

Polimorfismo Val247Leu do gene β_2 -glicoproteína 1 pode justificar a gênese de anticorpos anti β_2 GP1 e síndrome do anticorpo antifosfolípide na hanseníase multibacilar*

Val247Leu polymorphism of β_2 glycoprotein 1 gene may justify the genesis of anti β_2 GP1 antibodies and Antiphospholipid Syndrome in Multibacillary Leprosy

Maria José Franco Brochado¹
Paulo Louzada-Junior³
Ana Maria Roselino⁵

Margarida Maria Passeri do Nascimento²
José Fernando C. Figueiredo⁴

Resumo: FUNDAMENTOS - Anticorpos antifosfolípides (AAF), como anti β_2 GP1 (β_2 -glicoproteína 1), são descritos na hanseníase multibacilar (MB) sem, contudo, caracterizar a síndrome do anticorpo antifosfolípide (SAF), constituída por fenômenos tromboembólicos (FTE). A mutação Val247Leu no V domínio da β_2 GP1 – substituição da leucina por valina – expõe epítomos crípticos com consequente formação de anticorpos anti β_2 GP1. OBJETIVO: Avaliar a associação do polimorfismo Val247Leu do gene β_2 GP1 com títulos de anticorpos anti β_2 GP1 na hanseníase.

MÉTODO: O polimorfismo Val247Leu foi detectado por PCR-RFLP, e os títulos de anticorpos anti β_2 GP1, por Elisa. RESULTADOS: O genótipo Val/Val estatisticamente predominou no grupo de hansenícos, em relação ao controle. Embora maiores títulos de anticorpos anti β_2 GP1 IgM estivessem alocados no grupo MB com genótipos Val/Val e Val/Leu, não houve diferença estatística em relação ao genótipo Leu/Leu. Dos sete pacientes MB com FTE, quatro apresentaram heterozigose, e três Val/Val homozigose.

CONCLUSÃO: A prevalência do genótipo Val/Val no grupo de hansenícos pode justificar parcialmente a presença de anticorpos anti β_2 GP1 na forma MB. A heterozigose ou homozigose Val/Val nos sete pacientes com hanseníase MB e FTE corroboram a implicação de expressão fenotípica anômala da β_2 GP1 e formação de anticorpos anti β_2 GP1, com consequente FTE e SAF.

Palavras-chave: Anticorpos antifosfolípides; Beta2-glicoproteína I; Hanseníase; Polimorfismo genético

Abstract: BACKGROUND – Multibacillary (MB) leprosy may be manifested with antiphospholipid antibodies (aPL), among which anti- β_2 GP1 (β_2 -glycoprotein 1). High titers of aPL are associated with APS (Antiphospholipid Syndrome), characterized by thrombosis. The mutation Val247Leu in the domain V of β_2 GP1 exposes hidden epitopes with consequent development of anti- β_2 GP1 antibodies.

OBJECTIVE: To evaluate the Val247Leu polymorphism of β_2 GP1 gene and its correlation with anti- β_2 GP1 antibodies in leprosy patients.

METHODS: The Val247Leu polymorphism was performed by PCR-RFLP and anti- β_2 GP1 antibodies were measured by ELISA.

RESULTS: The genotypic Val/Val was more prevalent in the leprosy group, compared to controls. Regarding the 7 MB patients with APS, four presented heterozygosis and three, Val/Val homozygosis. Although higher titrations of anti- β_2 GP1 IgM antibodies were seen in MB leprosy group with Val/Leu and Val/Val genotypes, there was no statistical difference when compared to Leu/Leu genotype.

CONCLUSION: The prevalence of Val/Val homozygosis in leprosy group can partially justify the presence of anti- β_2 GP1 IgM antibodies in MB leprosy. The description of heterozygosis and Val/Val homozygosis in 7 patients with MB leprosy and thrombosis corroborates the implication of anomalous phenotype expression of β_2 GP1 and development of anti- β_2 GP1 antibodies, with consequent thrombosis and APS.

Keywords: Antibodies, antiphospholipid; beta 2-glycoprotein I; Leprosy; Polymorphism, genetic

Recebido em 18.08.2008.

Aprovado pelo Conselho Consultivo e aceito para publicação em 08.12.08.

