

Freqüência das alterações dos níveis séricos de imunoglobulinas dos pacientes atendidos no Hospital Universitário, Londrina, Paraná

Frequency of the changes in the serum immunoglobulins levels of the patients attended at the University Hospital, Londrina, Paraná

Ana Paula Kallaur¹; Gabriela Amaral Buqui²; Guilherme Cristiani Sabino²;
Rosiane Batista Mastellari²; Helena Kaminami Morimoto³;
Ingridt Hildegard Vogler⁴; Edna Maria Vissoci Reiche³

Resumo

As imunoglobulinas constituem um grupo de glicoproteínas presentes no soro e nos líquidos orgânicos e são produzidas pelos linfócitos B ativados que se diferenciam em plasmócitos. São divididas em cinco classes ou isotipos: IgG, IgA, IgM, IgD e IgE. O objetivo deste trabalho foi determinar a freqüência das alterações dos níveis séricos das imunoglobulinas nos pacientes atendidos pelo Hospital Universitário (HU), Londrina, PR, no período de agosto de 2001 a fevereiro de 2006, avaliados pelo método de nefelometria. Foram analisadas 773 amostras de soro de pacientes, 410 (53,0%) do sexo feminino e 363 (47,0%) do sexo masculino, com idade variando de um mês a 86 anos. Das 1719 dosagens de imunoglobulinas séricas realizadas, os níveis de IgA sérica foram avaliados em 568 amostras e foram observadas alterações em 88 (15,5%) das amostras. Das 495 dosagens de IgG, 107 (21,6%) estavam com os níveis séricos alterados. A dosagem de IgM sérica foi realizada em 465 amostras e 142 (30,5%) estavam com os níveis séricos alterados. Os níveis de IgE sérica foram avaliados em 191 amostras e 129 (67,5%) amostras apresentaram níveis aumentados. Os dados obtidos confirmam a ocorrência de diferentes alterações nos níveis séricos das imunoglobulinas e a importância destas dosagens laboratoriais no diagnóstico de doenças infecciosas, parasitárias, alérgicas, auto-imunes e das imunodeficiências humorais congênitas ou adquiridas.

Palavras chave: Imunoglobulinas. Mieloma múltiplo. Imunodeficiências. Imunidade humoral

Abstract

The immunoglobins constitute a group of glycoproteins detected in the serum and body fluids and are produced by the B-activated lymphocytes that are differentiated in the plasma cells. They are divided into five distinct classes or isotypes: IgG, IgA, IgM, IgD, and IgE. The aim of this study was to evaluate the frequency of changes in the serum levels of immunoglobins in patients attended at the University

¹ Acadêmica do 3º. ano do Curso de Farmácia, UEL, Bolsista de Iniciação Científica PROPPG/UEL. Hospital Universitário, Av. Robert Koch, 60, Vila Operária, CEP 86038-440 – Londrina, PR.

² Acadêmico do 3º. ano do Curso de Farmácia, UEL, Hospital Universitário, Av. Robert Koch, 60, Vila Operária, CEP 86038-440 – Londrina, PR.

³ Docente de Imunologia Clínica, Departamento de Patologia, Análises Clínicas e Toxicológicas, Centro de Ciências da Saúde, UEL, Av. Robert Koch, 60, Vila Operária, CEP 86038-440 – Londrina, PR. Endereço para correspondência: Edna Maria Vissoci Reiche. Fone/FAX: 0xx-43-3371-2619. E-mail: reiche@sercomtel.com.br

⁴ Farmacêutica-Bioquímica, Hemocentro Regional de Londrina e Setor de Imunologia Clínica, Laboratório de Análises Clínicas, Hospital Universitário, Londrina, PR.

Hospital (HU), in Londrina, Paraná, assayed during the period from August 2001 to February 2006, by the nephelometry method. The immunoglobulin levels were evaluated in 773 serum samples: 410 samples (53.0%) were from female patients and 363 (47.0%) from male patients, with ages ranging from one month to 86 years old. Among the 1719 serum evaluations, the IgA was evaluated in 568 serum samples and changes were observed in 88 (15.5%) of them. Among 495 IgG evaluations, 107 (21.6%) showed changes in the serum levels. The IgM was evaluated in 465 serum samples and 142 (30.5%) showed increased levels. The IgE was evaluated in 191 samples and 129 (67.5%) presented increased serum levels. The results obtained confirm the occurrence of different changes in the serum immunoglobulin levels and the importance of this laboratory evaluation for the diagnosis of the infectious, allergic, and autoimmune diseases, and the congenital or acquired humoral immunodeficiencies.

Key words: Immunoglobulins. Multiple myeloma. Immunodeficiency. Humoral immunity.

