

Líquido cefalorraquidiano na primeira síndrome desmielinizante pediátrica: valor diagnóstico e prognóstico na evolução para esclerose múltipla

Cerebrospinal fluid in first pediatric demyelinating event: diagnostic and prognostic value for conversion to multiple sclerosis

Cláudio José Alves do Nascimento¹

RESUMO

As doenças desmielinizantes do sistema nervoso central na infância constituem um grupo heterogêneo de condições imunomediadas cujo diagnóstico e prognóstico permanecem desafiadores, especialmente no primeiro evento clínico. Este estudo tem como objetivo analisar o papel do líquido cefalorraquidiano na diferenciação diagnóstica e na estratificação prognóstica das principais doenças desmielinizantes pediátricas, com ênfase na evolução para esclerose múltipla. Trata-se de uma revisão narrativa da literatura, baseada na análise crítica de estudos relevantes sobre biomarcadores do líquido cefalorraquidiano, incluindo bandas oligoclonais, índice de imunoglobulina G, pleocitose e níveis de proteínas. Os achados demonstram que a presença de bandas oligoclonais e o aumento do índice de imunoglobulina G estão associados a maior risco de conversão para esclerose múltipla, refletindo inflamação intratecal crônica, enquanto perfis caracterizados por pleocitose mais acentuada e ausência de síntese intratecal persistente tendem a estar relacionados a doenças monopásicas, como encefalomielite disseminada aguda e doença associada ao anticorpo anti-MOG. Além disso, a interpretação dos parâmetros do líquido cefalorraquidiano, quando integrada aos dados clínicos e de neuroimagem, aumenta significativamente a acurácia diagnóstica e a capacidade de previsão da evolução da doença. Conclui-se que o líquido cefalorraquidiano representa

¹Clínica Escola de Neurologia Infantil – Tianguá- Ceará- Brasil . ORCID:
<https://orcid.org/0009-0005-8654-4256>

uma ferramenta essencial na abordagem das doenças desmielinizantes pediátricas, contribuindo para uma avaliação mais precisa, individualizada e orientada ao risco, embora persistam lacunas na literatura que demandam estudos prospectivos e padronizados.

PALAVRAS-CHAVE: Líquido cefalorraquidiano; Esclerose múltipla; Doenças desmielinizantes; Pediatria; Biomarcadores

ABSTRACT

Pediatric demyelinating diseases of the central nervous system represent a heterogeneous group of immune-mediated conditions whose diagnosis and prognosis remain challenging, particularly at the first clinical event. This study aims to analyze the role of cerebrospinal fluid in the diagnostic differentiation and prognostic stratification of major pediatric demyelinating disorders, with emphasis on the risk of conversion to multiple sclerosis. This is a narrative review based on the critical analysis of relevant studies addressing cerebrospinal fluid biomarkers, including oligoclonal bands, immunoglobulin G index, pleocytosis, and protein levels. The findings indicate that the presence of oligoclonal bands and an elevated immunoglobulin G index are associated with a higher risk of conversion to multiple sclerosis, reflecting chronic intrathecal inflammation, whereas profiles characterized by more pronounced pleocytosis and absence of persistent intrathecal synthesis are more commonly associated with monophasic conditions such as acute disseminated encephalomyelitis and myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease. Furthermore, the interpretation of cerebrospinal fluid parameters, when integrated with clinical and neuroimaging data, significantly improves diagnostic accuracy and prediction of disease progression. In conclusion, cerebrospinal fluid represents an essential tool in the evaluation of pediatric demyelinating diseases, contributing to a more precise, individualized, and risk-oriented approach, although important gaps in the literature remain and require further prospective and standardized studies.

KEYWORDS: Cerebrospinal fluid; Multiple sclerosis; Demyelinating diseases; Pediatrics; Biomarkers

1. INTRODUÇÃO

As doenças desmielinizantes do sistema nervoso central (SNC) na infância constituem um grupo heterogêneo de condições imunomediadas caracterizadas por inflamação, desmielinização e, em graus variáveis, dano axonal. Entre essas entidades

destacam-se a síndrome clinicamente isolada (clinically isolated syndrome – CIS), a encefalomielite disseminada aguda (ADEM), a doença associada ao anticorpo contra a glicoproteína da mielina de oligodendrócitos (MOG antibody-associated disease – MOGAD) e a esclerose múltipla pediátrica (EMP). Embora compartilhem mecanismos inflamatórios comuns, essas condições apresentam diferenças significativas em termos de fisiopatologia, curso clínico, prognóstico e resposta terapêutica.

O primeiro evento desmielinizante na infância representa um ponto crítico na trajetória diagnóstica, uma vez que a distinção entre doenças monopásicas, como ADEM, e condições crônicas e recorrentes, como a esclerose múltipla, frequentemente não pode ser estabelecida de forma definitiva com base apenas em dados clínicos e radiológicos iniciais. Essa incerteza diagnóstica tem implicações diretas no manejo clínico, incluindo decisões relacionadas à necessidade de monitoramento intensivo, início precoce de terapias modificadoras da doença e aconselhamento familiar quanto ao prognóstico.

Nesse contexto, a busca por biomarcadores confiáveis que permitam não apenas a diferenciação diagnóstica precoce, mas também a estratificação de risco para recorrência e progressão da doença, tem se tornado uma prioridade na neurologia pediátrica contemporânea. Entre as ferramentas disponíveis, o líquido cefalorraquidiano (LCR) ocupa posição central, por refletir diretamente os processos imunológicos intratecais e fornecer informações complementares àquelas obtidas por meio da neuroimagem.

