

Artigo / Article

Freqüências relativas dos fenótipos eritrocitários ABO e Lewis na doença de Jorge Lobo

Frequencies of ABO and Lewis blood groups in Jorge Lobo's disease

Eliane A. Silva
Margarete O. Ferasçoli

A doença de Jorge Lobo é uma micose de evolução crônica, causada pelo *Lacazia loboi*. Os mecanismos envolvidos na suscetibilidade/resistência do hospedeiro frente ao agente não estão ainda elucidados, dentre eles encontra-se a constituição genética. Portanto, o objetivo deste trabalho é avaliar a distribuição dos grupos sanguíneos ABO e Lewis de pacientes com doença de Jorge Lobo em relação à população geral. Foram analisados 13 pacientes provenientes do estado do Acre, 60 indivíduos da região de Bauru (SP) não acometidos pela doença em estudo (grupo controle Lewis) e 2.673 doadores do Banco de Sangue da cidade de Rio Branco (AC) como grupo controle ABO. As presenças dos antígenos eritrocitários foram determinadas pela reação de aglutinação em tubo através dos soros anti-AB, anti-A e anti-B para o fenótipo ABO e dos soros anti-Lewis a e Lewis b para fenotipagem Lewis. As freqüências fenotípicas Lewis e ABO nos pacientes e nos controles são, respectivamente: Le (a- b+) = 54,0% X 72,0%, Le (a+ b-) = 15,0% X 6,0%, Le (a- b-) = 31,0% X 22,0%; A = 15,4% X 33,6%, B = 30,8% X 10,8%, O = 53,8% X 52,9%, AB = 0 X 2,7%. Embora não tenhamos encontrado resultados estatisticamente significantes, nossos achados sugerem existir suscetibilidade à doença de Jorge Lobo em indivíduos com fenótipo B e com menor freqüência fenotípica Lewis b, conferindo assim um grau de importância epidemiológica como grupo de risco naquele meio ambiente. Rev. bras. hematol. hemoter. 2004;26(1):23-27.

Palavras-chave: Fenótipo Lewis; Fenótipo ABO; doença de Jorge Lobo.

Introdução

Jorge de Oliveira Lobo, em 1931, descreveu uma micose cutânea-subcutânea de evolução crônica em um paciente da Bacia Amazônica.¹ Trata-se de uma doença decorrente da infecção pelo *Lacazia loboi* (*L. loboi*) que acomete principalmente trabalhadores rurais que vivem em contato com a vegetação e o solo, como é o caso dos seringueiros da Amazônia. Talvez seja por isso que ela seja mais freqüente em indivíduos do sexo masculino.²

Esta enfermidade clinicamente caracteriza-se por apresentar lesões de aspecto queloidiforme, infiltrativo, ulceroso, gomoso ou verruciforme, de evolução longa, não comprometendo o estado geral do paciente.³ O pavil-

hão auricular é a região mais freqüentemente acometida, levando a crer que o hábito da população da Amazônia de carregar palha e madeira aos ombros seja responsável por essa localização.⁴

Com relação aos aspectos imunológicos, os dados são ainda escassos, possivelmente pelo fato do não cultivo *in vitro* do *L. loboi*.

Estudos têm demonstrado que este fungo apresenta antígenos comuns com *Paracoccidioides brasiliensis*, bem como com células leveduriformes do *Histoplasma capsulatum*, *Blastomyces dermatitidis*, *Candida albicans* e a forma miceliana dos *Coccidioides immitis*.⁵ Desse modo, eles são empregados nas avaliações sorológicas.

Equipe Técnica de Imunologia. Instituto Lauro de Souza Lima – Bauru-SP

Correspondência para: Eliane A. Silva
Rua Dr Eduardo Vergueiro de Lorena, nº 544 apto42, Bloco C, Jardim Planalto
17044-460 – Bauru-SP

Os mecanismos envolvidos na suscetibilidade e resistência do hospedeiro frente ao *L. loboi* não estão ainda elucidados. Entre os diversos mecanismos sugeridos encontra-se a constituição genética dos indivíduos. Mas, até o momento, não encontramos na literatura muitos estudos sobre marcadores genéticos envolvidos na suscetibilidade da doença de Jorge Lobo, exceto o trabalho realizado por Marcos,⁶ que pesquisou a frequência dos antígenos HLA de classe I e classe II em portadores desta micose.

