

Deficiência selectiva de imunoglobulina A: estudo retrospectivo

Selective immunoglobulin A deficiency: retrospective study

M. Rodriguez*, B. Torres*, F. Farinha***, Júlia Vasconcelos^{§§}, I. Almeida***, A. Marinho**, C. Vasconcelos[§]

Resumo

Os autores apresentam um estudo retrospectivo clínico de 82 doentes com deficiência de IgA (DIgA) seguidos numa Unidade de Imunologia Clínica, durante o período de 15 anos (1992-2006). O objectivo do trabalho é avaliar as patologias associadas e complicações derivadas da DIgA.

As manifestações clínicas mais frequentemente observadas nestes doentes foram: infecções (31.7%), doenças reumatológicas (25.6%), alergias (24.3%), doenças hematológicas (6.9%), doenças endocrinológicas (4.87%) e neoplasias (7.3%). O aparelho mais afectado pelas infecções foi o respiratório; as doenças auto-imunes observadas com mais frequência foram: lúpus eritematoso sistémico e artrite reumatóide; eczema e rinite alérgica foram as atopias mais frequentes; as neoplasias mais frequentes foram: carcinoma gástrico e adenocarcinoma de cólon. A tiroidite de Hashimoto, diabetes mellitus tipo 1, púrpura trombocitopénica idiopática, anemia perniciosa e hipersensibilidade postransfusional, foram também observadas em doentes com esta deficiência imunológica.

A imunoglobulina A deve ser sempre pesquisada em pacientes com infecções recorrentes, processos alérgicos ou doenças auto-imunes, para orientar a profilaxia precoce dos processos infecciosos. Os doentes com DIgA que precisarem de ser transfundidos devem ser devidamente identificados pelo risco de virem a apresentar choque anafilático.

Palavras chave: Deficiência selectiva de imunoglobulina A: estudo retrospectivo.

Abstract

The authors present a retrospectively study about 82 IgA deficient patients (IgA < 5 mg/dl). They were submitted to clinical evaluation and specific laboratorial testes. This evaluation was followed up to 15 years (1992-2006). The objective of this work is to evaluate the main clinical findings that suggest IgA-D and describe the complications observed.

The clinical manifestations in patients with IgA-D were recurrent infections (31.7%), autoimmune diseases (25.6%), allergies (24.3%), haematological diseases (6.9%), endocrinological diseases (4.87%) and oncological diseases (7.3%). The respiratory system was the most affected by infections; systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis were the most frequent autoimmune diseases; eczema and rhinitis were the most frequent allergic symptoms; gastric and colon adenocarcinoma were the most frequent oncological diseases. Other disorders include Hashimoto's thyroiditis, Diabetes Mellitus type 1, and idiopathic thrombocytopenia purpura, pernicious anemia and anaphylactic reaction blood products.

IgA-D has a large clinical spectrum and early diagnosis would indicate prophylaxis in patients with recurrent infections, autoimmune diseases and allergies. Patients with SIgA are at risk of developing a severe anaphylactic reaction upon receiving IgA-containing blood and blood products.

Key words: Selective Immunoglobulin A deficiency: retrospective study.

Introdução

A deficiência selectiva de IgA (DIgA) é a mais frequente das imunodeficiências primárias. Caracteriza-se por um défice na produção da IgA com níveis séricos baixos (< 5 mg/dl), com concentrações normais de IgM e IgG. Ocorre com uma frequência média de 1/700 indivíduos de raça caucasiana,¹ sendo menos frequente na raça negra e oriental.²

Desconhece-se a causa de DIgA. Em algumas famílias há evidência de transmissão (padrão de herança

*Internas do Complementar de Medicina Interna, Centro Hospitalar Trás-os-Montes e Alto Douro.

