

Prevalência de deficiência de IgA em pacientes adultos com lúpus eritematoso sistêmico e estudo de sua associação com perfil clínico e de autoanticorpos

Ana Paula França Mantovani¹, Mariel Perini Monclaro¹, Thelma L Skare²

RESUMO

Introdução: A deficiência de imunoglobulina A (DIgA) é a imunodeficiência primária mais comum e pode levar a quadros frequentes de infecções. Sua associação com lúpus eritematoso sistêmico (LES) é de extrema importância, dada a alta morbidade e mortalidade que as infecções causam nestes pacientes. **Objetivos:** Demonstrar a prevalência da deficiência de IgA entre pacientes portadores de LES do sul do Brasil. Comparar o perfil clínico e de autoanticorpos entre pacientes lúpicos com e sem DIgA. **Pacientes e Métodos:** Estudo incluindo 189 pacientes com LES submetidos à dosagem sérica de IgA pelo método de nefelometria, sendo considerados deficientes aqueles com IgA inferior à 50 mg/dL. Dados demográficos, de perfil clínico [artrite, psicoses, convulsões, acidentes vasculares encefálicos (AVE), serosites, hemólise, leucopenia, plaquetopenia, nefrite] e de autoanticorpos [FAN, anti-SSA/Ro, anti-SSB/La, anti-Sm, anti-DNA, anti-RNP, LAC (anticoagulante lúpico) e aCL (anticorpos anticardiolipina)] IgG e IgM foram obtidos pela revisão de prontuários. Como controle, foram utilizados dados da literatura de um estudo feito na mesma área geográfica. Os dados foram analisados por tabelas de frequência e contingência aplicando-se os testes de Qui-quadrado, Fisher e Mann-Whitney. **Resultados:** Foram encontrados 11 (6,17%) pacientes com a DIgA ($P < 0,001$ em relação ao controle). O perfil clínico e de autoanticorpos dos pacientes com DIgA não foi diferente daquele dos pacientes sem essa deficiência. **Conclusão:** Pacientes com LES têm maior prevalência de DIgA que a população controle. A presença de DIgA em pacientes com LES não parece conferir qualquer particularidade clínica ou laboratorial aos mesmos.

Palavras-chave: deficiência de IgA, lúpus eritematoso sistêmico, imunodeficiência primária.

INTRODUÇÃO

A imunoglobulina A (IgA) é a segunda imunoglobulina mais abundante em nosso organismo, sendo identificada em duas formas: a IgA1 e a IgA2. A primeira é encontrada principalmente no soro e se apresenta na forma monomérica, não podendo ser transportada para as secreções mucosas.^{1,2} A IgA2 (dimérica) é a principal imunoglobulina das secreções exócrinas e do sistema de defesa das mucosas (IgA secretória, IgAS), sendo encontrada na saliva, lágrimas, colostro, secreções nasal e gastrointestinal, entre outras. Tem a função de proteger as mu-

cosas contra infecções por ativar a via alternativa do sistema complemento e impedir a ligação dos vírus com as células epiteliais dos tratos respiratório, gastrointestinal e urogenital. Assim, ela tem importante atividade antiviral.¹ Pode-se inferir, portanto, que a IgAS tem por finalidade limitar o processo infeccioso à porta de entrada.

A deficiência de IgA (DIgA) é a mais comum entre todas as imunodeficiências primárias.^{1,2} Ela tem uma prevalência variável de acordo com o perfil étnico da população estudada, indo de 1/500 em caucasianos¹ até 1/18.500 nos asiáticos.²

Recebido em 08/09/2009. Aprovado, após revisão, em 05/05/2010. Declaramos a inexistência de conflitos de interesse.

