



# REVISTA BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA

www.reumatologia.com.br



## Artigo original

# As deficiências leve e moderada de lectina ligadora de manose estão associadas ao lúpus eritematoso sistêmico e à nefrite lúpica em pacientes brasileiros<sup>☆</sup>



Sandro Félix Perazzio<sup>a,b</sup>, Neusa Pereira da Silva<sup>a</sup>, Magda Carneiro-Sampaio<sup>c</sup> e Luis Eduardo Coelho Andrade<sup>a,b,\*</sup>

<sup>a</sup> Divisão de Reumatologia, Escola Paulista de Medicina (EPM), Universidade Federal de São Paulo (Unifesp), São Paulo, SP, Brasil

<sup>b</sup> Grupo Fleury, São Paulo, SP, Brasil

<sup>c</sup> Departamento de Pediatria, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brasil

## INFORMAÇÕES SOBRE O ARTIGO

### Histórico do artigo:

Recebido em 18 de dezembro de 2014

Aceito em 17 de setembro de 2015

On-line em 13 de janeiro de 2016

### Palavras-chave:

Deficiência de LLM

Lúpus eritematoso sistêmico

Imunodeficiência

Nefrite lúpica

## R E S U M O

**Objetivo:** Vários estudos já investigaram a potencial associação entre a deficiência de lectina de ligação a manose (LLM) e o lúpus eritematoso sistêmico (LES), mas os resultados obtidos são controversos. Uma explicação para esses resultados conflitantes poderia estar nas diferenças étnicas dos indivíduos estudados. Este estudo investigou a associação entre a deficiência de LLM e o LES em uma grande coorte de pacientes brasileiros com LES e controles.

**Métodos:** Determinaram-se os níveis séricos de LLM e complemento em 286 pacientes adultos brasileiros com LES e 301 adultos brasileiros saudáveis que atuaram como controles. A deficiência de LLM foi classificada como leve ( $< 1000 \text{ e } \geq 500 \mu\text{g/L}$ ), moderada ( $< 500 \text{ e } \geq 100 \mu\text{g/L}$ ) ou grave ( $< 100 \mu\text{g/L}$ ).

**Resultados:** Os pacientes com LES apresentaram maior frequência de deficiências leve e moderada de LLM em relação aos controles. Os pacientes com LES com deficiência de LLM apresentaram maior frequência de nefrite lúpica em comparação com aqueles sem deficiência de LLM. A deficiência de LLM não esteve associada a qualquer outra manifestação clínica, uso de terapia imunossupressora, atividade da doença, gravidade da doença ou níveis séricos de complemento.

**Conclusão:** Este estudo mostra que há uma associação entre a deficiência de LLM e o LES na população brasileira. Encontrou-se também uma associação entre a deficiência de LLM e a nefrite lúpica. Esses resultados apoiam a hipótese de que a deficiência de LLM contribui para o desenvolvimento do LES e da nefrite lúpica.

© 2015 Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

<sup>☆</sup> Manuscrito vencedor do Prêmio Jovem Cientista do Ano da Sociedade Brasileira de Reumatologia – Área Clínica para Sandro F. Perazzio no XXXI Congresso Brasileiro de Reumatologia, Belo Horizonte, MG, Brasil, 2014.

\* Autor para correspondência.

E-mail: [luis.andrade@unifesp.br](mailto:luis.andrade@unifesp.br) (L.E.C. Andrade).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rbr.2015.09.003>

0482-5004/© 2015 Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

## Mild and moderate Mannose Binding Lectin deficiency are associated with systemic lupus erythematosus and lupus nephritis in Brazilian patients

### A B S T R A C T

#### Keywords:

MBL deficiency  
Systemic lupus erythematosus  
Immunodeficiency  
Lupus nephritis

**Objective:** The potential association of Mannose Binding Lectin (MBL) deficiency and systemic lupus erythematosus (SLE) has been investigated in several studies, but results have been mixed. One explanation for the conflicting results could be differences in ethnic background of study subjects. In this study we investigated the association of MBL deficiency and SLE in a large cohort of Brazilian SLE patients and controls.

**Methods:** Serum MBL and Complement levels were determined for 286 Brazilian adult SLE patients and 301 healthy Brazilian adults as controls. MBL deficiency was classified as mild (<1000 and  $\geq 500 \mu\text{g/L}$ ), moderate (<500 and  $\geq 100 \mu\text{g/L}$ ) or severe (<100  $\mu\text{g/L}$ ).

**Results:** SLE patients presented higher frequency of mild and moderate MBL deficiency compared to controls. SLE patients with MBL deficiency presented higher frequency of lupus nephritis compared to those without MBL deficiency. MBL deficiency was not associated with any other clinical manifestation, use of immunosuppressant therapy, disease activity, disease severity serum or Complement levels.

**Conclusion:** This study shows that an association between MBL deficiency and SLE does exist in the Brazilian population. We also found an association between MBL deficiency and lupus nephritis. These findings support the hypothesis that MBL deficiency contributes to the development of SLE and lupus nephritis.

© 2015 Elsevier Editora Ltda. All rights reserved.

