

PERFIL ELECTROFORÉTICO DAS PROTEÍNAS SÉRICAS E PROTEÍNA C-REATIVA NA VARIÓLA

Adhemar M. FIORILLO ⁽¹⁾ e Carlos Luiz CAMPANA ⁽²⁾

RESUMO

Durante um surto epidêmico de varíola no Município de Ribeirão Prêto, foi estudado o perfil electroforético das proteínas séricas, em papel, e o teste da proteína C-reativa em 29 pacientes. Ao todo foram realizadas 43 análises electroforéticas e 35 determinações da proteína C-reativa, em diferentes fases de evolução da doença.

O diagnóstico baseou-se nos caracteres clínicos clássicos; em 3 dos pacientes foi feito o diagnóstico de certeza pelo isolamento do agente etiológico em ôvo embrionado, no Instituto Adolfo Lutz de São Paulo. Foi verificado que o teor da fração albumina não se desvia da faixa normal; que as α_2 globulinas se elevam em frequência e intensidade nas fases de vesículas e crostas, portanto de exsudação das lesões cutâneas; que o teor das γ -globulinas se eleva em intensidade e frequência menor que o das α_2 globulinas, nas fases já de recuperação das lesões da pele (de crosta para mácula pós-descamação). A proteína C-reativa tem sua positividade em paralelismo com os achados das globulinas α_2 (frequência e intensidade maiores na fase de vesículas).

Um paciente com síndrome nefrótica respondeu da mesma maneira que os demais, embora a elevação do teor das γ -globulinas não tenha sido tão evidente como nos outros casos estudados.

INTRODUÇÃO

Já se tentou separar os processos infecciosos em dois grandes grupos: um em que se encontra no hemograma neutrofilia com desvio para a esquerda, e outro em que predomina a linfomonocitose. No primeiro grupo existe aumento do teor das mucoproteínas no sangue e, em consequência, elevação das α_2 globulinas no perfil electroforético; nêle predominam os fenômenos exsudativos. No segundo grupo não há elevação das mucoproteínas séricas e, por isso, as α_2 globulinas não estão aumentadas. Como predominam os fenômenos de estímulo e proliferação do SRE, torna-se mais evidente o aumento das globulinas γ . No primeiro gru-

po ficam situadas as doenças bacterianas agudas, em sua maioria, e no segundo grupo as viroses. No entanto, nas viroses exantemáticas podem existir, na pele, processos exsudativos às vêzes intensos. Pela intensidade desses processos, poderíamos esperar achados electroforéticos em doenças do segundo grupo avizinhandose ou superpondo-se aos do primeiro grupo. Isto é compatível com a varíola. A electroforese foi estudada em alguns casos dessa doença na Índia, por COHLY & col., em 1953, citados por KRISHNAMURTHY⁸, que encontraram apenas alterações discretas da fração β . KRISHNAMURTHY⁸, em 1956, estudando 40 casos de va-

Fac. de Medicina de Ribeirão Prêto da USP — Departamentos de Clínica Médica e Higiene e Medicina Preventiva.

(1) Assistente do Depart. de Clínica Médica (Prof. H. L. de Oliveira), Secção de Moléstias Infecciosas.

(2) Assistente do Depart. de Higiene e Medicina Preventiva (Prof. J. L. Pedreira de Freitas).

ricela, doença exantemática que muito se aproxima da varíola, achou aumento do teor das α_2 globulinas, além de encontrar aumento do teor das β e γ globulinas; esta última fração estêve elevada em todos os casos.