A análise do LCR permite a avaliação de múltiplos parâmetros associados à atividade inflamatória do SNC, incluindo pleocitose, níveis proteicos, índice de imunoglobulina G (IgG) e presença de bandas oligoclonais (BOC). Em adultos com esclerose múltipla, a presença de BOC e a elevação do índice de IgG são reconhecidos como marcadores robustos de inflamação crônica intratecal e possuem valor diagnóstico e prognóstico bem estabelecido. No entanto, na população pediátrica, esses achados apresentam maior variabilidade, refletindo diferenças maturacionais do sistema imunológico e particularidades das entidades clínicas envolvidas.

Além disso, doenças como ADEM e MOGAD frequentemente apresentam perfis inflamatórios distintos no LCR, caracterizados por pleocitose mais acentuada e menor frequência de BOC, o que pode auxiliar na diferenciação em relação à esclerose múltipla.

Entretanto, a sobreposição de achados laboratoriais e a heterogeneidade dos quadros clínicos ainda representam desafios significativos, especialmente nos estágios iniciais da doença.

Estudos recentes têm sugerido que determinados padrões do LCR, particularmente a presença de bandas oligoclonais e alterações no índice de IgG, podem estar associados a maior risco de conversão para esclerose múltipla em crianças que apresentam um primeiro evento desmielinizante. Contudo, a evidência disponível ainda é limitada por amostras reduzidas, desenho heterogêneo dos estudos e ausência de padronização metodológica, o que reforça a necessidade de análises mais abrangentes e integrativas.

Dessa forma, compreender o papel do LCR na avaliação inicial das doenças desmielinizantes pediátricas não apenas contribui para o refinamento diagnóstico, mas também pode impactar diretamente a tomada de decisão clínica, permitindo intervenções mais precoces e potencialmente modificadoras do curso da doença. Nesse cenário, revisões narrativas que sintetizem criticamente as evidências disponíveis tornam-se ferramentas relevantes para orientar a prática clínica e direcionar futuras investigações.

2. BASE FISIOPATOLÓGICA DO LCR NAS DOENÇAS DESMIELINIZANTES

A análise do líquido cefalorraquidiano (LCR) constitui um reflexo direto dos processos imunológicos e inflamatórios que ocorrem no sistema nervoso central (SNC), sendo particularmente relevante nas doenças desmielinizantes pediátricas. Diferentemente do sangue periférico, o LCR permite a avaliação mais específica da atividade inflamatória intratecal, fornecendo informações essenciais sobre a dinâmica da resposta imune no compartimento central.

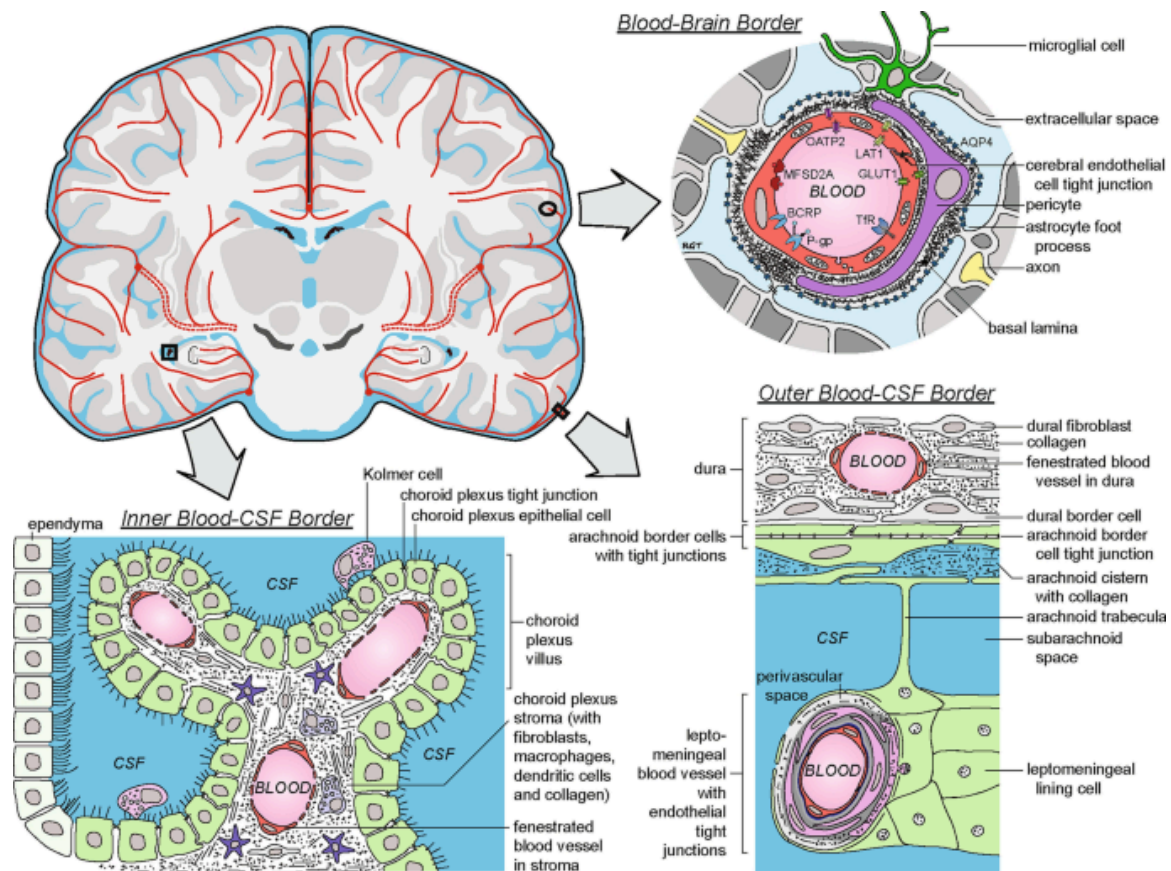


Figura 1. Representação esquemática das interfaces entre o sistema nervoso central e o líquido cefalorraquidiano, incluindo a barreira hematoencefálica e a barreira sangue-LCR. A figura ilustra a organização estrutural da barreira hematoencefálica, com células endoteliais unidas por junções apertadas, pericitos e pés astrocitários, bem como as vias de comunicação entre o compartimento vascular, o líquido cefalorraquidiano e o parênquima cerebral. Destaca-se o papel do plexo coroide e das interfaces meníngeas na regulação da entrada de células imunológicas e mediadores inflamatórios no sistema nervoso central. Esses mecanismos são fundamentais na fisiopatologia das doenças desmielinizantes, contribuindo para a ativação imune intratecal, produção de imunoglobulinas e alterações detectadas no líquido cefalorraquidiano.