## Introdução

A lectina de ligação a manose (LLM), um importante componente do sistema imunitário inato, tem a capacidade de se ligar a polissacarídeos da superfície de microrganismos, subsequentemente, ativar o sistema do complemento por meio da família de proteases MASP (serina proteases associadas a LLM). A LLM é funcionalmente semelhante e estruturalmente homóloga ao C1q, o primeiro componente da via clássica do complemento.<sup>1</sup>

O gene LLM compreende quatro éxons e sua localização cromossômica é 10q11.2-q21. Relatou-se que cinco polimorfismos de nucleotídeo único (PNU) estão associados à redução nos níveis séricos proteicos de LLM. Os PNU mais comuns estão localizados no éxon 1, nos códons 52 (+223), 54 (+230) e 57 (239), respectivamente designados alelos D, B e C (o tipo "selvagem" do alelo é designado A).<sup>2</sup> Além disso, relata-se que polimorfismos da região promotora da LLM também influenciam os níveis séricos de proteína.<sup>3</sup> A frequência dos alelos anormais varia significativamente de acordo com a origem étnica.<sup>4</sup>

Relata-se a presença de polimorfismo da LLM em associação com diversas doenças autoimunes, incluindo a diabetes tipo I<sup>5</sup> e a artrite reumatoide.<sup>6</sup> Diversos estudos sugerem uma associação entre a deficiência ou polimorfismo genético da LLM e o lúpus eritematoso sistêmico (LES).<sup>7</sup> Postulou-se que a deficiência de LLM pode resultar na depuração ineficiente de células apoptóticas e predisposição a infecções. Isso, por sua vez, pode levar à expressão excessiva de autoantígenos que poderiam contribuir para a produção de autoanticorpos e desenvolvimento de LES.<sup>7</sup> Uma metanálise de oito estudos publicados em 2001 mostrou que a presença

de alelos anormais confere um aumento de 1,6 vezes no risco de desenvolver LES.<sup>8</sup> Quatro anos mais tarde, Lee et al.<sup>9</sup> demonstraram que um PNU no códon 54 da LLM (designado alelo B) e polimorfismos na região promotora da LLM são fatores de risco para o desenvolvimento de LES. No entanto, vários outros estudos não conseguiram demonstrar uma associação entre o LES e a deficiência de LLM. Essa discrepância pode estar relacionada com a heterogeneidade das etnias dos indivíduos estudados nessas pesquisas.<sup>10,11</sup> É possível que sejam necessários outros fatores genéticos, talvez relacionados com a origem étnica, para o desenvolvimento do LES em indivíduos com deficiência ou polimorfismo genético da LLM.<sup>2</sup> Portanto, é importante investigar a influência da deficiência de LLM no desenvolvimento de LES em grupos étnicos distintos.

Fez-se o estudo de uma grande coorte de pacientes brasileiros com LES e controles saudáveis destinado a determinar se o baixo nível sérico de LLM é um fator de risco para o LES nessa população.

## Material e métodos

### População de estudo

Selecionaram-se 286 pacientes sequenciais que atendiam aos critérios atualizados de 1997 do American College of Rheumatology (ACR) para LES,<sup>12</sup> provenientes do Ambulatório de Doenças Reumáticas Autoimunes da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp) durante 18 meses. Recrutaram-se então 301 doadores de sangue saudáveis depois de esses mostrarem ausência de evidências de doença autoimune, de acordo com uma entrevista clínica estruturada. Os pacientes e controles tinham no mínimo 18 anos; todos assinaram

um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido previamente aprovado pelo Comitê de Ética da Unifesp (CEP n. 0330/09). Os critérios de exclusão foram: (a) qualquer tipo de infecção 30 dias antes da coleta de dados; (b) uso de medicação imunobiológica (influximabe, adalimumabe, etanercepte, rituximabe ou abatacepte) nos últimos seis meses; (c) coexistência de doenças malignas; e (d) infecção por HIV. Os pacientes foram submetidos a uma avaliação clínica detalhada, com ênfase nas manifestações clínicas do LES, infecções recorrentes, medicamentos em uso atual e prévio, idade de início do LES, evidências de outras doenças autoimunes, antecedentes familiares e determinação do Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI)<sup>13</sup> e do Systemic Lupus International Collaborating Clinics–Damage Index (SLICC-DI).<sup>14</sup> Os pacientes com doença autoimune inativa e testes de LLM alterados tiveram uma segunda amostra de sangue coletada após 60 dias para repetição do teste. Os pacientes com qualquer evidência de doença autoimune ativa (SLEDAI  $\geq$  1) e deficiência de LLM foram seguidos até o fim do surto e só então foram submetidos a uma segunda coleta de sangue e a um novo teste. Os pacientes foram classificados como tendo deficiência exclusivamente após a confirmação dos resultados iniciais. Em todos os casos em que foram submetidos a um novo teste, os dados laboratoriais analisados foram restritos à segunda coleta de sangue. Em relação ao quadro clínico e à atividade da doença, os dados clínicos usados foram restritos ao último período de atividade. Os subtipos de nefrite lúpica foram definidos de acordo com biópsias prévias, quando disponíveis. Os pacientes com resultados anormais que continuaram a apresentar doença ativa durante todo o período do estudo foram excluídos.