Serviço de Reumatologia do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba

1. Graduandas do 6º ano da Faculdade Evangélica de Medicina do PR (FEPAR)

2. Professora Titular da disciplina de Reumatologia do Curso de Medicina da FEPAR

Aprovação Comitê de Ética da Sociedade Evangélica Beneficente: nº 2624/2008

Endereço para correspondência: Thelma L Skare. Rua João Alencar Guimarães, 796. CEP: 80310-420. Curitiba, PR, Brasil. E-mail: tskare@onda.com.br

A maioria dos pacientes com DIgA não possui doença aparente, mas alguns podem desenvolver quadros de infecções de repetição, atopias, distúrbios gastrintestinais, doenças autoimunes, neoplasias, reações transfusionais e outras manifestações menos comuns.¹

A DIgA é definida como um nível sérico de IgA abaixo de 0,05 g/L em pessoas com idade superior a 4 anos.^{3,4} Pode ser congênita ou adquirida, e a adquirida tem relação com a exposição a drogas, infecções congênitas pelo vírus da rubéola, infecções por Epstein-Barr, hepatite C, vírus da imunodeficiência adquirida, esplenectomia e transplante de medula óssea de doador com deficiência de IgA.^{1,6} Doenças autoimunes são mais comuns em indivíduos com DIgA. Um estudo com 126 brasileiros com DIgA demonstrou uma prevalência de 19% de doenças autoimunes, sendo a tireoidopatia a mais comum.⁶ Outras entidades descritas em associação com essa imunodeficiência são lúpus eritematoso sistêmico (LES), artrite reumatoide, espondilite anquilosante, esclerodermia, psoríase, vitiligo, púrpura de Henoch-Schönlein, doença celíaca, *miasma gravis* e *diabetes mellitus*.^{1,6}

Como o defeito na síntese de IgA é, por si só, um elemento que predispõe a infecções, torna-se imperativo o estudo dessa forma de deficiência em pacientes com LES, em quem as infecções estão entre as principais causas de morte. Nesse contexto se insere o presente estudo, que tem por objetivos verificar se a prevalência de DIgA nos habitantes do sul do Brasil com LES é a mesma da literatura mundial e se existe alguma forma de reconhecer tais pacientes pela clínica ou pelo perfil de autoanticorpos apresentado. Este trabalho se propõe, ainda, a estudar, de maneira comparativa, o índice de dano cumulativo dos pacientes lúpicos com e sem DIgA.

PACIENTES E MÉTODOS

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Sociedade Evangélica Beneficente com o nº 2624/2008, sendo obtido o consentimento dos pacientes. Foram incluídos 189 pacientes de ambos os sexos, acima de 18 anos, com pelo menos quatro critérios classificatórios de LES do *American College of Rheumatology* (ACR).⁷ A amostra obtida foi composta por todos os pacientes que frequentaram o ambulatório de Reumatologia durante o período de junho de 2008 a junho de 2009 e que concordaram em participar do estudo. Nenhum dos pacientes incluídos estava em uso de medicação associada à deficiência adquirida de IgA, (sais de ouro, sulfassalazina, D-penicilamina ou fenitoína),¹ possuía infecção pelo vírus da imunodeficiência adquirida ou da hepatite C. Quanto à medicação no momento da avaliação da IgA, 162 estavam em uso de cloroquina;

129, de prednisona (doses de 5 a 60 mg); 28, azatioprina; 22, metotrexato; 5, mofetil micofenolato; 4, ciclofosfamida endovenosa; um, ciclosporina; um, danazol; e um, dapsona. Três pacientes transplantados renais estavam em uso de rapamicina e tacrolimus.

Todos os pacientes foram submetidos à coleta de sangue para dosagem de IgA por nefelometria, sendo considerados normais os valores de 70 a 400 mg/dL. Considerou-se como sendo deficiente de IgA o paciente que apresentou níveis inferiores a 50 mg/dL.^{2,4}

A seguir, procedeu-se a revisão dos prontuários médicos, sendo registrados: dados demográficos (sexo, idade, tempo de diagnóstico do LES), presença de manifestações articulares e extra-articulares (eritema em borboleta, lesão discoide, fotossensibilidade, úlceras orais, serosites, psicose, convulsões, acidente vascular encefálico ou AVE, anemia hemolítica, leucopenia, plaquetopenia e nefrite). Considerou-se leucopenia os valores abaixo de 4.000 leucócitos/mm³ em duas ou mais ocasiões e trombocitopenia os valores abaixo de 100.000 plaquetas/mm³ em duas ou mais ocasiões na ausência de uso de droga indutora de citopenia. A nefrite foi comprovada por biópsia renal. Em 147 pacientes foi determinado o dano cumulativo pelo índice SLICC/ACR (*Systemic Lupus International Collaborative Clinics/American College Rheumatology*),⁸ que mede o grau de prejuízo irreversível secundário à persistência de atividade do LES e que pode ir de zero a 46 pontos.

