KRISTINE FAHL

Aspectos clínico-laboratoriais na evolução de pacientes
com deficiência de imunoglobulina A diagnosticados na
infância e de seus familiares

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo para
obtenção do título de Mestre em Ciências.

Área de concentração: Pediatria

Orientadora: Prof^a. Dra. Cristina Miuki Abe Jacob

São Paulo

2008

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Fahl, Kristine

Aspectos clínico-laboratoriais na evolução de pacientes com deficiência de imunoglobulina A diagnosticados na infância e de seus familiares / Kristine Fahl. -- São Paulo, 2008.

Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Departamento de Pediatria.

Área de concentração: Pediatria.

Orientadora: Cristina Miuki Abe Jacob.

Descritores: 1.Deficiência de IgA 2.Auto-imunidade 3.Evolução clínica 4.Isotipos de imunoglobulinas 5.Imunoglobulina A secretora 6.Adolescente 7.Família

USP/FM/SBD-134/08

*O tempo é muito lento para os que esperam,
muito rápido para os que temem,
muito longo para os que lamentam,
muito curto para os que se rejubilam.*

Mas, para os que amam, o tempo é a eternidade!

(William Shakespeare)

DEDICATÓRIA

Aos meus amados pais,

JOEL IRINEU FAHL e IRENE APARECIDA FÁVARO FAHL,

pelo exemplo de vida, caráter, disciplina e

amor incondicional dedicado aos filhos.

*Ao meu irmão **CRISTIANO FÁVARO FAHL,***

pelo apoio e compreensão nas horas de dificuldade.

A toda minha família

que trouxe alegria e soube entender minha ausência em muitos momentos

para a conclusão deste trabalho.

AGRADECIMENTO ESPECIAL

*Ao **Dr. Michel Burihan Cahali**, pelo espírito crítico e sabedoria, dedicados
com obstinação ao ensino da Medicina, importantes para a finalização
deste trabalho.*

Sobretudo, pelo seu companheirismo.

*As pessoas entram em nossas vidas por acaso, mas não é por acaso que
elas permanecem.*

(Fiódor Dostoiévski)

AGRADECIMENTOS

A **Deus**, inteligência suprema e causa primária de todas as coisas.

À minha orientadora, **Prof^a. Dra. Cristina Miuki Abe Jacob**, pela oportunidade de participar do grupo de alergia e imunologia, compartilhando seus conhecimentos, experiência e sabedoria imprescindíveis para a concretização deste trabalho.

À **Prof^a. Dra. Magda Carneiro-Sampaio** pela sapiência acadêmica, pelo rigor científico admirável e pelo entusiasmo que muito me incentivou nesta área tão fascinante da Imunologia Pediátrica.

À **Prof^a. Dra. Sandra J. F. Ellero Grisi**, pelo constante incentivo e por acreditar na força de iniciantes pesquisadores, como propagadores da pesquisa, assistência e ensino médico no Brasil.

Ao **Dr. Antonio C. Pastorino**, pelo inquestionável auxílio na elaboração de gráficos, tabelas e pela visão crítica na elaboração do título deste trabalho.

À **Prof^a Dra. Ana M. de Ulhôa Escobar** pela oportunidade de compartilhar da sua experiência clínica. Exemplo de competência, modelo que procuro seguir.

À **Dra Ângela B. F. Fomin**, pelo incentivo constante, convívio alegre e saudável que nos fez crescer mutuamente.

À **Dra. Ana Paula M. Castro**, pelas sugestões envolvendo aspectos metodológicos da tese e pelo carinho que sempre demonstrou desde a residência.

Ao amigo, **Dr. Murilo Chiamolera**, com quem realizamos trabalhos colaborativos, pelas sugestões oportunas e dúvidas sempre respondidas com inteligência e bom humor, marcas inesquecíveis.

Ao **Prof. Dr. Renato Monteiro** do Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale e Universidade de Paris, exemplo de pesquisador determinado que me incentivou a iniciar esta pesquisa. Seu entusiasmo é um estímulo para prosseguir nesta área da Imunologia.

Aos **Prof. Dr. Cláudio Leone** e ao **Dr. Ulysses Dória**, excepcionais nas análises estatísticas.

Ao **Prof. Dr. Eduardo J. Troster e esposa**, pelo carinhoso auxílio na revisão da língua estrangeira. O exemplo e organização na visão estratégica, não podem ser esquecidos.

À **Profª. Dra. Carmita H. de Najjar Abdo** pelo inesgotável dom em ensinar a Medicina com disciplina acadêmica e obstinação. Pelo legado, experiências profissionais e pessoais ensinadas. Muito obrigada.

Aos **Dr. Cláudio Schvarstman** pela confiança e incentivo constantes para a concretização, aperfeiçoamento técnico-científico e fortalecimento de minhas convicções.

Ao **Dr Sulim Abramovici**, por incentivar e dar sugestões para a concretização deste trabalho que levarei como recordação para a vida toda.

A toda **Unidade de Alergia e Imunologia** do departamento de Pediatria da FMUSP, ao aluno de iniciação científica desta faculdade, **Pedro Horigoshi** pela elaboração dos heredogramas e, aos residentes desta instituição pelo apoio recebido.

À equipe do **Laboratório de Imunologia de Mucosas – ICB IV**, FMUSP, em especial, a **Dra. Patrícia Palmeira**, **Mariana Kmiliauskis** e **Cristina Arslanian** pelo auxílio prestado durante as análises das amostras de salivas e, sobretudo, pelas amizades construídas.

A toda equipe do **Laboratório de Análises Clínicas do ICr-HCFMUSP**, em especial à **Karina Kawasato**, **Patrícia G. Nagaoka** e **Regina M. Yamagata** pelo auxílio técnico prestado ao soro dos pacientes.

Ao **Laboratório Fleury**, em especial ao **Dr. Luis Carlos Andrade**, pelas análises laboratoriais das amostras de saliva de pacientes.

À **Mariza Umetsu** pela constante simpatia e auxílio na padronização das referências bibliográficas.

Ao **SAME**, em especial à Fátima, Luiz Carlos da Silva e Mônica pelo apoio durante as análises de prontuários.

À **Milene Rocha** e ao **Nivaldo L. Rocha** pela dedicação na elaboração gráfica deste trabalho.

Às minhas amigas, **Dras. Andreia Gusken e Ana Cláudia Brandão e Luciana M. A. Ribeiro**, pelo apoio durante o seguimento ambulatorial dos pacientes.

À família Hercowitz, **Drs. Luiz Henrique Hercowitz, Clara Hercowitz e Andrea Hercowitz**, meu respeito e admiração ao profissionalismo, ética e relação médico-paciente impecável exercidos que aprendi durante o nosso convívio na clínica pediátrica. A toda equipe da clínica, obrigada pelo apoio constante.

Às minhas amigas, **Dras. Luciana Henriques Sakita, Luciana Jardim Issa, Paula C. Ranzini e Erica P. Ribeiro**, por nossa amizade e momentos de muito bom humor e alegria.

Aos **médicos pediatras da Unidade de Primeiro Atendimento** do Hospital Albert Einstein, em especial, **Milena de Paulis, Bianca Seixas, M. Beatriz Perondi, Tânia M. R. Zamataro, Graziella Sukys, Adriana S. Vada, Alessandra Despinoy, Elda M. S. Gonçalves, Fabio C. Bozelli, Hamilton Cabral, José Antonio Galvão e Marcio Moreira** pelo apoio constante e momentos de confraternização durante a realização deste trabalho.