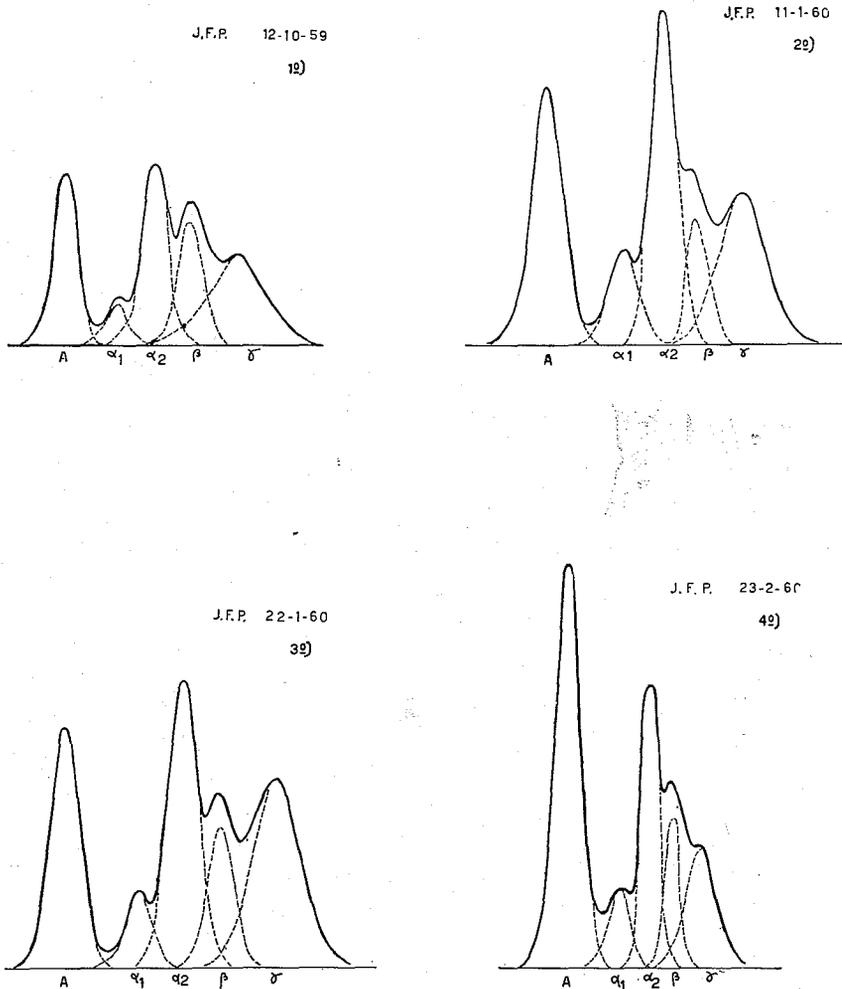
TIGANO & RUSSO⁹, em 1958, estudando o comportamento da proteína C-reativa em várias viroses, acharam: sarampo — 5 positivas em 11; herpes simplex — 2 positivas em 5; mononucleose infecciosa — 2 positivas em 2; varicela — 4 positivas em 4; parotidite epidêmica — 1 positiva em 7; hepatite infecciosa — 2 positivas em 8.

Em virtude do número exíguo de publicações sôbre a varíola, trazendo poucos es-

clarecimentos no que diz respeito à electroforese das proteínas do sôro e a proteína C-reativa, resolvemos publicar os nossos achados.

MATERIAL E METODOS

Estudamos 29 pacientes com varíola, de um surto epidêmico ocorrido no Município de Ribeirão Preto. Englobamos na denominação de varíola as formas clínicas de varíola major, com características clássicas, e a varíola minor ou alastrim, desde que estudos mais recentes confirmam a identidade do agente etiológico de ambas. Dos pacien-



Figs. 1 a 4 — Evolução do perfil electroforético do paciente J.F.P., com síndrome nefrótica: 1º) perfil das fases anteriores ao exantema; 2º) fase de pústulas (7 dias); 3º) fase de crostas; 4º) de máculas pós-descamação. Os valores para as várias frações estão lançados no quadro I.

QUADRO I

Evolução do perfil electroforético do paciente J.F.P. — Valores em g/100 ml de sôro.
PT — Proteínas totais.

Datas	PT	Alb.	α_1	α_2	β	γ	Fases do exantema
12-10-59	4,7	1,14	0,14	1,02	0,69	1,08	Anterior ao exantema
11- 1-60	4,8	1,35	0,45	1,39	0,43	1,15	Pústulas (7 dias)
22- 1-60	5,0	1,12	0,32	1,45	0,60	1,49	Crostras (18 dias)
23- 2-60	4,6	2,10	0,32	0,97	0,46	0,72	Máculas pós-descamação (49 dias)

tes estudados, 15 eram do sexo masculino e 14 do feminino. Foram observados em suas próprias residências 27 doentes; os dois outros estiveram internados no Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto. Em 17 pacientes conseguimos apenas uma amostra de sangue, em fases variáveis do exantema; em 11 outros, foram colhidas duas amostras, em épocas diferentes; em um dos hospitalizados retiramos amostras antes e durante várias fases do exantema.