* Trabalho realizado no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Departamento de Clínica Médica, Divisão de Dermatologia, Universidade de São Paulo (USP) – São Paulo (SP), Brasil.

Conflito de interesse: Nenhum / Conflict of interest: None

Suporte financeiro / Financial funding: CNPq (proc. n. 400.930/05-6); APH (Associação Paulista contra a Hanseníase – proc. n. 092/2005) Faepa-HC-FMRP-USP (Fundação de Auxílio ao Ensino, Pesquisa e Assistência)

¹ Biomédica, mestre em ciências médicas e doutoranda em ciências médicas (bolsista Capes), Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (USP) – São Paulo (SP), Brasil.

² Biomédica, Laboratório de Sorologia, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (USP) – São Paulo (SP), Brasil.

³ Professor doutor, Divisão de Imunologia, Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (USP) – São Paulo (SP), Brasil.

⁴ Professor doutor, Divisão de Moléstias Infecciosas, Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (USP) – São Paulo (SP), Brasil.

⁵ Professora-associada, Laboratório de Biologia Molecular, Divisão de Dermatologia, Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (USP) – São Paulo (SP), Brasil.

INTRODUÇÃO

A hanseníase, causada pelo bacilo *Mycobacterium leprae*, é endêmica nos países subdesenvolvidos e em desenvolvimento,¹ sendo o Brasil o que apresenta maior prevalência da doença.²

As formas clínicas da hanseníase são atribuídas à resposta individual imunológica do hospedeiro frente ao bacilo *M. leprae*. Essas formas clínicas, conhecidas como polares, são classificadas em: hanseníase tuberculóide no pólo Th1 de imunorresistência do indivíduo, quando apresenta pequeno número de lesões ou acometimento neural isolado e resposta celular positiva à intradermoreação de Mitsuda (IRM), e não se encontram bacilos nas lesões cutâneas ou nervos; e hanseníase virchowiana (HV), quando apresenta numerosas lesões, resposta humoral exacerbada, IRM negativa e numerosos bacilos nas lesões e nervos, constituindo o polo imune não responsivo ao bacilo. Na forma interpolar, ou hanseníase dimorfa, estão os indivíduos reatores fracos à IRM, com lesões numerosas e comprometimento neural assimétrico.³

A hanseníase, como infecção crônica, pode cursar com a presença de anticorpos antifosfolípidos (AAF), principalmente na forma multibacilar (MB).⁴ Os AAF representam família de imunoglobulinas IgG ou IgM, e, menos frequentemente, IgA, que reagem contra proteínas plasmáticas ligadas a fosfolípidios ou somente contra fosfolípidios de carga negativa.⁵ Os AAF são constituídos por anticorpos anticardiolipina (ACA), inibidor lúpico (IL) e anticorpos anti β_2 GP1 (β_2 -glicoproteína 1). Altos títulos de AAF estão associados à síndrome do anticorpo antifosfolípide (SAF), quer primária, quer secundária a doenças autoimunes, em particular, o lúpus eritematoso sistêmico (LES). A SAF caracteriza-se clinicamente por fenômenos tromboembólicos (FTE) e perdas fetais recorrentes.⁶ Na hanseníase, embora AAF estejam presentes, a SAF não é comumente descrita.⁷ Entretanto, em 1996, Bakos *et al.* indagaram se o fenômeno de Lúcio poderia representar manifestação de SAF.⁸

A β_2 GP1, também conhecida como apolipoproteína H, é glicoproteína de cadeia simples, produzida no fígado e na placenta, composta por sequência de 326 aminoácidos, com peso molecular de 50kDa.⁹ A β_2 GP1 liga-se a superfícies de cargas negativas, incluindo DNA, membranas celulares, células endoteliais, macrófagos e fosfolípidios ácidos. O V domínio da β_2 GP1 tem sido sugerido como o sítio de ligação para fosfolípidios.¹⁰ Essa glicoproteína exerce atividade anticoagulante e pró-coagulante.¹¹