A hipótese de uma eventual associação entre grupo sanguíneo e suscetibilidade a doenças tem sido o objeto de numerosas investigações.⁷ Estudos envolvendo a parede celular de dermatófitos têm demonstrado que os fungos *Trychophyton mentagrophytes*, *T. rubrum* e *Epidermophyton floccosum* têm glicoproteínas que são antigenicamente similares ao isoantígeno A de eritrócito humano.⁸ De acordo com os autores, os indivíduos que têm esses antígenos eritrocíticos seriam mais suscetíveis ao desenvolvimento de dermatofitoses generalizadas e resistentes ao tratamento do que os indivíduos não providos desses antígenos. Recentemente, Vilani-Moreno et al,⁹ ao investigarem a relação entre dermatófitos e grupo sanguíneo ABO, encontraram um número maior de pacientes pertencentes ao grupo sanguíneo A e infectados pelo *T. rubrum*; entretanto, não obtiveram evidência estatística de que esses indivíduos eram mais suscetíveis às dermatofitoses.

Na coccidioidomicose, estudos apontam alta prevalência da micose em indivíduos do grupo sanguíneo B, particularmente na forma disseminada da doença.¹⁰

Em relação aos antígenos do grupo sanguíneo Lewis e sua interação com patógenos, estudos com *Candida albicans* (cepa 2346) demonstraram haver a expressão de uma adesina que se liga à fucose, o açúcar imunodominante do antígeno Lewis (a).¹¹

A determinação do fenótipo Lewis, em mulheres com candidíase vaginal recorrente, revelou frequência aumentada de fenótipo Lewis(a) e de ABO-Lewis não secretor, sendo considerado como fator de risco adicional para o desenvolvimento da enfermidade.¹²

Considerando os estudos realizados anteriormente em pacientes com dermatofitose, coccidioidomicose e candidíase e a escassez de dados impossibilitando o estabelecimento de uma associação entre suscetibilidade à doença de Jorge Lobo e antígenos de grupos sanguíneos, o presente trabalho tem por objetivo avaliar a distribuição dos grupos sanguíneos ABO e Lewis nos eritrócitos de pacientes com doença de Jorge Lobo em relação à população não acometida pela enfermidade.

Casuística e Métodos

Para a realização desse estudo foram utilizadas amostras de sangue de 13 pacientes com doença de Jorge Lobo,

caucasóides, não aparentados, do sexo masculino, com idades variando entre 18 e 50 anos, provenientes do estado do Acre e que foram atendidos no Instituto Lauro de Souza Lima de Bauru (SP). Ao serem incorporados ao estudo, os pacientes foram esclarecidos sobre os propósitos dos procedimentos que foram adotados, os quais só se realizaram com plena concordância dos mesmos.

Integraram o grupo controle, para o fenótipo Lewis, 60 profissionais sadios, de ambos os sexos, do Instituto Lauro de Souza Lima de Bauru. Para o grupo controle do fenótipo ABO foram utilizados 2.673 doadores de sangue do Centro de Hematologia e Hemoterapia do Acre. Para a determinação do fenótipo Lewis, os indivíduos do grupo controle foram esclarecidos sobre o propósito da pesquisa.

As amostras de sangue foram coletadas por punção venosa, usando-se como anticoagulante 1mg/ml de EDTA (ácido etileno-diamino-tetracético, sal di-sódico) para identificação dos fenótipos ABO e Lewis nas hemácias.

Os fenótipos ABO foram definidos pela presença dos antígenos nas hemácias através dos soros anti-AB, anti-A e anti-B monoclonais (prova direta de Beth Vincent)¹³ e confirmados pela presença dos anticorpos nos soros, através de hemácias-padrão dos grupos A1, A2 e B.

Os soros utilizados foram de procedência nacional (ASEM NPBI Produtos Hospitalares Ltda) e adotados para a tipagem ABH no sangue. A tipagem sanguínea Lewis nos eritrócitos foi realizada pela técnica de aglutinação em tubo, seguindo rigorosamente as instruções do fabricante dos anticorpos monoclonais Le^a e Le^b (ASEM NPBI Produtos Hospitalares Ltda).