O diagnóstico da doença foi baseado fundamentalmente em seus caracteres clínicos clássicos. No entanto, enviamos ao Laboratório de Vírus do Instituto A. Lutz de São Paulo o conteúdo de vesículas de 3 de nossos pacientes, a fim de ser isolado e identificado o agente etiológico. Esse material foi inoculado em membrana cório-alantóide de embrião de galinha, de 8 a 11 dias, resultando positivo para varíola, e o teste executado na pele de coelhos, para a diferenciação com o vírus vacínico foi negativo. A electroforese das proteínas do sôro foi executada em papel-filtro, de acôrdo com o método de GRASSMANN & col.⁴. A leitura fotométrica foi realizada com o aparelho Elphor-H, e o cálculo das áreas das várias frações executado pelo método de HÖXTER⁶. A determinação de proteína C-reativa foi feita com o sôro imune Schieffelin, de acôrdo com a técnica de ANDERSON & MCCARTY¹. A dosagem das proteínas totais foi feita pelo método do biureto de KINGSLEY⁷.

Os valores considerados como normais, para as várias frações, são os obtidos por um de nós (A.M.F.) citados em trabalho anterior³.

RESULTADOS

Os valores encontrados pelo fracionamento electroforético, em g/100 ml de sôro, assim como os dados relativos ao teste da proteína C-reativa, estão lançados nas Figuras 5 a 8 e no Quadro II.

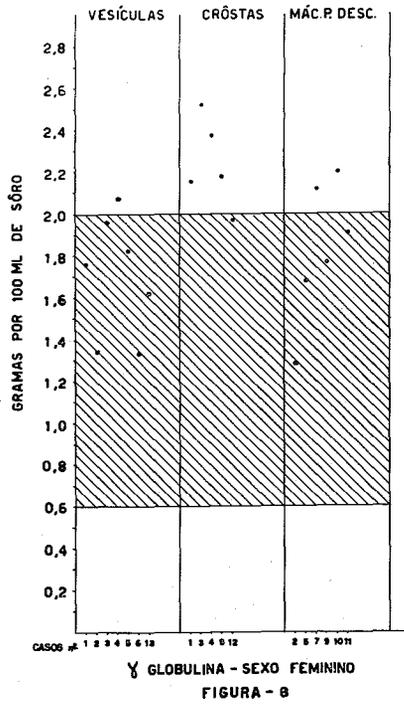
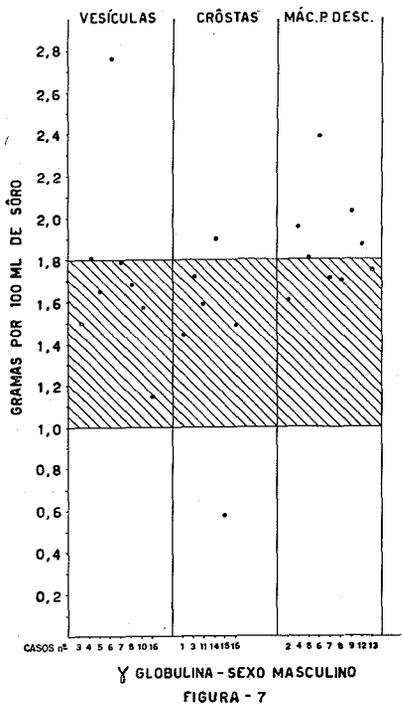
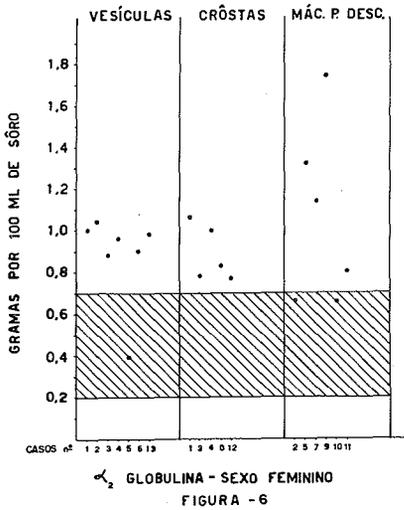
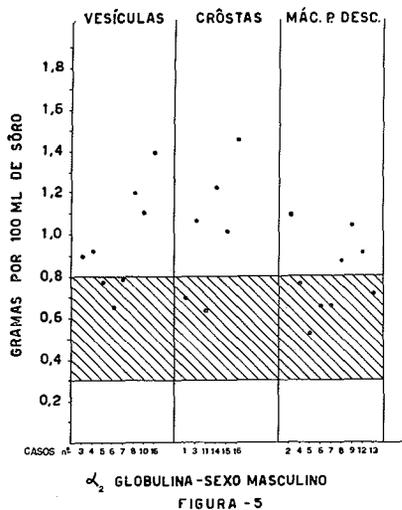
Albumina — A fração albumina estêve em teor abaixo do normal apenas no paciente portador de síndrome nefrótica (J. F.P.), cujos dados serão analisados em separado. Nos demais pacientes, os valores encontrados situaram-se dentro da faixa normal, ao contrário do que sói acontecer em processos infecciosos agudos.