A mutação no códon 247 do exon 7 do gene que expressa a β_2 GP1 ocasiona a alteração do aminoácido leucina (Leu) para valina (Val) no V domínio da β_2 GP1,¹² resultando em alteração da expressão da estrutura espacial da proteína e, ao serem expostos

epítomos crípticos, pode haver formação de anticorpos anti β_2 GP1 em pacientes com SAF.¹³ A interferência de AAF na interação fisiológica da β_2 GP1 com fatores de coagulação constitui possível mecanismo patogênico para a ocorrência de trombose na SAF.¹¹

Nos últimos anos, foram diagnosticados sete pacientes com hanseníase na forma MB com FTE, constituindo SAF.¹⁴

O objetivo deste estudo foi avaliar a distribuição do polimorfismo Val247Leu do gene β_2 GP1 e sua correlação com títulos de anticorpos anti β_2 GP1 em pacientes hansenícos.

MATERIAL E MÉTODOS

População de estudo

Após aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (HC-FMRP), Universidade de São Paulo (USP) (Processos n. 9.916/2005 3.605/2006), e consentimento obtido dos pacientes, foram selecionados 113 hansenícos: 85 classificados como forma MB [21 mulheres (idade média: 46 anos) e 64 homens (idade média: 51 anos), nas formas clínicas dimorfa (D), dimorfo-tuberculóide (DT), dimorfo-virchowiana (DV) e virchowiana (V)], incluindo-se nesse grupo sete pacientes apresentando FTE e SAF; e 28 como paucibacilares (PB) [12 mulheres (idade média: 44 anos) e 16 homens (idade média: 49 anos), nas formas clínicas tuberculóide (T) e DT].¹⁵ Consideraram-se PB aqueles pacientes que não apresentavam bacilos à baciloscopia de linfa e à biópsia de pele ou de nervo, assim como aqueles da forma DT com número de lesões ≤ 5 . O grupo-controle foi constituído por indivíduos doadores de sangue, do Banco de Sangue do Hemocentro – HC-FMRP-USP, da mesma região, pareados de acordo com idade, sexo e raça. Dos 113 pacientes e 113 controles foram coletadas amostras de sangue para extração de DNA, assim como 99 amostras de soro de pacientes hansenícos para quantificação de anticorpos anti β_2 GP1.

Polimorfismos do gene β_2 GP1

A extração de DNA genômico, do sangue periférico, foi realizada pela técnica *Salting-out*.¹⁶ O polimorfismo Val247Leu foi detectado por PCR-RFLP (*polymerase chain reaction – restriction fragment lenght polymorphism*). Foram utilizados *primers* específicos (sense: 5'GTGTAGGTGTACTCATCTACTGT3' e *antisense*: 5'CTCTCCTTGGTACACCACAGTGG3'), que amplificam um fragmento de 147pb da região do exon 7 do gene β_2 GP1. As reações de PCR foram realizadas segundo Kamboh *et al.*, 2004.¹⁷ Para a identificação do ponto mutacional, o produto amplificado de 147pb foi digerido com a enzima *RsaI* (New England

Biolabs), a 37°C, *overnight*.¹² Os produtos digeridos foram submetidos à eletroforese vertical em gel de poli-acrilamida 10% não desnaturante, por duas horas e 30 minutos, a 200V; e visualizados após coloração por nitrato de prata.¹⁸

Elisa para quantificação de anticorpos anti β_2 GP1

As dosagens séricas de anticorpos anti β_2 GP1 foram realizadas pelo teste imunoenzimático Elisa, utilizando-se kits comerciais [Quanta Lite™ β_2 GP1 IgM, e Quanta Lite™ β_2 GP1 IgG (Inova Diagnostics, USA)].¹⁹

Análise estatística

Para a distribuição da prevalência genotípica do polimorfismo Val247Leu entre os grupos utilizou-se o teste exato de Fisher ou X2. Para a comparação dos títulos de anticorpos anti β_2 GP1 segundo os genótipos, nos grupos MB e PB, utilizou-se o teste de Kruskal-Wallis, seguido pela comparação múltipla de Dunn.