Introdução

As imunoglobulinas (Igs) são proteínas responsáveis pela resposta imunológica específica humoral. Quando expressas sobre a superfície dos linfócitos B em repouso, atuam como receptores capazes de reconhecer e distinguir grande variedade de antígenos (Ag). Por meio de sua ligação a Ag, as Ig de superfície podem iniciar uma cascata de eventos e resultar em ativação das células B, proliferação clonal e diferenciação em plasmócitos. As Igs que são, conseqüentemente, secretadas passam a atuar como anticorpos, percorrendo os líquidos teciduais à procura de Ag específicos que deflagraram a sua produção, ligando-se a eles. As duas principais características das Igs como proteínas de ligação ao Ag são a especificidade na ligação a diferentes Ag e a sua diversidade. Entretanto, as Igs possuem uma atividade biológica secundária de ativação do sistema complemento e de atuação como opsoninas, ou são capazes de atravessar a barreira placentária (PARSLOW, 2004).

Os anticorpos possuem uma estrutura central comum de duas cadeias leves (L) idênticas e duas cadeias pesadas (H) idênticas. Entretanto, quando comparadas entre diferentes Igs, as seqüências dessas cadeias variam amplamente. Tanto nas cadeias H como nas cadeias L, as diferenças são pronunciadas na região N-terminal e denominada região variável, abreviadas V_H ou V_L , respectivamente. Os outros domínios são coletivamente denominados de região constante, sendo abreviados para C_H ou C_L . Cada domínio V_H

está sempre localizado ao lado de um domínio V_L e esse par de domínios forma o sítio de ligação para Ag. Cada domínio C_H interage estreitamente com o domínio C_L e na maioria das vezes estão ligados por pontes dissulfeto. Em geral, a proteína tem uma configuração em forma de Y (PARSLOW, 2004).

As Igs geralmente são resistentes à ação de enzimas proteolíticas, porém a maioria é suscetível à clivagem na região da dobradiça. A enzima papaína cliva essa região, desdobrando em três fragmentos. O fragmento Fc (*Fragment crystallizable*) é responsável pela atividade biológica secundária dos anticorpos e, também, é a região que é reconhecida pelos receptores Fc encontrados em vários tipos celulares. Os braços dessa molécula de anticorpo são denominados fragmentos Fab (*Fragment antigen binding*) e constituem a região de ligação com o antígeno (ABBAS; LICHTMAN; POBER, 2002; PARSLOW, 2004).

Os seres humanos expressam cinco classes ou isotipos de Igs denominados IgG, IgA, IgM, IgD e IgE, as quais diferem em tamanho, carga elétrica, composição de aminoácidos, no conteúdo de carboidratos e na sua função específica na resposta imune (ABBAS; LICHTMAN; POBER, 2002; PARSLOW, 2004).

A IgG constitui o principal anticorpo produzido durante a resposta imunológica secundária do sangue, respondendo por 75% do total das Igs séricas nos adultos normais. É única Ig que atravessa a barreira placentária, e é responsável pela proteção do recém-nascido durante os primeiros meses de vida e as sub-

classes IgG1, IgG2 e IgG3 são capazes de ativar o sistema complemento pela via clássica. A IgG4, embora não seja capaz de ativar o sistema complemento pela via clássica, pode ser ativa na via alternativa (PARSLOW, 2004). Encontra-se aumentada em várias infecções bacterianas, parasitárias e virais, infecções crônicas, nas imunizações, doenças hepáticas crônicas, em certos estágios das doenças auto-imunes, artrite reumatóide, lupus eritematoso sistêmico e mieloma múltiplo secretor de IgG (WALLACH, 2003). Encontra-se diminuída nos estados de imunodeficiência combinada, hipogamaglobulinemia ligada ao X, imunodeficiência comum variável, doença de cadeia leve, na nefrose, em certas síndromes de má-absorção, síndrome com perda de proteínas, queimadura térmica aguda, leucemia linfocítica crônica, gravidez, mieloma não secretor de IgG (WALLACH, 2003).

A IgM representa 10% das Igs séricas normais e apresenta-se geralmente na forma de um pentâmero. Predomina no início da resposta imunológica primária contra a maioria dos Ag e tende a se tornar menos abundante posteriormente. A IgM ativa o complemento pela via clássica e, diferentemente da IgG, não atravessa a barreira placentária. Como a IgM é pentamérica, ou seja, possui 10 sítios de ligação com o antígeno, é mais eficiente em ligar-se aos Ags e ao sistema complemento. Essas características, aliadas ao aparecimento precoce durante a evolução da infecção, fazem dela um potente agente de combate às infecções agudas (PARSLOW, 2004). A IgM está relacionada à fase aguda das infecções primárias e às infecções intra-uterinas. Na cirrose biliar primária, a IgM está marcadamente elevada, e algumas vezes aparece de forma conjunta com a IgG. Encontra-se diminuída na imunodeficiência combinada, hipogamaglobulinemia ligada ao X, imunodeficiência comum variável, agamaglobulinemias, certas doenças linfoproliferativas, aplasia linfóide, mieloma secretor de IgA e IgG, disgamaglobulinemia, doença de cadeia leve, síndrome com perda de

proteínas, queimadura térmica aguda e síndrome nefrótica (WALLACH, 2003).