**Assistente Hospitalar de Medicina Interna, Hospital Geral de Santo António

***Assistentes Graduadas de Medicina Interna, Hospital Geral de Santo António.

§Chefe de Serviço de Medicina Interna, Hospital Geral de Santo António

§§Assistente Graduada de Imunologia, Hospital Geral de Santo António.

Serviço de Medicina Interna. Unidade de Imunologia Clínica. Hospital Geral de Santo António.

Recebido para publicação a 18.01.08

Aceite para publicação a 30.09.08

autossómica recessiva ou dominante foram documentados em alguns estudos de doentes com DIgA).³ Um dos possíveis mecanismos do DIgA é o bloqueio da diferenciação dos linfócitos B que expressam IgA de superfície. Não está bem estabelecido se este bloqueio decorre de uma alteração intrínseca dos linfócitos B, da produção anómala de citocinas (factor de crescimento, transformador β -TGF, interleucina 5) dos linfócitos T auxiliares ou da resposta dos linfócitos B a estas citocinas.³

A imunodeficiência de IgA está aumentada em indivíduos com antigénios HLA das classes I e II: A1, A28, B8, B14, B40, DR3 e DR7, independentemente da presença, ou não, das manifestações clínicas.³

A diminuição dos níveis séricos de IgA associa-se ao uso de medicamentos como a Hidantoína, a Sulfasalazina e a Penicilamina. Infecções virais como a rubéola intra-uterina ou a infecção pelo vírus Epstein-Barr, e procedimentos como a esplenectomia ou o transplante de medula óssea parecem estar implicados com a DIgA.⁴

A maioria dos indivíduos com DIgA são saudáveis. Apenas 10% se apresentam com um maior número de infecções, sobretudo as do foro respiratório. A frequência da DIgA também é maior em doentes portadores de reacções de hipersensibilidade grave, doenças auto-imunes,⁵ e doenças neoplásicas malignas⁶ gastrintestinais e linfáticas, como a doença de Hodgkin.⁷ Parece existir também associação entre a doença pulmonar obstrutiva crónica e a DIgA.⁸

Objectivos do projecto

O objectivo geral deste trabalho, é o de, através de um estudo clínico e laboratorial criterioso, tentar perceber melhor a deficiência selectiva de IgA, fundamentalmente no referente aos factores que podem determinar o desenvolvimento de certas patologias. Este projecto propõe-se atingir estes objectivos através da reavaliação dos doentes com deficiência selectiva de imunoglobulina A, recorrendo à história clínica e ao estudo laboratorial.

História clínica

História actual, assim como antecedentes pessoais e familiares relevantes para cada caso, tendo em conta a relação da IgA com certas patologias, nomeadamente:

- Doenças reumatológicas (lúpus eritematoso sistémico, artrite reumatóide, doença de Still, doença mista do tecido conectivo, esclerodermia, síndrome de Sjögren, dermatomiosite e síndrome antifosfolípido);

- Doenças endocrinológicas (tiroidite de Hashimoto, doença de Graves e diabetes mellitus tipo 1);
- Doenças hematológicas (anemia hemolítica, anemia perniciosa e púrpura trombocitopénica idiopática);
- Doenças gastrintestinais (doença celíaca, infecções por *Giardia lamblia*, hepatites virais e auto-imunes);
- Atopias (rinite, eczema, angioedema, alergia ao leite de vaca e asma alérgica);
- Doenças infecciosas crónicas (sobretudo do foro respiratório, gastrintestinal e urinário);
- Doenças neoplásicas malignas (adenocarcinoma do cólon, neoplasias malignas do estômago, linfomas, leucemias ou outras);
- Doenças neurológicas, como a miastenia gravis.