O resultado foi considerado positivo quando as hemácias foram aglutinadas com os respectivos anti-soros, e negativo, na ausência de aglutinação.

Os resultados obtidos foram avaliados pelo teste do χ^2 para pequenas amostras (teste exato de Fisher), para comparação de prevalência dos fenótipos ABO e Lewis, adotando-se o nível de significância de 5%.

Resultados

Os resultados expressos nas tabelas 1 e 2 mostram, respectivamente, as frequências dos grupos sanguíneos ABO e Lewis dos pacientes e dos controles.

Dos 13 pacientes avaliados, 53,8% apresentaram fenótipo O, 15,4% fenótipo A, 30,8% fenótipo B e não ocorreram portadores de fenótipo AB.

A comparação da distribuição do grupo sanguíneo ABO, em porcentagem, entre os pacientes e grupo controle, sugere que possam existir diferenças significativas.

Ao analisarmos a distribuição dos grupos sanguíneos do sistema ABO que mostrou diferença quanto às proporções do grupo nos pacientes e controle, verificamos que o qui quadrado = 6,469; 3 GL; 0,50 < p < 0,10, o que

Tabela 1
Distribuição do fenótipo ABO em pacientes com Doença de Jorge Lobo e no grupo controle de doadores de sangue de Rio Branco

Fenótipo ABO	Pacientes		Controle	
	%	n	%	n
A	15,4 %	2	33,6%	898
B	30,8%	4	10,8%	288
AB	0	0	2,7%	73
O	53,8%	7	52,9%	1.414
Total		13		2.673

Tabela 2
Distribuição do fenótipo Lewis em pacientes com Doença de Jorge Lobo e no grupo controle de indivíduos sadios de Bauru (SP)

Fenótipo ABO	Pacientes		Controle	
	%	n	%	n
Le(a+b-)	15,0%	2	6,0%	4
Le(a-b+)	54,0%	7	72,0%	43
Le(a-b-)	31,0%	4	22,0%	13
Total		13		60

indica a inexistência de diferença significativa. Além disso, se os pacientes e controles forem distribuídos em dois fenótipos B e não B para comparação, o qui quadrado corrigido com um grau de liberdade será 3,447; 1 GL; $0,05 < p < 0,10$, o que indica, novamente, que não há diferença significativa entre os pacientes e a amostra controle quanto a esses fenótipos.

No que se refere à distribuição do fenótipo Lewis, a comparação das amostras de pacientes com os controles revelou não haver diferença significativa entre as proporções.

Discussão

A doença de Jorge Lobo apresenta características peculiares como a existência de casos de pacientes com forma clínica localizada e outros com forma clínica disseminada, o que sugere diferentes graus de resistência dos hospedeiros frente ao *L. loboi*.¹⁴

Apesar do número de pacientes acometido pela doença de Jorge Lobo não ser muito grande, a doença é incapacitante em um número significativo desses pacientes,¹⁵ constituindo um grave problema de saúde pública, uma vez que o tratamento mais eficaz para a doença ainda é cirúrgico, sendo muitas vezes necessárias várias intervenções cirúrgicas.

Do ponto de vista imunológico, são poucos os estudos que avaliam essas alterações imunológicas no paci-

ente portador dessa micose. Recentemente, Vilani-Moreno¹⁶ não encontrou alterações significativas nos níveis de citocinas IL1 β , TNF α , IL10 e INF γ em sobrenadante de cultura de células mononucleares dos pacientes em relação ao grupo controle. Entretanto, a quantificação de IL4 e IL6 revelou maior produção, mas para IL2 os níveis apresentaram-se menores, sugerindo que pacientes com doença de Jorge Lobo revelam um predomínio de perfil Th2.