#### **Avaliação dos níveis séricos de complemento e ligação a manose**

A análise dos componentes do complemento incluiu a determinação do complemento hemolítico total (CH50), C2, C3 e C4. CH50 e C2 foram determinados por ensaios imuno-hemolíticos, conforme descrito anteriormente.<sup>15</sup> C3 foi determinado por imunoturbidimetria (Olympus®, San Mateo, EUA) e C4 por imunonefelometria (Beckman Coulter®, Brea, EUA). A LLM sérica foi determinada por ELISA (Bioporto Diagnostics®, Gentofte, Dinamarca) e a deficiência de LLM foi definida como níveis séricos abaixo de 1.000  $\mu\text{g/L}$  e graduada de acordo com a gravidade em leve ( $< 1000$  e  $\geq 500$   $\mu\text{g/L}$ ), moderada ( $< 500$  e  $\geq 100$   $\mu\text{g/L}$ ) e grave ( $< 100$   $\mu\text{g/L}$ ), conforme validado por estudos anteriores.<sup>16-20</sup>

#### **Análise estatística**

As variáveis contínuas com distribuição normal foram analisadas pelo teste t de Student e aquelas com distribuição não paramétrica foram analisadas pelo teste de Mann-Whitney. Parâmetros qualitativos foram analisados pelo teste de qui-quadrado e teste exato de Fisher, quando apropriado. Foram feitas análises multiparamétricas com o teste ANOVA one-way e testes pós-ANOVA (Bonferroni), quando apropriado. A análise de correlação foi feita pelo método de correlação de Pearson. O nível de inferência estatística foi estabelecido em 0,05.

## **Resultados**

### **Características da população de estudo**

Entre os 286 pacientes com LES havia 271 mulheres e 15 homens, entre 18 e 75 anos ( $39,29 \pm 12,23$ ). Entre os 301 controles normais, havia 286 mulheres e 15 homens, entre 18 e 61 anos ( $35,1 \pm 11,1$ ). Os pacientes e controles não diferiram em relação à distribuição por idade e gênero e todos eram descendentes de uma mistura de etnias, apresentando, portanto, uma origem mista. Os pacientes apresentaram pontuações no SLEDAI que variavam de 0 a 14 ( $1,62 \pm 2,81$ , mediana: 0) e escores no SLICC-DI que variavam de 0 a 5 ( $0,95 \pm 1,12$ , mediana: 1). A duração da doença variou de 1 a 53 anos ( $10,58 \pm 7,91$ ). A [tabela 1](#) apresenta a distribuição dos pacientes com LES de acordo com a presença de manifestações clínicas distintas e os medicamentos usados.

### **As deficiências leve e moderada da ligação a manose são mais frequentes em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico**

Os pacientes com LES (n = 175; 61,18%) apresentaram maior frequência de deficiência de LLM em comparação com os controles (n = 146; 48,50%;  $p < 0,01$ ), especialmente em decorrência das deficiências de LLM leve e moderada ([fig. 1A](#)). No entanto, a distribuição global dos níveis séricos de LLM foi semelhante entre pacientes com LES e controles saudáveis ([fig. 1B](#)). Não houve correlação entre os níveis séricos de LLM e os de componentes do complemento, independentemente da gravidade da deficiência de LLM ([tabela 2](#)).

### **Características clínicas dos pacientes com lúpus eritematoso sistêmico com deficiência de ligação a manose**

Como os dados laboratoriais se referem a pacientes sem atividade da doença relevante (quiescência clínica), todos os dados clínicos se referem a manifestações prévias. Os pacientes com deficiência da LLM apresentaram maior frequência de nefrite lúpica prévia (classes II, III, IV ou V) em comparação com aqueles sem deficiência da LLM, independentemente da gravidade dessa deficiência ([tabela 3](#)). Nenhuma outra manifestação clínica, incluindo infecções recorrentes, apresentou frequência diferente em pacientes com LES com e sem deficiência na LLM ([tabela 3](#)). Também não houve diferença entre esses dois subgrupos quanto à presença de outras doenças reumáticas autoimunes, doenças autoimunes não reumáticas ou outras doenças não autoimunes (diversas), gravidade da doença, dano cumulativo, idade atual, duração da doença, idade de início do LES ([tabela 3](#)) e uso prévio ou atual de imunossuppressores ([tabela 4](#)). Por fim, não foi observada correlação entre os níveis séricos de LLM e a gravidade da doença ou dano cumulativo ([tabela 5](#)).

## **Discussão**

No presente estudo, determinaram-se a frequência e as possíveis implicações clínicas da deficiência de LLM em uma