Estudo laboratorial

- As concentrações das imunoglobulinas A, G, M e D são um reflexo da capacidade de síntese dos linfócitos B, pelo que o seu doseamento é fundamental na caracterização global da DIgA.³
- Pesquisa de auto-anticorpos sistémicos, já que muitas das patologias cursam com a presença de complexos imunes circulantes. Existem associações descritas da deficiência selectiva de IgA com deficiências na síntese do complemento, pelo que a análise dos valores foi incluído no estudo.³
- A deficiência de IgA, tem implicações celulares diversas, nomeadamente a presença de populações B com incapacidade de produção desta imunoglobulina ou alterações na regulação e interacção T-B. O número total de linfócitos e contagem diferencial de populações linfocitárias foi também pesquisado.³

Materiais e métodos

Foram avaliados retrospectivamente 82 pacientes maiores de 18 nos de idade seguidos na Unidade de Imunologia Clínica (UIC) do Hospital Geral Santo António, Porto, com deficiência selectiva de IgA, durante o período de 1992 a 2006. O Serviço de Imunologia Clínica pertence ao Departamento de Medicina. A área de Imunologia Clínica desenvolveu-se no HGSA no seio da Medicina Interna, potenciada pela inexistência das especialidades de Reumatologia e Infeciologia, e da especial colaboração com o Serviço de Imunologia Laboratorial. Desenvolve as suas funções assistenciais ao nível da Consulta Externa, do Internamento e das Consultas de Grupo.

Os critérios diagnósticos da DIgA foram descritos por Amman e Hang em 1971. Estes critérios incluem pacientes com níveis de IgA inferiores a 5 mg/dl, com IgM e IgG normais⁹ e ausência de compromisso da unidade celular pelos testes usuais.¹⁰

Os pacientes foram submetidos à avaliação clínico-laboratorial, segundo os protocolos da Instituição. Os antecedentes familiares de alergia, imunodeficiências, infecções recorrentes, auto-imunidade ou consanguinidade foram investigados.

O doseamento das imunoglobulinas A, G e M foi realizado por imunofluorescência cinética, e o da imunoglobulina E por método imunoenzimático.¹¹ O diagnóstico de DIgA foi considerado quando pelo menos, três doseamentos de IgA inferiores a 5 mg / dl foram encontrados.¹

O doseamento de C₃ e C₄ foi realizado por imunofluorescência cinética. A avaliação da actividade hemolítica do complemento, realizou-se por técnica clássica de lise dos eritrócitos.¹²

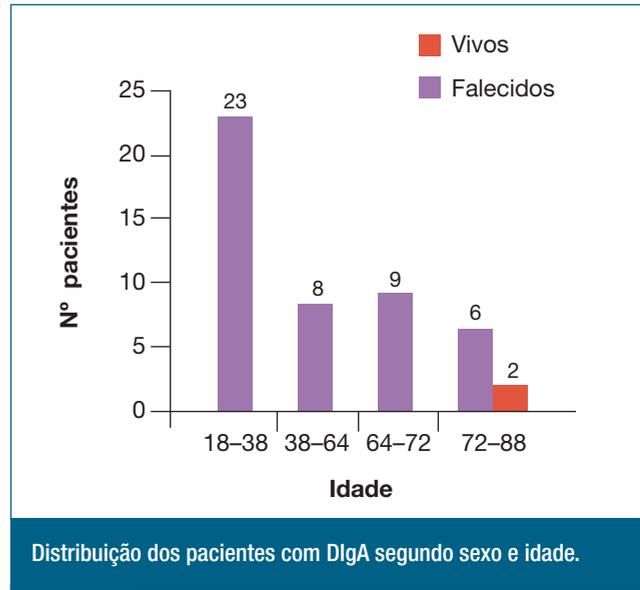
Foi realizada a pesquisa de auto-anticorpos sistémicos, por duas técnicas: precipitação com PEG e a posterior determinação na precipitação de IgG e a avaliação de uma fonte de complemento, que era misturada com o soro onde se pretendia pesquisar os complexos imunes.¹³

O estudo das células (subpopulações linfocitárias) no sangue periférico corresponde à determinação do número total de linfócitos e à contagem diferencial (por contador automático) e à marcação de células com anticorpos monoclonais, e a enumeração (absoluta e percentual) das células com os fenotipos identificados foi feita por citometria de fluxo.^{11,14}