Outro aspecto relevante é que esta micose ocorre em indivíduos que moram na região Amazônica. Isso nos alerta a pensar se existiria o componente genético somado a fatores ambientais e comportamentais que estariam atuando na predisposição dessa população, já que a ocorrência de infecção por fungos causadores de micoses sistêmicas foi demonstrada nas diversas macrorregiões brasileiras por meio de inquéritos populacionais com intradermoreação, aplicando-se principalmente antígenos de *Paracoccidioides brasiliensis* e de *Histoplasma capsulatum*. O isolamento destes fungos e de *Cryptococcus neoformans* de amostras ambientais e de animais tem contribuído para definir microrregiões onde se passam a exposição e a infecção humana. No entanto, em razão do pequeno número de isolamentos obtidos, permanecem desconhecidos, em grandes extensões do território brasileiro, os locais nos quais os fungos fazem o ciclo de vida saprofítica e onde poderiam infectar o homem.¹⁷

Com relação a marcadores genéticos, até o momento não encontramos na literatura estudos da frequência fenotípica e genotípica de grupos sanguíneos nos portadores desta moléstia. Sabemos que os grupos sanguíneos (sistemas ABO e Lewis) têm sido associados com a predisposição de desenvolver enfermidades específicas como câncer gástrico em indivíduos do grupo sanguíneo A,¹⁸ infestação por filárias em pessoas pertencentes ao grupo B, propondo como hipótese que polissacarídeos destes parasitas podem inibir as α e β aglutininas no soro humano.¹⁹

A secreção de antígenos dos grupos sanguíneos ABO(H) na saliva está associada ao estado de portador de *Candida* na cavidade bucal e de candidoses.²⁰

Os antígenos do sistema ABO são oligossacárides gerados em um processo que envolve a atividade específica de enzimas, as glicosiltransferases, que fixam os açúcares sobre uma substância precursora da membrana do glóbulo vermelho. Os genes localizados em 3 loci separados (ABO, Hh e Sese) controlam a expressão desses antígenos.²¹ Sendo que, dependendo da presença do gene H, este determina que a enzima fucosiltransferase transforme a substância precursora em antígeno H. A presença dos genes A e/ou B determina que as respectivas transferases adicionem N-acetilgalactosamina (ou galactose), à galactose terminal da substância H, formando os antígenos A e B eritrocitários, encontrados em muitas outras células e humores do organismo.²²

Os indivíduos do grupo sanguíneo O não possuem transferases A ou B, não convertendo a substância H em antígenos A e/ou B, apresentando quantidades abundantes de antígeno H na superfície dos eritrócitos.

Os antígenos ABH não estão restritos aos eritrócitos, mas estão presentes na membrana de muitas outras células e isso tem levado a acreditar que eles podem comportar-se como estruturas alvos à aderência microbiana, predispondo assim os hospedeiros à suscetibilidade a infecções.^{23, 24}

Quanto ao sistema Lewis, há estudos reconhecendo a complexidade deste sistema e sua associação com doenças, tais como câncer gástrico e intestinal²⁵ e infecções do trato urinário.^{24,26} Os antígenos do grupo sanguíneo Lewis possuem a peculiaridade de não serem expressos geneticamente na membrana das hemácias. Provavelmente, o principal sítio de síntese dos glicolípides Lewis seja nas células da mucosa intestinal, de onde são transportados para o plasma. Posteriormente, os glicolípides plasmáticos são adsorvidos na superfície dos eritrócitos caracterizando a especificidade Lewis nessas células.²⁷ Sabe-se que a expressão dos antígenos Lewis sobre a superfície das células endoteliais e epiteliais é controlada pelos alelos Le (FUT-III), H (FUT-I) e SE (FUT-II) que agem intrinsecamente na formação dos antígenos glicolipídicos pela adição de açúcares específicos a uma cadeia oligossacáride precursora.²⁸

Os resultados por nós obtidos não revelaram uma associação entre os grupos sanguíneos examinados (ABO e Lewis) e a doença de Jorge Lobo. Percebe-se, na distribuição do sistema ABO, um acréscimo de indivíduos do grupo B em detrimento de A nos pacientes.

O estudo realizado por Deresinski et al¹⁰ em pacientes com coccidioidomiose revelou alta proporção da micose em indivíduos do grupo sanguíneo B. Para os autores, parece existir uma associação entre este grupo sanguíneo e a forma disseminada da doença. Provavelmente, na doença de Jorge Lobo a mesma predisposição possa ser inferida para a distribuição fenotípica ABO, conforme verificamos no presente trabalho.