RESULTADOS

O polimorfismo genético Val247Leu foi avaliado em 85 pacientes MB, 28 PB, e 113 indivíduos saudáveis. A distribuição dos genótipos resultou significativa quando se compararam os grupos de pacientes com hanseníase e controles. A prevalência de homozigose – genótipos Val/Val e Leu/Leu – foi maior no grupo de hanseníase em relação à do grupo-controle. Embora houvesse maior predomínio de heterozigose (Val/Leu) no grupo MB, não foi significativa quando comparado ao grupo PB (Tabela 1). Com relação aos sete pacientes MB com FTE, quatro apresentaram heterozigose, e três homozigose para o referido polimorfismo. Quando se relacionou o genótipo do polimorfismo Val247Leu com os títulos de anticorpos anti β_2 GP1 IgG e IgM, não houve diferença estatística nas amostras estudadas (Gráficos 1 e 2), embora pacientes MB e PB, com genótipos Leu/Val e Val/Val, apresentassem títulos mais elevados de anticorpos anti β_2 GP1 IgM quando comparados ao genótipo Leu/Leu. Destaca-se um paciente com fenômeno de Lúcio que apresentou homozigose Val/Val e alto título de anticorpos anti β_2 GP1-IgM (255,4 MPL/mL).

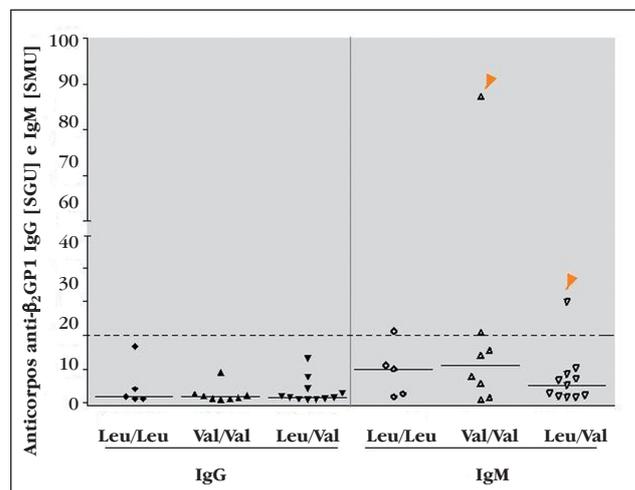


GRÁFICO 1: Distribuição dos títulos de anticorpos anti β_2 -glicoproteína 1 (β_2 -GP1), IgG e IgM, por Elisa, em amostras de soro de pacientes com hanseníase, na forma paucibacilar (PB), segundo o polimorfismo Val247Leu do gene β_2 -GP1. Linha horizontal de cada grupo: mediana. Linha horizontal pontilhada: *cut off* = 20. As setas indicam títulos altos de anticorpos IgM anti β_2 -GP1 em hanseníase PB, com genótipo Leu/Val e Val/Val. Teste de Comparação Múltipla de Dunn: $p > 0,05$

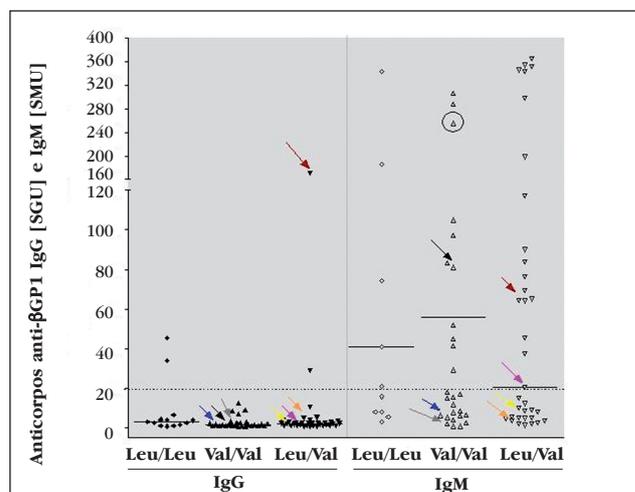


GRÁFICO 2: Distribuição dos títulos de anticorpos anti β_2 -glicoproteína 1 (β_2 -GP1), IgG e IgM, por Elisa, em amostras de soro de pacientes com hanseníase, na forma multibacilar (MB), segundo o polimorfismo Val247Leu do gene β_2 -GP1. Linha horizontal de cada grupo: mediana. Linha horizontal pontilhada: *cut-off* = 20. As setas indicam títulos de anticorpos anti β_2 -GP1 em sete pacientes com fenômenos tromboembólicos, e o círculo indica o título em amostra de paciente que desenvolveu fenômeno de Lúcio. Teste de Comparação Múltipla de Dunn: $p > 0,05$