Fonte: Adaptado de: ENGELHARDT, B.; RANSOHOFF, R. M. Capture, crawl, cross: the T cell code to breach the blood–brain barriers. *Trends in Immunology*, v. 33, n. 12, p. 579–589, 2012.

Nas doenças desmielinizantes, a fisiopatologia envolve uma complexa interação entre mecanismos imunológicos celulares e humorais. A ativação de linfócitos T autorreativos, especialmente subpopulações Th1 e Th17, desempenha papel central na ruptura da tolerância imunológica e na indução da resposta inflamatória contra componentes da mielina. Esses linfócitos atravessam a barreira hematoencefálica (BHE), cuja permeabilidade encontra-se aumentada em decorrência da ação de citocinas pró-inflamatórias, como interleucina-6 (IL-6), interleucina-17 (IL-17) e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α).

A disfunção da BHE representa um evento crítico na cascata fisiopatológica, permitindo a migração de células inflamatórias e a entrada de proteínas plasmáticas no SNC. Esse processo contribui para o estabelecimento de um ambiente inflamatório sustentado, com ativação de células residentes, como micróglia e astrócitos, e subsequente dano à mielina e aos oligodendrócitos.

No contexto do LCR, essas alterações se manifestam por meio de diferentes parâmetros laboratoriais. A pleocitose reflete o influxo de células inflamatórias, predominantemente linfócitos, sendo geralmente discreta na esclerose múltipla, mas podendo ser mais acentuada em condições inflamatórias agudas, como ADEM e MOGAD. O aumento da concentração proteica no LCR pode decorrer tanto da disfunção da barreira hematoencefálica quanto da produção intratecal de imunoglobulinas.

A síntese intratecal de imunoglobulina G (IgG) constitui um dos marcadores mais relevantes de inflamação crônica no SNC. Essa produção local é mediada por células B e plasmócitos ativados, que se organizam em nichos inflamatórios perivasculares e, em alguns casos, em estruturas semelhantes a centros germinativos ectópicos. O aumento do índice de IgG, que compara a concentração de IgG no LCR em relação ao soro, reflete esse processo de síntese intratecal.

As bandas oligoclonais (BOC), detectadas por técnicas de eletroforese com focalização isoeletrica, representam a expressão laboratorial da expansão clonal de células B no SNC. Sua presença é considerada um marcador altamente sensível de inflamação intratecal crônica e está fortemente associada à esclerose múltipla, inclusive na população pediátrica. Além disso, evidências recentes sugerem que as células B

desempenham papel não apenas na produção de anticorpos, mas também na apresentação de antígenos e modulação da resposta inflamatória, reforçando sua importância na fisiopatologia da doença.

Por outro lado, em condições inflamatórias agudas e frequentemente monopásicas, como a encefalomielite disseminada aguda (ADEM) e a doença associada ao anticorpo anti-MOG (MOGAD), o perfil do LCR tende a refletir uma resposta inflamatória mais exuberante, com pleocitose moderada a acentuada e menor frequência de síntese intratecal persistente de IgG. Nesses casos, a resposta imunológica é frequentemente mediada por mecanismos distintos, incluindo respostas humorais direcionadas a antígenos específicos da mielina, como a glicoproteína MOG.

Adicionalmente, estudos recentes têm explorado o papel de citocinas e quimiocinas no LCR como potenciais biomarcadores de atividade inflamatória e diferenciação entre entidades desmielinizantes. Elevações de IL-6, por exemplo, têm sido descritas em maior magnitude em pacientes com neuromielite óptica e MOGAD, enquanto perfis mais discretos são observados na esclerose múltipla. Esses achados sugerem que a caracterização mais detalhada do microambiente inflamatório no LCR pode contribuir para uma melhor compreensão dos mecanismos fisiopatológicos e para o desenvolvimento de estratégias diagnósticas mais precisas.

Do ponto de vista clínico, a integração desses achados laboratoriais com dados clínicos e de neuroimagem é fundamental para a interpretação adequada do LCR. A presença de marcadores de inflamação crônica, como bandas oligoclonais e aumento do índice de IgG, favorece o diagnóstico de esclerose múltipla e está associada a maior risco de recorrência. Em contrapartida, perfis inflamatórios mais agudos, com pleocitose significativa e ausência de síntese intratecal persistente, sugerem maior probabilidade de doenças monopásicas.

Assim, a análise do LCR não apenas reflete os mecanismos imunopatológicos subjacentes às doenças desmielinizantes pediátricas, mas também desempenha papel central na estratificação diagnóstica e prognóstica, constituindo uma ferramenta indispensável na prática clínica em neurologia infantil.

3. PRINCIPAIS PARÂMETROS DO LÍQUIDO CEFALORRAQUIDIANO

A análise do líquido cefalorraquidiano (LCR) desempenha papel fundamental na avaliação das doenças desmielinizantes do sistema nervoso central na infância, permitindo a caracterização da resposta inflamatória intratecal e contribuindo tanto para o diagnóstico diferencial quanto para a estratificação prognóstica. Entre os principais parâmetros avaliados destacam-se as bandas oligoclonais, o índice de imunoglobulina G (IgG), a celularidade (pleocitose) e a concentração de proteínas totais, cada um refletindo aspectos distintos da fisiopatologia subjacente.