**Tabela 1 – Distribuição dos indivíduos com lúpus eritematoso sistêmico de acordo com variáveis demográficas, presença de comorbidades, características clínicas e medicamentos utilizados**

	n (%)		n (%)
Gênero (F:M) <sup>a</sup>	271: 15	Imunossupressor atual <sup>d</sup>	196 (68,5)
Idade (anos) <sup>b</sup>	39,29 ± 12,23	• Antimaláricos <sup>e</sup>	198 (69,2)
Duração da doença (anos)	10,58 ± 7,91	• Corticosteroides	153 (53,4)
SLICC (mediana/25%-75%)	1/0 - 2	≥ 20 mg (prednisona)	67 (23,4)
SLEDAI (mediana/25%-75%)	0/0 - 2	< 20 mg (prednisona)	86 (30,1)
Doenças reumáticas autoimunes	20 (6,9)	• Azatioprina	65 (22,7)
• SAF	14 (4,9)	• Metotrexato	48 (16,8)
• Síndrome de Sjögren	6 (2,1)	• Ciclofosfamida	23 (8)
Outras doenças autoimunes não reumáticas	14 (4,8)	• Micofenolato	25 (8,7)
• Tireoidite de Hashimoto	14 (4,8)	• Leflunomida	14 (4,9)
Diversos <sup>c</sup>	134 (43,8)	• Ciclosporina	7 (2,4)
		• Tacrolimus	4 (1,4)
		• Dapsona	3 (1,0)
		• Talidomida	2 (0,7)
		Imunossupressor prévio	186 (65)

SAF, Síndrome antifosfolípide; SLEDAI, Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index; SLICC-DI, Systemic Lupus International Collaborating Clinics – Damage Index.

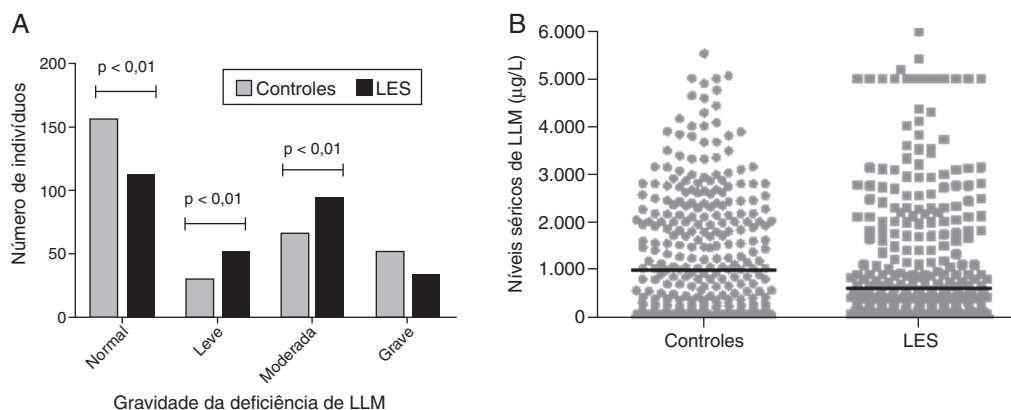
<sup>a</sup> Controles saudáveis: 286:15 ( $p = 0,856$ ).

<sup>b</sup> Controles saudáveis: 35,1 ± 11,10 ( $p = 0,070$ ).

<sup>c</sup> Diversos: doenças não autoimunes, como hipertensão arterial, dislipidemia, osteoartrite etc. Controles saudáveis: 43 (14,2%;  $p < 0,001$ ).

<sup>d</sup> A soma de indivíduos usando cada fármaco resulta em um número maior do que o número total de pacientes, pois alguns indivíduos usavam dois ou mais fármacos.

<sup>e</sup> Os antimaláricos não foram considerados imunossupressores.



**Figura 1 – O lúpus eritematoso sistêmico (LES) está associado às deficiências leve e moderada da LLM. A, distribuição de pacientes com LES e controles de acordo com a gravidade da deficiência de LLM; B, níveis séricos de LLM em pacientes com LES e controles. Definição de deficiência de LLM (presente em 146 controles e 175 pacientes com LES), LLM sérico < 1.000 µg/L; Leve, nível sérico de LLM < 1.000 e ≥ 500 µg/L; Moderada, nível sérico de LLM < 500 e ≥ 100 µg/L; Grave, nível sérico de LLM < 100 µg/L.**

**Tabela 2 – Ausência de correlação entre os níveis séricos de LLM e os níveis de complemento em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico**

Deficiência de LLM	CH50		C2		C3		C4	
	Pearson	p	Pearson	p	Pearson	p	Pearson	P
Total	0,041	0,491	0,118	0,067	0,019	0,751	-0,125	0,233
Leve	0,064	0,657	-0,026	0,857	0,154	0,285	0,215	0,363
Moderada	0,113	0,284	0,204	0,051	0,024	0,819	0,022	0,907
Grave	-0,044	0,807	-0,037	0,839	-0,289	0,102	-0,011	0,979

Deficiência de LLM, níveis séricos inferiores a 1.000 µg/L; Leve, nível sérico de LLM < 1.000 e ≥ 500 µg/L; Moderada, nível sérico de LLM < 500 e ≥ 100 µg/L; Grave, nível sérico de LLM < 100 µg/L.

