

# Associação do polimorfismo da proteína tirosina fosfatase não receptora 22 (*PTPN22*) com endometriose: uma metanálise

Association of the protein tyrosine phosphatase non-receptor 22 polymorphism (*PTPN22*) with endometriosis: a meta-analysis

Noel Pabalan<sup>1</sup>, Hamdi Jarjanazi<sup>2</sup>, Denise Maria Christofolini<sup>3</sup>, Bianca Bianco<sup>3</sup>, Caio Parente Barbosa<sup>3</sup>

## RESUMO

**Objetivo:** Avaliar o polimorfismo *PTPN22* C1858T e o risco de endometriose. **Métodos:** Foi realizada uma metanálise de 10 estudos caso-controle publicados (a partir de quatro artigos), com uma amostra total de 971 casos e 1.181 controles. O risco da associação da endometriose com o polimorfismo C1858T foi estimado em razão de chance e intervalo de confiança de 95%. **Resultados:** Observou-se um aumento de risco significativo em todos os modelos genéticos com o alelo variante T e a endometriose (razão de chance: 3,14-5,55;  $p < 0,00001-0,002$ ). A análise sem incluir o estudo, em que os controles não estavam em equilíbrio de Hardy-Weinberg, mostrou aumento significativo nos modelos homocigotos e recessivos (razão de chance: 7,19-9,45;  $p < 0,00001-0,0002$ ). No subgrupo italiano, uma associação significativa foi encontrada considerando os modelos homocigoto e recessivo (razão de chance: 8,72-11,12;  $p = 0,002$ ). **Conclusão:** As associações observadas entre *PTPN22* (C1858T) e o risco de endometriose sugerem que este polimorfismo pode ser um marcador de suscetibilidade para a endometriose.

**Descritores:** Proteína tirosina fosfatases não receptoras; Polimorfismo genético; Endometriose

## ABSTRACT

**Objective:** To evaluate *PTPN22* C1858T polymorphism and the risk of endometriosis. **Methods:** A meta-analysis of 10 published case-control studies (from four articles), with a total sample of 971 cases and 1,181 controls, was performed. We estimated risk (odds ratio and 95% confidence intervals) of endometriosis associations with the C1858T polymorphism. **Results:** A significant increased risk in all genetic models of the variant T allele with endometriosis (odds ratio:

3.14-5.55;  $p < 0.00001-0.002$ ) was found. The analysis without the study whose controls deviated from the Hardy-Weinberg equilibrium exacerbated these effects in the homozygous and recessive models (odds ratio: 7.19-9.45;  $p < 0.00001-0.0002$ ). In the Italian subgroup, a significant risk association was found in the homozygous and recessive models (odds ratio: 8.72-11.12;  $p = 0.002$ ). **Conclusion:** The associations observed between *PTPN22* (C1858T) and the risk of endometriosis suggest this polymorphism might be a useful susceptibility marker for this disease.

**Keywords:** Protein tyrosine phosphatases, non-receptor; Polymorphism, genetic; Endometriosis

## INTRODUÇÃO

A endometriose é uma alteração em que um tecido histologicamente semelhante ao endométrio, com glândulas e/ou estroma, cresce para fora da cavidade uterina.<sup>(1)</sup> É uma doença inflamatória crônica e um dos distúrbios ginecológicos benignos mais frequentes. Apresenta comprometimento multissistêmico e pode afetar vários órgãos, em geral no peritônio e na pelve, especialmente os ovários e, com menos frequência, o septo retovaginal.<sup>(2)</sup> Isso pode causar dor pélvica, dismenorrea e infertilidade.<sup>(3)</sup>

Diversas hipóteses foram apresentadas para explicar a presença de tecido endometrial e estroma ectópicos. No entanto, nenhuma delas conseguiu explicar todos os locais de implantação e sintomas da doença, o que levou pesquisadores a buscarem novas teorias que, de forma

<sup>1</sup> Cebu Doctors' University, Cebu, CE, Canadá.

<sup>2</sup> Ontario Ministry of the Environment and Climate Change, Ontário, ON, Canadá.

<sup>3</sup> Faculdade de Medicina do ABC, Santo André, SP, Brasil.

Autora correspondente: Bianca Bianco – Avenida Príncipe de Gales, 821 – Vila Príncipe de Gales – CEP: 09060-650 – Santo André, SP, Brasil – Tel.: (11) 4993-5464 – E-mail: bianca.bianco@fmbabc.br

Data de submissão: 8/8/2016 – Data de aceite: 28/10/2016

Conflitos de interesse: não há.

DOI: 10.1590/S1679-45082017RW3827



isolada ou em conjunto, com as hipóteses já propostas, possam explicar melhor a etiologia da endometriose.