As bandas oligoclonais (BOC) representam um dos marcadores mais relevantes de inflamação intratecal crônica. Detectadas por técnicas de focalização isoeletrica, as BOC correspondem à presença de imunoglobulinas produzidas localmente no sistema nervoso central, refletindo a expansão clonal de células B. Na esclerose múltipla pediátrica, a presença de BOC constitui um achado frequente e está fortemente associada tanto ao diagnóstico quanto ao risco de recorrência da doença. Sua detecção no primeiro evento desmielinizante aumenta significativamente a probabilidade de evolução para esclerose múltipla, configurando-se como um importante biomarcador prognóstico. Em contraste, em condições como a encefalomielite disseminada aguda (ADEM) e a doença associada ao anticorpo anti-MOG (MOGAD), as BOC são menos frequentemente observadas, refletindo diferenças nos mecanismos imunopatológicos, geralmente mais agudos e menos sustentados no tempo.

O índice de IgG constitui outro parâmetro essencial na avaliação do LCR, sendo utilizado para estimar a produção intratecal de imunoglobulinas. Esse índice é calculado a partir da relação entre as concentrações de IgG no LCR e no soro, ajustada pela permeabilidade da barreira hematoencefálica. Valores elevados indicam síntese intratecal ativa e estão frequentemente associados à esclerose múltipla, podendo estar presentes mesmo na ausência de bandas oligoclonais detectáveis. Dessa forma, o índice de IgG atua como um marcador complementar, aumentando a sensibilidade diagnóstica para

inflamação crônica do SNC. Na população pediátrica, entretanto, sua interpretação deve considerar aspectos relacionados à maturação imunológica, o que pode influenciar os valores de referência e a expressão desses marcadores.

A pleocitose, definida como o aumento do número de células no LCR, reflete o influxo de células inflamatórias para o compartimento intratecal. Nas doenças desmielinizantes, a pleocitose é geralmente linfocitária e apresenta magnitude variável conforme a entidade clínica. Na esclerose múltipla, a pleocitose costuma ser discreta, frequentemente inferior a 50 células/mm³, enquanto em condições inflamatórias agudas, como ADEM e MOGAD, pode ser mais acentuada. Esse padrão mais exuberante de celularidade sugere um processo inflamatório agudo e difuso, frequentemente associado a um curso monopásico. Além disso, a presença de pleocitose significativa pode auxiliar na exclusão de diagnósticos alternativos, como infecções do sistema nervoso central, embora a sobreposição de achados exija sempre uma interpretação integrada com o contexto clínico.

A concentração de proteínas totais no LCR constitui um marcador inespecífico, porém útil, de disfunção da barreira hematoencefálica e/ou inflamação intratecal. Na esclerose múltipla, o aumento proteico tende a ser discreto, refletindo uma inflamação crônica de baixa intensidade. Em contrapartida, elevações mais pronunciadas podem ser observadas em processos inflamatórios agudos ou em condições que cursam com maior comprometimento da barreira hematoencefálica. Níveis significativamente elevados de proteínas no LCR devem sempre levantar a suspeita de diagnósticos alternativos, incluindo infecções, neoplasias ou doenças inflamatórias sistêmicas com envolvimento do sistema nervoso central.

Em conjunto, a interpretação desses parâmetros deve ser realizada de forma integrada, considerando não apenas os valores isolados, mas também o padrão global do LCR, associado aos achados clínicos e de neuroimagem. Essa abordagem permite uma avaliação mais precisa da natureza do processo inflamatório, contribuindo para o diagnóstico diferencial entre doenças desmielinizantes pediátricas e para a identificação precoce de pacientes com maior risco de evolução para esclerose múltipla.

4. DIFERENCIAÇÃO ENTRE DOENÇAS DESMIELINIZANTES

A diferenciação entre as principais doenças desmielinizantes do sistema nervoso central na infância — incluindo esclerose múltipla pediátrica, encefalomielite disseminada aguda (ADEM), doença associada ao anticorpo anti-MOG (MOGAD) e neuromielite óptica espectro (NMOSD) — constitui um dos maiores desafios na prática da neurologia infantil, especialmente no contexto do primeiro evento desmielinizante. Embora essas entidades compartilhem manifestações clínicas e radiológicas sobrepostas, apresentam diferenças substanciais em sua fisiopatologia, evolução clínica e resposta terapêutica, tornando essencial uma abordagem diagnóstica integrada.