A IgA representa cerca de 10 a 15% das Igs séricas totais. Na superfície das células B ou no sangue, a IgA ocorre na forma de monômero e nas secreções corporais polimeriza-se para formar polímeros ligados por pontes de dissulfeto, constituídos de até cinco destas subunidades, associadas a uma molécula de cadeia J e ao componente secretor, chamada de IgA secretora (sIgA). É o anticorpo predominante nas secreções como saliva, lágrimas, secreções nasais, colostro, leite, secreções traqueobrônquicas e gastrintestinais, quando se apresenta predominantemente nas formas de dímero e trímero. Não atravessa a barreira transplacentária, mas, por sua grande concentração no colostro, contribui para a proteção do recém-nascido contra infecções, principalmente do trato gastrintestinal. Devido à sua presença nas membranas externas, a sIgA forma uma primeira linha de defesa contra agressões do ambiente externo. Aparentemente, não ativa o complemento pela via clássica, fazendo-a pela via alternativa (PARSLOW, 2004). Encontra-se diminuída em indivíduos com imunodeficiência seletiva de IgA (1:700 em indivíduos normais e 1:400 em indivíduos atópicos), na telangiectasia hereditária, nos estados de imunodeficiência, dentre elas, disgamaglobulinemia congênita ou adquirida, hipogamaglobulinemia ligada ao X, mieloma não secretor de IgA, doença de cadeia leve (mieloma de Bence Jones), leucemia linfocítica crônica, síndromes de má-absorção, queimadura térmica aguda, síndrome com perda de proteínas, síndrome nefrótica e ocasionalmente no lupus eritematoso sistêmico, cirrose hepática, doença de Still e otite média recorrente. Encontra-se elevada na síndrome de Wiskott-Aldrich, na maioria dos casos de cirrose hepática, hepatite infecciosa, na artrite reumatóide com altos títulos de fator reumatóide, lupus eritematoso sistêmico, sarcoidose, infecções crônicas, fúngicas e virais, mieloma secretor de IgA, abuso de álcool e tuberculose (WALLACH, 2003).

A IgD é monomérica e representa menos de 1% das Igs plasmáticas. Aparece em grande quantidade na membrana dos linfócitos B circulantes. Sua função biológica ainda não é bem conhecida, mas parece desempenhar um papel importante na diferenciação dos linfócitos antígenicamente estimulados, sendo um dos principais receptores para antígenos na superfície das células B (PARSLOW, 2004). Encontra-se diminuída nas deficiências hereditárias, imunodeficiências adquiridas e mieloma não secretor de IgD. Encontra-se elevada em infecções crônicas e doenças auto-imunes (REICHE et al., 1998).

A IgE é monomérica e encontrada em menor quantidade no sangue e nos líquidos teciduais e não atravessa a barreira placentária. As concentrações séricas de IgE (por volta de 100 UI/mL) equivale a apenas aproximadamente 0,001% das concentrações de IgG (por volta de 10mg/mL) e perfazem menos de 0,0001% do total de Igs. Os níveis nos pacientes atópicos tendem a estar elevados na febre do feno, rinite perene, asma e no eczema atópico (ROITT et al., 2003). Clinicamente, é de grande importância, devido à sua participação central nos distúrbios alérgicos. Os mastócitos e os basófilos são células inflamatórias envolvidas nas respostas alérgicas e possuem receptor Fc de alta afinidade específicos para os anticorpos IgE. Quando as moléculas de IgE passivamente ligadas a um mastócito ou um basófilo e entram em contato com um Ag, estas células liberam substâncias mediadoras da resposta inflamatória que produzem várias manifestações agudas das doenças alérgicas (PARSLOW, 2004). Têm um papel importante na imunidade ativa contra parasitas, especialmente os helmintos. Encontra-se elevada em doenças atópicas, como asma exógena, febre do feno e eczema atópico e é influenciada pelo tipo de alérgeno, duração da estimulação, presença de sintomas, tratamento de hipossensibilização. Também se encontra elevada nas doenças parasitárias como *larva migrans* visceral, ancilostomíase e esquistossomíase (REICHE et al., 1998).