No que se refere ao sistema Lewis, visualizamos uma diferença percentual menor de Le (a- b+) nos pacientes quando comparado ao grupo controle da região de Bauru. Apesar do qui quadrado não evidenciar diferenças significativas, as diferenças percentuais encontradas nos estimulam a buscar novas investigações utilizando-se sorologia, análise molecular e estudo do sistema secretor para a identificação fenotípica.

Embora não tenhamos encontrado resultados estatisticamente significantes, nossos achados sugerem existir suscetibilidade à doença de Jorge Lobo em indivíduos com fenótipo B e com menor frequência fenotípica Lewis b, conferindo assim um grau de importância epidemiológica como grupo de risco naquele meio ambiente.

Abstract

Jorge Lobo's disease is a mycosis with chronic evolution caused by the fungus Lacazia loboi. The mechanisms involved in host resistance and susceptibility to the agent, including aspects relating to the genetic background, are still not clear. The objective of the present study, therefore, is to evaluate the ABO and Lewis blood group distributions in Jorge Lobo's disease patients compared to the general population. Thirteen patients from Acre state, 60 healthy individuals (Lewis control group) from the region of Bauru (SP) and 2673 blood donors from the blood bank of the city of Rio Branco (Ac) were analyzed. Presence of erythrocytic antigens was determined by the tube agglutination reaction using anti-AB, anti-A and anti-B sera for ABO phenotyping. Anti Lewis a and anti Lewis b sera were used for Lewis phenotyping. The Lewis and ABO phenotypic frequencies in patients and controls were respectively: Le (a- b+) = 54.0% vs. 72.0%; Le (a+ b-) = 15.0% vs. 6.0%; Le (a- b-) = 31.0% vs. 22.0%; A = 15.4% vs. 33.6%; B = 30.8% vs. 10.8%; O = 53.8% vs. 52.9%; AB = 0 vs. 2.7%. Although the statistical analysis in this study did not evidence any significant difference, our results suggest that phenotype B and Lewis b, at a lesser frequency, could be associated with susceptibility of Jorge Lobo's disease thus demonstrating that this population has a higher risk of developing this mycosis. Rev. bras. hematol. hemoter. 2004;26(1):23-27.

Key words: Jorge Lobo's disease; ABO phenotype; Lewis phenotype.

Referências Bibliográficas

1. Lobo J. Um caso de blastomicose, produzido por uma espécie nova, encontrada em Recife. Rev Med Pernambuco 1931;1: 763-75.
2. Guimarães FN, Macedo DG. Contribuição ao estudo das blastomicoses na Amazônia (blastomicose sul-americana). Hospital 1950;38:223-53.
3. Silva D. Oito casos novos da micose queloidiforme de Jorge Lobo. An Bras Derm Sif 1965;40:307-26.
4. Moraes MAP. Blastomicose tipo Jorge Lobo. Seis casos novos encontrados no estado do Amazonas, Brasil. Rev Inst Med Trop São Paulo 1962;4:187-97.
5. Silva ME, Kaplan W, Miranda J L. Antigenic relationships between Paracoccidioides loboi and other pathogenic fungi determined by immunofluorescen. Mycopathologia 1968; 36: 97-106.
6. Marcos EVC. Doença de Jorge Lobo e sua relação com os antígenos do sistema HLA (mestrado). Botucatu, São Paulo: Unesp, 2001.
7. Blackwell CC. Genetic susceptibility to infections agents. Proc Roy Coll Phys (Edinburgh) 1989;19:129-138.
8. Young E & Roth FJ. Immunological cross-reactivity between a glycoprotein isolated from Trichophyton mentagrophytes and human isoantigen A. J Invest Derm 1979;72:46-51.
9. Vilani-Moreno FR, Arruda MSP, De Claro SG, Marcos EVC, Ura S. Dermatophytosis: association between ABO blood groups and reactivity to the trichophytin. Rev Inst Med Trop São Paulo 1999;41(5):285-289.