A análise de dados laboratoriais foi feita de maneira retrospectiva, pela revisão dos prontuários, e incluiu a dosagem dos autoanticorpos: fator antinuclear (FAN), anti-DNA, anti-Sm, anti-Ro/SSA, anti-La/SSB, anti-RNP, anticardiolipina (aCl) IgG e IgM e anticoagulante lúpico (LAC). Para aCl, os valores considerados como positivos foram os acima de 15 GPL (para aCl IgG) e 15 MPL (para aCl IgM).

Para controle utilizaram-se dados da literatura de estudo feito em 11.576 brasileiros saudáveis (doadores de sangue e grávidas saudáveis) e que mostrou a prevalência de DIgA de 1 em 965 pessoas.⁹

Os dados foram estudados por tabelas de frequência e contingência. Foram usados os testes do Qui-quadrado e Fisher (para variáveis nominais) e de Mann-Whitney (variáveis numéricas) para testes de associação, com auxílio do *software Graph Pad Prism 4.0*. O nível de significância adotado foi de 5%.

RESULTADOS

Dos 189 pacientes com LES estudados, sete (3,7%) eram homens e 182 (96,3%) eram mulheres. A idade variou entre 15 a 64 anos (média de 36,2 ± 11,4) e o tempo de doença, de

0,2 a 36,0 anos (média de $6,6 \pm 5,8$). A idade ao diagnóstico do LES variou entre 10 e 63,5 anos (média de $29,6 \pm 10,9$).

Dados quanto ao perfil clínico da amostra estudada encontram-se resumidos na Tabela 1.

No que se refere ao perfil de autoanticorpos apresentado por essa população, os dados estão resumidos na Tabela 2.

Encontrou-se DIgA em 11 (6,17%) pacientes da amostra estudada. Comparando-se essa prevalência com dados da literatura que mostram a deficiência de IgA em 1:965 para a população brasileira,¹⁵ foi registrado $P < 0,0001$.

O gênero e a idade de início da doença dos pacientes com LES com e sem DIgA não foram estatisticamente diferentes ($P = 1,0$ e $0,71$, respectivamente).

Analisando-se os dados clínicos de pacientes com e sem DIgA, não foi encontrada diferença, como pode ser inferido pela observação dos dados da Tabela 3.

Ainda quanto ao perfil de autoanticorpos nas populações com e sem DIgA, não se observou diferenças entre os dois grupos analisados, como demonstram os dados da Tabela 4.

O cálculo do SLICC/ACR foi feito em 147 pacientes e observaram-se valores de 0 a 5 (média de $1,02 \pm 1,15$). O valor médio da amostra sem DIgA foi de $1,04 \pm 1,18$ e da com DIgA, de $0,70 \pm 0,67$ ($P = 0,61$).

DISCUSSÃO

Embora o controle utilizado provenha de dados da literatura, o estudo da presente amostra demonstrou claramente a existência de um aumento da DIgA nos pacientes brasileiros com LES.

A associação entre LES com DIgA foi primeiramente descrita em 1962 por West *et al.*¹⁰ e, mais tarde, em 1965, por Bachmann *et al.*¹¹, em uma menina de 15 anos de idade com LES cuja irmã, também com LES, tinha níveis séricos de IgA normais. Estudos mais recentes feitos por Jesus *et al.*¹² e Cassidy *et al.*¹³ demonstraram uma frequência dessa associação de 5,2% e de 2,6% em pacientes com a forma juvenil da doença. Já Rankin e Isenberg⁴ encontraram cinco pacientes com DIgA em 96 pacientes lúpicos estudados. Riffle *et al.*¹⁴ constataram essa deficiência em três pacientes de seus 72 com LES, uma porcentagem pouco maior que 4%, o que confirma os resultados obtidos nos outros trabalhos citados. Os valores encontrados nesses estudos aproximam-se do resultado do estudo atual de 6,17%.

