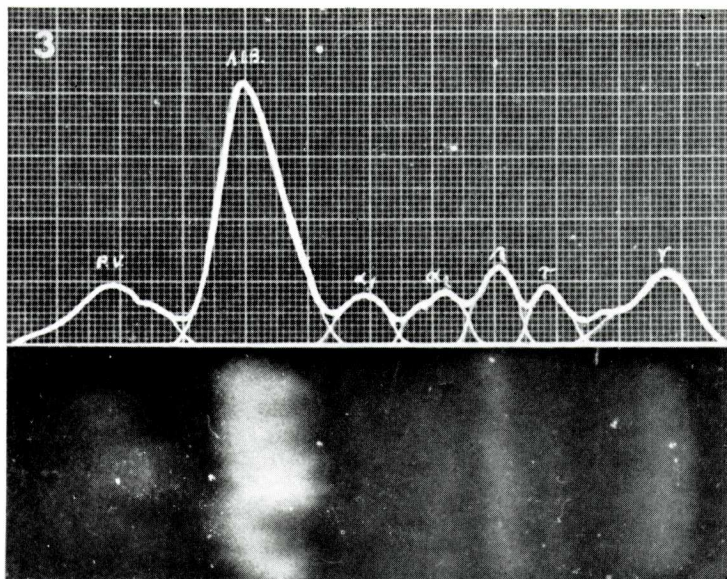
En ambdós casos personals cal dir que la recerca del paràsit fou feta per indicació del Dr. LEY, que ja per la clínica sospità que no es tractava d'una M.T. En el primer cas (lám. 8) aïllàrem un *Criptococus Neoformans* (*Torula Histolítica*), i en el segon, una *Candida para-Kruschi* (lám. 9). Llur aspecte en diverses fases evolutives dels cultius és el de les làmines 10-12 en el *Criptococus*, i el de les làmines 13 i 14 per a la *Candida*. Llur sensibilitat als antibiòtics fou, per al *Criptococus* (lám. 15), màxima per a l'amfotericina B, i en proporció decreixent per a la cloromicetina i penicil·lina. En la *Candida* (lám. 16), la màxima sensibilitat fou enfront de la nistatina.

La importància d'aquests diagnòstics precisos és evident. Així, en el primer cas del *Criptococus* la millora no començà fins que foren emprats els antibiòtics adequats, i en l'actualitat està guarit clínicament i biològicament. En el segon cas s'ha produït la guarició clínica, però no la biològica, i és de notar l'aïllament del paràsit per tercera vegada, un cop la clínica era ja totalment negativa.

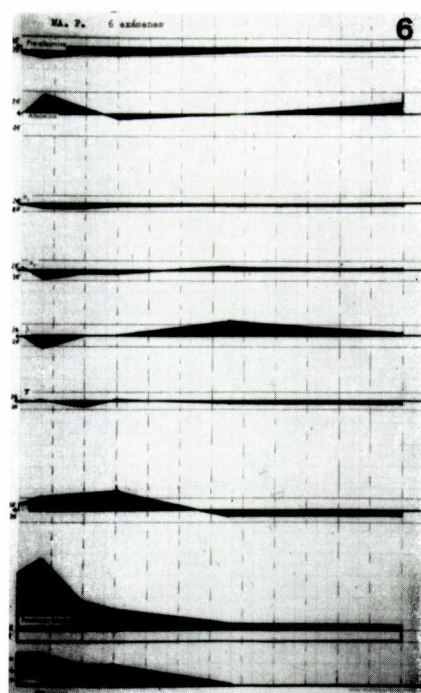
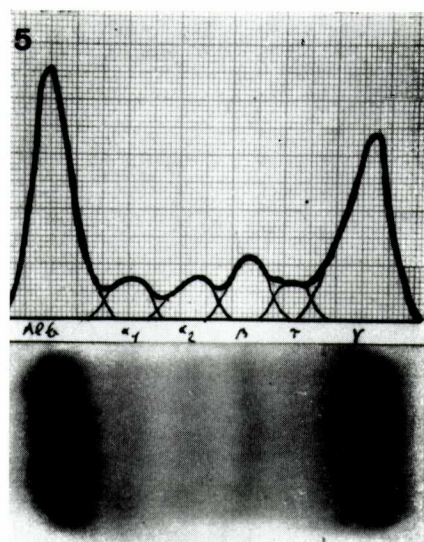
En fi: aquesta és, expressada de manera gairebé telegràfica, la nostra modesta experiència en l'estudi del L.C.R. La sotmetem a la vostra consideració a fi de comentar-la, si així ho creieu convenient.