**Tabela 3 – Distribuição dos pacientes com lúpus eritematoso sistêmico de acordo com a gravidade da deficiência de LLM e as manifestações clínicas prévias e características demográficas da doença**

Características clínicas		Sem deficiência de LLM n = 111	Deficiência de LLM			
			Total n = 175	Leve n = 50	Moderada n = 92	Grave n = 33
Gênero	M:F	3:108	12:163	2:48	7:85	3:30
Envolvimento cutâneo	% <sup>a</sup>	94,6	89,7	92,0	88,0	90,9
Úlceras orais	%	18,9	22,9	32,0	21,7	12,11
Artrite	%	83,8	88,6	88,0	88,0	90,9
Nefrite	%	47,7	60,6 <sup>b</sup>	74,0 <sup>c</sup>	61,1 <sup>b</sup>	66,7 <sup>b</sup>
II	%	1,3	1,8	2,1	1,5	1,6
III	%	8,6	8,5	8,1	9,6	7,9
IV	%	13,2	12,2	13,6	13,2	13,9
V	%	5,7	6,2	6,1	4,8	5
Sem biópsia disponível	%	18,9	19,4	18,5	18,9	19,8
Doença hematológica	%	68,5	65,1	60,0	66,3	69,7
Serosite	%	21,6	32,0	24,0	33,7	39,4
Envolvimento neuropsiquiátrico	%	18,9	22,9	28,0	20,7	21,2
Infecção recorrente	%	9	8,6	2,0	10,9	12,11
Outras DRAS	%	8,1	6,9	4	7,6	9,1
DANR	%	1,8	6,9	12,0	3,3	9,1
Diversos	%	48,6	45,7	56,0	40,2	45,5
Idade	média ± DP	38,7 ± 11,8	39,2 ± 12,9	38,7 ± 12,1	37,9 ± 13,0	43,3 ± 13,0
Duração da doença		9,7 ± 7,1	10,8 ± 8,0	10,3 ± 7,4	11,0 ± 8,5	11,0 ± 7,6
Idade no início do LES		28,9 ± 10,4	28,3 ± 11,0	28,4 ± 10,9	26,8 ± 10,7	32,2 ± 11,14
SLEDAI	mediana (min-max)	0 (0-11)	0 (0-12)	0 (0-6)	0 (0-8)	1 (0-12)
SLICC-DI		1 (0-4)	1 (0-5)	1 (0-4)	1 (0-5)	1 (0-3)

Deficiência de LLM, níveis séricos inferiores a 1.000 µg/L; Leve, nível sérico de LLM < 1.000 e ≥ 500 µg/L; Moderada, nível sérico de LLM < 500 e ≥ 100 µg/L; Grave, nível sérico de LLM < 100 µg/L. DRAS, doenças reumáticas autoimunes sistêmicas; DANR, doenças autoimunes não reumáticas; Diversos, qualquer doença não reumática e não autoimune; SLEDAI, Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index; SLICC-DI, Systemic Lupus International Collaborating Clinics – Damage Index.

<sup>a</sup> As porcentagens se referem à frequência de uma dada manifestação clínica.

<sup>b</sup> p < 0,05.

<sup>c</sup> p < 0,01.

grande coorte de pacientes brasileiros com LES. Observou-se um aumento na frequência de deficiência leve e moderada da LLM em pacientes com LES em comparação com controles saudáveis. Curiosamente, os resultados deste estudo mostraram maior frequência de nefrite lúpica em associação com a deficiência de LLM, independentemente da gravidade dessa deficiência. Uma preocupação era a possibilidade de que a LLM sérica baixa observada em alguns pacientes poderia ser secundária à atividade da doença ou terapia imunossupressora. No entanto, esse não parece ser o caso, uma vez que a avaliação associada feita após a análise da atividade do LES confirmou a classificação inicial da deficiência na LLM em todos os casos. Além disso, não houve diferença na frequência de deficiência na LLM de acordo com a atividade e gravidade do LES. Não foi observada associação entre a deficiência de LLM e o uso de imunossupressores ou infecções recorrentes.

Tradicionalmente, os estados imunodeficientes estão associados a um aumento na susceptibilidade a infecções. A deficiência na LLM tem sido descrita como um fator de risco para doenças infecciosas.<sup>21-23</sup> No entanto, a atividade microbicida não é a única função da LLM: ela também pode se ligar às células apoptóticas e iniciar a sua absorção pelos macrófagos.<sup>24,25</sup> Portanto, é possível que a deficiência de LLM poderia levar à diminuição na depuração de autoantígenos, o que poderia, por sua vez, contribuir para o desenvolvimento de

autoimunidade. Propôs-se que os déficits imunológicos leves ou moderados, como a deficiência de LLM, podem impactar o processo inflamatório e o eventual desenvolvimento de doenças autoimunes, mesmo sem aumentar a susceptibilidade a infecções.

A associação entre a deficiência de LLM e o LES ainda é controversa e foram obtidos resultados díspares em diferentes grupos étnicos, incluindo populações de origem americana<sup>11</sup> e Africana.<sup>10</sup> Nesse sentido, o presente estudo faz uma contribuição importante, uma vez que confirma a associação em uma amostra da população brasileira, que representa uma mistura única de descendentes de europeus, africanos e índios nativos. Outra fonte de controvérsia é a ausência de uma definição clara de deficiência de LLM. Neste estudo, foram definidos três graus de gravidade de deficiência de LLM, com base nos níveis séricos de LLM, tal como feito em vários estudos anteriores.<sup>16-20</sup> Há alguma preocupação de que os autoanticorpos séricos anti-LLM de pacientes com LES podem levar a uma deficiência de LLM secundária sem anormalidade genética subjacente na LLM. Isso poderia explicar parcialmente os achados conflitantes sobre a associação entre a deficiência de LLM e o LES.<sup>8,11,26</sup> Alternativamente, alguns estudos têm usado polimorfismos da LLM na região promotora ou região de codificação como critérios para a definição de deficiência na LLM.<sup>3,4,7-9</sup> No entanto, não há uma correlação perfeita entre a