Globulinas α_1 — Encontramos aumento significativo desta fração apenas em 2 casos (R.M.M.A. e M.M.); em um dêles, em fase de máculas pós-descamação, havia uma bronquite aguda concomitante, acompanhada de febre.

Globulinas α_2 — Esta fração é a que se apresentou mais desviada da faixa de normalidade. Observamos, nos valores lançados nas figs. 5 e 6, que as globulinas α_2 , no sexo masculino, estiveram aumentadas 5 vezes, em 8 determinações, na fase de vesículas; 4 vezes, em 6 determinações, na fase de crostras; 4 vezes, em 9 determinações, na fase de máculas pós-descamação. No sexo feminino, estiveram elevadas 6 vezes, em 7 determinações, na fase de vesículas; 5 vezes, em 5 determinações, na fase de crostras; 4 vezes, em 6 determinações, na fase de máculas pós-descamação. Estiveram, portanto, elevadas 28 vezes no total de 41 determinações, ou seja em 68,2%. No grupo de casos em que fizemos duas determinações, verificamos que o teor elevado tende a cair da fase de vesículas para a de máculas pós-descamação.

Em 2 destes casos positivos, na fase de máculas pós-descamação, havia bronquite aguda com febre num deles e em outro, bronquite crônica afebril.

Globulinas γ — No sexo masculino, encontramos aumento da fração γ 1 vez, em 8 determinações, na fase de vesículas; 1 vez, em 6, na fase de crostas; 4 vezes, em



Figs. 5 a 6 — Valores das globulinas α_2 , nas fases de vesículas, crostas e máculas pós-descamação, em ambos os sexos. A área sombreada corresponde aos limites de normalidade (95%).

Figs. 7 a 8 — Valores das globulinas γ , nas fases de vesículas, crostas e máculas pós-descamação, em ambos os sexos. A área sombreada corresponde aos limites da normalidade (95%).

QUADRO II

Proteína C-reativa nas diversas fases do exantema.

Fases do exantema	Número de determinações	Resultados			
		Positivo			Negativo
		+	++	+++	
Vesículas	13	5	1	5	2
Crostras	9	2	—	—	7
Máculas pós-descamação	13	3	3	1	6

9, na fase de máculas pós-descamação. No sexo feminino achamo-la elevada 1 vez em 7 na fase de vesículas; 4 vezes, em 5, na fase de crôstas; 2 vezes, em 6, na fase de máculas pós-descamação (Figs. 7 e 8). No total de 41 determinações, estêve elevada 14 vezes ou seja em 34,1%. Verificamos nos casos do grupo em que foram feitas duas determinações, que o teor das γ -globulinas tende a se elevar da fase de vesículas para a de máculas pós-descamação.

Os dados do perfil electroforético do sôro do paciente com síndrome nefrótica (J.F.P.) estão lançados no Quadro I e desenhados nas Figs. 1 a 4. Êste paciente estêve internado no H.C. de Ribeirão Prêto. Ao ter licença para visitar familiares, domiciliados na área do surto epidêmico, adquiriu a varíola. Seu perfil anterior à doença exantemática é típico do encontrado na síndrome nefrótica. No entanto, as globulinas α_2 , já em teor elevado, sofreram novo aumento nas fases de pústulas e crostas, tendendo aos valores primitivos na fase de máculas pós-descamação. A fração γ começou a elevar-se na fase de pústulas, atingindo valor máximo na fase de crostas, para cair novamente na de máculas pós-descamação.

Proteína C-reativa — Os resultados desta reação estão assinalados no Quadro II. Na fase de vesículas, em 13 determinações, estêve positiva em 11: fracamente (+) em 5; moderadamente (++) em 1; bem positiva (+++) em 5. Na fase de crostas, em 9 determinações estêve negativa em 7 e fracamente positiva em 2. Na fase de máculas pós-descamação, em 13 determinações, estê-

ve negativa em 6; fracamente positiva (+) em 3; moderadamente positiva (++) em 3; bem positiva (+++) em 1. No total de 35 determinações, estêve positiva em 20 ou seja em 57,1%. Verificamos, nos casos do segundo grupo, em que foram feitas duas determinações, que a positividade do teste tende a decrescer da fase de vesículas para a de máculas pós-descamação.

Em 3 casos positivos da proteína C-reativa, havia concomitantemente bronquite em 2 dêles e piodermite no restante.