As dosagens de Igs séricas podem ser realizadas por vários métodos laboratoriais como precipitação

em meio semi-sólido como a imunodifusão radial (IDR) simples, métodos automatizados (turbidimetria e nefelometria), imunoenzimáticos (ELISA) e radioimunoensaio (RIE). A IDR simples é um método simples e barato, porém requer muito tempo, uma vez que depende do peso molecular da Ig em análise. Os métodos automatizados possuem vantagens como maior rapidez e menor quantidade de reagentes. Os métodos de ELISA possuem elevada sensibilidade e especificidade, são rápidos, de baixo custo, apresentam simplicidade técnica, versatilidade de leitura e possibilidade de adaptação a diferentes graus de automação. E, por último, o RIE é um dos métodos mais sensíveis para análise quantitativa de diferentes analitos, pois permite medidas rápidas e precisas, porém possui limitações como a meia-vida dos reagentes marcados com radioisótopos e o risco operacional devido à radioatividade (FERREIRA; ÁVILA, 2001; REICHE et al., 1998).

O objetivo do presente estudo foi avaliar a frequência das alterações de Igs séricas apresentadas pelos pacientes atendidos no Hospital Universitário (HU) da Universidade Estadual de Londrina (UEL), Londrina, Paraná, no período de agosto de 2001 a fevereiro de 2006.

Casuística, Materiais e Métodos

O delineamento foi um estudo descritivo e retrospectivo. A população foi constituída pelos pacientes atendidos no HU, conveniados ao Sistema Único de Saúde (SUS) de Londrina e região. Foram analisados os resultados laboratoriais de 773 amostras de soro provenientes de pacientes que foram submetidos a exames imunológicos de dosagem de Igs séricas no período de agosto de 2001 a fevereiro de 2006, no setor de Imunologia Clínica (IC) do Laboratório de Análises Clínicas (LAC) do HU.

No período analisado, as dosagens de Igs séricas foram realizadas pelo método de nefelometria com a utilização de produtos disponíveis comercialmente (Dade Behring®, Marburg, GmbH, Alemanha). Para

as dosagens de IgG, IgM e IgA, foram considerados os valores de referência previamente descritos na literatura, obtidos para a população brasileira (NASPITZ et al., 1992). Para a dosagem de IgE, foram considerados os valores de referência recomendados pelo fabricante dos reagentes: recém-nascidos <1,5 UI/mL; crianças no primeiro ano de vida <15 UI/mL; crianças de 1 a 5 anos de idade <60 UI/mL; crianças de 6 a 9 anos de idade <90 UI/ml; crianças de 10 a 15 anos de idade <200 UI/ML e adultos <100 UI/mL (Dade Behring®, Marburg, GmbH, Alemanha).

Os dados obtidos foram digitados no programa Excell e medidas descritivas e analíticas como média,

mediana e porcentagem foram calculadas e distribuídas quanto ao sexo e faixa etária dos pacientes.

Os valores séricos da Igs foram categorizados em aumentado (A), diminuído (D) e normal (N), de acordo com os valores de referência descritos na literatura (NASPITZ et al., 1992).

Resultados e Discussão

No período de agosto de 2001 a fevereiro de 2006 foram realizadas 1719 dosagens de Igs séricas, provenientes de 773 amostras de soro de pacientes. Os resultados obtidos quanto ao sexo e faixa etária dos pacientes analisados estão representados na Tabela 1.

Tabela 1. Número de amostras de soro avaliadas para a dosagem de Igs no período de agosto de 2001 a fevereiro de 2006 no setor Imunologia Clínica do Laboratório de Análises Clínicas no Hospital Universitário, quanto ao sexo e faixa etária dos pacientes.

	Feminino	Masculino	Total
Faixa etária	n (%)	n (%)	n (%)
0 a 11 meses	24 (41,4)	34 (68,6)	58 (7,5)
1 a 3 anos	87 (50,6)	85 (49,4)	172(22,5)
4 a 6 anos	40 (54,8)	33 (45,2)	73 (9,4)
7 a 9 anos	21 (50,0)	21 (50,0)	42 (5,4)
10 a 13 anos	28 (58,3)	20 (41,7)	48 (6,2)
Maiores de 13 anos	210 (5530)	170 (44,7)	380 (49,1)
TOTAL	410 (53, 0)	363 (47, 0)	773 (100,0)

n: número de amostras; %: porcentagem de amostras

Das 773 amostras analisadas no período de agosto de 2001 a fevereiro de 2006, 410 (53,0%) eram de pacientes do sexo feminino e 363 (47,0%) do sexo masculino. A idade dos pacientes variou de um mês a 86 anos.

Os níveis séricos (máximo, mínimo, valor de média \pm desvio padrão e valor de mediana) das Igs IgA, IgG, IgM e IgE estão apresentados na Tabela 2.