Resultados

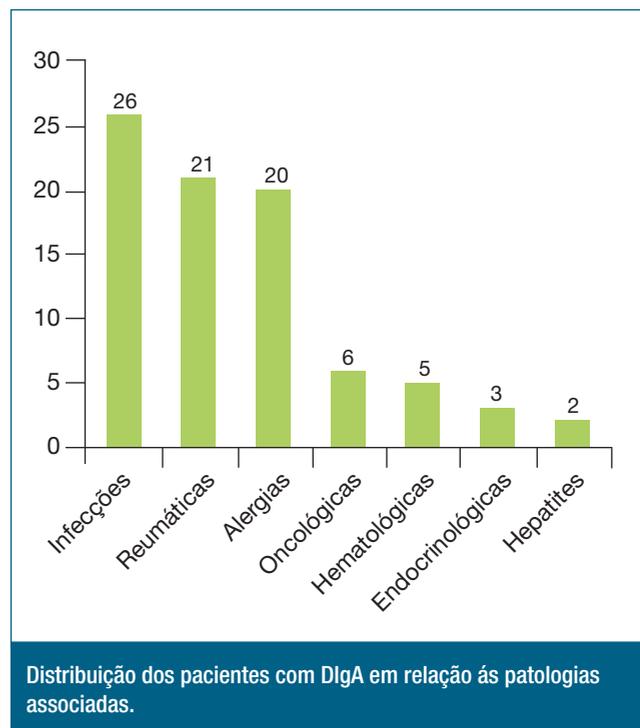
O diagnóstico da deficiência de IgA foi estabelecido em 82 pacientes, de um total de 1.147 doentes provenientes de distintas áreas médicas (Imunologia Clínica, Dermatologia, Medicina Interna, Hematologia, Oncologia, Alergologia e Endocrinologia). Do total, (54,8%) corresponderam a doentes de sexo feminino e (45,2%) a doentes de sexo masculino. A faixa etária teve variabilidade desde os 18 aos 88 anos de idade, com uma média de 43,8 anos de idade (Fig. 1).

As principais causas de referência à Unidade de Imunologia Clínica (UIC) foram: infecções recorrentes (31,7%), doenças auto-imunes do foro reumatológico (25,6%), alergias (24,3%), doenças neoplásicas (7,3%), doenças hematológicas não ne-



Distribuição dos pacientes com DIgA segundo sexo e idade.