O LES é uma doença complexa, de curso e prognóstico variáveis, que afeta pessoas jovens, podendo repercutir de maneira importante na qualidade e no tempo de sobrevivência dessas pessoas. Comorbidades podem atuar de maneira a aumentar ainda mais a sua gravidade. A constatação de maior

Tabela 1

Achados clínicos em 189 pacientes com lúpus eritematoso sistêmico

Achado clínico	Acometidos	Porcentagem
Lúpus discoide (n = 145)	76	52,4%
Fotossensibilidade (n = 147)	103	70,06%
Úlceras de boca (n = 141)	71	50,35%
Eritema em borboleta (n = 143)	76	53,14%
Artrite (n = 188)	102	54,25%
Psicose (n = 186)	6	3,22%
AVE (n = 186)	10	5,37%
Convulsões (n = 186)	17	9,13%
Serosite (n = 177)	33	18,64%
Hemólise (n = 187)	12	6,41%
Leucopenia (n = 187)	51	27,27%
Plaquetopenia (n = 187)	41	21,92%
Nefrite (n = 189)	83	43,91%

n = amostra estudada; AVE = acidente vascular encefálico.

Tabela 2

Autoanticorpos na população de 189 pacientes com lúpus eritematoso sistêmico

Autoanticorpo	Positivos (%)
FAN (n = 189)	188 (99,47%)
Anti-DNA (n = 189)	49 (25,92%)
Anti-Ro/SSA (n = 188)	73 (38,82%)
Anti-La/SSB (n = 188)	32 (17,02%)
Anti-RNP (n = 175)	45 (25,71%)
Anti-Sm (n = 176)	40 (22,72%)
aCl IgM (n = 188)	22 (11,70%)
aCl IgG (n = 189)	28 (14,81%)
LAC (n = 175)	27 (14,42%)

n = número da amostra; FAN = fator antinuclear; LAC = anticoagulante lúpico; aCl = anticardiolipina.

incidência de DIgA nos indivíduos com LES deve ser valorizada, podendo-se levantar em conta pelo menos dois grandes argumentos para justificar a sua importância.

O primeiro é a possibilidade de existência de algum fator ligado à etiologia das duas doenças. É sobejamente documentado o fato de que doenças de autoimunidade, e não só o LES, são mais comuns nos indivíduos deficientes de IgA.¹ As justificativas possíveis para essa associação seriam as da existência de um terreno genético predisponente comum às duas doenças ou o favorecimento do aparecimento de uma doença de autoimunidade por infecções (principalmente as virais) que

Tabela 3

Comparação dos dados clínicos na população *lúpica com e sem deficiência de IgA

Variável Clínica	Com DIgA	Sem DIgA	P
Lúpus discoide (n = 23)	0/11	23/134 (17,16%)	0,21
Fotosensibilidade (n = 103)	5/11(45,45%)	98/136 (72,05%)	0,08
Úlceras de boca (n = 71)	6/9 (66,66%)	65/132 (49,24%)	0,49
Eritema em borboleta (n = 76)	3/11 (27,27%)	73/132 (55,30%)	0,06
Artrite (n = 102)	4/11 (36,36%)	98/177 (55,36%)	0,35
Psicose (n = 6)	0/11	6/175 (3,42%)	1,00
Convulsões (n = 17)	1/11 (9,09%)	16/175 (9,14%)	1,00
AVE (n = 10)	1/11 (9,09%)	9/178 (5,05%)	0,46
Serosite (n = 33)	1/11 (9,09%)	32/166 (19,27%)	0,69
Hemólise (n = 12)	0/11	12/176 (6,81%)	1,00
Leucopenia (n = 51)	4/11 (36,36%)	47/176 (26,7%)	0,49
Plaquetopenia (n = 41)	4/11 (36,36%)	37/176 (21,02%)	0,26
Nefrite (n = 83)	5/11 (45,45%)	78/178(43,82%)	1,00

DIgA = deficiência de IgA; n = amostra estudada; AVE = Acidente vascular encefálico.