Os valores maiores que 1000,0 mg/dL de IgA foram observados em sete pacientes, com o nível

máximo de 8165,0 mg/dL. Valores maiores que 3500,0 mg/dL de IgG foram observados em 13 pacientes, com nível máximo de 9133,0 mg/dL. Estas alterações estavam associadas ao diagnóstico de mieloma múltiplo secretor de IgA e IgG, respectivamente, conforme os dados obtidos dos prontuários dos pacientes. O valor de 8200,0 mg/dL de níveis séricos de IgM foi obtido em amostra de um paciente com 80 anos de idade, do sexo masculino, com diagnóstico de doença linfoproliferativa denominada Macroglobulinemia de Waldenström.

Tabela 2. Níveis séricos de IgA, IgG, IgM e IgE obtidos nas 773 amostras de soro dos pacientes atendidos no período de agosto de 2001 a fevereiro de 2006 no setor Imunologia Clínica do Laboratório de Análises Clínicas no Hospital Universitário.

Níveis séricos ^a	IgA (mg/ dL)	IgG (mg/ dL)	IgM (mg/ dL)	IgE (UI/ mL)
Mínimo	< 20,5	25,8	16,0	1,4
Máximo	8165,0	9133,0	8200,0	149000,0
Média ± DP ^b	199,7 ± 433,5	1329,0 ± 951,3	154,7 ± 444,0	1359,2 ± 10489,0
Mediana	142,5	1146,0	99,4	96,1

a: dosagens realizadas pelo método automatizado de nefelometria (Dade Behring®, Marburg, GmbH, Alemanha); b: desvio-padrão.

O nível sérico de IgE de 149000,0 UI/mL foi obtido em uma amostra de paciente de 17 anos de idade, sexo masculino, com linfadenopatia inguinal e alterações nas séries vermelha e branca reveladas pelo hemograma, como anemia, granulocitose com desvio à esquerda e eosinofilia, com variação de 9% a 11% em amostras seriadas. Embora o paciente apresentasse eosinofilia, o valor de IgE sérico obtido é considerado muito elevado e pode não ser verdadeiro na amostra avaliada, com a possibilidade do resultado ser um falso positivo causado por

provável turbidez, lipemia ou hemólise na amostra de soro, fatores que interferem na leitura da reação de nefelometria (REICHE et al., 1998). A literatura registra um nível máximo para IgE sérica de até 10000,0 UI/mL que pode ser observado em pacientes com doenças alérgicas, especialmente no eczema atópico (ROITT et al., 2003).

As alterações da Igs observadas no presente estudo estão apresentadas na Tabela 3.

Tabela 3. Frequência das alterações dos níveis séricos das imunoglobulinas, categorizadas em aumentado (A), diminuído (D) e normal (N), obtida nas amostras de pacientes atendidos no período de agosto de 2001 a fevereiro de 2006 no setor Imunologia Clínica do Laboratório de Análises Clínicas no Hospital Universitário.

Imunoglobulina sérica ^a	A (aumentado) n (%)	D (diminuído) n (%)	N (normal) n (%)	Total n (%)
IgA	33 (5,8)	55 (9,7)	480 (84,5)	568 (33,0)
IgG	58 (11,7)	49 (9,9)	388 (78,4)	495 (28,8)
IgM	68 (14,6)	74 (15,9)	323 (69,5)	465 (27,1)
IgE	129 (67,5)	—	62 (32,5)	191 (11,1)
Total	288 (16,7)	178 (10,3)	1253 (73,0)	1719 (100,0)

a: a: dosagens realizadas pelo método automatizado de nefelometria (Dade Behring®, Marburg, GmbH, Alemanha); n: número de dosagens

Das 568 amostras de pacientes que realizaram dosagens de IgA sérica, 88 (15,5%) amostras estavam alteradas. Destas alterações, a mais comum foi a diminuição de IgA observada em 55 (9,7%) amostras, o que sugere uma imunodeficiência seletiva de IgA,

perda protéica por gastroenteropatias ou por lesão renal, imunodeficiências, queimaduras agudas e doença de cadeias leves (WALLACH, 2003). Das 495 amostras de pacientes que realizaram dosagens de IgG sérica, 107 (21,6%) amostras estavam

alteradas, sendo 58 (11,7%) com valores elevados e 49 (9,9%) com valores diminuídos. Em relação às dosagens de IgM, realizadas em 465 amostras de soro, 142 (30,5%) amostras estavam alteradas, sendo 68 (14,6%) com valores elevados e 74 (15,9%) com valores diminuídos.

Os níveis séricos de IgE sérica estavam aumentados em 129 (67,5%) amostras das 191 dosagens analisadas. Na maioria dos casos, este aumento de IgE no soro ocorre devido a alergias e

parasitoses, ambas situações frequentemente diagnosticadas em crianças.

Os níveis séricos são descritos como média, valores mínimo e máximo e mediana das Igs séricas, distribuídos segundo a faixa etária dos pacientes, estão demonstrados na Tabela 4.

Os níveis séricos das Igs categorizados em aumentado (A), normal (N) e diminuído (D), avaliados segundo a faixa etária, são demonstrados na Tabela 5.