FIG. 1

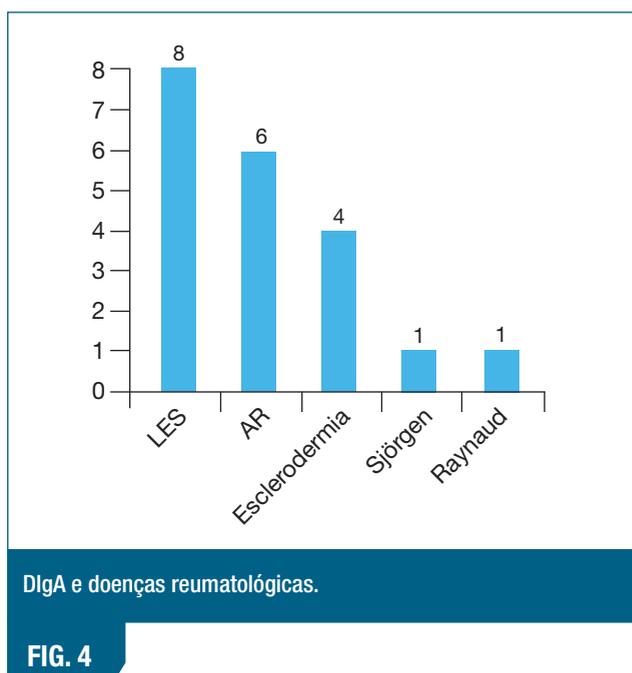
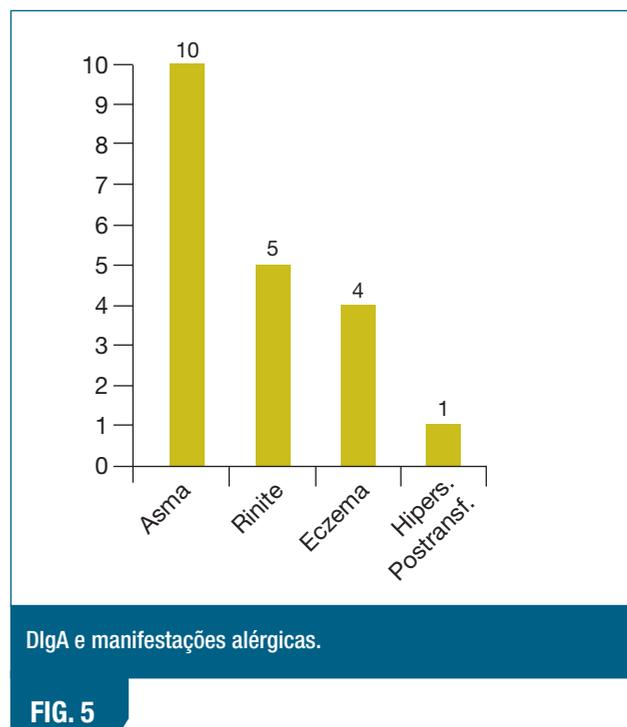
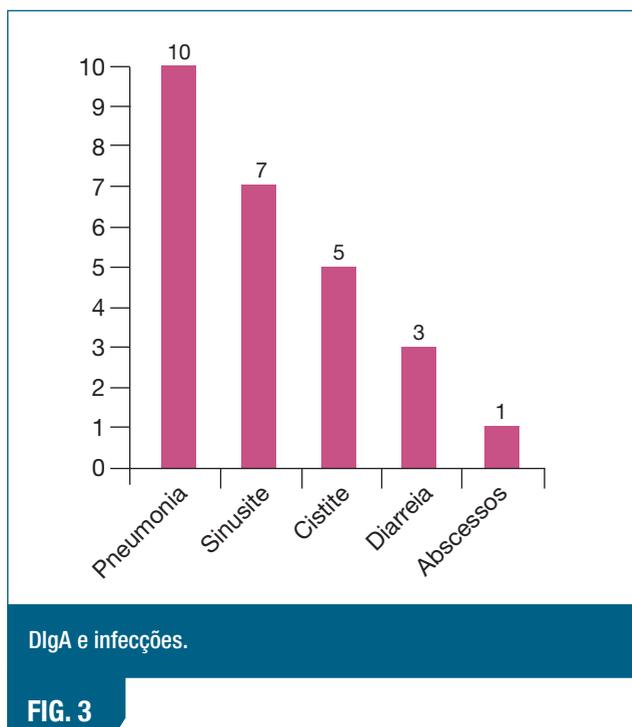


Distribuição dos pacientes com DIgA em relação às patologias associadas.

FIG. 2

oplásicas (6,9%), doenças endocrinológicas (4,87%) e hepatopatias (2,43%) (Fig. 2).

As infecções mais frequentes foram as do tracto respiratório (65%), a traqueobronquite e pneumonia representaram (58,82%) e sinusite (41,16%). As infecções do tracto urinário constituíram (19,23%).



As infeções do tracto gastrointestinal representaram (17,64%) (Fig. 3).

As doenças auto-imunes do foro reumatológico mais frequentes foram: lúpus eritematoso sistémico (47,61%) e artrite reumatóide (23,83%) (Fig. 4).

As manifestações alérgicas mais frequentes foram: asma extrínseca (50%) e rinite alérgica (45%) (Fig. 5).