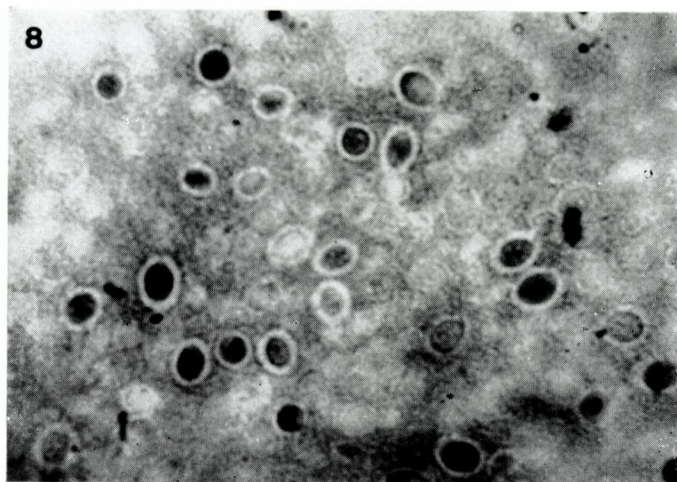
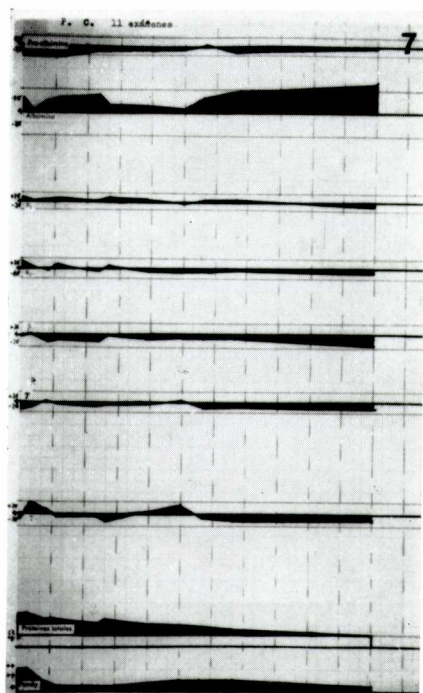
Lâms. I i II