SUMÁRIO

Lista de siglas

Lista de símbolos

Resumo

Summary

1	INTRODUÇÃO.....	01
1.1	A imunoglobulina A (IgA).....	01
1.1.1	Estrutura e função da imunoglobulina A.....	02
1.1.2	Imunoglobulina A secretora.....	03
1.1.3	Imunoglobulina A sérica.....	05
1.2	Deficiência de imunoglobulina A.....	07
1.2.1	Aspectos epidemiológicos da deficiência de imunoglobulina A.....	10
1.2.2	Aspectos genéticos e padrões de herança da deficiência de imunoglobulina A.....	11
1.2.3	Aspectos clínicos da deficiência de imunoglobulina A.....	13
1.2.4	Deficiência de imunoglobulina A e processos infecciosos.....	14
1.2.5	Deficiência de imunoglobulina A e doenças do trato digestório.....	15
1.2.6	Deficiência de imunoglobulina A e doenças do sistema nervoso	15
1.2.7	Deficiência de imunoglobulina A e atopia.....	16
1.2.8	Deficiência de imunoglobulina A e doenças auto-imunes.....	16
1.2.9	Deficiência de imunoglobulina A e neoplasia.....	19
1.2.10	Aspectos terapêuticos e prognósticos da deficiência de imunoglobulina A.....	20
2	OBJETIVOS.....	21
3	CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	22
3.1	Casuística.....	22
3.1.1	Caracterização dos pacientes e familiares incluídos no estudo.....	22
3.1.2	Critérios de inclusão.....	24

3.1.3	Crêterios de exclusão.....	24
3.2	Métodos.....	25
3.2.1	Avalia�o clínica.....	25
3.2.2	Avalia�o laboratorial.....	27
3.2.2.1	Coleta de amostra de saliva.....	27
3.2.2.2	Coleta das amostras de sangue.....	28
3.2.2.3	Avalia�o dos níveis de IgA e IgM salivares.....	29
3.2.2.4	Curva para detecção dos níveis de IgA e IgM salivar em indivíduos saudáveis.....	30
3.3	Aspectos �ticos.....	32
3.4	Análise estatística.....	32
4	RESULTADOS.....	33
4.1	Caracteriza�o do grupo de pacientes e familiares.....	33
4.2	Manifestações clínicas.....	34
4.2.1	Manifestações clínicas infecciosas.....	34
4.2.2	Doenças at�picas.....	37
4.2.3	Manifestações clínicas auto-imunes.....	38
5	DISCUSSÃO.....	43
6	CONCLUSÕES.....	67
7	LISTA DE ANEXOS.....	70
8	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	81
Apêndice		

LISTA DE SIGLAS

AIJ - Artrite idiopática juvenil

APRIL - *proliferation-inducing ligand*

ARIA - *Allergic Rhinitis and its impact on asthma*

B – linfócito B

BAFF - *B- cell activating factor*

C_H1 – domínio carboxi-terminal da cadeia leve

CAPD - Diálise Peritoneal Ambulatorial Contínua

CD - cluster de diferenciação

CMV- citomegalovírus

DHL – dehidrogenaseláctica

DlgA - deficiência de imunoglobulina A

ELISA – *Enzyme- linked immunosorbent assay*

ESID - European Society for Immunodeficiency

FAN – fator anti-núcleo

Fc - porção constante da imunoglobulina

FcR - receptor Fc de imunoglobulinas

FcαRI – receptor Fc de cadeia alfa tipo I

FR – Fator reumatóide

GINA - Iniciativa Global para o controle da Asma

H₂O₂ – peróxido de hidrogênio

H₂SO₄ - ácido sulfúrico

HCFMUSP – Hospital de Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

HCV - Hipogamaglobulinemia Comum Variável

HD - Hemodiálise

HEp – células epiteliais humanas

HLA - antígeno leucocitário humano (*human leukocyte antigens*)

ICB - Instituto de Ciências Biomédicas

ICr – Instituto da Criança

IDP - imunodeficiência primária

IFN- γ - interferon gama

Ig – imunoglobulina

IgA – imunoglobulina A

IgA₁ – subclasse tipo 1 de imunoglobulina A

IgA₂ - subclasse tipo 2 de imunoglobulina A

IgA₂m(1) - alotipos da subclasse tipo 2 de imunoglobulina A

IgA₂m(2) - alotipos da subclasse tipo 2 de imunoglobulina A

IgAD – Deficiência de Imunoglobulina A

IgD – imunoglobulina D

IgE – imunoglobulina E

IgG – imunoglobulina G

IgG₁ - subclasse tipo 1 de imunoglobulina G

IgG₂ - subclasse tipo 2 de imunoglobulina G

IgG₃ - subclasse tipo 3 de imunoglobulina G

IgG₄ - subclasse tipo 4 de imunoglobulina G

IgM – imunoglobulina M

IL– interleucina

ILAR- International League of Associations for Rheumatology

IUIS - *International Union of Immunological Societies*

J – cadeia J (“joining chain”)

LES – lúpus eritematoso sistêmico

MALT - tecido linfóide associado às mucosas

MBL - lectina ligadora de manose

MHC – complexo de histocompatibilidade de membrana

NK – células *Natural Killer*

OMA – otite média aguda

OMIN - “*On line Mendelian Inheritance in Man*”

OPD - ortofenilenodiamina

PAGID - *Pan-American Group for Immunodeficiency*

PBS – solução salina tamponada com fosfatos

PID – *Primary Immunodeficiency*

pIgR - receptor polimérico de imunoglobulina

RPM – rotações por minuto

RAST - Radioimmunosorbent test

S-IgA – IgA secretora

T – linfócitos T

T3 - hormônio triiodotironina

T4 – hormônio tetraiodotironina

TACI - “*transmembrane activator and calcium-modulator and cyclophilin ligand interactor*”

TCHI - teste cutâneo de hipersensibilidade imediata

TG – anticorpo anti-tireoglobulina

Th1 – linfócito *T helper* tipo 1

TNF- α - fator de necrose tumoral alfa

TPO – anticorpo anti-peroxidase

TSH – hormônio tireoestimulante

USP – Universidade de São Paulo

LISTA DE SÍMBOLOS

$\mu\text{g/mL}$ – micrograma por mililitro

μL – microlitro

$^{\circ}\text{C}$ – graus Celsius

kDa- kilodalton

M – molar

mg/ dL – miligrama por decilitro

mg/ L – miligrama por litro

mg/kg/dia – miligrama por kilo por dia

mg/L – miligrama por litro

mg/mL - miligrama por mililitro

mL – mililitro

mm – milímetro

ng/mL – nanogramas por mililitro

nm – nanômetro

% - por cento

UI – unidade internacional

UI/ mL – unidade internacional por mililitro

RESUMO

Fahl, K. **Aspectos clínico-laboratoriais na evolução de pacientes com deficiência de imunoglobulina A diagnosticados na infância e de seus familiares [dissertação]**. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2008. 107p.