Foi ainda identificado um caso de hipersensibilidade pos-transfusional.

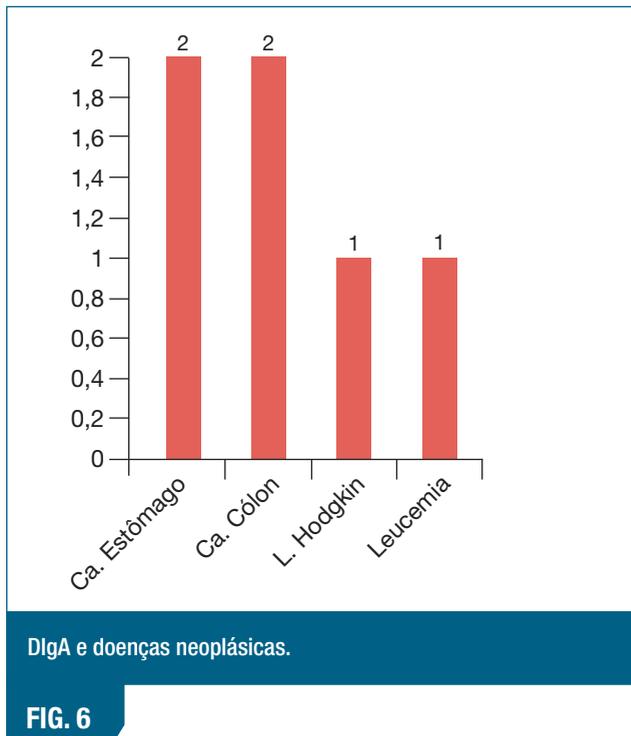
Entre as doenças oncológicas as neoplasias do foro digestivo, nomeadamente o adenocarcinoma gástrico e o adenocarcinoma do cólon, representaram 2/3 das doenças oncológicas seguidas das doenças hematológicas do foro oncológico, nomeadamente linfoma Hodgkin e leucemia linfóide crónica (Fig. 6).

Outras manifestações clínicas foram: doença pulmonar obstrutiva crónica (3,6%); doenças hematológicas não oncológicas, anemia perniciosa (2,43%) e púrpura trombocitopénica idiopática (1,21%); e doenças endocrinológicas (4,87%), nomeadamente diabetes mellitus tipo 1 e tiroidite de Hashimoto.

Dos doentes com DlgA, 18% apresentaram níveis de IgG acima do normal, comparativamente aos valores da mesma idade no nosso médio.^{3,15} Os demais exames imunológicos para pesquisa de alterações da imunidade celular, complemento ou de fagócitos, foram normais em 65% dos doentes submetidos a este estudo.

A presença de auto-anticorpos na ausência de auto-imunidade clínica associada, foi detectada nomeadamente: factor reumatóide (4,5%) e antígenos nucleares (18,2%).

Existiam doentes com antecedentes familiares de alergias (7,8%); e alguns com antecedentes de



doenças auto-imunes do foro reumatológico, nomeadamente artrite reumatóide (2,24%), embora sem DlgA associada.

Em relação aos falecimentos, um faleceu por pneumonia grave da comunidade com 88 anos de idade; outro por adenocarcinoma metastizado com 54 anos de idade; e um no contexto de idade avançada, em ambiente familiar.

Discussão

A IgA participa na protecção local contra microrganismos patogénicos das superfícies mucosas e pode também diminuir a absorção de antígenos inalados ou ingeridos que podiam gerar uma resposta sistémica indesejável. Pouco se sabe sobre a função da IgA na circulação, apresentando-se principalmente em forma monomérica.¹

A deficiência de IgA é a imunodeficiência primária mais frequentemente acompanhada na Unidade de Imunologia do Hospital Geral de Santo António. A nível mundial atinge 1/700 indivíduos de raça caucasiana, sendo infrequente em asiáticos e na raça negra.¹ A prevalência de DlgA no sexo masculino é maior do que no sexo feminino, especialmente nos sintomáticos^{14,15}, enquanto no presente estudo houve predominio do sexo feminino. Este resultado poderá

ser explicado pela especificidade da UIC, mais vocacionada para o estudo da patologia auto-imune mais frequente no sexo feminino.