Tabela 4. Valores dos níveis séricos de imunoglobulinas (média, mínimo, máximo, mediana), segundo a faixa etária dos pacientes atendidos no período de agosto de 2001 a fevereiro de 2006 no setor Imunologia Clínica do Laboratório de Análises Clínicas no Hospital Universitário.

Faixa etária (n)	IgA (mg/dL) ^a	IgG (mg/dL) ^a	IgM (mg/dL) ^a	IgE (UI/ mL) ^a
	Média- Mediana Mín. – Máx. (n)	Média-Mediana Mín. – Máx. (n)	Média-Mediana Mín. – Máx. (n)	Média-Mediana Mín. – Máx. (n)
0 a 11 meses (125)	50,6 – 34,9 < 23,0 – 283,0 (47)	731,9-678,4 194,5 – 2105,0 (33)	91,7-78,0 47, 5 – 204,0 (32)	45,9-20,9 4,5 – 137,0 (13)
1 a 3 anos (333)	87,7-68,9 < 23,0 – 1330,0 (119)	1128,8-1005,0 25,8 – 2920,0 (76)	136,2-110,3 31,8 – 390,2 (72)	683,4-79,0 4,0 – 13600,0 (66)
4 a 6 anos (146)	156,1-137,0 25,4 – 608,0 (44)	1328,7-1180,5 208,7 – 3403 (38)	134,7-108,5 49,1 – 413,0 (34)	947,9-154,0 10,2 – 8480,0 (30)
7 a 9 anos (83)	163,0-138,0 64,4 – 506,0 (28)	1611,7-1277,0 799,5 – 5674,0 (21)	107,9-101,0 23,4-185,0 (19)	936,8-794,0 12,0 – 3000,0 (15)
10 a 13 anos (89)	157,1-140,0 < 23,0 – 410,0 (31)	1215,5-1131,0 581,0 – 2383,0 (20)	123,3-98,7 23,6 – 289,9 (19)	467,9-236,0 5,5 – 2200,0 (19)
Maior 13 anos (943)	282,0-200,9 <23,0 – 8165,0 (299)	1431,3-1191,0 276,0 – 9133,0 (307)	173,8-96,2 16,0 – 8200,0 (289)	3386,7-56,4 1,4 – 149000,0 (48)
Total (n) = 1719	568	495	465	191

n: número de dosagens realizadas; a: método de nefelometria ; Mín – máx: valor mínimo e valor máximo observados

Tabela 5. Distribuição das alterações dos valores das dosagens de imunoglobulinas séricas segundo a faixa etária dos pacientes atendidos no período de agosto de 2001 a fevereiro de 2006 no setor Imunologia Clínica do Laboratório de Análises Clínicas no Hospital Universitário.

Faixa Etária	n	IgA			IgG			IgM			IgE	
		A	N	D	A	N	D	A	N	D	A	N
0 a 11 meses	125	03	44	---	01	30	02	07	25	0	08	05
1 a 3 anos	333	07	98	14	13	61	02	14	58	0	56	10
4 a 6 anos	146	05	37	02	05	29	04	02	32	0	23	07
7 a 9 anos	83	01	25	02	05	16	0	0	18	1	11	04
10 a 13 anos	89	0	26	05	01	17	02	03	14	02	11	08
> de 13 anos	943	17	249	32	33	235	39	42	176	71	20	28
Total	1719	33	480	55	58	388	49	68	323	74	129	62

A: nível sérico aumentado; D: nível sérico diminuído; N: nível sérico normal

Observou-se a diminuição dos níveis de IgG na faixa etária de 0 a 11 meses em amostras de duas crianças, somente, ambas do sexo masculino. Uma criança com um mês de idade apresentou níveis de 448,8mg/dL, e outra de 11 meses de idade com níveis de IgG de 195,4mg/dL, ambos considerados diminuídos para a idade. Esses valores poderiam sugerir uma hipogamaglobulinemia transitória da infância. Segundo Roberts e Stiehm (2004) todos os lactentes desenvolvem hipogamaglobulinemia fisiológica e transitória em torno de cinco a seis meses de idade. Nessa ocasião, os níveis séricos de IgG atingem seu nível mais baixo, cerca de 350,0mg/dL, e muitos lactentes normais começam a apresentar infecções recorrentes das vias respiratórias.

Analisando a Tabela 5, verifica-se que a dosagem de IgE apresentou um maior número de alterações. Das 191 dosagens realizadas, 143 (74,9%) foram provenientes de crianças com idade menor que 13 anos, o que demonstra a importância da dosagem de IgE no diagnóstico de doenças que afetam mais frequentemente esta faixa etária como alergias e parasitoses.