A deficiência de imunoglobulina A (DIgA) é a imunodeficiência primária mais comum com prevalência de 1: 223 a 1:1000 em estudos epidemiológicos, sendo menos frequente em populações asiáticas. As manifestações clínicas variam desde indivíduos assintomáticos até aqueles com manifestações atópicas, auto-imunes ou infecciosas. Entre estas últimas destacam-se os acometimentos dos tratos respiratório e digestório. Associação com outras imunodeficiências primárias tem sido reportada, em especial a imunodeficiência comum variável e a deficiência de subclasses de imunoglobulina G. Os objetivos deste estudo foram a avaliação dos pacientes com DIgA, diagnosticados na infância, após a segunda década da vida e a avaliação diagnóstica de seus familiares quanto aos aspectos clínicos e laboratoriais. A metodologia utilizou, para o diagnóstico de DIgA, o critério adotado pelo ESID/PAGID (1999). Foi realizada a avaliação das concentrações de imunoglobulina A(IgA) e imunoglobulina M (IgM), na saliva e a pesquisa de auto-anticorpos séricos (Anti-tireóide, FR,FAN) nos pacientes e familiares com DIgA. Realizou-se uma curva de distribuição de IgM salivar em indivíduos normais para comparação com os pacientes DIgA. Os resultados mostraram a avaliação dos 34 pacientes (19 do sexo feminino) com deficiência de imunoglobulina A (DIgA) com idade superior a 10 anos (variação: 10 à 52 anos), sendo 27 deles diagnosticados na infância e 7

familiares dos 62, que responderam à convocação. Considerando-se todos os indivíduos com DlgA, processos infecciosos (de repetição ou graves) ocorreram em 91,2%, manifestações atópicas em 58,8% e auto-imunidade em 52,9%. Manifestações clínicas de auto-imunidade foram observadas em 14/18 indivíduos, sendo que sete foram diagnosticados após 10 anos de idade, por ocasião da realização da pesquisa. Auto-anticorpos foram observados em 10 pacientes, sendo quatro pacientes assintomáticos. Fator reumatóide não foi detectado nesta casuística. Tireoidopatias (seis casos) e artropatias (quatro casos) foram as manifestações clínicas auto-imunes mais observadas. As concentrações de IgM salivar mostraram-se elevadas em todos, exceto cinco casos. A comparação dessas concentrações nos grupos com e sem auto-imunidade não mostrou diferença significativa ($p= 0,48$). As conclusões desta pesquisa mostraram os processos infecciosos como as manifestações clínicas mais frequentes nos pacientes com DlgA, observando-se, porém, uma relevante presença de auto-imunidade nestes pacientes quando reavaliados após a segunda década de vida. Este fato alerta para a necessidade de avaliação rotineira de fenômenos auto-imunes nestes pacientes, durante seguimento. As concentrações de IgM salivar foram semelhantes em pacientes com DlgA com e sem auto-imunidade. Auto-anticorpos foram detectados independentemente da presença de sintomatologia clínica, sendo os mais encontrados aqueles relacionados à tireóide. Os familiares de primeiro grau dos pacientes com DlgA devem ser avaliados, tanto para diagnóstico de imunodeficiências como para detecção de fenômenos auto-imunes, permitindo assim o diagnóstico e abordagens precoces de ambas condições.

Descritores: 1- deficiência de IgA, 2- auto-imunidade, imunodeficiência, 3- evolução clínica 4- isotipos de imunoglobulinas, 5- imunoglobulina A secretora, 6- imunoglobulina A, 7- adolescente, 8- família

SUMMARY

Fahl, K. **Clinical and laboratorial features from patients with IgA deficiency diagnosed in childhood and from their relatives [dissertation]**. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2008. 107p.

IgA deficiency (IgAD) is the most frequent primary immunodeficiency. Its prevalence varies from 1:223 to 1:1000 in epidemiological studies, but in asiatic populations it is uncommon. The clinical manifestations of IgAD are spectral, ranging from asymptomatic patients to recurrent infections, allergic symptoms and/or autoimmunity conditions. The most common infections frequently associated to IgAD involve respiratory and gastrointestinal tracts. The association with other primary immunodeficiency such as common variable immunodeficiency and immunoglobulin G subclasses deficiency has been reported. The aim of this study is to describe clinical and laboratorial evolution regarding autoimmune manifestations in IgAD patients diagnosed during the first years of life and after the second decade and their relatives diagnosed during this study. Laboratorial data included immunoglobulins A and M levels in saliva and auto-antibody screening in immunoglobulin A deficient relatives and patient. The criterion adopted for IgAD diagnosis was defined by Pan-American Group for Immunodeficiency and European Society for Immunodeficiency. The results showed 34 (19 female) immunoglobulin A deficient patients (IgAD) over 10 years of age (range: 10-52 years), 27 of them diagnosed during their childhood, and seven adults detected among 62 screened relatives. Recurrent infections were diagnosed in 91.2% of cases, atopic manifestations in 58.8% and autoimmune clinical manifestation in 52.9%. Autoimmune clinical manifestations were observed in 14 of our 18 IgA deficient

patients and relatives with autoimmunity phenomena and seven of them diagnosed only over 10 years old during the study. Auto-antibodies were observed in (10/18) of patients and relatives, with four of them (asymptomatic) showing only the presence of auto-antibodies. Thyroid and osteo-articular involvement (six and four cases, respectively) were the most frequent clinical autoimmune manifestations. The rheumatoid factor was not detected in this casuistic. Auto-antibodies had no statistical difference among patients with or without autoimmunity phenomena. High salivary IgM concentrations were detected in all IgA deficient patients and relatives, except five cases. The comparison of these concentrations in the groups with and without autoimmunity did not show significant difference ($p=0,48$). In conclusion, recurrent infections were the most frequent clinical manifestations of IgA deficient patients and also autoimmune diseases, after the second decade of life. This fact at this series reinforced the necessity of active search for autoimmune conditions diagnosis in these patients. IgM levels showed no statistical difference among IgA deficient patients and relatives with or without autoimmunity. Auto-antibodies, mainly anti-thyroid antibodies, were detected in patients independently of autoimmunity clinical manifestation presence. This study showed the importance of the first degree relatives of IgA deficient patients evaluation, focusing as immunodeficiency as autoimmune disease, permitting an earlier diagnosis of both conditions and an adequate approach to optimize the clinical management and improvement of quality of life of IgAD patients.

Descriptors: 1- IgA deficiency, 2- autoimmunity, immunodeficiency, 3- clinical evolution, 4- immunoglobulin isotype, 5- Immunoglobulin A secretory, 6- Immunoglobulin A, 7- adolescent, 8- family

1 INTRODUÇÃO

1.1 A imunoglobulina A (IgA)

A imunoglobulina A (IgA) sérica, foi identificada primeiramente por Grabar e Williams (1953) e, posteriormente, isolada e caracterizada por Heremans (1974). Constitui a principal imunoglobulina do leite humano sendo descrita neste fluído por Hanson (1959) e Gugler e Von Mural (1959). Posteriormente, foi isolada na saliva por Chodirker e Tomasi (1963). A IgA proporciona proteção imunológica às superfícies mucosas dos tratos respiratório, digestório e gênito-urinário.

A IgA é a imunoglobulina mais abundante do organismo constituindo a classe de anticorpos predominante nas secreções externas com concentrações variando entre 2 e 3 mg/mL (Woof e Kerr, 2006). Deste modo, o organismo investe grande quantidade de energia na produção dessa imunoglobulina, que pode atingir valores diários ao redor de 66 mg/kg/dia, concentração esta maior do que a somatória da produção de todas as outras imunoglobulinas.

A IgA sérica, embora seja a segunda imunoglobulina em concentração, é produzida em quantidade semelhante à imunoglobulina G (IgG). Em função de seu acelerado catabolismo, apresenta meia-vida menor, cerca de 3 a 6 dias, quando

comparada aos 21 dias da IgG, o que resulta em concentração sérica efetiva da ordem de um quinto da concentração da IgG (IgA: 200 ± 61 mg/dL; IgG: $1\,158 \pm 305$ mg/dL) (Conley e Delacroix, 1987; Kerr, 1990; Woof e Kerr, 2006).

1.1.1 Estrutura e função da imunoglobulina A

A IgA apresenta duas subclasses ou isotipos conhecidos como IgA₁ e IgA₂ e, dentro da última, há dois alotipos IgA₂m(1) e IgA₂m(2). A diferença entre esses dois alotipos consiste na perda de pontes dissulfeto que ligam as cadeias leve e pesada na IgA₂m(1). A IgA₁ monomérica é a forma predominante no sangue e corresponde a 90% da IgA sérica. As duas subclasses de IgA (1 e 2) diferem, basicamente, pela ausência de uma sequência de 13 aminoácidos na região de dobradiça na IgA₂ (porção rígida), a qual confere resistência à ação de proteases bacterianas (Plaut, 1983). Tanto a IgA₁ como a IgA₂ aparecem na mucosa intestinal, com predomínio da última no intestino grosso (Kett et al., 1986).