**Tabela 4 – Distribuição dos pacientes com lúpus eritematoso sistêmico de acordo com a gravidade da deficiência de LLM e o uso da terapia imunossupressora**

		Sem deficiência de LLM n = 111	Deficiência de LLM			
			Total n = 175	Leve n = 50	Moderada n = 92	Grave n = 33
Imunossupressor atual <sup>a</sup>	% <sup>b</sup>	64,0	71,4	68,0	71,7	75,8
Imunossupressor prévio <sup>a</sup>	%	63,6	66,7	74,0	63,7	63,6
<b>Corticosteroides</b>						
Total <sup>a</sup>	%	52,3	54,9	66,0	45,7	57,6
Doses baixas <sup>a</sup>	%	32,4	28,6	32,0	26,1	36,4
Doses altas <sup>a</sup>	%	19,80	25,7	34,0	19,6	21,2
Antimaláricos <sup>a</sup>	%	73,0	66,9	70,0	59,8	81,8
Azatioprina <sup>a</sup>	%	21,6	23,40	24,0	25,0	18,2
Micofenolato <sup>a</sup>	%	9,9	8	8,0	6,5	12,1
Metotrexato <sup>a</sup>	%	13,5	18,9	16,0	17,4	27,3
Ciclofosfamida <sup>a</sup>	%	7,2	8,6	6,0	10,9	6,1
Leflunomida <sup>a</sup>	%	5,4	4,6	4,0	3,3	9,1
Dapsona <sup>a</sup>	%	1,8	0,6	2,0	0	0
Talidomida <sup>a</sup>	%	0,9	0,6	0	1,1	0
Tacrolimus <sup>a</sup>	%	0,9	1,7	2,0	2,2	0
Ciclosporina <sup>a</sup>	%	1,8	2,9	6,0	1,1	3,0

Deficiência de LLM, níveis séricos inferiores a 1.000 µg/L; Leve, nível sérico de LLM < 1.000 e ≥ 500 µg/L; Moderada, nível sérico de LLM < 500 e ≥ 100 µg/L; Grave, nível sérico de LLM < 100 µg/L.

<sup>a</sup> Sem associação estatisticamente significativa.

<sup>b</sup> As percentagens se referem à frequência de qualquer manifestação clínica.

presença de polimorfismos na LLM e a expressão proteica e, por conseguinte, o valor real dessa abordagem ainda é pouco claro.

Neste estudo, observou-se maior frequência de nefrite lúpica em pacientes com LES e deficiência de LLM do que em indivíduos com LES e níveis normais de LLM. Vários estudos anteriores têm sugerido ligações entre os níveis de LLM e a nefrite lúpica. Autoanticorpos anti-LLM podem se ligar à LLM depositada nos tecidos e contribuir para a lesão local, conforme demonstrado em rins de pacientes com LES.<sup>27</sup> Também foi relatado que a capacidade de ligação ao ácido nucleico da LLM desempenha um papel importante na depuração do DNA, um importante autoantígeno para o desenvolvimento de nefrite lúpica.<sup>28</sup> Piao et al.,<sup>29</sup> em uma população americana, e Asgharzadeh et al.,<sup>30</sup> em uma população azerbaijanesa no Irã, demonstraram que a homozigose para variantes de LLM é um fator modificador da doença, particularmente para o

envolvimento renal. No entanto, a relação entre a deficiência de LLM e a nefrite lúpica pode ser afetada por sua origem étnica, já que Bertoli et al.<sup>31</sup> mostraram em uma grande coorte multiétnica de pacientes com LES composta por hispânicos, negros e brancos que os portadores de alelos variantes do gene LLM tinham menor frequência de nefrite lúpica e serosite, embora maior frequência de leucopenia.

Além da diminuição na depuração do antígeno, a homozigose para alelos variantes da LLM está associada ao aumento no risco de infecções, principalmente em crianças.<sup>32,33</sup> Por conseguinte, os pacientes com deficiência de LLM estão em maior risco de serem expostos com mais frequência e por períodos de tempo mais longos a agentes patogênicos que podem atuar na patogênese do LES. Deve-se salientar que um estudo anterior não encontrou qualquer associação entre a deficiência de LLM e infecções graves em pacientes com LES<sup>34</sup> e isso foi confirmado no presente estudo. Além disso,

**Tabela 5 – Ausência de correlação entre os níveis séricos de LLM e a atividade da doença ou danos cumulativos em indivíduos com lúpus eritematoso sistêmico**

Deficiência de LLM	SLEDAI		SLICC-DI	
	Correlação <sup>a</sup>	p	Correlação	p
Total	-0,068	0,256	-0,05	0,945
Leve	0,037	0,800	-0,090	0,631
Moderada	0,107	0,310	0,163	0,160
Grave	0,036	0,840	-0,322	0,154

SLEDAI, Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index; SLICC-DI, Systemic Lupus International Collaborating Clinics – Damage Index; Deficiência de LLM, níveis séricos inferiores a 1.000 µg/L; Leve, nível sérico de LLM < 1.000 e ≥ 500 µg/L; Moderada, nível sérico de LLM < 500 e ≥ 100 µg/L; Grave, nível sérico de LLM < 100 µg/L.