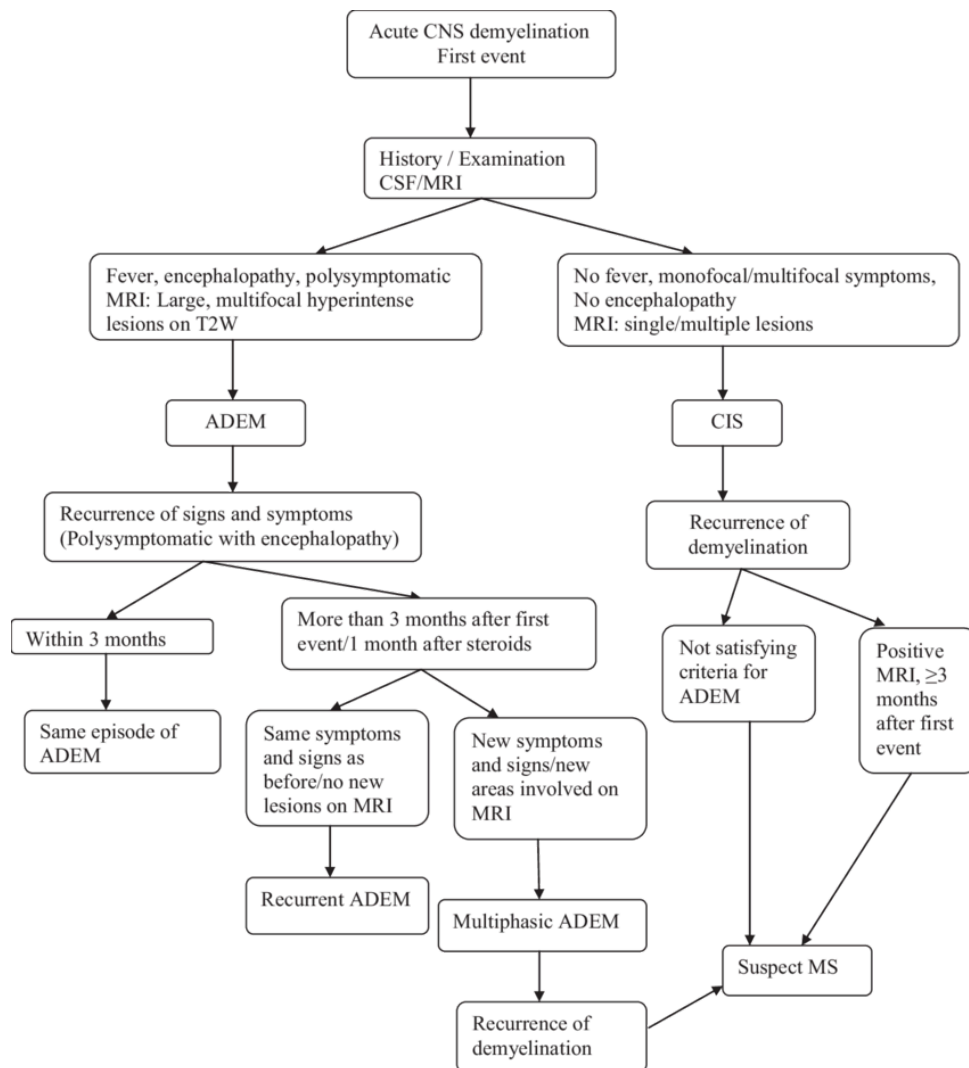


Figura 2. Fluxograma diagnóstico para avaliação do primeiro evento desmielinizante do sistema nervoso central na infância. O algoritmo integra dados clínicos, achados de neuroimagem e evolução temporal para diferenciar encefalomielite disseminada aguda (ADEM), síndrome clinicamente isolada (CIS) e esclerose múltipla. A presença de febre, encefalopatia e lesões multifocais extensas na ressonância magnética favorece o diagnóstico de ADEM, enquanto apresentações sem encefalopatia e com lesões focais ou multifocais sugerem CIS. A recorrência clínica e a evolução radiológica ao longo do tempo permitem a distinção entre formas monopásicas, recorrentes ou multifásicas, bem como a identificação de casos com maior probabilidade de evolução para esclerose múltipla. Esse modelo destaca a importância da integração entre avaliação clínica, LCR e neuroimagem na tomada de decisão diagnóstica.

Nesse cenário, o líquido cefalorraquidiano (LCR) desempenha papel complementar relevante, contribuindo para a caracterização do perfil inflamatório intratecal. No entanto, nenhum parâmetro isolado é suficientemente específico, sendo fundamental interpretar os achados do LCR em conjunto com dados clínicos e de neuroimagem, especialmente a ressonância magnética.

A esclerose múltipla pediátrica caracteriza-se tipicamente por um perfil de inflamação crônica no LCR, evidenciado pela presença de bandas oligoclonais e elevação do índice de IgG, refletindo síntese intratecal persistente de imunoglobulinas. Esse padrão está associado a maior risco de recorrência e evolução para doença crônica. Em contrapartida, a ADEM, geralmente uma condição monopásica e frequentemente precedida por infecção ou vacinação, apresenta um perfil inflamatório mais agudo, com pleocitose moderada e ausência, na maioria dos casos, de bandas oligoclonais persistentes.

A doença associada ao anticorpo anti-MOG (MOGAD) apresenta características intermediárias, frequentemente com pleocitose mais acentuada do que na esclerose múltipla, podendo incluir aumento significativo de células no LCR, especialmente em apresentações como neurite óptica bilateral ou mielite extensa. A ausência de bandas oligoclonais é comum, reforçando a distinção em relação à esclerose múltipla. Já a neuromielite óptica (NMOSD), associada ao anticorpo anti-AQP4, apresenta perfil

variável no LCR, podendo incluir pleocitose e aumento proteico, mas com menor frequência de bandas oligoclonais, refletindo um mecanismo imunopatológico predominantemente humoral periférico.

PERFIL DO LCR NAS DOENÇAS DESMIELINIZANTES PEDIÁTRICAS

Doença	Perfil típico do LCR
Esclerose múltipla pediátrica	Presença de bandas oligoclonais; índice de IgG elevado; pleocitose discreta
ADEM	Pleocitose moderada; aumento proteico discreto a moderado; bandas oligoclonais geralmente ausentes
MOGAD	Pleocitose frequentemente mais intensa; proteínas elevadas; bandas oligoclonais raras
NMOSD	Perfil variável; pode haver pleocitose e hiperproteínoorraquia; bandas oligoclonais menos frequentes

A integração entre os achados do LCR, o padrão de lesões na neuroimagem e a apresentação clínica permite maior acurácia diagnóstica. Por exemplo, lesões periventriculares e disseminação no tempo e espaço favorecem o diagnóstico de esclerose múltipla, especialmente quando associadas à presença de bandas oligoclonais. Por outro lado, lesões extensas e mal delimitadas, frequentemente envolvendo substância branca profunda e associadas a encefalopatia, são mais sugestivas de ADEM. Já a presença de neurite óptica bilateral ou mielite longitudinalmente extensa deve levantar a suspeita de MOGAD ou NMOSD, sendo a avaliação de anticorpos séricos essencial nesses casos.

Do ponto de vista clínico, essa diferenciação tem implicações diretas no manejo terapêutico e no prognóstico, uma vez que estratégias de tratamento e seguimento variam significativamente entre essas entidades. Assim, o LCR deve ser compreendido como parte de uma abordagem multimodal, contribuindo de forma decisiva para o raciocínio diagnóstico e para a tomada de decisão na neurologia pediátrica.