A IgA₂ é encontrada como um dímero constituído por duas unidades estruturais básicas, duas cadeias leves e duas pesadas, ligadas através de interações não covalentes, associadas ao componente secretório e à cadeia J (“joining chain”), constituindo a IgA secretora. A cadeia J consiste em um polipeptídeo adicional de 15 kDa que está ligado, covalentemente, às cadeias pesadas e leves, através de pontes de dissulfeto. Estas ligações são formadas entre os resíduos de cisteína da região carboxi-terminal da cadeia leve e o domínio C_H1 da cadeia pesada conferindo estabilidade aos complexos multiméricos. O componente secretor, descrito por Tomasi (1992), é constituído por um polipeptídeo de 80 kDa, que é parte do receptor

polimérico de Ig (pIgR). Este componente protege a IgA da ação proteolítica de enzimas bacterianas e é responsável pelo transporte desse dímero de IgA nas secreções. Além disso, observa-se a ação predominante de IgA₁ para os antígenos protéicos, ao contrário do predomínio de IgA₂, em relação aos antígenos lipopolissacarídeos (Mestecky e Russel, 1986; Tarkowski et al., 1990).

1.1.2 Imunoglobulina A secretora

A IgA secretora (S-IgA) é a imunoglobulina predominantemente na saliva, seguida por outras imunoglobulinas que aparecem em menores concentrações (Savilahti, 1972). As concentrações das imunoglobulinas (IgA: 100-200 mg/L; IgG 20-30 mg/L; imunoglobulina M (IgM): 10 mg/L) na saliva não são constantes (Engström et al., 1990; Norhagen et al., 1989) e fatores como a idade (Alford, 1968), gestação (Bratthall et al., 1985) e exercícios extenuantes (Francis et al., 2005) podem interferir nestas concentrações (Brandtzaeg, 1971; Tomasi e Plaut, 1985; Mackinnon, 1993).

A produção de IgA secretora ocorre na superfície das mucosas e é sintetizada predominantemente por linfócitos B produtores de imunoglobulinas presentes nos centros germinativos do tecido linfóide associado às mucosas ("MALT"), denominados linfócitos B₁ e B₂. Cerca de 25% dessa IgA é produzida por linfócitos B₁, provenientes da cavidade peritoneal e representa uma via linfócito T-independente (Macpherson et al., 2000). Por outro lado, 75% dessa IgA é produzida por linfócitos B₂ que estão organizados nos centros germinativos dos "MALT",

como as placas de Peyer e representa uma via linfócito T-dependente (Macpherson et al., 2000).

O principal papel da IgA nas mucosas consiste em prevenir a entrada de antígenos, proteínas estranhas e microorganismos, através da barreira mucosa, função típica da imunidade inata (Monteiro e Van de Winkel, 2003). As altas concentrações de IgA no colostro e leite humano contribuem para a proteção imunológica passiva ao recém-nascido e ao lactente contra infecções gastrintestinais, respiratórias e septicemia neonatal (Victoria et al., 1987; Ashraf, et al., 1991). A variedade de microorganismos na mucosa intestinal estimula a produção e determina a secreção local de IgA, o que reforça o importante potencial biológico da IgA secretora durante um período de imaturidade do sistema imunológico, em crianças de baixa idade (Hanson e Brandtzaeg, 1993). Recentemente, Roos et al. (2001), descreveram o papel desempenhado pela IgA na ativação da via das manoses ("manose binding lectin - MBL"), que se caracteriza por um papel protetor contra patógenos.

Outras funções adicionais da IgA secretora consistem no transporte de antígenos complexados à IgA sérica, que tenham atravessado a barreira da mucosa para a porção luminal, através do receptor polimérico de Ig (pIgR), e na interceptação de antígenos virais durante seu transporte trans-epitelial. Destaca-se, também, o papel protetor da IgA na manutenção da integridade da barreira mucosa, inibindo a ativação da resposta inflamatória. Nesse sentido, compete por antígenos com a IgG e a IgM, que são importantes ativadoras do sistema complemento (Kerr, 1990; Monteiro e Van de Winkel, 2003; Woof e Kerr, 2006).

Em humanos, há pouca interação entre a IgA de mucosas e a do sangue, devido à provável existência da migração de linfócitos B do "MALT" para a medula óssea e, vice-versa. Células epiteliais possuem um receptor pIgR que realiza o transporte da IgA da mucosa para a porção luminal e promovem, dessa forma, a homeostase dessa imunoglobulina no sangue e nas secreções (Monteiro e Van de Winkel, 2003).

Em geral, as concentrações salivares acompanham as concentrações séricas. Vários autores, porém, descrevem que em cerca de 3% dos pacientes com deficiência de imunoglobulina A (DIgA) as concentrações salivares são normais (Swanson et al., 1968; Hazenberg et al., 1968; Ammann e Hong, 1971).

1.1.3 Imunoglobulina A sérica

A produção da IgA sérica na forma predominantemente monomérica ocorre na medula óssea e apesar das altas concentrações, sua função ainda não está bem definida. Estudo de frequência da DIgA em população de caucasianos saudáveis, mostrou influência significativa de fatores como sexo, idade e estações do ano nas concentrações de IgA sérica. Neste estudo foram avaliadas as concentrações de IgA sérica em 7293 caucasianos saudáveis, constituída de 2264 mulheres e 5029 homens, com idade de $30 \pm 14,2$ anos (variação: 12-66 anos). No total, foram encontrados 15 portadores de DIgA, dos quais 14 eram do sexo masculino. Entre as mulheres, as concentrações de IgA sérica mostraram-se menores, quando comparadas às dos homens. Durante a estação de inverno, as concentrações de IgA sérica mostraram-se aumentadas, assim como com o aumento da idade (Mzell-Weber et al., 2004).

Ao se considerar a função exercida pela IgA, a descrição do receptor Fc de IgA (Fc α RI ou CD89) em monócitos e granulócitos permitiu atribuir uma ação menos passiva à IgA. Da mesma forma que os outros receptores Fc de imunoglobulinas (FcR), essas glicoproteínas pertencem à superfamília das imunoglobulinas e estão presentes na membrana de células mielóides, o que permite a ligação da porção Fc das imunoglobulinas para ocorrência da fagocitose. A interação entre FcR e imunoglobulinas possibilita a ativação de células efectoras e estabelece uma ponte entre a imunidade inata e a adaptativa (Monteiro et al., 1990, 1992; Daerön et al., 1997; Monteiro e Van de Winkel, 2003). O receptor Fc α RI apresenta papel importante no catabolismo do anticorpo IgA e na eliminação de imunocomplexos de IgA da circulação. Em consequência desta função, conferiu-se à IgA sérica um papel de “guardiã discreta”, uma vez que imunocomplexos ligados à IgA são removidos pelo sistema fagocítico sem a ativação do sistema complemento (Conley e Delacroix, 1987). Outro mecanismo de ação antiinflamatória, desempenhado pela IgA sérica, é a presença do resíduo de cisteína na porção carboxi-terminal da sua porção Fc. Esses resíduos podem ligar-se a outras proteínas do soro (albumina, alfa-1-antitripsina) e podem inibir a quimiotaxia de neutrófilos aos sítios de inflamação (Russel et al 1989; Kerr,1990). Essas importantes funções da IgA, como protetora da superfície mucosa e participante de fenômenos de tolerância, reforçam a possibilidade de aparecimento de doenças auto-imunes na falta dessa imunoglobulina (Jacob et al., 2008).