Tabela 4

Comparação do perfil de autoanticorpos em 189 pacientes com lúpus eritematoso sistêmico com e sem deficiência de IgA

Autoanticorpos	Com DIgA (n = 11)	Sem DIgA (n = 178)	P
FAN (n = 189)	11 (100%)	177 (99,4%)	1,00
Anti- DNA (n = 189)	4 (36,36%)	45 (25,28%)	0,47
Anti-Ro (n = 188)	4 (36,36 %)	65 (38,98%)	1,00
Anti-La (n = 188)	1 (9,09%)	31 (17,51%)	0,69
Anti-RNP (n = 175)	1 (9,09%)	44 (27,5%)	0,29
Anti-Sm (n = 176)	0	40 (22,72%)	0,12
aCl IgM (n = 177)	0	22 (13,25%)	0,36
aCl IgG (n = 189)	1 (9,09%)	26 (12,51%)	1,00
LAC (n = 175)	1 (9,09%)	26 (15,85%)	1,00

DIgA = deficiência de IgA; n = amostra estudada; LAC = anticoagulante lúpico; aCl = anticorpos anticardiolipina.

são mais comuns nesses pacientes.¹ Muitas infecções virais têm sido implicadas no aparecimento do LES, e entre elas estão as por citomegalovírus, vírus de Epstein-Barr etc.¹⁵ Tal exposição poderia ser impedida por uma IgA em concentrações efetivas. Outra explicação dada é a de que a própria IgA sérica teria um efeito anti-inflamatório.^{5,15} A interação da IgA com o receptor Fc α R1 da membrana celular levaria a ativação do ITAM (*tyrosine based activation motif*), que causaria o recrutamento da tirosina fosfatase SHP-1. Ela, por sua vez, levaria à inibição de várias reações inflamatórias e de autoimunidade. A falta da IgA resultaria em abolição desse sinal inibitório.¹⁵

O segundo argumento diz respeito ao fato de que infecções se encontram entre as maiores causas de mortalidade nessa população,¹⁶ podendo estar aumentadas nos deficientes de IgA.

Partindo do pressuposto de que infecções podem estar associadas à maior atividade do LES¹⁵ e por consequência a um dano cumulativo maior, resultante dessa atividade, estudou-se o SLICC/ACR em populações com e sem DIgA e o mesmo não foi diferente nas duas populações.

Neste estudo não foi possível discriminar pacientes com LES, seja do ponto de vista clínico, seja do ponto de vista de perfil de autoanticorpos quanto à presença de DIgA, embora tenha sido

observada uma tendência de que os pacientes com DIgA sejam menos fotossensíveis e tenham menos erupção em borboleta. Ao contrário dos resultados obtidos por Rankin e Isenberg,⁴ o presente estudo não demonstrou relação significativa entre a DIgA e presença de anti-Sm ou anti-SSB/La. Essa discrepância pode ser justificada pelo fato de que o perfil de autoanticorpos de uma amostra é afetado pelo *background* genético da população estudada.^{17,18} A prevalência do anticorpo anti-Sm como um todo foi muito mais alta na população descrita no trabalho supracitado do que na amostra presentemente estudada. Também não foi obtida significância em relação aos outros autoanticorpos estudados.

Como este trabalho foi feito de maneira retrospectiva, não foi possível a obtenção de dados acerca da prevalência de infecções em pacientes com DIgA em relação aos demais. Assim, esse é um aspecto que permanece em aberto para uma investigação futura.

Concluindo, pode-se inferir que pacientes com LES do sul do Brasil apresentam maior prevalência de DIgA que a população não lúpica e que o perfil de autoanticorpos, assim como de achados clínicos, e o grau do dano cumulativo não diferem nos pacientes lúpicos com ou sem DIgA.