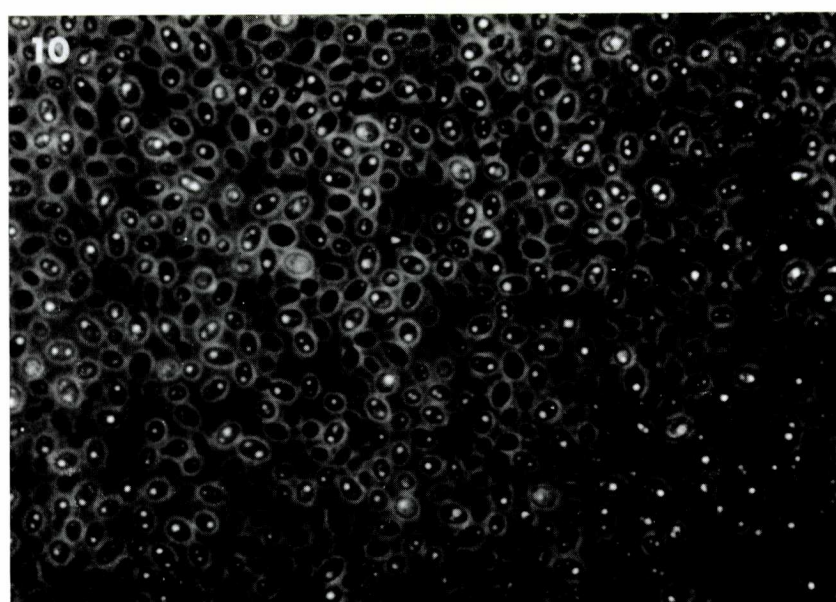
Làms. III i IV



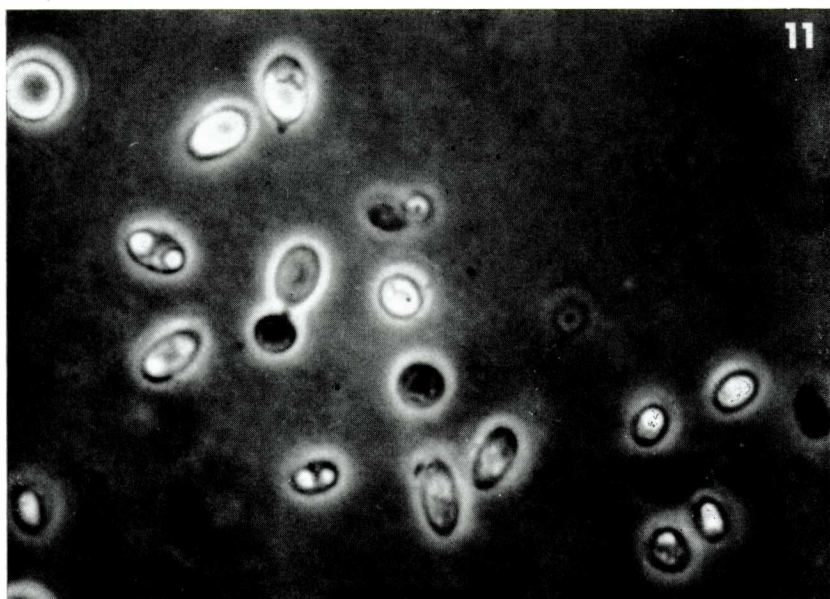
Лâмс. V i VI



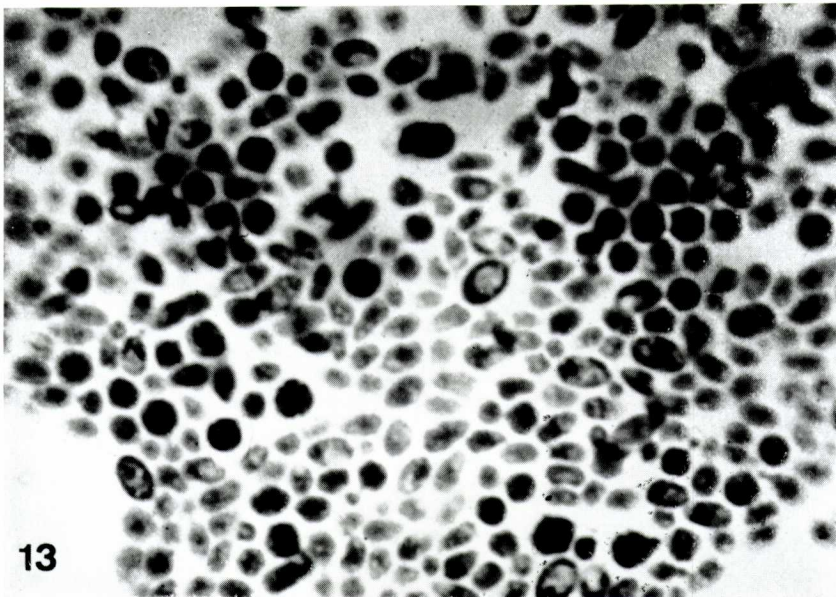
Låms, VII i VIII



Låms. IX i X

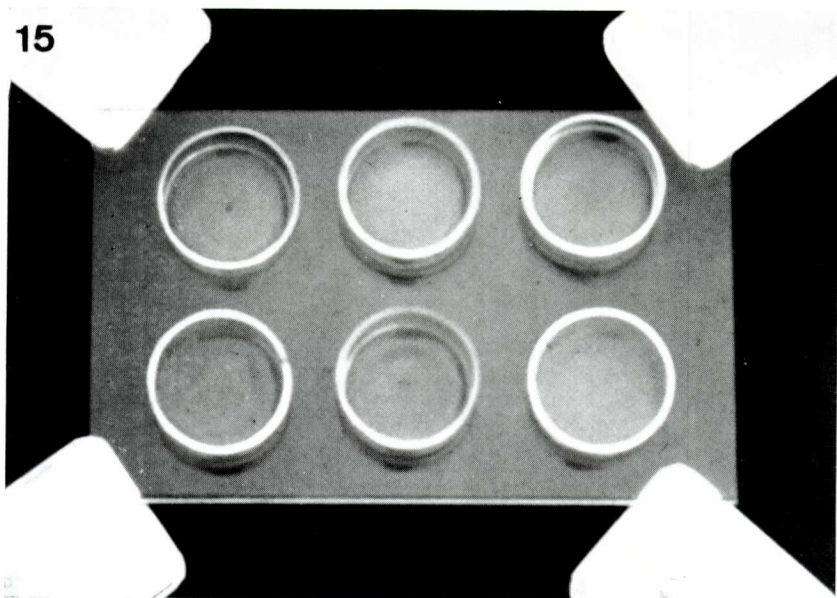


Låms. XI i XII

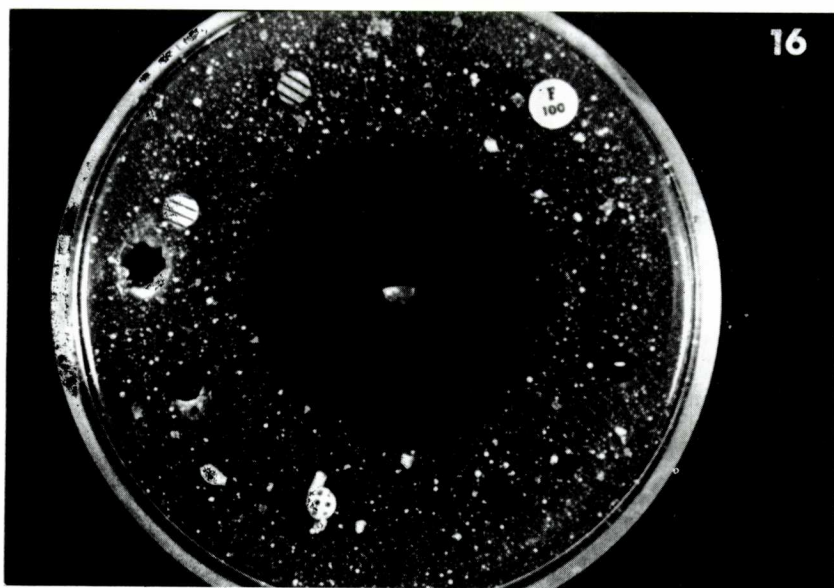


Làms. XIII i XIV

15



16



Låms. XV i XVI