TABELA 1: Distribuição do polimorfismo Val247Leu do gene β_2 -glicoproteína 1 nos grupos de pacientes com hanseníase, formas paucibacilar (PB) e multibacilar (MB), e em controles

Genótipo do códon 247	Grupo hanseníase	%	Grupo-controle	%	Teste χ^2 ou Fisher hanseníase vs. controle	MB	%	PB	%	Teste χ^2 ou Fisher MB vs. PB
Leu/Leu	20	18	4	4	$p < 0,01$	14	16	6	21	n.s
Val/Val	41	36	15	13	$p < 0,01$	31	36	10	36	n.s
Leu/Val	52	46	94	83	$p < 0,01$	40	48	12	43	n.s
Total	113	100	113	100		85	100	28	100	n.s

n.s.: não significante

DISCUSSÃO

A β_2 GP1 é o principal alvo antigênico para AAF presentes no plasma de pacientes com SAF.²⁰ Essa glicoproteína é membro de uma superfamília de proteínas que controla o sistema complemento ou SCR (*short consensus repeat*). É caracterizada por cinco SCR, compostos por 60 aminoácidos, também conhecidos como *sushi domains*.²¹ Os quatro primeiros domínios (~60 aminoácidos cada) apresentam duas pontes de dissulfeto e estão estruturalmente relacionados, enquanto o V domínio (~84 aminoácidos) é mais variável e possui aminoácidos carregados positivamente (282-287), quatro aminoácidos hidrofóbicos altamente conservados e três pontes de dissulfeto.²² A troca do aminoácido *Leu pela Val* (códon 247), no V domínio da β_2 GP1, pode ocasionar modificação estrutural na proteína, ocasionando a produção de anticorpos anti β_2 GP1, presentes na SAF,²³ e os indivíduos que apresentam homozigose Val247Val possuem maior risco de desenvolver SAF.^{24, 25}

Neste estudo avaliou-se o polimorfismo genético, localizado no códon 247 do exon 7 do gene da β_2 GP1 em amostra populacional brasileira composta por indivíduos hansênicos e saudáveis. Houve maior prevalência do genótipo Val/Val no grupo de hansênicos, em relação à do grupo controle. Todos os pacientes MB com FTE apresentaram heterozigose ou homozigose (Val/Val), corroborando estudos que atribuem FTE e SAF ao polimorfismo Val247Leu.^{13, 24, 25}

Alguns estudos têm relacionado a presença desse polimorfismo com AAF em pacientes com SAF, porém os resultados são controversos. Paloma *et al.* (2007) e Camilleri *et al.* (2003) reportaram que a presença de anticorpos anti β_2 GP1 não está correlacionada com o polimorfismo, enquanto Yasuda *et al.* (2005) e Prieto *et al.* (2003) reportaram correlação direta.²⁴⁻²⁷

Na Hanseníase MB, há descrição da presença de AAF, porém a ocorrência da associação com SAF é rara.¹³ Até o momento não há relato na literatura da descrição desse polimorfismo com AAF na Hanseníase. Neste estudo não se encontrou correlação entre os genótipos do polimorfismo Val247Leu com títulos de AAF, embora pacientes MB e PB, com genótipos Leu/Val e Val/Val, apresentassem títulos mais elevados de anticorpos anti β_2 GP1. Alguns dados chamaram a atenção dos autores: dois pacientes PB com títulos altos de anticorpos anti β_2 GP1 apresentavam heterozigose e homozigose (Val/Val) do polimorfismo Val247Leu. A revisão dos prontuários desses pacientes confirmou tratar-se de forma tuberculóide, com ausência de bacilos à baciloscopia e biópsia de pele. Como existem controvérsias sobre reação cruzada da proteína β_2 GP1 com o fosfolipídio da membrana do bacilo *M. leprae*,⁴ esses resultados confirmam a especificidade dos anticorpos anti β_2 GP1, pois esses pacientes apresentaram altos títulos de anticorpos anti β_2 GP1, baixos títulos de anticorpos antiPGL1 (dados não mostrados), na ausência do bacilo.