Um exemplo disso, seriam os pacientes com doença celíaca associada à DIgA que apresentam concentrações séricas persistentemente elevadas de citocinas, como o TNF- α e o IFN- γ , indicativo de uma tendência ao estado de ativação inflamatória

persistente, quando da ausência da IgA. Descreve-se, também, um aumento proporcional de células T CD3+/CD4+ produtoras de TNF- α e de monócitos produtores de IL-12 no sangue de pacientes com DIgA, o que demonstra tendência a uma ativação excessiva de resposta padrão Th1 (Cataldo et al., 2003).

1.2 Deficiência de imunoglobulina A

A deficiência de IgA (DIgA) foi descrita, a princípio, em crianças portadoras de ataxia-telangiectasia (Thieffry et al., 1961) e, posteriormente, foi diagnosticada em outros pacientes e em indivíduos assintomáticos (West et al., 1962). Essa imunodeficiência primária (IDP) é considerada a mais comum em seres humanos. Embora sua etiopatogenia não tenha sido totalmente esclarecida, seu aparecimento ocorre devido a um defeito na diferenciação terminal do linfócito B, o que acarreta prejuízo tanto na produção de IgA sérica como na secretora (Latiff et al., 2007). Não foi demonstrado, entretanto, a interferência do sexo na distribuição de DIgA em indivíduos assintomáticos (Bachmann, 1965; Koistinen, 1975), embora o predomínio do sexo masculino ocorra em pacientes com DIgA hospitalizados (Buckley, 1975). Buckley (1975) constatou a menor frequência de DIgA em negros, quando comparada a de indivíduos de cor branca. Recentemente, Mzell-Weber et al. (2004), verificaram que os pacientes com deficiência de IgA eram predominantemente, do sexo masculino.

A deficiência de IgA é definida pelo critério estabelecido pela "International Union of Immunological Societies (IUIS, 2005)", "Pan-American Group for

Immunodeficiency (PAGID)" e "European Society for Immunodeficiency (ESID)" e consiste na presença de concentrações de IgA sérica inferiores a 7 mg/dL, em crianças com idade acima de 4 anos de idade, além de concentrações normais de IgG e IgM, anticorpopoiese normal e ausência de alterações na imunidade celular (Conley et al., 1999). Esse valor da concentração de IgA sérica é determinado pelas mínimas concentrações detectáveis através dos métodos laboratoriais disponíveis (Cunningham-Rundles, 2001).

Pacientes com deficiência parcial de IgA apresentam concentrações de IgA no soro superiores a 7 mg/dL e menores que dois desvios-padrão abaixo das concentrações de referência para idade (Ostergaard, 1980). A normalização espontânea das concentrações de IgA é mais observada nos portadores de deficiência parcial de IgA do que naqueles com deficiência total de IgA (Cunningham-Rundles, 2004). O uso de medicações, tais como os anti-convulsivantes, e a ocorrência de infecções virais podem ocasionar deficiência transitória de IgA (South et al., 1975; Soothill et al., 1966).

A falta de IgA pode ocasionar um amplo espectro de manifestações clínicas, que variam desde indivíduos assintomáticos até aqueles com mais de uma manifestação clínica. Nessa doença, destacam-se as infecções que acometem os tratores respiratório e digestório, quadros de atopia, manifestações auto-imunes e neoplasias como câncer de estômago e linfomas (Cunningham-Rundles, 2001; Monteiro e Van de Winkel, 2003).

A variabilidade de manifestações clínicas pode ser consequência da existência de mecanismos compensatórios, tais como a presença de IgM secretora. Apesar de a IgM secretora estar funcionalmente ativa, parece não conferir a mesma proteção

desempenhada pela IgA secretora (Savilahti et al., 1988). Outra possibilidade de mecanismo compensatório seria o aumento de imunoglobulina D (IgD) nas secreções, abordada por Brandtzaeg e Johansen, (2005), que verificaram aumento de IgD nas secreções desses pacientes. Brandtzaeg et al. (1987), encontraram aumento do número de linfócitos B, produtores de IgD, em relação ao número de linfócitos B, produtores de IgM na mucosa nasal de pacientes com DIgA, que apresentavam quadros infecciosos recorrentes.

Estudo com 27 pacientes portadores de DIgA mostrou a presença de deficiência na via das manoses (MBL) em 3,7% dos pacientes e a deficiência de subclasses de IgG, em 18,5% (Santaella et al., 2005). Santaella et al. (2005), avaliando pacientes com DIgA, observaram que quadros infecciosos graves foram mais frequentes nos pacientes com DIgA que apresentavam associação com outras imunodeficiências, apesar do número de pacientes avaliados ser discreto. Contradizendo este estudo, Aittoniemi et al. (1999), observaram não haver correlação entre o aumento de infecções em doadores de sangue com DIgA assintomáticos e polimorfismos relacionados à deficiência na via das manoses (MBL), que poderiam, teoricamente, predispor indivíduos com DIgA a infecções.

Cerca de 5-18% dos pacientes com DIgA e infecções recorrentes apresentam associação com deficiência de subclasses de IgG, preferencialmente, IgG₂ e IgG₄, e mesmo com a deficiência de anticorpo anti-polissacáride, que também tem sido associada à DIgA (Oxelius et al., 1981; Ugazio et al., 1983; Beard et al., 1986; de Garcia et al., 1995; French et al., 1995). Um fato interessante a ser ressaltado é a associação entre Hipogamaglobulinemia Comum Variável (HCV) e DIgA, quando familiares de pacientes com DIgA podem apresentar quadros de DIgA ou HCV.

Alguns pacientes com DIgA podem evoluir para HCV, reforçando o componente genético comum entre DIgA e HCV (Grimbacher et al., 2004).

Na DIgA, vários mecanismos têm sido postulados para explicar a recorrência de infecções, tais como, a presença de células T supressoras IgA específicas, função inadequada dos linfócitos T auxiliares e defeito intrínseco do linfócito B (Schroeder, 2000). Considerando-se possíveis mecanismos que envolvem o sistema imune e ressaltando-se que a etiopatogenia da DIgA ainda não foi totalmente esclarecida, Hammarström et al. (1985), descreveram um paciente transplantado de medula óssea, que adquiriu DIgA, cujo doador era portador dessa imunodeficiência.

Linfócitos B circulantes presentes nos pacientes com DIgA co-expressam IgM, IgD e IgA e se assemelham às células relativamente imaturas do cordão umbilical de recém-nascidos, expressando a sua maioria IgA e IgM, e menos que 10% apenas IgA (Kowalczyk et al., 2002). Assim, é possível que o defeito se localize possivelmente, após a mudança de isotipo (Conley e Cooper, 1981).

1.2.1 Aspectos epidemiológicos da deficiência de imunoglobulina A

A frequência da DIgA em estudos populacionais é variável, tendo sido descrita com frequências de 1 em cada 223 até 1 em cada 1000 indivíduos (Cunningham-Rundles, 2004). Entretanto, pesquisas em países asiáticos apontam frequências de 1 em cada 4.000 e, no Japão 1 em cada 18.000 indivíduos (Kanoh et al., 1986; Grimbacher et al., 2004). Tal variabilidade na frequência parece refletir a importância do componente genético para a expressão da doença.

Em doadores de sangue saudáveis, que apresentam DIgA, também foram descritas variações entre 1:400 a 1:3000 (Natvig et al., 1971; Frommel et al., 1973; Koistinen, 1975; Pereira et al., 1997). No Brasil, Carneiro-Sampaio et al. (1989), ao avaliarem 11.576 doadores de sangue saudáveis, detectaram frequência de 1 em cada 965 indivíduos.