5. VALOR PROGNÓSTICO DO LÍQUIDO CEFALORRAQUIDIANO

O líquido cefalorraquidiano (LCR) desempenha papel central não apenas na avaliação diagnóstica inicial das doenças desmielinizantes pediátricas, mas também na estratificação prognóstica após o primeiro evento clínico. A identificação de biomarcadores capazes de prever a evolução para esclerose múltipla (EM) representa um dos principais objetivos na neurologia pediátrica contemporânea, uma vez que permite intervenções mais precoces e direcionadas.

Entre os parâmetros disponíveis, a presença de bandas oligoclonais (BOC) constitui o marcador mais consistentemente associado à conversão para esclerose múltipla em crianças com síndrome desmielinizante inicial. As BOC refletem a síntese intratecal persistente de imunoglobulina G, mediada por clones de células B ativadas no sistema nervoso central, e representam um indicador de inflamação crônica compartimentalizada. Estudos longitudinais demonstram que pacientes pediátricos com BOC positivas no primeiro evento apresentam risco significativamente aumentado de recorrência clínica e de preenchimento dos critérios diagnósticos para esclerose múltipla ao longo do seguimento. Esse achado mantém relevância mesmo após ajuste para variáveis clínicas e radiológicas, reforçando seu valor como biomarcador independente de progressão da doença.

O índice de IgG elevado, por sua vez, representa um marcador adicional de síntese intratecal e pode atuar de forma complementar às bandas oligoclonais. Em alguns casos, especialmente na ausência de BOC detectáveis, o aumento do índice de IgG pode sugerir atividade inflamatória subjacente e contribuir para a identificação de pacientes com maior risco de evolução para doença crônica. A combinação entre BOC positivas e índice de IgG elevado parece aumentar a acurácia prognóstica, refletindo um padrão de resposta imune mais sustentado e organizado no compartimento intratecal.

Por outro lado, a ausência de marcadores de inflamação crônica no LCR, incluindo ausência de bandas oligoclonais e índice de IgG dentro da normalidade, está

associada a maior probabilidade de curso monopásico, particularmente em quadros como encefalomielite disseminada aguda (ADEM) e doença associada ao anticorpo anti-MOG (MOGAD). Nesses contextos, o perfil inflamatório tende a ser mais agudo e transitório, sem evidência de ativação sustentada do sistema imune intratecal.

Adicionalmente, o grau e o padrão de pleocitose no LCR também podem fornecer informações prognósticas indiretas. Pleocitose discreta, frequentemente observada na esclerose múltipla, está associada a inflamação crônica de baixa intensidade, enquanto pleocitose mais acentuada pode refletir processos inflamatórios agudos e, em alguns casos, associar-se a menor risco de recorrência. Entretanto, esse parâmetro isoladamente apresenta menor especificidade prognóstica quando comparado aos marcadores de síntese intratecal de imunoglobulinas.

Estudos recentes têm explorado ainda o papel de biomarcadores emergentes no LCR, incluindo citocinas, quimiocinas e cadeias leves de neurofilamentos, como potenciais indicadores de atividade inflamatória e dano axonal. Embora promissores, esses marcadores ainda não estão amplamente incorporados à prática clínica pediátrica, sendo necessários estudos adicionais para validação de seu valor prognóstico.

Do ponto de vista clínico, a integração dos achados do LCR com dados de neuroimagem, especialmente critérios de disseminação no tempo e no espaço na ressonância magnética, potencializa significativamente a capacidade preditiva para evolução para esclerose múltipla. Essa abordagem multimodal permite uma estratificação mais precisa do risco individual, orientando decisões terapêuticas e estratégias de seguimento.

Assim, o LCR configura-se como uma ferramenta fundamental na avaliação prognóstica das doenças desmielinizantes pediátricas, contribuindo para a identificação precoce de pacientes com maior probabilidade de evolução para esclerose múltipla e possibilitando uma abordagem clínica mais individualizada e baseada em risco.

6. LIMITAÇÕES E LACUNAS NA LITERATURA

Apesar dos avanços recentes na compreensão das doenças desmielinizantes do sistema nervoso central na infância, a literatura disponível ainda apresenta limitações significativas que impactam a robustez das evidências relacionadas ao papel prognóstico do líquido cefalorraquidiano (LCR). A maioria dos estudos é composta por coortes retrospectivas, frequentemente com tamanho amostral reduzido, o que limita o poder estatístico e a generalização dos achados. Além disso, a relativa baixa incidência dessas condições na população pediátrica contribui para a dificuldade de obtenção de amostras amplas e representativas.

Outro aspecto relevante refere-se à heterogeneidade dos critérios diagnósticos utilizados ao longo dos estudos. A evolução dos critérios de classificação, particularmente no contexto da esclerose múltipla pediátrica e das doenças associadas ao anticorpo anti-MOG e anti-AQP4, resulta em inconsistências na definição das populações estudadas. Essa variabilidade compromete a comparabilidade entre estudos e pode introduzir viés de classificação, especialmente em séries mais antigas, nas quais entidades atualmente bem definidas, como MOGAD, não eram reconhecidas de forma sistemática.

Adicionalmente, observa-se ausência de padronização nos métodos laboratoriais utilizados para análise do LCR. Diferenças nas técnicas de detecção de bandas oligoclonais, nos pontos de corte para o índice de IgG e na quantificação de proteínas e células podem gerar variações significativas nos resultados. Essa falta de uniformidade metodológica dificulta a interpretação comparativa dos dados e limita a aplicabilidade dos achados na prática clínica.

A escassez de estudos longitudinais prospectivos representa outra limitação importante. Grande parte das evidências disponíveis baseia-se em análises com seguimento variável e, por vezes, insuficiente para capturar a evolução completa da doença, particularmente no que se refere à conversão para esclerose múltipla. Considerando que o curso das doenças desmielinizantes pode se estender por anos, a ausência de acompanhamento de longo prazo compromete a avaliação acurada do valor prognóstico dos biomarcadores do LCR.