A exposição ao estrógeno é um dos principais fatores de risco endócrinos para a endometriose. Por outro lado, a progesterona, até certo ponto, fornece proteção contra o desenvolvimento da endometriose, pois interfere na produção dos fatores de diferenciação locais necessários para a regulação da expressão de genes responsáveis, fazendo com que fragmentos endometriais menstruais que refluem venham a invadir a superfície peritoneal, interferir em vasos e estabelecer a endometriose. Em função do poderoso efeito anti-inflamatório da progesterona, a menor sensibilidade a este esteroide poderia contribuir para a natureza autoimune da endometriose.<sup>(4,5)</sup>

Embora a etiologia de doenças autoimunes seja desconhecida, elas são caracterizadas por fatores genéticos e ambientais no seu desenvolvimento. Assim como nas doenças autoimunes, alterações imunológicas semelhantes ocorrem na endometriose, tais como aumento no número e na citotoxicidade dos macrófagos, aumento policlonal na atividade de linfócitos B, funções e concentrações alteradas dos linfócitos B e T e redução no número ou na atividade das células *natural killer*. Além disso, a presença de anticorpos antiendometriais e antiovarianos específicos foi verificada tanto na endometriose como na infertilidade.<sup>(4,6,7)</sup> Neste contexto, consideram-se as hipóteses sobre as predisposições imunológicas e também os fatores genéticos,<sup>(4,8)</sup> e polimorfismos em genes associados com doenças autoimunes surgiram como possíveis candidatos para o desenvolvimento da endometriose.<sup>(4)</sup>

*Lyp* é uma proteína tirosina fosfatase codificada pelo gene não receptor 22 (*PTPN22*), localizado em 1p13.3-13.1 e envolvida na regulação da sinalização do receptor da célula T.<sup>(9)</sup> O gene *PTPN22* possui um polimorfismo *missense* de nucleotídeo único na posição 1858 (C>T), que causa a substituição de uma arginina no códon 620 (CGG) por um triptofano (TGG) (variante W620) associado a doenças autoimunes.<sup>(10)</sup> A variante não liga bem as quinases e parece codificar uma enzima de ganho de função, que aumentaria a inibição da sinalização do receptor de célula T, o que poderia afetar a deleção tímica das células T autorreativas ou o desenvolvimento ou a função de células T reguladoras periféricas.<sup>(11,12)</sup>

O polimorfismo *PTPN22* foi relatado como sendo associado a risco alterado de endometriose, embora com resultados conflitantes, o que levou à realização de uma metanálise para avaliar essa associação.

## OBJETIVO

Avaliar a associação entre polimorfismo *PTPN22* C1858T e o risco de endometriose.

## MÉTODOS

### Seleção de estudos

Por meio dos termos “*PTPN22 polymorphism*” e “*endometriosis*”, foram buscados na base de dados MEDLINE, utilizando-se o PubMed, estudos de associação publicados a partir de 27 de abril de 2014. Os estudos eram considerados elegíveis se tivessem dados genotípicos com um desenho caso-controle. A busca produziu sete citações; duas foram excluídas por serem revisões e não abordarem a endometriose. Os resumos (*abstracts*) das cinco citações restantes foram lidos, e um foi excluído por não se tratar de *PTPN22*. Artigos na íntegra dos quatro restantes foram extraídos, lidos e considerados incluídos na metanálise.<sup>(13-16)</sup> Ammendola et al.,<sup>(13)</sup> e Gloria-Bottini et al.,<sup>(16)</sup> forneceram dois e seis grupos de conjuntos de dados genotípicos, respectivamente, sendo considerados dois e seis estudos, respectivamente. Acrescentados aos dois artigos<sup>(14,15)</sup> com conjuntos de dados únicos, o número final de estudos incluídos na metanálise foi de 10.

### Extração de dados

Dois investigadores extraíram dados de modo independente e chegaram a um consenso sobre todos os itens. As seguintes informações foram obtidas de cada publicação: nome do primeiro autor, ano de publicação, país de origem, ancestralidade dominante da população de estudo, estado dos controles, critérios correspondentes, tipo de amostra do alelo dominante, metodologia da genotipagem, frequência dos genótipos, número de casos e controles. Também foram calculadas as frequências dos alelos e os desvios do equilíbrio de Hardy-Weinberg (EHW).

### Avaliação de qualidade dos estudos

O escore de avaliação de qualidade *Newcastle-Ottawa* (NOS)<sup>(17)</sup> foi usado para avaliar a qualidade metodológica dos estudos incluídos. Estes estudos foram julgados com base em três amplas perspectivas: seleção, comparabilidade e exposição (estudos caso-controle) ou desfecho (estudos com coorte), por um sistema de avaliação de ‘estrelas’ com uma pontuação que variava de zero estrela (pior) a nove estrelas (melhor). Um escore de sete estrelas ou superior indicava que o estudo tinha alta qualidade.