As frequências relativas das manifestações clínicas associadas à DlgA, segundo os relatos da literatura, são: infecções (43%), alergias (20%), doenças auto-imunes (14%), distúrbios gastrintestinais (12%) e neoplasias (1%).⁹ As principais causas para avaliação no nosso hospital foram os processos infecciosos (31,7%), seguidos das doenças auto-imunes do foro reumatológico (25,6%), alergias (24,3%), doenças oncológicas (7,3%), doenças endocrinológicas (4,87%) e hematológicas não oncológicas (6,97%). Novamente, a frequência mais elevada de doenças auto-imunes, poderá ser explicada pelas características da UIC acima referidas.

Nos pacientes estudados, os processos infecciosos do tracto respiratório foram os mais frequentes, conforme ao relatado por outros autores¹. Constataram-se 5 casos de septicemias por pneumonia da comunidade e 2 doentes com hepatite B aguda. A DlgA associa-se com mais frequência á hepatite C,^{1,2} embora nenhum caso tenha sido identificado neste estudo.

As doenças auto-imunes do foro reumatológico mais comumente associadas a DlgA são a artrite reumatóide e o lúpus eritematoso sistémico, que podem ocorrer de 7% a 36%.¹⁶ No nosso estudo houve também um predomínio do lúpus (41,61%) e da artrite reumatóide (23,83%).

Os indivíduos com DlgA parecem ter maior risco para desenvolver neoplasias, especialmente adenocarcinomas gástricos e do cólon; Também foram descritos casos de leucemias e linfoma Hodgkin.¹⁸ No grupo submetido a estudo foram identificados dois casos de adenocarcinoma do cólon, dois de adenocarcinoma de estômago, um caso de linfoma de Hodgkin e um de leucemia linfóide crónica.

A anemia perniciosa foi diagnosticada em dois doentes. Também há um caso relatado de púrpura trombocitopénica idiopática. Persiste a dúvida se esta associação é casual.¹⁶

Apesar dos relatos da associação entre tiroidite auto-imune e DlgA,¹⁷ apenas foram identificados 2 casos de tiroidite de Hashimoto.

Foi constatada a relação entre as doenças alérgicas e a DlgA.¹⁸ A asma extrínseca e as alergias relacionadas com as vias respiratórias superiores foram as patologias observadas com mais frequência. Foi identificado, ainda, um caso de hipersensibilidade

pos-transfusional; existem estudos que associam a DIgA ao choque anafilático em doentes que receberam transfusões.¹⁹

Alguns estudos referem padrões de herança autossômica recessiva e outros relatam padrões de herança autossômica dominante em relação a DIgA.¹ Neste estudo foram identificados doentes com antecedentes familiares de alergia e doenças auto-imunes, embora sem DIgA associada.

As dosagens de imunoglobulinas, no presente estudo, mostravam elevação dos níveis séricos de IgG em 18%, provavelmente no decorrente dos estímulos infecciosos.

A presença de auto-anticorpos na ausência de auto-imunidade clínica associada, foi detectada no soro de indivíduos acometidos por DIgA, nomeadamente: factor reumatóide e antigénios nucleares nas percentagens já expostas. Não sabemos se estes pacientes têm maior probabilidade de desenvolver doenças auto-imunes. Alguns estudos dizem que sim.²⁰

A taxa de mortalidade foi baixa (4,3%) nos doentes com DIgA estudados. Os falecimentos aconteceram no contexto de septicemias, neoplasias metastatizadas ou por idade avançada. A DIgA não parece influir sobre a morbidade dessas doenças.