As alterações mais comuns dos níveis de IgA, de acordo com os resultados obtidos, foram diminuições em pacientes de um a três anos e diminuição em pacientes maiores de 13 anos. A diminuição, em níveis

menores que 15,0mg/dL de IgA, com níveis normais ou aumentados das outras imunoglobulinas, ocorre em pessoas que apresentam imunodeficiência seletiva de IgA (ROBERTS; STIEHM, 2004). Das 773 amostras analisadas, 10 (1,3%) apresentaram somente níveis diminuídos de IgA. Destas, 8 (80,0%) eram provenientes de crianças, duas crianças com valores menores que 23,0mg/dL, valor correspondente à sensibilidade analítica mínima do método utilizado. Estes resultados permitem calcular uma frequência de imunodeficiência seletiva de IgA de aproximadamente 1:400 na amostra analisada neste estudo. Os dados obtidos neste estudo estão de acordo com a literatura que registra a deficiência seletiva de IgA como distúrbio de imunodeficiência mais comum, com uma estimativa de prevalência na população normal de 1:800 a 1:600 e em populações atópicas de 1:400 a 1:200 (ROBERTS; STIEHM, 2004). Das 33 amostras que revelaram aumento dos níveis séricos de IgA, 17 (51,5%) eram de pacientes com mais de 13 anos de idade. Destes pacientes, 4 (26,7%) tiveram o diagnóstico clínico de mieloma múltiplo secretor de IgA, 2 (13,3%) com o diagnóstico de carcinoma espinocelular e 1 (6,7%) paciente apresentava várias comorbidades como o diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2, síndrome nefrítica, impetigo bolhoso e vasculite em membros inferiores.

Os níveis séricos de IgG apresentaram-se aumentados em 33 pacientes maiores de 13 anos de idade. Destes, 12 (36,4%) tiveram o diagnóstico de mieloma múltiplo secretor de IgG e 1 (3,0%) paciente teve o diagnóstico histológico de carcinoma espinocelular indiferenciado. Os demais pacientes apresentaram alterações clínicas e laboratoriais de infecções bacterianas como a infecção do trato geniturinário e sepse. Outros pacientes apresentaram infecções parasitárias e virais, hepatite, em certos estágios das doenças auto-imunes como artrite reumatóide, lúpus eritematoso sistêmico e vasculite de membros inferiores.

Das 773 amostras analisadas, 42 (5,4%) apresentaram somente elevação dos níveis de IgM, com IgA e IgG normais. As alterações mais comuns observadas nos níveis de IgM foram o aumento em pacientes maiores de 13 anos de idade. Destes, um (2,5%) paciente apresentou diagnóstico de Macroglobulinemia de Waldenström, uma neoplasia linfoproliferativa caracterizada por excesso de IgM monoclonal solúvel no sangue circulante, aumentando a viscosidade do plasma e produzindo sintomas clínicos como sintomas neurológicos ou perda visual, devido a hemorragias retinianas (ATWATER, 2004). Os demais pacientes tiveram esta alteração associada à fase aguda de infecções bacterianas do trato geniturinário e sepse, com isolamento de microrganismos na cultura de urina e sangue, respectivamente.

Na faixa etária de 0 a 11 meses, dos 58 pacientes avaliados, foram observados 7 (12,1%) pacientes com aumento nos níveis séricos de IgM. Destes, 3 pacientes tiveram o diagnóstico de infecção congênita pelo *Herpesvirus humano tipo 5* (HHV-5) ou citomegalovírus (CMV) e 2 pacientes apresentaram reatividade para anticorpos da classe IgM específica contra o *Toxoplasma gondii*, caracterizando a toxoplasmose congênita. Nos demais pacientes, o quadro clínico e as alterações laboratoriais foram compatíveis com o diagnóstico de sepse e de infecção bacteriana aguda do trato geniturinário.

Na faixa etária de 10 a 13 anos, foram observados dois pacientes, ambos de 11 anos de idade, com

diminuição dos níveis séricos de IgM e que apresentaram características histológicas de duodenite crônica inespecífica (n=1) e de linfadenite crônica inespecífica (n=1).

A diminuição concomitante dos níveis séricos de IgG, IgM e IgA foi observada em 4 amostras de soro provenientes de pacientes adultos. Consultando o prontuário médico destes pacientes, verificou-se que a provável causa da diminuição das Igs tenha sido perda protéica provocada pela lesão renal em consequência do diabetes mellitus tipo 2 apresentado por três destes pacientes. O quarto paciente apresentava importante comprometimento renal, causado pelo mieloma múltiplo de cadeias leves (proteína de Bence Jones), o que explica a diminuição concomitante de todas as Igs avaliadas.