### Metanálise

Os dados foram analisados por meio do *Review Manager 5.1* (Copenhague: *The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration*, 2011). A razão de chance (OR -

*odds ratio*) da associação com o genótipo TT variante comparado ao genótipo CC tipo selvagem foi estimado. Para avaliar a importância do genótipo heterozigoto, os modelos dominante e recessivo também foram aplicados. Assim, o contraste de genótipos TT e TC + CC, além dos genótipos TT + TC e CC, foram examinados. Esses contrastes correspondem aos efeitos recessivo e dominante do alelo T. Para comparar os efeitos sobre o mesmo valor inicial, foram utilizados dados brutos para frequências de genótipos a fim de calcular as estimativas específicas do estudo do OR. Os OR agrupados foram obtidos usando os modelos de efeitos fixos<sup>(18)</sup> (na ausência de heterogeneidade) ou aleatórios<sup>(19)</sup> (na sua presença). A heterogeneidade entre os estudos foi abordada de várias maneiras. Primeiro, foi estimada usando o teste Q baseado no  $\chi^2$ .<sup>(20)</sup> Ao ser reconhecido o baixo poder deste teste,<sup>(21)</sup> estabeleceu-se o limiar de significância em  $p=0,10$ . Segundo, foi explorada usando a análise de subgrupo<sup>(20)</sup> e a população como variável. Terceiro, foi quantificada com a estatística  $I^2$  que mede o grau de inconsistência entre estudos.<sup>(21)</sup> A análise de sensibilidade, que envolve omitir um estudo por vez, fazendo o recálculo do OR agrupado, foi também aplicada para testar a robustez dos efeitos resumidos. A significância foi estabelecida com  $p \leq 0,05$  para todos os itens, exceto na estimativa de heterogeneidade.

### Viés de publicação

Ammendola et al.<sup>(13)</sup> tiveram zero conjunto de dados homocigóticos e recessivos em casos e controles, o que não permitiu estimativas; portanto, o número total de estudos foi nove para esses modelos genéticos. Quando o número de estudos é menor que dez,<sup>(22)</sup> os testes qualitativos e quantitativos para viés de publicação se tor-

nam menos sensíveis, afastando a investigação do viés de publicação. Dados não zero nos modelos dominante e codominante estabeleceram o número geral total de estudos em 10, justificando o teste de viés de publicação nesses modelos. Neste caso, utilizou-se o teste de regressão assimétrica de Egger et al.,<sup>(23)</sup> assim como o diagnóstico de Begg et al., (coeficiente de correlação  $\sigma$  não paramétrico).<sup>(24)</sup> Para ambos os testes, utilizou-se o software WINPEPI (PEPI for Windows).<sup>(25)</sup>

## RESULTADOS

### Estudos incluídos

As características epidemiológicas e clínicas dos artigos incluídos são apresentadas na tabela 1. Os resultados de NOS mostraram que três dos quatro artigos tiveram pontuação sete, e o escore médio foi  $\bar{x}=6,75 \pm 0,50$ . Essas duas características indicam que a qualidade metodológica dos artigos foi de média à alta. A tabela 2 resume as características quantitativas dos dez estudos de genotipagem (443 casos/1.181 controles) na metanálise que examinou as associações do polimorfismo de PTPN22 (C1858T) com endometriose. Oito estudos de dois artigos<sup>(13,16)</sup> incluíam participantes italianos (132 casos/528 controles), enquanto um deles tinha participantes brasileiros<sup>(15)</sup> e outro, poloneses<sup>(14)</sup>, com 140 casos/180 controles e 171 casos/310 controles, respectivamente.

As frequências no Grupo Controle ou nos controles do alelo variante nos estudos italianos variaram de 0,02 a 0,06, enquanto nas populações brasileira e polonesa foram de 0,09 e 0,12, respectivamente. Um estudo<sup>(13)</sup> apresentou controles cujas frequências se desviaram do EHW, deixando nove estudos de três artigos<sup>(11-13)</sup> em EHW (311 casos/1.012 controles).

**Tabela 1.** Características dos artigos incluídos que examinaram associações da proteína tirosina fosfatase não receptora 22 (C1858T) com a endometriose

| Primeiro autor                        | Ano  | País    | Número de estudos | Grupo étnico | DE | Diagnóstico de endometriose                            | Controles  | Correspondentes          | NOS |
|---------------------------------------|------|---------|-------------------|--------------|----|--|--|--------------------------|-----|
| Ammendola et al. <sup>(13)</sup>      | 2008 | Itália  | 2                 | Caucasiano   | P  | Intervenção laparoscópica                              | 163 homens e 69 mulheres, todos hígidos  | Não corresponderam       | 7   |
| Ploski et al. <sup>(14)</sup>         | 2009 | Polônia | 1                 | Caucasiano   | P  | Exames laparoscópico e histopatológico                 | 310 adultos anônimos não relacionados entre si, representantes de população da Polônia Central. Nenhuma informação sobre o estado de afecção quanto à endometriose | Corresponderam por etnia | 7   |
| Gomes et al. <sup>(15)</sup>          | 2010 | Brasil  | 1                 | Multiétnica  | P  | Exames laparoscópico e histopatológico                 | 180 mulheres férteis não menopausadas sem histórico de endometriose e/ou doenças autoimunes que passaram por ligadura tubária                                      | Não corresponderam       | 6   |
| Gloria-Bottini et al. <sup>(16)</sup> | 2013 | Itália  | 6                 | Caucasiano   | P  | Intervenção laparoscópica; com confirmação histológica | 359 doadores de sangue hígidos   | Não corresponderam       | 7   |

P: populacional; NOS: escore Newcastle-Ottawa.