1.2.2 Aspectos genéticos e padrões de herança da deficiência de imunoglobulina A

Até o momento, a herança genética nos portadores da DIgA é pouco conhecida. No entanto, o gene *DIGAI*, localizado no cromossomo 6p21.3, tem sido apontado como responsável pela DIgA (Vorechovský et al., 1999a). Vários estudos indicam a localização desse gene na região próxima à que expressa o MHC (Complexo de Histocompatibilidade Principal) no cromossomo 6 (Vorechovský et al., 1991, 1995, 2000; Kralovicova et al., 2003; Grimbacher et al., 2004).

Na literatura, descrevem-se padrões de herança autossômica dominante e recessiva na DIgA. Waldmann et al. (1976), ao avaliarem casos com alterações na secreção de IgA e na ação do linfócito T IgA específico, encontraram evidências de variabilidade nos modos de herança genética. Grundbacher (1972), ao observar aspectos genéticos da DIgA, destacou a herança de origem multifatorial. Stocker et al. (1968) relataram o caso de duas irmãs com DIgA, com filhos acometidos, e consideraram a herança de caráter autossômico dominante. Goldberg et al. (1968) e Huntley e Stephenson (1968) publicaram casos que sugeriam um padrão autossômico recessivo. Trabalhos descritivos de familiares com DIgA mostraram

tanto padrões que sugeriam uma herança autossômica recessiva, como dominante (Ammann e Hong, 1971; Nell et al., 1972).

Buckley (1975) evidenciou famílias com DIgA com membros afetados até a terceira geração. A transmissão de DIgA para os filhos foi mais intensa nas famílias com mães afetadas por DIgA, sendo levantada a possibilidade da transmissão de anticorpos anti-IgA pelas mães portadoras de DIgA (Van Loghem, 1974; Koistinen, 1976; Oen et al., 1982; de Laat et al., 1991; Vorechovský et al., 1999b).

Na literatura, têm sido descritos grupos familiares com vários membros acometidos por DIgA e HCV (Vorechovský et al., 1995) e pesquisas avaliando essa associação sugerem a presença de duas variantes fenotípicas associada ao mesmo defeito molecular (Ishizaka et al., 1989; Español et al., 1996; Johnson et al., 1997). Em estudo epidemiológico, 20-25% dos pacientes com HCV/DIgA apresentaram padrão familiar, dos quais 75% demonstraram herança autossômica dominante e o restante, herança autossômica recessiva (Grimbacher et al., 2004).

A presença de manifestações auto-imunes tem sido associada à DIgA e aponta o envolvimento dos haplótipos HLA-A1, HLA-DR3, HLA-SC01 e HLA-B8 no bloqueio do “switch” para IgA de linfócitos B (Lakhanpal et al., 1988; Olerup et al., 1990). Vários autores sugerem haver alguma relação na regulação da concentração de IgA associada à expressão dos haplótipos HLA-A1, HLA-B8 e HLA-DR3 na região do cromossomo 6 (Hammarström et al., 1983; Strothman et al., 1986).

Além das alterações genéticas apontadas, são observadas outras alterações genéticas associadas aos pacientes com DIgA, entre elas: anormalidades no cromossomo 18, associação com a variante da síndrome de Turner com “um

isocromossomo Xq” (Silver et al., 1973), síndrome de Klinefelter (Tsung e Ajlouni, 1978) e deficiência de alfa-1 anti-tripsina (Cox et al., 1982).

Recentemente, um estudo europeu de coorte envolvendo 162 pacientes com HCV e outro norte-americano com 19 pacientes DIgA e 16 com HCV observaram mutações no gene *TNFRSF13B* localizado no cromossomo 17p11.2, que codifica a proteína TACI (“*transmembrane activator and calcium-modulator and cyclophilin ligand interactor*”) (Castigli et al., 2005; Salzer et al., 2005). A TACI expressa moléculas de ativação do linfócito B e interage com os ligantes BAFF (“B- cell activating factor”) e o APRIL (“a proliferation-inducing ligand”) também expressos em macrófagos e em células dendríticas. Tais interações são importantes na ativação do linfócito B, bem como no “switching” ou síntese de imunoglobulinas (Bonilla et al., 2006).

1.2.3 Aspectos clínicos da deficiência de imunoglobulina A

A DIgA apresenta grande variabilidade de manifestações clínicas e este fato sugere a possibilidade da existência de mecanismos compensatórios nessa imunodeficiência, tais como o aumento compensatório das concentrações de IgM nas secreções (Brandtzaeg et al., 1987,1999), com aumento das células produtoras de IgM na mucosa gastrintestinal. Associado a esse fato, observou-se o aumento das concentrações de IgM no colostro de parturientes com DIgA (Barros et al., 1985).

1.2.4 Deficiência de imunoglobulina A e processos infecciosos

Pacientes com DIgA apresentam maior risco de infecções, com ênfase às infecções sinu-pulmonares. Estudo de seguimento com doadores de sangue assintomáticos e portadores de DIgA mostrou aumento na susceptibilidade a infecções que acomete tanto o trato respiratório quanto o urinário, em relação à população saudável. Koskinen (1996), mostrou que infecções de maior morbidade, como pneumonia e septicemia, também foram mais frequentes nos pacientes.

Entre os agentes mais prevalentes nas doenças infecciosas do trato digestório, destacam-se, particularmente, as infecções por: *Giardia lamblia*, *Campylobacter jejuni*, *Clostridium difficile*, *Salmonella sp* e *Rotavírus*. Em decorrência das baixas concentrações de IgA secretora, a *Giardia lamblia* prolifera e adere ao epitélio intestinal (Zinneman e Kaplan, 1972). Por conseguinte, são relatadas recidivas dessa infecção nesses pacientes, apesar do tratamento com metronidazol, o que justifica o papel anti-infeccioso da IgA na mucosa do trato digestório. A associação entre giardíase, má absorção e hiperplasia nodular linfóide também pode ser verificada em tais pacientes (Gryboski et al., 1967; Jacobson e de Shazo, 1979).

Na DIgA, patógenos bacterianos e virais destacam-se entre os agentes etiológicos mais frequentes (Ammann e Hong, 1971; Burks e Steele, 1986). Esse aumento de susceptibilidade pode ser também consequência da associação entre DIgA e outras imunodeficiências já referidas anteriormente (Björkander et al., 1985).

1.2.5 Deficiência de imunoglobulina A e doenças do trato digestório

Doenças que acometem o trato digestório são frequentes nos pacientes com DIgA, tais como, doenças inflamatórias intestinais e doença celíaca (James et al., 1986; Mieli-Vergani e Vergani, 2003). A intolerância à lactose é descrita, com frequência, entre os pacientes com DIgA (Dubois et al., 1970).

A doença celíaca, desencadeada pela resposta imune inapropriada às proteínas do trigo, particularmente à gliadina, apresenta prevalência aumentada em pacientes com DIgA. Crabbé e Heremans (1967) descreveram um paciente com DIgA para 200 pacientes com doença celíaca. Estudo italiano multicêntrico encontrou prevalência de 2,6 % de DIgA entre os pacientes com doença celíaca, o que representa aumento de 10 a 16 vezes acima daquela da população em geral (Cataldo, et al., 1998; Arkwright et al., 2002; Etzioni, 2003).

1.2.6 Deficiência de imunoglobulina A e doenças do sistema nervoso

O acometimento neurológico em pacientes com DIgA foi descrito em associação com miastenia gravis (Liblau et al., 1992) e ataxia e telangiectasia (Aguilar et al., 1968). Deve ser ressaltada a associação entre o uso de algumas drogas anti-convulsivantes e a redução das concentrações de IgA sérica, o que dificulta o diagnóstico da deficiência primária da IgA.

Em pacientes com DIgA e epilepsia, os haplótipos descritos, com maior frequência, são os HLA-A1, HLA-A2 e HLA-B8 (Shakir et al., 1978). Em alguns casos, o conhecimento da existência de DIgA foi anterior à introdução de anticonvulsivantes, o que reforça a associação entre DIgA e doenças neurológicas.