DISCUSSÃO

A varíola, como a maioria das viroses, não determina alterações pronunciadas no perfil electroforético das proteínas séricas. No entanto, é doença exantemática em que as lesões da pele passam pelas fases de vesículas e pústulas, portanto com fenômenos exsudativos cutâneos mais ou menos intensos. As alterações do perfil, por isso, podem avizinhar-se das encontradas comumente nas doenças de etiologia bacteriana, em relação às globulinas α_2 , na fase aguda, e às globulinas γ , nas fases subaguda e crônica: a elevação das α_2 globulinas refletindo o aumento das mucoproteínas sangüíneas na fase exsudativa; o aumento das γ -globulinas espelhando a elaboração crescente dos anticorpos da fase subaguda para a crônica.

Encontramos, pois, nos casos observados nesta epidemia de varíola, um aumento significativo do teor das α_2 globulinas e um aumento menor das γ -globulinas. Nos casos que puderam ser seguidos, verificamos

uma tendência à queda do teor das α_2 globulinas da fase de vesículas para a de máculas pós-descamação e uma tendência ao aumento das γ -globulinas no mesmo sentido. A positividade da proteína C-reativa comportou-se de maneira paralela à das α_2 globulinas. O seguimento mais pormenorizado do perfil electroforético de um paciente com síndrome nefrótica (J.F.P.) sugere, embora indiretamente, que seu organismo deve ter mantido provávelmente a capacidade de elaborar anticorpos contra uma infecção por vírus, sendo de notar que não se conhece ainda a importância exata do papel da hipoglobulinemia na suscetibilidade dos nefróticos às infecções⁵.

SUMMARY

Electrophoretic profile of serum proteins and of C-protein reaction in smallpox.

During the outbreak of a smallpox epidemics in the area of Ribeirão Preto (SP), the electrophoresis of the serum proteins and the C-protein reaction were performed in material from 29 patients in different stages of the disease.

The diagnosis of the disease was based on the classical clinical picture; in 3 of the patients this diagnosis was confirmed by the culture of virus in the chorio-allantoic membrane of chick embryo.

No change was found in the albumin fraction; the α_2 globulin was increased in the stages of vesicle and crusts, when exsudative reaction of the skin lesions was present. The γ -globulin increased but less than the α_2 fraction, during the recovery of the skin lesions.

The positivity of the C-protein reaction was parallel with the increase of the α_2 globulines (higher frequency and intensity during the vesicle phase).

A patient with nephrosis behaved as the other patients, although the increase of the γ -globulin was not so clear as in the other cases.

AGRADECIMENTOS

Aqui deixamos nossos agradecimentos ao Dr. Luiz Florêncio de Salles Gomes, do Laboratório de Vírus do Instituto Adolfo Lutz de São Paulo, pelo isolamento do agente etiológico; aos Drs. Fausto Bergamini, chefe do Centro de Saúde de Ribeirão Preto e Waldomiro Jorge Ramos, médico do mesmo Centro, pela oportunidade que nos deram de estudar estes casos.

REFERÊNCIAS

1. ANDERSON, H. C. & McCARTY, M. — Determination of C-reactive protein in the blood as a measure of the activity of the disease process in acute rheumatic fever. Amer. J. Med. 8:445-448, 1950.
2. DE LUCA, R. & LOMBARDO, G. — Modificazioni proteiche da vaccinazione antivariolosa. Giorn. Mal. infett. Parass. 7:29, 1955.
3. FIORILLO, A. M. — Estudo electroforético das proteínas séricas na esquistossomiase mansoni, forma hépato-esplênica. São Paulo, 1957. Tese Fac. Med. Univ. São Paulo.
4. GRASSMANN, W.; HANNIG, K. & KNEDEL, M. — Über Verfahren zur elektroforetischen Bestimmung der Serum Proteine auf Filterpapier. Dtsch. Med. Wschr. 76:333-336, 1951.
5. GROSS, P. A. M.; GITLIN, D. & JANEWAY, C. A. — The gamma globulins and their clinical significance. New England J. Med. 260:21-27; 72-76, 1959.
6. HÖXTER, G. & MUNGIOLI, R. — Estudos electroforéticos. I. Métodos e técnica. Mem. Inst. Butantan 22:75-126, 1950.
7. KINGSLEY, G. R. — The determination of serum total protein, albumin and globulin by biuret reaction. J. biol. Chem. 131:197-200, 1939.
8. KRISHNAMURTHY, V. N. — Paper electrophoresis in chickenpox. Naturwissenschaften 43:160-161, 1956.
9. TIGANO, F. & RUSSO, G. — La proteina reattiva C in alcune malattie infettive e parassitarie. Giorn. Mal. Infett. Parass. 10: 793-794, 1958.

Recebido para publicação em 16 novembro 1960.