Conclusões

A DIgA é a imunodeficiência primária mais frequente. Tem um espectro clínico variado, devendo ser sempre pesquisada em pacientes com infecções de repetição, processos alérgicos ou doenças auto-imunes, para orientar a profilaxia precoce dos processos infecciosos. Os doentes com DIgA que precisaram de ser transfundidos, devem ser devidamente identificados, pelo risco de virem a apresentar choque anafilático. ■

Bibliografia

1. Strober W, Sneller MC. IgA Deficiency. *Ann Allergy* 1991; 66: 363-375.
2. Rosen FS, Cooper MD, and Wedgwood. The primary immunodeficiency. *New England Journal of Medicine* 1995; 333: 431-440.
3. M. Catala, M. Hernandez, I. Caragol, and J.M Bertan. Development of a Common variable Immunodeficiency in IgA-Deficient Patients. *Immunology Unit, C.S. Valle Hebrón- Barcelona. Clinical Immunology and Immunopathology* 1996 ; 80(3) : 333-335.
4. Schaffer FM, Monteriro RC, Volanakis JE, Cooper MD. IgA deficiency. *Immunodeficiency Rev* 1991; 3 : 15-44.
5. Petty RE, Palmer NR, Cassidy JT, Tubergen DG, and Sullivan DB. The association of autoimmune diseases and anti-IgA antibodies in patients with selective IgA deficiency. *Clin Exp Immunol* 1979 ; 37(1): 83-88.
6. Hanson LA, Bjorkander J, Carlson B, Robertson D, Soderstrom T. The Heterogeneity of Ig A deficiency. *J Clin Immunology* 1998;3: 159-162.
7. Klemola T. Deficiency of immunoglobulin A. *Ann Clin Research* 1987; 19: 248-257.
8. Excerpted from: IgA deficiency. 2004 Up-to-Date.
9. Ryes O Morrell A, Hitzing WH. Primary Immunodeficiencies in Switzerland: First Report of National Registry in Adults and Children. *J Clin Immunol* 1988 ;8(6): 479-485.
10. Amman AJ, Hong R. Selective IgA deficiency: presentation of 30 cases and review of literature. *Medicine* 1971; 50(3): 223-236.
11. Oxelius VA Laurel AB, Lindquist B et al. IgG subclasses in selective IgA deficiency. *New England Journal Medicine* 1981; 304(24): 1476- 1477.
12. Henry JB *Clinical and Diagnosis Management by Laboratory Methods (Part V)*, 18 ed. WB Saunders, Philadelphia 1991: 761-1020.
13. Laa PCJ, Weemaes CMRT, Gonera R et al. Clinical Manifestations in Selective IgA deficiency. *Acta Paediatr Scand* 1991; 80: 798-804.
14. Wilton AN, Cobain TJ, Dawkins RL. Family studies of IgA deficiency. *Immunogenetics* 1985; 21:333-342.
15. Taalmam RDFM, Weemaes CMR, Hustinx TWJ et al. Chromosome studies in IgA deficient patients. *Clin Genetics* 1987; 32: 81-87.
16. Liblau RS; Bach JE. Selective IgA and autoimmunity. In *Arch Allergy Immunology* 1992; 99: 16 -27.
17. Koisten J, Saran S. Immunological abnormalities in the sera of IgA deficient donors. *Vox Sang* 1975; 29: 203-213.
18. Cunningham-Rundles C, Pudifin DJ, Armstrong D, Good Ra. Selective Immunoglobulin A Deficiency and neoplasia. *Vox Sang* 1980; 38: 61-67.
19. Koistinen J; Sarna S. Immunological abnormalities in sera of IgA deficient blood donors. *Vox Sang* 1975; 29: 203-213.
20. Ilan Y, Shouval Ashur Y, Manns M, Naparstek Y. Immunoglobulin A Deficiency associated whit chronic Hepatitis C virus infection. *Arch Intern Med* 1993; 153; 1588-1592.