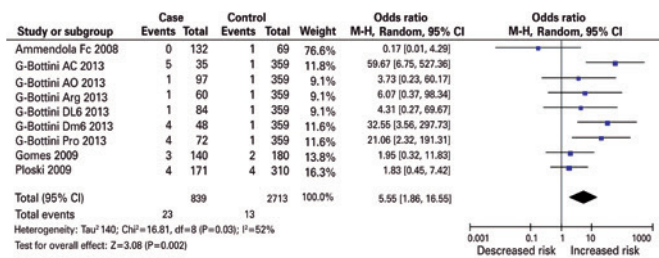
**Tabela 2.** Frequência de genótipos e outras características dos estudos incluídos referentes a associações da proteína tirosina fosfatase não receptora 22 (C1858T) com a endometriose

| Primeiro autor                        | Identificador do estudo*   | Frequências de genótipo |    |    |          |    |    | Frequências de alelos menores | Equilíbrio de Hardy-Weinberg |
|---------------------------------------|----------------------------|-------------------------|----|----|----------|----|----|-------------------------------|------------------------------|
|                                       |                            | Caso                    |    |    | Controle |    |    |                               |                              |
|                                       |                            | CC                      | CT | TT | CC       | CT | TT |                               |                              |
| Ammendola et al. <sup>(13)</sup>      | Controles femininos ♀      | 110                     | 22 | 0  | 67       | 1  | 1  | 0,02                          | <0,0001                      |
| Ammendola et al. <sup>(13)</sup>      | Controles masculinos ♂     | 110                     | 22 | 0  | 151      | 12 | 0  | 0,04                          | 0,63                         |
| Ploski et al. <sup>(14)</sup>         | -                          | 129                     | 38 | 4  | 238      | 68 | 4  | 0,12                          | 0,73                         |
| Gomes et al. <sup>(15)</sup>          | -                          | 95                      | 42 | 3  | 149      | 29 | 2  | 0,09                          | 0,66                         |
| Gloria-Bottini et al. <sup>(16)</sup> | Alelo ACP1 C               | 13                      | 17 | 5  | 319      | 39 | 1  | 0,06                          | 0,87                         |
| Gloria-Bottini et al. <sup>(16)</sup> | Outros genótipos de ACP1   | 75                      | 21 | 1  | 319      | 39 | 1  | 0,06                          | 0,87                         |
| Gloria-Bottini et al. <sup>(16)</sup> | Alelo Pro códon P53        | 44                      | 24 | 4  | 319      | 39 | 1  | 0,06                          | 0,87                         |
| Gloria-Bottini et al. <sup>(16)</sup> | Genótipo P53 códon Arg/Arg | 48                      | 11 | 1  | 319      | 39 | 1  | 0,06                          | 0,87                         |
| Gloria-Bottini et al. <sup>(16)</sup> | Duração >6 meses           | 25                      | 19 | 4  | 319      | 39 | 1  | 0,06                          | 0,87                         |
| Gloria-Bottini et al. <sup>(16)</sup> | Duração <6 meses           | 70                      | 13 | 1  | 319      | 39 | 1  | 0,06                          | 0,87                         |

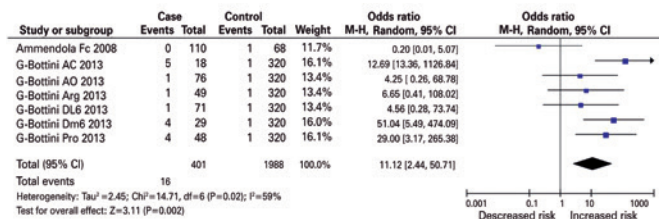
\* Dados genotípicos independentes foram apresentados para cada identificador de estudo, possibilitando o cálculo da razão de chance agrupada.