<sup>a</sup> Calculada de acordo com o teste de Pearson.

relatou-se que os adultos com deficiência na LLM não apresentam aumento na frequência de doenças infecciosas, o que leva a supor de que pode ser necessário um segundo defeito imunitário para desencadear a susceptibilidade à infecção.<sup>35</sup>

O mecanismo exato subjacente ao efeito da deficiência de LLM sobre a patogênese e o desfecho clínico do LES não é claro. Takahashi et al.<sup>36</sup> mostraram uma correlação positiva, embora fraca, entre a atividade do CH50 sérico e os níveis séricos de LLM. Isso sugere que a LLM também pode ser usada como um marcador para a atividade da doença em pacientes com LES. No presente estudo, não foi possível demonstrar qualquer correlação entre os níveis séricos de LLM e os níveis de complemento, atividade da doença no LES ou danos cumulativos. Independentemente da fisiopatologia envolvida, a deficiência de LLM por si só provavelmente não é suficiente para induzir à autoimunidade. Outros fatores, ainda desconhecidos, podem agir em conjunto com a deficiência de LLM para desencadear o desenvolvimento de autoimunidade. São necessários mais estudos para elucidar essa questão.

Em resumo, a análise dos níveis séricos de LLM em uma grande coorte de pacientes brasileiros adultos com LES e controles saudáveis mostrou que a deficiência leve e moderada na LLM está associada ao LES na população estudada. Além disso, observou-se que os pacientes com LES com deficiência na LLM tinham maior prevalência de nefrite lúpica, independentemente da gravidade dessa deficiência, do que os pacientes com LES com níveis normais de LLM. Esses resultados obtidos no âmbito da população brasileira etnicamente única e complexa adicionam outra peça ao quebra-cabeça da associação entre a deficiência na LLM e o LES.

## Financiamento

Este estudo foi apoiado pela Fapesp (Fundo de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo) bolsa #2009/53449-0. Luís Eduardo C. Andrade recebe uma bolsa (#476356/2008-3) da agência de pesquisas brasileira CNPq.

## Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

## REFERÊNCIAS

- Holmskov U, Malhotra R, Sim RB, Jensenius JC. Collectins: collagenous C-type lectins of the innate immune defense system. *Immunol Today*. 1994;15:67-74.
- Tsutsumi A, Takahashi R, Sumida T. Mannose binding lectin: Genetics and autoimmune disease. *Autoimm Rev*. 2005;4:364-72.
- Madsen HO, Garred P, Thiel S, Kurtzhals JA, Lamm LU, Ryder LP, et al. Interplay between promoter and structural gene variants control basal serum level of mannan-binding protein. *J Immunol*. 1995;155:3013-20.
- Madsen HO, Satz ML, Hogh B, Svejgaard A, Garred P. Different molecular events result in low protein levels of mannan-binding lectin in populations from southeast Africa and South America. *J Immunol*. 1998;169:31169-75.
- Tsutsumi A, Ikegami H, Takahashi R, Murata H, Goto D, Matsumoto I, et al. Mannose binding lectin gene polymorphism in patients with type I diabetes. *Hum Immunol*. 2003;64:621-4.
- Graudal NA, Madsen HO, Tarp U, Svejgaard A, Jurik G, Graudal HK, et al. The association of variant mannose-binding lectin genotypes with radiographic outcome in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2000;43:515-21.
- Monticelo OA, Mucenic T, Xavier RM, Brenol JCT, Bogo Chies JA. The role of mannose-binding lectin in Systemic Lupus Erythematosus. *Clin Rheumatol*. 2008;27:413-9.
- Garred P, Voss A, Madsen HO, Junker P. Association of mannose-binding lectin gene variation with disease severity and infections in a population-based cohort of systemic lupus erythematosus. *Genes Immunol*. 2001;2:442-50.
- Lee YH, Witte T, Momot T, Schmidt RE, Kaufman KM, Harley JB, et al. The mannose-binding lectin gene polymorphisms and systemic lupus erythematosus: two case-control studies and a meta-analysis. *Arthritis Rheum*. 2005;52:3966-74.
- Davies EJ, Tikly M, Wordsworth BP, Ollier WE. Mannose-binding protein gene polymorphism in South African systemic lupus erythematosus. *Br J Rheumatol*. 1998;37:465-6.
- García-Laorden MI, Rúa-Figueroa I, Pérez-Aciego P, Rodríguez-Pérez JC, Citores MJ, Alamo F, et al. Mannose binding lectin polymorphisms as a disease-modulating factor in women with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2003;30:740-6.
- Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1997;40:1725.
- Bombardier C, Gladman DD, Urowitz MB, Caron D, Chang CH. Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. The Committee on Prognosis Studies in SLE. *Arthritis Rheum*. 1992;35:630-40.
- Gladman D, Ginzler E, Goldsmith C, Fortin P, Liang M, Urowitz M, et al. The development and initial validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1996;39:363-78.
- Araújo MN, Leser PG, Gabriel Júnior A, Assad RL, Atra E. A simple radial immunohemolysis assay for the measurement of functional complement C2 activity. *Braz J Med Biol Res*. 1991;24:49-57.
- Albert RK, Connett J, Curtis JL, Martinez FJ, Han MK, Lazarus SC, et al. Mannose-binding lectin deficiency and acute exacerbations of chronic obstructive. *Int J COPD*. 2012;7:767-77.
- Ip WK, Chan KH, Law HKW, Tso GH, Kong EK, Wong WH, et al. Mannose-binding lectin in severe acute respiratory syndrome coronavirus infection. *J Infect Dis*. 2005;191:809-12.
- Eagan TM, Aukrust P, Bakke PS, Damås JK, Skorge TD, Hardie JA, et al. Systemic mannose-binding lectin is not associated with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med*. 2010;104:283-90.
- Bronkhorst MW, Bouwman LH. Mannose-binding lectin deficiency. *UpToDate*. 2014. Disponível em: <http://www.uptodate.com> [acessado em 01.02.14].
- Neth O, Jack DL, Dodds AW, Holzel HJ, Klein MH, Turner MW. Mannose-binding lectin binds to a range of clinically relevant microorganisms and promotes complement deposition. *Infect Immun*. 2000;68:688-93.
- Garred PH, Madsen HO, Hofmann B, Svejgaard A. Increased frequency of homozygosity of abnormal mannan-binding protein alleles in patients with suspected immunodeficiency. *Lancet*. 1995;346:941.
- Summerfield JA, Sumiya M, Levin M, Turner MW. Association of mutations in mannose binding protein gene with childhood infection in consecutive hospital series. *B Med J*. 1997;314:1229.