Fontana et al. (1978), ao estudarem três pacientes com epilepsia e DIgA, verificaram a presença de auto-anticorpos contra o músculo liso e contra o receptor nicotínico de acetilcolina cerebral.

1.2.7 Deficiência de imunoglobulina A e atopia

A presença de doenças atópicas nos pacientes com DIgA é freqüente, entre elas a asma e a rinite alérgica (de Laat, et al., 1991). Pastorino et al. (1998) encontraram associação entre atopia e DIgA em nove dos 237 pacientes asmáticos, semelhante ao encontrado na literatura em outros grupos de asmáticos avaliados. Kaufman e Hobbs (1970) descreveram imunodeficiência humoral em 7% de 641 pacientes asmáticos e DIgA foi a mais freqüente.

Embora menos prevalente que a asma e a rinite, a alergia alimentar é observada entre as manifestações alérgicas nesses pacientes. Sloper et al. (1981) sugeriram que na mucosa intestinal de criança com atopia, ocorre um processamento anormal de antígenos alimentares pela superfície mucosa acometida, devido à falta de S-IgA.

1.2.8 Deficiência de imunoglobulina A e doenças auto-imunes

Vários autores relatam, além de processos infecciosos de repetição e doenças alérgicas, que os pacientes com DIgA desenvolvem doenças auto-imunes, em especial artrite idiopática juvenil (AIJ) e lúpus eritematoso sistêmico (LES). (Huntley et al., 1967; Cassidy et al., 1969, 1977, 2007; Pelkonen et al., 1983; Liblau e Bach, 1992; Cunningham-Rundles, 2001). Outras doenças auto-imunes podem se

associar com menor frequência, tais como: doenças endócrinas, vitiligo, anemia hemolítica, anemia perniciosa e púrpura trombocitopênica idiopática (Odgers e Wang, 1968; Ammann e Hong, 1971; Sandler e Zlotnick, 1976; Smith et al., 1978; Cobain et al., 1985; Oszolyi et al., 1988; Torrelo et al., 1992; Price et al., 1999).

A frequência de doenças auto-imunes em pacientes com DIgA varia entre 7 a 36% (Liblau e Bach, 1992) e a prevalência de AIJ em DIgA varia entre 2 a 4 % (Cassidy et al., 1977; Barkley et al., 1979; Liblau et al., 1992). A prevalência de LES em DIgA apresenta variação entre 1 a 4% (Cleland et al., 1978; Liblau e Bach, 1992), correspondendo a uma ocorrência 20 a 30 vezes maior que a prevalência na população normal. Cassidy et al. (2007), ao avaliarem prospectivamente, 77 crianças e 152 adultos com LES, encontraram 12 delas com DIgA. Comparando-se as manifestações clínicas do LES entre pacientes com e sem DIgA, não se encontrou diferença significativa entre a evolução clínica dos pacientes. Verificou-se, porém, um aumento na frequência de LES 35 vezes maior nos pacientes com DIgA em relação à população normal, ou seja, DIgA e LES estiveram presente em 5,2 % das crianças e em 2,6 % dos adultos avaliados (Cassidy et al., 2007).

Concentrações elevadas de auto-anticorpos podem ser verificadas no sangue dos pacientes com DIgA, mesmo na ausência de manifestações clínicas de auto-imunidade, especialmente: fator reumatóide, anticorpo anti-cardiolipina e fator anti-núcleo (Sandler e Zlotnick, 1976; Cunningham-Rundles et al., 1981; Torrelo et al., 1992). Concentrações elevadas de imunocomplexos circulantes têm sido descritas em pacientes com DIgA, em casos de vasculites, tireoidites e poliartrites (Kwitko, et al., 1979). Anticorpos anti-IgA da subclasse IgG₁, associados à presença de

haplótipos HLA-DR3, são encontrados em 9 a 44% dos pacientes com DIgA (Björkander et al., 1985; Harmmarström et al., 1983; Ferreira et al., 1988; Cunningham-Rundles et al., 1993). Embora possa ocorrer a presença de anticorpos anti-IgA, reações graves ou fatais a transfusões por hemoderivados foram estimadas em cerca de 1,3 por milhão de unidades de sangue ou hemoderivados transfundidos. Não foi observada relação entre os títulos de anticorpos anti IgA e a intensidade das reações transfusionais (Laschinger et al., 1984). Anafilaxia tem sido descrita em alguns pacientes com DIgA e o risco de sua ocorrência está relacionado à produção de anticorpos do isotipo IgE (Burks et al., 1986).

Várias teorias tentam explicar as causas do elevado risco de auto-imunidade em pacientes com DIgA (Cunningham-Rundles, 2002). A ausência de IgA nas superfícies mucosas pode facilitar a entrada de antígenos do ambiente, em especial os antígenos alimentares, que podem apresentar reações cruzadas com auto-antígenos. Outra possibilidade seria um defeito na eliminação de antígenos no organismo, o que resultaria na deposição de imunocomplexos em muitos órgãos e conseqüente inflamação. Outro mecanismo possível seria um defeito primário da célula T, ao se considerar a produção de IgA conhecida como linfócito T-dependente. Assim, uma disfunção no linfócito T poderia ser responsável tanto pela ocorrência de DIgA, como pela auto-imunidade (Liblau e Bach, 1992).

Recentes avanços na biologia molecular têm contribuído no esclarecimento dos mecanismos que possam explicar a ocorrência de auto-imunidade e DIgA (Carneiro-Sampaio e Coutinho, 2007). Aumento na frequência de alguns haplótipos de HLA tem sido descrito em pacientes com DIgA que apresentam auto-imunidade (Gerbase-Delima et al., 1988). A presença de alguns alelos e haplótipos, associados à doença

auto-imune (HLA-A1, HLA-B8 e HLA-DR3), são encontrados também em pacientes com DIgA (Heikkila, 1984). Mutações descritas em membros da família de receptores de TNF (TACI), que estão envolvidos no “switching” de isotipos em linfócitos B, foram identificadas em pacientes com DIgA (Pan- Hammarström et al., 2007; Castigli, et al., 2005). Tais mutações podem estar relacionadas à presença de auto-imunidade nesses pacientes.

1.2.9 Deficiência de imunoglobulina A e neoplasia

Doenças neoplásicas, como adenocarcinoma de estômago e linfomas, particularmente de células B, estão associadas à DIgA (Kersey et al., 1988). A hiperplasia nodular linfóide, que é uma das anormalidades intestinais mais comuns nesses pacientes, não apresenta associação com os linfomas extra-nodais que envolvem o jejuno.(Latiff e Kerr, 2007). Cunningham-Rundles et al. (1980), em estudo realizado em hospital oncológico, revelou 12 pacientes com DIgA, entre 4210 pacientes oncológicos, ou seja, 1 : 342 pacientes.

Além dos sítios de maior incidência, como os citados acima, são relatados outros locais de origem neoplásica (Kersey et al., 1988). A neoplasia de estômago tem sido descrita em pacientes com DIgA, porém, em menor frequência que os linfomas (Hammarström et al., 2000). Estudos, que envolvem aspectos neoplásicos na DIgA, são pouco conclusivos e necessitam de estudos longitudinais prolongados, para melhor compreensão dessa associação.

1.2.10 Aspectos terapêuticos e prognósticos da deficiência de imunoglobulina A

Não há, até o momento, nenhum tratamento que promova a ativação de células B, produtoras de IgA. Assim, a conduta fundamental consiste na prevenção e no tratamento precoce dos processos infecciosos. O uso profilático de antibióticos pode ser favorável nos pacientes com processos infecciosos de repetição, em especial, infecções sinu-pulmonares. A utilização de gamaglobulina intravenosa se restringe, exclusivamente, aos pacientes com DIgA em associação com deficiência de subclasses de IgG₂ ou defeitos na resposta vacinal aos antígenos polissacarídeos.