Além disso, há limitada incorporação de biomarcadores emergentes na maioria dos estudos pediátricos. Embora moléculas como cadeias leves de neurofilamentos, citocinas inflamatórias e perfis de quimiocinas tenham demonstrado potencial prognóstico em adultos, sua aplicação na população pediátrica ainda é incipiente, com necessidade de validação em estudos multicêntricos e com desenho metodológico rigoroso.

Por fim, destaca-se a carência de abordagens integrativas que combinem de forma sistemática dados clínicos, laboratoriais e de neuroimagem em modelos preditivos robustos. A maioria dos estudos avalia parâmetros isolados do LCR, sem explorar plenamente o potencial de modelos multivariados capazes de aumentar a acurácia diagnóstica e prognóstica.

Diante dessas limitações, torna-se evidente a necessidade de estudos prospectivos, multicêntricos e metodologicamente padronizados, que permitam melhor compreensão do papel do LCR na evolução das doenças desmielinizantes pediátricas e contribuam para o desenvolvimento de estratégias de medicina de precisão nesse campo.

7. IMPLICAÇÕES CLÍNICAS

A análise do líquido cefalorraquidiano (LCR) assume papel estratégico na abordagem das doenças desmielinizantes do sistema nervoso central na infância, não apenas como ferramenta diagnóstica complementar, mas como componente essencial na construção de um raciocínio clínico integrado e na tomada de decisão terapêutica individualizada. Sua utilidade transcende a simples caracterização inflamatória, contribuindo diretamente para a definição de condutas clínicas ao longo de todo o espectro da doença.

No contexto do diagnóstico diferencial precoce, o perfil do LCR auxilia na distinção entre entidades desmielinizantes com sobreposição clínica e radiológica, como esclerose múltipla pediátrica, encefalomielite disseminada aguda (ADEM), doença associada ao anticorpo anti-MOG (MOGAD) e neuromielite óptica espectro (NMOSD). A identificação de marcadores de inflamação intratecal crônica, como a presença de

bandas oligoclonais e elevação do índice de IgG, favorece o diagnóstico de esclerose múltipla, enquanto perfis caracterizados por pleocitose mais acentuada e ausência de síntese intratecal persistente sugerem processos inflamatórios agudos e potencialmente monopásicos. Essa diferenciação precoce é fundamental para evitar tanto o subtratamento quanto o uso desnecessário de terapias imunomoduladoras de longo prazo.

A estratificação de risco representa outra aplicação clínica central do LCR. Pacientes que apresentam evidências de ativação imune intratecal sustentada, particularmente aqueles com bandas oligoclonais positivas e índice de IgG elevado, configuram um subgrupo com maior probabilidade de evolução para esclerose múltipla. A identificação precoce desse perfil permite a implementação de estratégias de monitoramento mais intensivo, incluindo acompanhamento clínico neurológico regular e realização seriada de neuroimagem, com o objetivo de detectar precocemente novos eventos inflamatórios e progressão da doença.

No que se refere à definição do seguimento clínico, os achados do LCR contribuem para a individualização da frequência e da intensidade do acompanhamento. Pacientes com perfil de baixo risco, caracterizado por ausência de marcadores de inflamação crônica intratecal, podem ser acompanhados com menor intensidade, reduzindo a exposição a exames desnecessários e o impacto psicossocial do diagnóstico. Por outro lado, indivíduos com perfil inflamatório compatível com doença crônica requerem vigilância mais rigorosa, considerando o potencial de recorrência e acúmulo de incapacidade neurológica ao longo do tempo.

A análise do LCR também possui implicações relevantes na decisão terapêutica inicial. Embora o início de terapias modificadoras da doença em crianças ainda dependa de critérios clínicos e radiológicos bem estabelecidos, a presença de biomarcadores inflamatórios no LCR pode reforçar a indicação de intervenções mais precoces em pacientes com alto risco de conversão para esclerose múltipla. Nesse contexto, o LCR atua como ferramenta adicional de suporte à decisão, contribuindo para uma abordagem mais proativa e potencialmente modificadora do curso da doença.

Adicionalmente, a interpretação integrada do LCR com dados clínicos, sorológicos (como anticorpos anti-MOG e anti-AQP4) e de neuroimagem permite uma

abordagem diagnóstica mais precisa e alinhada aos princípios da medicina de precisão. Essa integração é particularmente relevante em cenários complexos, nos quais a definição etiológica impacta diretamente a escolha terapêutica e o prognóstico a longo prazo.

Dessa forma, o LCR deve ser compreendido como um componente central de uma abordagem multimodal na neurologia pediátrica, desempenhando papel decisivo não apenas na elucidação diagnóstica, mas também na estratificação prognóstica, no planejamento do seguimento e na orientação terapêutica, contribuindo para um manejo mais individualizado, seguro e baseado em evidências.

8. CONCLUSÃO

O líquido cefalorraquidiano (LCR) constitui um componente fundamental na avaliação das doenças desmielinizantes do sistema nervoso central na infância, desempenhando papel relevante tanto no diagnóstico diferencial quanto na estratificação prognóstica após o primeiro evento desmielinizante. A presença de marcadores de inflamação intratecal crônica, especialmente as bandas oligoclonais e o aumento do índice de IgG, está consistentemente associada a maior risco de conversão para esclerose múltipla, enquanto perfis inflamatórios mais agudos e transitórios tendem a correlacionar-se com doenças monopásicas, como ADEM e MOGAD.

Apesar de sua importância, a interpretação do LCR deve ser realizada de forma integrada, considerando o contexto clínico, os achados de neuroimagem e, quando disponíveis, os marcadores sorológicos específicos, como anticorpos anti-MOG e anti-AQP4. Essa abordagem multimodal é essencial para aumentar a acurácia diagnóstica e orientar decisões terapêuticas mais precisas.