**Análise global e de subgrupos**

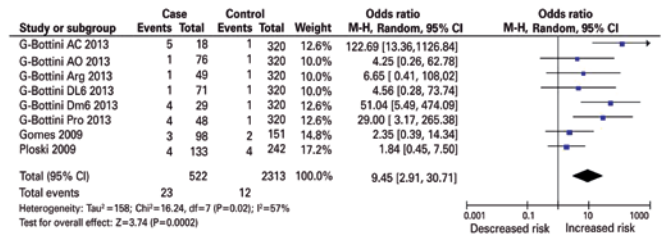
A figura 1 mostra os efeitos de risco gerais significativamente aumentados ( $p < 0,0001-0,002$ ) (OR: 3,14-5,55, intervalo de confiança de 95% - IC95%: 1,86-16,55) em todos os modelos genéticos. Os *forest plots* mostram que, virtualmente, todos os ORs específicos do estudo estão dentro da área de risco aumentado, em todos os modelos genéticos (Figuras 1 a 3). Não se observou viés de publicação nos modelos dominante e codominante (Tabela 3). Confinando os estudos àqueles no EHW, os achados gerais foram alterados de duas maneiras: (i) os efeitos foram exacerbados até OR: 9,45 ( $p = 0,0002$ ) no



**Figura 1.** Efeito geral recessivo resumido do polimorfismo da proteína tirosina fosfatase não receptora 22 (C1858T) com a endometriose



**Figura 2.** Resumo do efeito recessivo do polimorfismo da proteína tirosina fosfatase não receptora 22 (C1858T) com endometriose sem o estudo cujos controles desviaram do equilíbrio de Hardy-Weinberg



**Figura 3.** Efeitos resumidos da proteína tirosina fosfatase não receptora 22 sobre a endometriose no modelo homocigótico

modelo homocigótico (Tabela 4 e Figura 2) e (ii) obtiveram ICs ainda mais amplos (IC95%: 2,91-30,71).

A tabela 4 mostra os efeitos resumidos no subgrupo italiano e os compara com os OR específicos de estudo das populações brasileira<sup>(12)</sup> e polonesa.<sup>(14)</sup> Os efeitos italianos significativos aumentaram até OR: 11,12 no modelo homocigótico, acompanhados por amplos IC (IC95%: 2,44-50,71) (Figura 3). As figuras 2 e 3 mostram que o EHW e os efeitos italianos agrupados podem ter sido atribuídos ao estudo do alelo C do genótipo ACP1, por Ammendola et al.,<sup>(13)</sup> com seu OR específico do estudo de 122,69 e IC95%: 13,36-1126,84.

Em contraste com os efeitos italianos agrupados, os ORs específicos de estudo foram modulados nas populações brasileira (OR: 1,95-2,35) e polonesa (OR: 1,08-1,84). O tratamento de sensibilidade não alterou de forma significativa os resultados globais e de EHW como nos achados italianos, indicando robustez dos efeitos de resumo (dados não mostrados). Os 12 ORs agrupados foram heterogêneos, altos nos modelos dominante e codominante ( $P_{\text{heterogeneidade}} < 0,00001$ ,  $I^2 = 76-88\%$ ), menores nos modelos homocigótico e recessivo ( $P_{\text{heterogeneidade}} = 0,02-0,09$ ,  $I^2 = 43-59\%$ ).

**Tabela 3.** Resumo dos efeitos agrupados

|                          | Número de estudos | Homozigótico                |                  |                | Recessivo                    |                  |                | Número de estudos | Dominante                   |                  |                | Codominante                 |                  |                |
|--------------------------|-------------------|-----------------------------|------------------|----------------|------------------------------|------------------|----------------|-------------------|-----------------------------|------------------|----------------|-----------------------------|------------------|----------------|
|                          |                   | OR (IC95%) valor p          | P <sub>het</sub> | I <sup>2</sup> | OR (IC95%) valor p           | P <sub>het</sub> | I <sup>2</sup> |                   | OR (IC95%) valor p          | P <sub>het</sub> | I <sup>2</sup> | OR (IC95%) valor p          | P <sub>het</sub> | I <sup>2</sup> |
| Global                   | 9                 | 5,55 (1,86-16,55)<br>0,002  | 0,03             | 52             | 3,23 (1,86-5,59)<br><0,0001  | <0,0001          | 85             | 10                | 3,14 (1,91-5,17)<br><0,0001 | <0,0001          | 83             | 3,14 (1,93-5,10)<br><0,0001 | <0,0001          | 86             |
| Apenas EHW               | 8                 | 9,45 (2,91-30,71)<br>0,0002 | 0,02             | 57             | 7,19 (2,61-19,82)<br><0,0001 | 0,09             | 43             | 9                 | 2,99 (1,78-5,02)<br><0,0001 | <0,0001          | 85             | 3,08 (1,84-5,14)<br><0,0001 | <0,0001          | 88             |
| Apenas estudos italianos | 7                 | 11,12 (2,44-50,71)<br>0,002 | 0,02             | 59             | 8,72 (2,27-33,53)<br>0,002   | 0,07             | 49             | 8                 | 3,83 (2,28-6,45)<br><0,0001 | <0,0001          | 76             | 3,86 (2,40-6,21)<br><0,0001 | <0,0001          | 78             |
| Brasil*                  | 1                 | 2,35 (0,39-14,34)           | -                | -              | 1,95 (0,32-11,83)            | -                | -              | 1                 | 2,28 (1,35-3,85)            | -                | -              | 2,05 (1,28-3,29)            | -                | -              |
| Polônia*                 | 1                 | 1,84 (0,45-7,50)            | -                | -              | 1,83 (0,45-7,42)             | -                | -              | 1                 | 1,08 (0,70-1,67)            | -                | -              | 1,11 (0,75-1,65)            | -                | -              |

\* Razão de chance e intervalo de confiança de 95% são valores específicos do estudo.