De forma inédita, a demonstração de maior prevalência da homozigose Val/Val em população hansênica pode justificar parcialmente a presença de AAF na Hanseníase MB. A presença de heterozigose ou de homozigose Val/Val nos sete pacientes com FTE e em um paciente com fenômeno de Lúcio corrobora a implicação de expressão fenotípica anômala da proteína β_2 GP1 e formação de anticorpos anti β_2 GP1 com consequente FTE e SAF.

CONCLUSÃO

Diante desses resultados, sugere-se a profilaxia do FTE com anticoagulantes para aqueles pacientes com Hanseníase MB, que apresentem altos títulos de AAF. □

AGRADECIMENTOS

À profa. dra. Norma T. Foss, extensivos ao corpo clínico da Divisão de Dermatologia, responsável pelo Ambulatório de Hanseníase do HC-FMRP-USP.

REFERÊNCIAS

1. Monot M, Honoré N, Garnier T, Araoz R, Coppée JY, Lacroix C, et al. On the origin of leprosy. *Science*. 2005;308:1040-2.
2. World Health Organization [homepage on the internet]. Prevalence of Leprosy, Geneva, Switzerland, 2007. [acesso em 01 Jul 2007] Disponível em: www.who.int/lep/situation/prevalence/en/index.html
3. Goulart IM, Goulart LR. Leprosy: diagnostic and control challenges for a worldwide disease. *Arch Dermatol Res*. 2008;300:269-90.
4. de Larrañaga GF, Forastiero RR, Martinuzzo ME, Carreras LO, Tsariktsian G, Sturno MM, et al. High prevalence of antiphospholipid antibodies in leprosy: evaluation of antigen reactivity. *Lupus*. 2000;9:594-600.
5. Galli M, Luciani D, Bertolini G, Barbui T. Anti-beta 2-glycoprotein I, antiprothrombin antibodies, and risk of thrombosis in the antiphospholipid syndrome. *Blood*. 2003;102:2717-23.
6. Shoenfeld Y. Systemic antiphospholipid syndrome. *Lupus*. 2003;12:497-8.
7. Arvieux J, Renaudineau Y, Mane I, Perraut R, Krilis Sa, Youinou P. Distinguishing features of anti-beta2 glycoprotein I antibodies between patients with leprosy and the antiphospholipid syndrome. *Thromb Haemost*. 2002;87:599-605.
8. Bakos L, Correa CC, Bergman L, Bonamigo RR, Muller LF. Antiphospholipid antibodies thrombotic syndrome misdiagnosed as Lucio's phenomenon. *Int J Lepr Other Mycobact Dis*. 1996;64:320-3.
9. Schwarzenbacher R, Zeth K, Diederichs K, Gries A, Kostner GM, Prassl R. Crystal structure of human beta2-glycoprotein I: implication for phospholipids binding and the antiphospholipid syndrome. *Embo J*. 1999; 18:6228-39.
10. Medhi H, Naqvi A, Kamboh MI. A hydrophobic sequence at position 313-316 (Leu-Ala-Phe-Trp) in the fifth domain of apolipoprotein H (beta2-glycoprotein I) is crucial for cardiolipin binding. *Eur J Biochem*. 2000; 267:1770-6.
11. Myakis S, Giannakopoulos B, Krilis SA. Beta 2 glycoprotein I-function in health and disease. *Thromb Res*. 2004;114:335-46.
12. Steinkasserer A, Dörner C, Würzner R, Sim RB. Human beta-2 glycoprotein I: molecular analysis of DNA and amino acid polymorphism. *Hum Genet*. 1993;91:401-2.
13. Atsumi T, Tsutsumi A, Amengual O, Khamashta MA, Hughes GR, Miyoshi Y, et al. Correlation between beta 2-glycoprotein I valine/leucine247 polymorphism and anti-beta 2-glycoprotein I antibodies in patients with primary antiphospholipid syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 1999;38:721-3.
14. Roselino AM, Brochado MJF, Chociay MF, Sousa A, Louzada Jr. P, Zago MA. Thrombosis in patients with leprosy in treatment for reaction type 2 with thalidomide is not related to genetic factors of coagulation. In 21st World Congress of Dermatology, 2007; Buenos Aires, Argentina, Book of Abstracts; 2007. p.762.