23. Coelho AV, Brandão LA, Guimarães LA, Loureiro P, de Lima Filho JL, de Alencar LC, et al. Mannose-binding lectin and mannose binding lectin-associated serine protease-2 genes polymorphisms in human T-Lymphotropic virus infection. *J Med Virol.* 2013;85:1829-35.
24. Ogden CA, De Cathelineau A, Hoffmann PR, Bratton D, Ghebrehiwet B, Fadok VA, et al. C1q and mannose binding lectin engagement of cell surface calreticulin and CD91 initiates macropinocytosis and uptake of apoptotic cells. *J Exp Med.* 2001;194:781-95.
25. Feriotti C, Loures FV, Frank de Araújo E, Da Costa TA, Calich VL. Mannosyl-recognizing receptors induce an M1-like phenotype in macrophages of susceptible mice but an M2-like phenotype in mice resistant to a fungal infection. *PLoS One* 2013; 8: e54845. Disponível em: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0054845> [acessado em 05.12.14].
26. Garred P, Madsen HO, Halberg P, Petersen J, Kronborg G, Svejgaard A, et al. Mannose-binding lectin polymorphisms and susceptibility to infection in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1999;42:2145-52.
27. Hisano S, Matsushita M, Fujita T, Endo Y, Takebayashi S. Mesangial IgA2 deposits and lectin pathway-mediated complement activation in IgA glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis.* 2001;38:1082-8.
28. Palaniyar N, Nadesalingam J, Clark H, Shih MJ, Dodds AW, Reids KB. Nucleic acid is a novel ligand for innate, immune pattern recognition collectins surfactant proteins A. *J Biol Chem.* 2004;279:32728-36.
29. Piao W, Liu CC, Kao AH, Manzi S, Vogt MT, Ruffing MJ, et al. Mannose-binding lectin is a disease modifying factor in North American patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2007;34:1506-13.
30. Asgharzadeh M, Kafil HS, Ebrahimzadeh ME, Bohlouli A. Mannose binding Lectin Gene promoter polymorphism and susceptibility to Renal Dysfunction in Systemic Lupus Erythematosus. *J Biol Sci.* 2007;5:801-5.
31. Bertoli AM, Fernández M, McGwin G Jr, Alarcón GS, Tan FK, Reveille JD, et al. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic US cohort: XXXVI. Influence of mannose-binding lectin exon 1 polymorphisms in disease manifestations, course, and outcome. *Arthritis Rheum.* 2006;54:1703-4.
32. Gröndahl-Yli-Hannuksela K, Viander M, Mertsola J, He Q. Increased risk of pertussis in adult patients with mannose-binding lectin deficiency. *APMIS.* 2013;121:311-5.
33. Ghazi M, Isadyar M, Gachkar L, Mahmoudi S, Goudarzi H, Eslami G, et al. Serum levels of mannose-binding lectin and the risk of infection in pediatric oncology patients with chemotherapy. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2012;34:128-30.
34. Bultink IE, Hamann D, Seelen MA, Hart MH, Dijkmans BA, Daha MR, et al. Deficiency of functional mannose-binding lectin is not associated with infections in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther.* 2006;8:R183.
35. Mombo LE, Lu CY, Ossari S, Bedjabaga I, Sica L, Krishnamoorthy R, et al. Mannose-binding lectin alleles in sub Saharan Africans and relation with susceptibility to Infections. *Genes Immun.* 2003;4:362-7.
36. Takahashi R, Tsutsumi A, Ohtani K, Muraki Y, Goto D, Matsumoto I, et al. Association of mannose binding lectin (MBL) gene polymorphism and serum MBL concentration with characteristics and progression of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:311-4.