OR: razão de chance; IC: intervalo de confiança; P<sub>het</sub>: valor p para heterogeneidade; I<sup>2</sup> são expressos em %.

**Tabela 4.** Testes para viés de publicação

|             | Número de estudos | Regressão de Egger |         | Begg Mazumdar |         |
|-------------|-------------------|--------------------|---------|---------------|---------|
|             |                   | Intercepto         | Valor p | τ de Kendall  | Valor p |
| Dominante   | 10                | 4,85               | 0,11    | 0,38          | 0,13    |
| Codominante | 10                | 4,07               | 0,26    | 0,24          | 0,33    |

\*Dados genotípicos independentes foram apresentados para cada identificador de estudo, possibilitando o cálculo da razão de chance agrupada.

## DISCUSSÃO

### Efeito global e de subgrupos

Com uma amostra de mais de 1.624 para o polimorfismo da *PTPN22* (C1858T), a presente metanálise mostrou associações globais de risco aumentadas em até 5,6 vezes na endometriose, o que foi significativo em todos os modelos genéticos. A análise do EHW não alterou de modo significativo os achados globais, a não ser na exacerbação da suscetibilidade para até 9,5 vezes no modelo homozigótico. A interpretação de tal aumento deve, entretanto, ser tratada com cautela, considerando o amplo IC que acompanhou os efeitos agrupados. Margens amplas de IC tendem a realçar a incerteza e, portanto, conferem menos confiança na interpretação de resultados.

Como houve apenas um estudo brasileiro e um polonês e vários italianos, essas populações de etnia única foram comparadas com os efeitos italianos agrupados. Em geral, os efeitos italianos foram significativos até 11 vezes no modelo homozigótico com os ICs mais amplos em todo o corpo de resultados e heterogêneos. Em comparação, os efeitos de risco aumentado na população brasileira<sup>(12)</sup> foi de até 2,4 vezes e, bem mais modesto, 1,8 vezes na população polonesa.<sup>(14)</sup>

Essas diferenças entre as três populações podem estar associadas com os seguintes fatores: (i) as poucas frequências de alelos entre essas três populações se diferiram (italiana: até 0,06; brasileira: 0,09 e polonesa: 0,12); (ii) os controles no estudo polonês<sup>(14)</sup> foram pa-

reados com casos comparados a nenhum dos participantes italianos. Portanto, pode ser um aspecto ou uma combinação de características genéticas (frequências de alelos) e/ou epidemiológicas (correspondência dos participantes) que produziram diferenças nos efeitos de resumo entre as três populações.

Todavia, os seguintes aspectos dos estudos explicam as vantagens do subgrupo não italiano: (i) os efeitos homozigótico e recessivo nesta população foram obtidos com zero heterogeneidade; (ii) embora composto apenas de dois estudos (do total de 10), seus tamanhos combinados (n=801) respondem por mais de um terço (37,2%) do total de 2.152; (iii) os achados nesta população mostraram os ICs mais estreitos, realçando a precisão dos achados. Considerando esses aspectos dos estudos não italianos, é possível que esses valores estejam mais próximos aos valores reais de associação. Mais estudos são necessários para confirmar esses achados. Mesmo assim, as associações observadas entre a *PTPN22* e o risco de endometriose sugerem que este polimorfismo poderá ser um marcador útil de suscetibilidade para esta doença.

### Associações funcionais da proteína tirosina fosfatase não receptora 22 (C1858T) com a endometriose

O gene *PTPN22* codifica a tirosina fosfatase linfóide humana, que é uma enzima com expressão restrita em células hematopoiéticas. A tirosina fosfatase linfóide é um regulador crítico da sinalização por meio do receptor da célula T. Em células T, ela forma um complexo com a quinase Csk.<sup>(8)</sup> A variante *PTPN22* C1858T com associação autoimune não se liga bem às quinases, e parece codificar uma enzima de ganho de função.<sup>(12,26)</sup> O mecanismo de ação da *PTPN22* na autoimunidade continua incerto. Entretanto, o aumento de inibição do receptor de sinalização da célula T causado pelo polimorfismo *PTPN22* C1858T poderia se predispor para a autoimunidade, quer afetando a deleção tímica de cé-

lulas T autorreativas ou interferindo no desenvolvimento ou na função de células T regulatórias periféricas.<sup>(27)</sup> De fato, recentemente, a *PTPN22* foi identificada como parte dos genes-alvo das células T regulatórias FoxP3 em CD4+CD25+.<sup>(28)</sup>