Segundo Kumar e Aster (2000), em 99% dos pacientes com diagnóstico de mieloma múltiplo, a eletroforese de proteínas e a dosagem de Igs revelam níveis elevados de Igs no sangue ou de cadeias leves (proteína de Bence Jones) na urina, ou ambos. A maior freqüência é de IgG monoclonal, encontrada em 55% dos pacientes, seguida da IgA monoclonal em 25% dos pacientes. Gamopatias monoclonais que expressam IgM, IgD ou IgE ocorrem, porém são raras. Os resultados obtidos no presente estudo quanto à freqüência das gamopatias monoclonais confirmam que o mieloma múltiplo constitui um distúrbio importante e comum. Dos 18 pacientes com diagnóstico de gamopatias monoclonais, 12 (66,6%) eram secretores de IgG, 4 (22,2%) eram secretores de IgA, em 1 (5,5%) ocorreu a expressão monoclonal de cadeias leves de Igs e 1 (5,5%) era secretor de IgM monoclonal (Macroglobulinemia de Waldenström).

O aumento concomitante de IgG, IgA e IgM séricas foi observado em três pacientes. O primeiro, do sexo masculino, com dois anos de idade, apresentava linfadenomegalia generalizada, leucocitose, linfocitose, hiperplasia linfóide reacional e hipergamaglobulinemia. O segundo, do sexo masculino, com um ano de idade e diagnóstico de doença hepática, fibrose portal, hipoalbuminemia,

elevação dos níveis séricos das enzimas hepáticas e de cobre, alterações que sugerem Doença de Wilson; o terceiro com 44 anos de idade, sexo feminino, com reatividade para anticorpos das classes IgM e IgG específicos contra o HHV-5 (CMV), anticorpos anti-núcleo com título 1:160, padrão de fluorescência nuclear pontilhado, teste de cardiolipina VDRL reagente 1:16, elevação dos níveis séricos das enzimas hepáticas, ausência de reatividade aos marcadores sorológicos para hepatite pelos vírus B e C. Essas alterações sugerem como hipótese diagnóstica uma hepatite por CMV.

Os dados obtidos reforçam a importância da dosagem das Igs séricas para o diagnóstico de situações de deficiências da resposta imune humoral primária (ou congênita) ou secundária (ou adquirida), para o monitoramento de terapia de reposição de IgG e nos casos de diagnóstico e monitoramento de inúmeras doenças infecciosas de origem bacteriana, parasitária e viral, como também de doenças auto-imunes e neoplásicas do sistema imunológico como o mieloma múltiplo e Macroglobulinemia de Waldenström.

Os níveis sérios das Igs dependem de uma variedade de fatores envolvidos no desenvolvimento do sistema imune, fatores genéticos, sociodemográficos (idade, sexo), fatores geográficos ou ambientais como história de alergia ou infecções recorrentes e que devem ser considerados para uma correta interpretação dos resultados obtidos.

Referências

- ABBAS, A. K.; LICHTMAN, A. H.; POBER, J. S. *Imunologia celular e molecular*. 4.ed. São Paulo: Revinter, 2002.
- ATWATER, S. K. Neoplasias do sistema imunológico. In: PARSLOW, T. G.; STITES, D. P.; TERR, A. I.; IMBODEN, J. B. *Imunologia médica*. 10.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. p.502-527.
- FERREIRA, A. W.; AVILA, S. L. M. *Diagnóstico laboratorial das principais doenças infecciosas e auto-imunes*. 2.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001.
- KUMAR, V.; ASTER, J. Leucócitos, linfonodos, baço e timo. In: COTRAM, R. S.; KUMAR, F.; COLINS, T. *Robbins: patologia estrutural e funcional*. 6.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000. p.597-601.
- NASBITZ, C. K.; SOLÉ, D.; SAMPAIO, M. C.; GONZALEZ, C. H. Níveis séricos de IgG, IgM, IgA em crianças brasileiras normais. *Jornal de Pediatria*, Rio de Janeiro, v.52, n.3, p.121-126, 1982.
- PARSLOW, T. G. Imunoglobulinas e genes das imunoglobulinas. In: PARSLOW, T. G.; STITES, D. P.; TERR, A. I.; IMBODEN, J. B. *Imunologia médica*. 10.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. p.81-98.
- REICHE, E. M. V.; MORIMOTO, H. K.; INOYE, M. M. Z.; PONTELLO, R. *Manual de exames imunológicos: procedimentos técnicos e interpretação laboratorial*. Londrina: Eduel, 1998.
- ROBERTS, R. L.; STIEHM, E. R. Distúrbios por imunodeficiência de Anticorpos (células B). In: PARSLOW, T. G.; STITES, D. P.; TERR, A. I.; IMBODEM, J. B. *Imunologia médica*. 10.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. p.259-277.
- ROITT, I.; BROSTOFF, I.; MALE, D. *Imunologia*. 6.ed. São Paulo: Manole, 2003.
- WALLACH, J. *Interpretações de exames laboratoriais*. 7.ed. Rio de Janeiro: Medsi, 2003.