Entretanto, persistem limitações relevantes na literatura, incluindo a escassez de estudos pediátricos robustos, a heterogeneidade metodológica e a ausência de padronização na análise dos biomarcadores do LCR. Tais lacunas reforçam a necessidade de estudos prospectivos, multicêntricos e com desenho metodológico rigoroso, que

permitam validar o papel prognóstico desses marcadores e aprimorar sua aplicabilidade clínica.

Nesse contexto, o LCR consolida-se como uma ferramenta indispensável na neurologia pediátrica, contribuindo para uma abordagem mais individualizada, baseada em risco e potencialmente modificadora do curso das doenças desmielinizantes na infância.

TAKE-HOME MESSAGES

1. O LCR é uma ferramenta central na avaliação do primeiro evento desmielinizante pediátrico, fornecendo informações críticas sobre a atividade inflamatória intratecal.
2. A presença de bandas oligoclonais e o aumento do índice de IgG são os principais biomarcadores associados à evolução para esclerose múltipla.
3. Perfis com pleocitose mais acentuada e ausência de síntese intratecal persistente sugerem maior probabilidade de doenças monopásicas, como ADEM e MOGAD.
4. Nenhum parâmetro isolado do LCR é diagnóstico ou prognóstico por si só, sendo essencial sua interpretação integrada com dados clínicos e de neuroimagem.
5. A utilização do LCR permite estratificação precoce de risco, orientando o seguimento clínico e apoiando decisões terapêuticas iniciais.
6. Ainda há lacunas importantes na literatura pediátrica, destacando a necessidade de estudos prospectivos e padronizados para validação de biomarcadores.
7. A integração entre LCR, neuroimagem e biomarcadores séricos representa um passo importante em direção à medicina de precisão na neurologia pediátrica.

REFERÊNCIAS

1. BANWELL, B. et al. Clinical features and viral serologies in children with multiple sclerosis: a multinational observational study. *The Lancet Neurology*, London, v. 6, n. 9, p. 773–781, 2007.
2. BAUMANN, M.; HUPPERTZ, H. I.; SCHMIDT, H. Cerebrospinal fluid findings in acute disseminated encephalomyelitis and multiple sclerosis in children. *Neuropediatrics*, Stuttgart, v. 36, n. 2, p. 85–89, 2005.
3. BRINKMANN, V. et al. Oligoclonal bands in multiple sclerosis: their role in pathogenesis and diagnosis. *Journal of Neuroimmunology*, Amsterdam, v. 180, n. 1-2, p. 1–8, 2006.
4. CICCARELLI, O. et al. Pathogenesis of multiple sclerosis: insights from molecular and metabolic imaging. *The Lancet Neurology*, London, v. 13, n. 8, p. 807–822, 2014.
5. DOBSON, R.; RAMAGOPALAN, S.; DAVIS, A.; GIOVANNONI, G. Cerebrospinal fluid oligoclonal bands in multiple sclerosis and clinically isolated syndromes: a meta-analysis of prevalence, prognosis and effect of latitude. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, London, v. 84, n. 8, p. 909–914, 2013.
6. FERNANDES, R. M.; RODRIGUES, M. C.; LIMA, M. A. Líquido cefalorraquidiano nas doenças desmielinizantes do sistema nervoso central. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, São Paulo, v. 73, n. 5, p. 431–438, 2015.
7. FRANCIOTTA, D.; COLLMEDER, A.; SALMAGGI, A. Oligoclonal bands in multiple sclerosis: clinical significance and future perspectives. *Neurological Sciences*, Milan, v. 29, supl. 2, p. 73–75, 2008.
8. HUPPERTZ, H. I.; BAUMANN, M. Cerebrospinal fluid in pediatric multiple sclerosis. *European Journal of Paediatric Neurology*, London, v. 15, n. 5, p. 407–411, 2011.
9. KRUpP, L. B. et al. International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group criteria for pediatric multiple sclerosis and immune-mediated central nervous system demyelinating disorders. *Neurology*, Minneapolis, v. 68, n. 16, supl. 2, p. S7–S12, 2007.
10. MACHADO, L. R. B. Líquido cefalorraquidiano: fisiologia, análise e interpretação clínica. *Revista da Associação Médica Brasileira*, São Paulo, v. 60, n. 1, p. 74–81, 2014.

11. MCCDONALD, W. I. et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Annals of Neurology*, New York, v. 50, n. 1, p. 121–127, 2001.
12. MENDONÇA, M. D.; REIS, F.; CALLEGARO, D. Esclerose múltipla: aspectos clínicos e diagnóstico. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, São Paulo, v. 69, n. 3, p. 528–537, 2011.
13. MILLER, D. H. et al. Clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis. *The Lancet Neurology*, London, v. 11, n. 2, p. 157–169, 2012.
14. OLIVEIRA, E. M. L.; SOUZA, N. A. Doenças desmielinizantes na infância: revisão clínica e diagnóstica. *Revista Paulista de Pediatria*, São Paulo, v. 36, n. 3, p. 358–366, 2018.
15. REINDL, M.; WATERS, P. Myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies in neurological disease. *Nature Reviews Neurology*, London, v. 15, n. 2, p. 89–102, 2019.
16. SILVA, A. M.; GONÇALVES, M. V.; TEIXEIRA, A. L. Biomarcadores no líquido cefalorraquidiano em doenças neurológicas. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, Rio de Janeiro, v. 55, n. 6, p. 621–630, 2019.
17. TENEMBAUM, S. et al. Acute disseminated encephalomyelitis. *Neurology*, Minneapolis, v. 68, n. 16, supl. 2, p. S23–S36, 2007.
18. WINGERCHUK, D. M. et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology*, Minneapolis, v. 85, n. 2, p. 177–189, 2015.