Na presença de endometriose, o polimorfismo *PTPN22* pode cooperar com fatores clínicos e genéticos para influenciar o curso da doença e as reações imunológicas. Essas interações de cooperação poderiam resultar em uma associação estatística entre *PTPN22* e endometriose. Mais investigações são necessárias para esclarecer o possível papel da *PTPN22* e de outros polimorfismos ou conjunto de polimorfismos no curso clínico da endometriose. Em participantes com endometriose, a *PTPN22* pode contribuir para o desenvolvimento de fenômenos autoimunes na presença de circunstâncias peculiares.<sup>(13)</sup> Dada a natureza multifatorial da endometriose, a análise dos fatores genéticos seria apropriada ao considerar a sinergia com influência ambiental junto com as interações epistáticas.<sup>(16)</sup>

### Limitações e pontos fortes

As limitações deste estudo incluem os seguintes aspectos: (i) heterogeneidade predominante do corpo de resultados que indica variância dos estudos componentes, o que pode ter sido compensado pelo nosso ajuste para essa variância com o uso do modelo de efeitos aleatórios; (ii) desvio de um estudo<sup>(13)</sup> do EHW, o que pode ter causado viés nos desfechos do resumo e apontado fraquezas metodológicas, tais como a seleção parcial de participantes, erros de genotipagem e estratificação de população.<sup>(29)</sup> Porém, omissão desse estudo seguido da reanálise não alterou muito a significância e a direção da associação, corroborando a estabilidade de nossos achados em geral; (iii) os efeitos homocigótico e recessivo foram caracterizados por ICs excepcionalmente amplos na análise em geral, que ficaram ainda mais amplos nas análises do modificador e do subgrupo e que se traduzem em precisão reduzida dos ORs agrupados, criando menos confiança nos achados; e (iv) não houve menção de correspondência, exceto em um<sup>(14)</sup> dos artigos componentes.

Ainda, uma possível limitação poderia ser a heterogeneidade do Grupo Controle (v), como homens e mulheres hígidos,<sup>(13)</sup> adultos hígidos anônimos,<sup>(14)</sup> e doadores de sangue hígidos.<sup>(16)</sup> Apenas um estudo<sup>(15)</sup> tinha como Grupo Controle mulheres férteis e não menopausadas, que haviam passado por ligadura tubária por motivos de planejamento familiar e não apresentavam sinais de endometriose em sua história clínica. A ausência de sintomas em mulheres não exclui a endometriose, já que 16% das pacientes com endometriose são férteis e assintomáticas.<sup>(30)</sup>

Contudo, a despeito dessas limitações, os seguintes pontos fortes realçam a confiança nos presentes achados: (i) todos os estudos foram populacionais, o que facilitou a extrapolação dos resultados para a população geral; (ii) todas as fontes de tecidos foram sanguíneas; (iii) os diagnósticos de endometriose foram realizados por intervenção laparoscópica e confirmação histopatológica; (iv) todos os estudos usaram uma combinação de PCR e RFLP com restrição enzimática. Estes cinco itens acrescentam às homogeneidades epidemiológica e clínica dos estudos: consistência de aumento de efeitos de risco em todo o corpo de resultados; a análise de sensibilidade demonstrou que o corpo de resultados inteiro foi robusto, fundamentando a confiabilidade dos achados; e nenhum viés de publicação foi detectado, indicando que o corpo de resultados dominante e codominante pode estar sem viés.

### CONCLUSÃO

Os achados relatados neste estudo realçam a utilidade de análises modificadoras que forneçam um perfil mais completo de uma associação entre um polimorfismo com uma doença (endometriose). Esses tratamentos metanalíticos tendem a revelar novos *insights* de fatores que retêm ou alteram a estabilidade ou a robustez de um OR agrupado. A abordagem sintética dos perfis individuais de cada estudo incluído poderia ser usada para formar subgrupos biologicamente viáveis.

É concebível que a endometriose relacionada a qualquer *locus* seja pequena, pois provavelmente haverá a operação de interações gene-gene e gene-ambiente. Estudos adicionais bem desenhados, baseados em tamanhos amostrais compatíveis com a detecção de pequenos riscos genotípicos, devem permitir conclusões que sejam mais definitivas quanto à associação do polimorfismo da *PTPN22* (C1858T) e a endometriose.

### AGRADECIMENTO

O doutor Noel Pabalan recebeu auxílio da *Graduate School Research Grant of Cebu Doctors' University*.

### REFERÊNCIAS

- Giudice LC, Kao LC. Endometriosis. *Lancet*. 2004;364(9447):1789-99. Review.
- Ranney B. Endometriosis: pathogenesis, symptoms, and findings. *Clin Obstet Gynecol*. 1980;23(3):865-74.
- Cramer DW, Missmer SA. The epidemiology of endometriosis. *Ann N Y Acad Sci*. 2002;955:11-22; discussion 34-6, 396-406.
- Bianco B, André GM, Vilarino FL, Peluso C, Mafra FA, Christofolini DM, et al. The possible role of genetic variants in autoimmune-related genes in the development of endometriosis. *Hum Immunol*. 2012;73(3):306-15. Review.
- McLeod BS, Retzliff MG. Epidemiology of endometriosis: an assessment of risk factors. *Clin Obstet Gynecol*. 2010;53(2):389-96.