15. Ridley DS, Jopling WH. Classification of leprosy according to immunity. A five-group system. *Int J Lepr Other Mycobact Dis*. 1966;34:255-73.
16. Roselino AM. Biologia molecular aplicada às dermatoses tropicais. *An Bras Dermatol*. 2008;83:187-203.
17. Kamboh MI, Sanghera DK, Medhi H, Nestlerode CS, Chen Q, Khalifa O, et al. Single nucleotide polymorphisms in the coding region of the apolipoprotein H (beta2-glycoprotein I) gene and their correlation with the protein polymorphism, anti-beta 2 glycoprotein I antibodies and cardiolipin binding: description of novel haplotypes and their evolution. *Ann Hum Genet*. 2004;68:285-99.
18. Sanguinetti CJ, Dias Neto E, Simpson AJ. Rapid silver staining and recovery of PCR products separate on polyacrylamide gels. *Biotechniques*. 1994;17:914-21.
19. Iverson GM, Victoria EJ, Cockerill KA, Linnik MD. Advances in understanding what we measure when detecting anticardiolipin autoantibodies. *Clin Chim Acta*. 2004;343:37-44.
20. de Laat B, Mertens K, de Groot PG. Mechanism of disease: antiphospholipid antibodies – from clinical association to pathologic mechanism. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2008;4:192-9.
21. Rand J. Molecular pathogenesis of the Antiphospholipid syndrome. *Circ Res*. 2002;90:29-37.
22. Mehdi H, Naqvi A, Kamboh MI. A hydrophobic sequence at position 313-316 (Leu-Ala-Phe-Trp) in the fifth domain of apolipoprotein H (beta 2-glycoprotein I) is crucial for cardiolipin binding. *Eur J Biochem*. 2000;267:1770-6.
23. Loizou S, Singh S, Wypkema E, Asherson RA. Anticardiolipin, anti-beta(2)-glycoprotein I and antiprothrombin antibodies in black South African patients with infectious disease. *Ann Rheum Dis*. 2003;62:1106-11.
24. Yasuda S, Atsumi T, Matsuura E, Kaihara K, Yamamoto D, Ichikawa K, et al. Significance of valine/leucine247 polymorphism of beta2-glycoprotein I in antiphospholipid syndrome: increased reactivity of anti-beta2-glycoprotein I autoantibodies to the valine247 beta2-glycoprotein I variant. *Arthritis Rheum*. 2005;52:212-8.
25. Prieto GA, Cabral AR, Zapata-Zuñiga M, Simón AJ, Villa AR, Alarcón-Segovia D, et al. Valine/valine genotype at position 247 of the beta2 glycoprotein I gene in Mexican patients with primary antiphospholipid syndrome: association with anti-beta2 glycoprotein I antibodies. *Arthritis Rheum*. 2003;48:471-4.
26. Palomo I, Pereira J, Alarcón M, Vázquez M, Pinochet C, Poblete F, et al. Val/Leu247 and Trp/Ser316 polymorphisms in beta 2 glycoprotein I and their association with thrombosis in unselected Chilean patients. *Clin Rheumatol*. 2007;26:302-7.
27. Camilleri RS, Mackie IJ, Humphries SE, Machin SJ, Cohen H. Lack of association of β 2 glycoprotein I polymorphisms Val247Leu and Trp316Ser with antiphospholipid antibodies in patients with thrombosis and pregnancy complications. *Br J Haematol*. 2003;120:1066-72.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA / MAILING ADDRESS:

Ana Maria Roselino
 Divisão de Dermatologia – FMRP-USP
 Av. Bandeirantes 3900
 14049 900 Ribeirão Preto SP
 Tel./fax: +55.16.36336695
 E-mail: amfrosel@fmrp.usp.br

Como citar este artigo/How to cite this article: Brochado MJF, Nascimento MMP, Louzada Jr P, Figueiredo JFC, Roselino AM. Polimorfismo Val247Leu do gene β -glicoproteína 1 pode justificar a gênese de anticorpos anti-2GP1 e síndrome do anticorpo antifosfolípide na hanseníase multibacilar. *An Bras Dermatol*. 2009;84(4):355-9.