10. Deresinski SC, Pappagianis D, Stevens DA. Association of ABO blood group and outcome of coccidioidal infection. *Sabouraudia* 1979;17(3):261-64.
11. Critchley IA, Douglas LJ. Role of glycosides as epithelial cell receptors for *Candida albicans*. *J Gen Microbiol* 1987; 133:637-643.
12. Chain W, Foxman B, Sohler JD. Association of recurrent vaginal candidiasis and secretory ABO and Lewis phenotype. *J Infect Dis* 1997;17(3):828-30.
13. Beth Vincent. Técnicas aplicadas à imuno-hematologia eritrocitária. In: Alves de Lima L, Callado MRL, Santos J A. Curso de Imuno-hematologia. Botucatu. Faculdade de Medicina, 1992; p. 122.
14. Opromolla DVA, Taborda PR, Taborda VBA, Viana S, Furtado JF. Lobomycose: relato de 40 casos novos. *An Bras Dermatol* 1999;74:135-41.
15. Lacaz CS, Baruzi RG, Rosa MCB. Doença de Jorge Lobo. São Paulo: USP-IPSI, 1986. 92p.
16. Vilani-Moreno FR. Imunopatologia da doença de Jorge Lobo: composição celular do infiltrado inflamatório e quantificação de citocinas em sobrenadante de cultura de células mononucleares e soro sanguíneo (Tese). Botucatu, São Paulo: Unesp 2002. 159 pp.
17. Martinez R, Vitall LH, Henriques JHS, Machado AA, Albernaz A, Lima AL. Inquérito soropidemiológico para infecções por fungos causadores de micoses sistêmicas na Reserva Indígena Xacriabá, Estado de Minas Gerais. *Rev Soc Bras Med Trop* 2002; 35(4): 347-350.
18. Ford E. Génétique écologique. Gauthier-Vilars Editeurs, Paris, 1972. 448 pp.
19. Ayres M, Salzano F, Helena M, Franco LY, Barros De Souza R. The association of blood groups ABO secretion haptoglobins and hemoglobins with filariasis. *Human heredity* 1976;26:105-109.
20. Burford-Mason AP, Weber JC, Willowghby JM. Oral carriage of *Candida albicans*, ABO blood group and secretor status in healthy subjects. *J Med Vet Mycol* 1988;26:49-56.
21. Lowe JB. The blood group-specific human glycosyltransferases. In: Tanner MJA, Anstee DJ (eds) *Baillie Res. Clinica Haematology*, Oxford 1993;6.2:465-92.
22. Larsen RD, Enst LK, Nair RP, Lowe JB. Molecular cloning sequence and expression of a human GDP-L-fucose: B-D-galactose 2 Alfa-fucosyltransferase cDNA that can form the H blood group antigen. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990;87: 6674-8.
23. Williams RC, Gibbons RJ. Inhibition of streptococcal attachment on human buccal epithelial cells by antigenically similar salivary glycoproteins. *Infect Immun* 1975;11:711-718.
24. Kallenius G, Svenson SB, Möllby R, Cedergren B, Hultberg H, Winberg J. Structure of carbohydrate part of receptor on human uroepithelial cells for pyelonephritogenic *Escherichia coli*. *Lancet* 1981;1:604-606.
25. Kabayashi C, Sakamoto J, Kito T, Yamamura Y, Kashikava T, Fujita M, Watanabe T, Nakazato H. Lewis blood group – related antigen expression in normal gastric epithelium, intestinal metaplasia, gastric adenoma and gastric carcinoma. *Am J Gastroenterology* 1993;88(6):919-924.
26. Jacobson SH, Lomberg H. Over-representation of blood group non-secretors in adults with renal scarring. *Scand J Urol Nephrol* 1990;24:145-150.
27. Henry S, Oriol R, Samuelsson BO. Lewis histo-blood group system and associated secretory phenotypes - Review. *Vox Sang* 1995;69:166-182.
28. Mollison PL. Blood transfusion in clinical medicine. Oxford. Blackwell Scientific Publications, 1979.

Agradecimentos

Os autores agradecem ao Dr. Denys Fujimoro, responsável pelo Centro de Hematologia e Hemoterapia do Acre, pelo fornecimento da frequência sanguínea ABO dos doadores de sangue do Acre, como grupo controle, e ao Prof. Dr. Bernardo Beiguelman por analisar os resultados estatisticamente.

Avaliação:

Editor e dois revisores externos

Conflito de interesse: não declarado

Recebido: 09/08/2003

Aceito após modificações: 27/01/2004