6. Nothnack WB. Treating endometriosis as an autoimmune disease. *Fertil Steril*. 2001;76(2):223-31. Review.
7. Matarese G, De Placido G, Nikas Y, Alviggi C. Pathogenesis of endometriosis: natural immunity dysfunction or autoimmune disease? *Trends Mol Med*. 2003;9(5):223-8. Review.
8. Viganó P, Lattuada D, Somigliana E, Abbiati A, Candiani M, Di Blasio AM. Variants of the CTLA4 gene that segregate with autoimmune diseases are not associated with endometriosis. *Mol Hum Reprod*. 2005;11(10):745-9.
9. Wu J, Katrekar A, Honigberg LA, Smith AM, Conn MT, Tang J, et al. Identification of substrates of human protein-tyrosine phosphatase PTPN22. *J Biol Chem*. 2006;281(16):11002-10.
10. Bottini N, Vang T, Cucca F, Mustelin T. Role of PTPN22 in type 1 diabetes and other autoimmune diseases. *Semin Immunol*. 2006;18(4):207-13. Review.
11. Bottini N, Musumeci L, Alonso A, Rahmouni S, Nika K, Rostamkhani M, et al. A functional variant of lymphoid tyrosine phosphatase is associated with type 1 diabetes. *Nat Genet*. 2004;36(4):337-8.
12. Vang T, Miletic AV, Bottini N, Mustelin T. Protein tyrosine phosphatase PTPN22 in human autoimmunity. *Autoimmunity*. 2007;40(6):453-61. Review.
13. Ammendola M, Bottini N, Pietropolli A, Saccucci P, Gloria-Bottini F. Association between PTPN22 and endometriosis. *Fertil Steril*. 2008;89(4):993-4.
14. Ploski R, Dziunycz P, Kostrzewa G, Roszkowski PI, Barcz E, Zabek J, et al. PTPN22/LYP 1858C>T gene polymorphism and susceptibility to endometriosis in a Polish population. *J Reprod Immunol*. 2009;79(2):196-200.
15. Gomes FM, Bianco B, Teles JS, Christofolini DM, de Souza AM, Guedes AD, et al. PTPN22 C1858T polymorphism in women with endometriosis. *Am J Reprod Immunol*. 2010;63(3):227-32.
16. Gloria-Bottini F, Ammendola M, Saccucci P, Pietropolli A, Magrini A, Bottini E. The association of PTPN22 polymorphism with endometriosis: effect of genetic and clinical factors. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2013;169(1):60-3.
17. Wells GS, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses [Internet]. Ontario (CA): Ottawa Hospital Research Institute; 2014 [cited 2016 Oct 25]. Available from: [http://www.ohri.ca/programs/clinical\\_epidemiology/oxford.asp](http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp)
18. Mantel N, Haenszel W. Statistical aspects of the analysis of data from retrospective studies of disease. *J Natl Cancer Inst*. 1959;22(4):719-48.
19. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials*. 1986;7(3):177-88.
20. Lau J, Ioannidis JP, Schmid CH. Quantitative synthesis in systematic reviews. *Ann Intern Med*. 1997;127(9):820-6.
21. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ*. 2003;327(7414):557-60. Review.
22. Ioannidis JP, Trikalinos TA. The appropriateness of asymmetry tests for publication bias in meta-analyses: a large survey. *CMAJ*. 2007;176(8):1091-6.
23. Egger M, Davey Smith G, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ*. 1997;315(7109):629-34.
24. Begg CB, Mazumdar M. Operating characteristics of a rank correlation test for publication bias. *Biometrics*. 1994;50(4):1088-101.
25. Abramson JH. WINPEPI (PEPI-for-Windows): computer programs for epidemiologists. *Epidemiol Perspect Innov*. 2004;1(1):6.
26. Gregersen PK. Gaining insight into PTPN22 and autoimmunity. *Nat Genet*. 2005;37(12):1300-2.
27. Gregersen PK, Lee HS, Batiwalla F, Begovich AB. PTPN22: setting thresholds for autoimmunity. *Semin Immunol*. 2006;18(4):214-23. Review.
28. Marson A, Kretschmer K, Frampton GM, Jacobsen ES, Polansky JK, MacIsaac KD, et al. Foxp3 occupancy and regulation of key target genes during T-cell stimulation. *Nature*. 2007;445(7130):931-5.
29. Thakkinian A, McElduff P, D'Este C, Duffy D, Attia J. A method for meta-analysis of molecular association studies. *Stat Med*. 2005;24(9):1291-306.
30. Barbosa CP, Souza AM, Bianco B, Christofolini D, Bach FA, Lima GR. Frequency of endometriotic lesions in peritoneum samples from asymptomatic fertile women and correlation with CA125 values. *Sao Paulo Med J*. 2009;127(6):342-5.