REFERÊNCIAS

REFERENCES

1. Latiff A HA, Kerr MA. The clinical significance of immunoglobulin A deficiency. *Ann Clin Biochem* 2007; 44:131-9.
2. Grumach AS, Jacob CMA, Pastorino AC. Deficiência de IgA: avaliação clínico-laboratorial de 60 pacientes do Instituto da Criança. *Rev Assoc Med Bras* 1998; 44:277-82.
3. Aghamohammadi A, Cheraghi T, Gharagozlou M, Movahedi M, Rezaei N, Yegameh M *et al.* IgA deficiency: correlation between clinical and immunological phenotypes. *J Clin Immunol* 2009; 29:130-6.
4. Rankin EC, Isenberg DA. IgA deficiency and SLE: prevalence in a clinic population and a review of the literature. *Lupus* 1997; 6:390-4.
5. Moares-Pinto MI, Farhat CK, Hanson L, Carbonare SB, Carneiro-Sampaio MMS. IgA Deficiency associated with human immunodeficiency virus infection. *Rev Inst Med Trop São Paulo* 1995; 35:209-10.
6. Jacob CMA, Pastorino AC, Fahl K, Carneiro-Sampaio M, Monteiro RC. Autoimmunity in IgA deficiency: revisiting the role of IgA as a silent housekeeper. *J Clin Immunol* 2008; S-1:S56-61.
7. Tutuncu ZN, Kalunian KC. The definition and Classification of systemic lupus erythematosus. In: Wallace D, Hahn BH (eds.). *Dubois' Lupus Erythematosus*. Philadelphia: Lippincot , Williams & Wilkins, 2007, pp. 16-20.
8. Stoll T, Seifert B, Isenberg DA. SLICC/ACR damage index is valid, and renal and pulmonary organ scores are predictors of severe outcome in patients with systemic lupus erythematosus. *Br J Rheumatol* 1996; 35:248-54.
9. Carneiro-Sampaio MMS, Carbonare SB, Rozentraub RB, de Araújo MN, Ribeiro MA, Porto MH. Frequency of selective IgA deficiency among Brazilian blood donors and healthy pregnant women. *Allergol et Immunopathol* 1989; 17:213-6.
10. West CD, Hong R, Holland NH. Immunoglobulin levels from the newborn period to adulthood and in immunoglobulin deficiency states. *J Clin Invest* 1962; 41:2054-64.
11. Bachmann R, Laurell CB, Svenonius E. Studies on the serum gamma 1A-globulin level. II. Gamma 1A-deficiency in a case of systemic lupus erythematosus. *Scand J Clin Lab Invest* 1965; 17:46-50.
12. Jesus AA, Diniz JC, Liphau BL, Jacob CMA, Carneiro Sampaio M, Silva CAA. Associação de imunodeficiências primárias com doenças auto-imunes na infância. *Rev Bras Reumatol* 2007; 47:418-23.
13. Cassidy JD, Kitson RK, Selby CL. Selective IgA deficiency in children and adults with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2007; 16:647-50.
14. Riffle G, Bielefeld P, Chalopin JM. Selective IgA deficiency and systemic lupus erythematosus. *Ann Med Intern* 1988; 139:134-7.
15. Carneiro-Sampaio M, Liphau BL, Jesus AA, Silva CAA, Oliveira JB, Kiss MH. Understanding systemic lupus erythematosus pathophysiology in the light of primary immunodeficiencies. *J Clin Immunol* 2008; 28(S-1):S34-41.
16. Chambers SA, Allen E, Rahman A, Isenberg D. Damage and mortality in a group of British patients with systemic lupus erythematosus followed up for over 10 years. *Rheumatology* 2009; 48:673-5.
17. Freire de Carvalho J, Pereira RM, Shoenfeld Y. The mosaico of autoimmunity: the role of environmental factors. *Front Biosci* 2009; 1:501-9.
18. Azizah MR, Ainol SS, Kong NC, Normaznah Y, Rahim MN. HLA antigens in Malay patients with systemic lupus erythematosus: association with clinical and autoantibody expression. *Korean J Intern Med* 2001; 16:123-31.