Estudos evolutivos com DIgA demonstram uma evolução benigna dos pacientes até alcançarem idades mais avançadas. Embora esses pacientes com DIgA apresentem mais processos infecciosos de repetição e doenças auto-imunes, em comparação à população em geral, o prognóstico é favorável.

Como a maioria das doenças auto-imunes aparece após a infância, o seguimento dos pacientes com DIgA se reveste de especial importância para a detecção precoce e a instituição de tratamento específico para controle das doenças.

A Unidade de Alergia e Imunologia do Instituto da Criança - HCFMUSP desenvolve um programa de acompanhamento de pacientes com deficiência de IgA, com o objetivo de pesquisar a evolução desses pacientes na fase adulta, principalmente, em relação às manifestações auto-imunes e aos processos infecciosos. Para desenvolvimento dessa linha de pesquisa, foi estabelecida uma parceria com a Disciplina de Alergia e Imunopatologia da Clínica Médica. Outro foco de interesse é a avaliação de familiares de pacientes com DIgA, tanto sob o ponto de vista do diagnóstico de imunodeficiência, como o de doenças auto-imunes.

2 OBJETIVOS

- 2.1 Descrever as manifestações clínicas infecciosas, alérgicas e auto-imunes em pacientes e seus familiares, com deficiência de IgA, com idade superior a 10 anos;
- 2.2 Descrever os dados laboratoriais referentes à presença de auto-imunidade em pacientes e seus familiares com deficiência de IgA, com idade superior a 10 anos;
- 2.3 Avaliar as concentrações de IgA e IgM salivares em pacientes e seus familiares com deficiência de IgA, com idade superior a 10 anos.

3 CASUÍSTICA E MÉTODOS

3.1 Casuística

3.1.1 Caracterização dos pacientes e familiares incluídos no estudo

Para este estudo, foram convocados 104 pacientes com diagnóstico de DlgA, com idade atual acima de 10 anos, atendidos no ICr atendidos anteriormente na Unidade de Alergia e Imunologia. A convocação ocorreu através de telegrama, e 34 responderam a ela. Foram excluídos sete pacientes que não preencheram critérios de definição para a DlgA: dois por apresentarem concentrações de IgA dentro dos valores de referência para a idade, e cinco por demonstrarem concentrações baixas, porém acima de 7 mg/dL. A casuística foi composta por 27 pacientes portadores de DlgA, em seguimento ou na Unidade de Alergia e Imunologia do Instituto da Criança – HCFMUSP ou no ambulatório de Imunodeficiências da Disciplina de Alergia e Imunopatologia – HCFMUSP, para onde são transferidos pacientes que atingem a idade de 18 anos 11m e 29 dias.

Os familiares de primeiro grau dos pacientes (pais e irmãos) também foram convocados para avaliação, à qual compareceram 24 famílias. Dessas, 21 famílias foram entrevistadas, e 62 familiares submetidos à coleta de sangue para detecção de

DIgA. Em sete famílias, que participaram da pesquisa, foram encontrados 10 familiares com concentrações de IgA sérica diminuídas. Destes, sete preencheram os critérios estabelecidos para o diagnóstico de DIgA e três apresentaram concentrações baixas de IgA sérica, porém, com valores acima de 7 mg/dL, não correspondentes aos critérios estabelecidos para o diagnóstico de DIgA.

O projeto de pesquisa, os critérios de inclusão e exclusão e os objetivos do estudo foram apresentados de forma pormenorizada aos pacientes e responsáveis. Posteriormente, os que concordaram e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido foram incluídos no estudo (Apêndice A). A coleta dos dados ocorreu no período entre maio de 2005 e janeiro de 2006 e os sete familiares desses pacientes com DIgA também foram incluídos na casuística, totalizando 34 pacientes.

Dos 27 pacientes, 23 foram encaminhados diretamente à Unidade de Alergia e Imunologia do ICr por quadros infecciosos de repetição e quatro encaminhados pela Unidade de Reumatologia da instituição com queixas articulares, após análise das concentrações da IgA sérica. Para a avaliação das concentrações de IgM salivar, para fins de análise comparativa, selecionaram-se 47 indivíduos saudáveis com idade entre 15 a 62 anos, agrupados por faixas etárias. Esses indivíduos eram profissionais de saúde da instituição, responsáveis por pacientes sem diagnóstico de imunodeficiência primária e atendidos em outras especialidades do Instituto da Criança, no período da pesquisa.

Todos os participantes dessa amostra negavam a presença de qualquer doença, no momento da coleta das amostras de sangue e saliva. Eles também assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido, em duas versões, um para pacientes e outro para o grupo controle (Apêndice A) após a apresentação minuciosa do projeto.

3.1.2 Critérios de inclusão

Os critérios de inclusão estabelecidos foram: idade igual ou superior a 10 anos e diagnóstico de deficiência de IgA (DIgA), segundo o Pan-American Group for Immunodeficiency e European Society for Immunodeficiency (Conley et al., 1999):

- (a) concentrações de IgA sérica menores que 7 mg/dL;
- (b) pacientes com idade acima de 4 anos de idade;
- (c) sem alterações das concentrações de outras imunoglobulinas e/ou alterações da imunidade celular;
- (d) anticorpopogênese normal.

3.1.3 Critérios de exclusão

- (a) pacientes com doenças de base reconhecidamente associadas às imunodeficiências primárias;
- (b) imunodeficiências secundárias a infecções, como por exemplo, na citomegalovirose, rubéola e toxoplasmose;
- (c) pacientes em uso de medicações associadas à deficiência secundária de IgA (ex: drogas imunossupressoras, anticonvulsivantes, antiinflamatório não hormonal; sulfassalazina; sais de ouro; D-penicilamina, inibidor da enzima conversora da angiotensina e alguns antimaláricos);
- (d) pacientes em radioterapia;
- (e) pacientes submetidos à hemodiálise ou à diálise peritoneal ambulatorial contínua.

3.2 Métodos

3.2.1 Avaliação clínica

Os pacientes foram avaliados, conforme protocolo de pesquisa (Apêndice B), que aborda as manifestações clínicas mais comuns dessa afecção (infecções de repetição, doenças alérgicas, auto-imunes e neoplásicas). No mesmo período, avaliaram-se antecedentes de auto-imunidade em familiares, além da realização de exames laboratoriais e radiológicos, na dependência da necessidade de cada caso. Realizou-se exame físico completo com ênfase nos aparelhos respiratório e músculo-esquelético.

Os pacientes com manifestações infecciosas referiram quadros infecciosos de repetição. Neste estudo, os critérios estabelecidos para infecções de repetição foram:

- (a) duas ou mais pneumonias em 1 ano;
- (b) três ou mais otites médias agudas (OMA) em 6 meses, ou quatro ou mais, em 1 ano;
- (c) sete amigdalites em 1 ano;
- (d) 12 ou mais rino-faringites comuns em 1 ano;
- (e) três ou mais sinusites em 1 ano (Chiabai, 2004; Ochs et al., 2004).

Foram considerados atópicos os pacientes com sintomas de atopia, associados, a pelo menos, dois dos seguintes achados:

- (a) antecedente familiar e/ou pessoal de atopia;

(b) elevação das concentrações de IgE (IgE) sérica (maior que 100 UI/ mL), na ausência de parasitose intestinal;

(c) detecção de IgE específica para aeroalérgenos e/ou alimentos (teste cutâneo de hipersensibilidade imediata-TCHI ou RAST (Radioimmunosorbent test).

A rinite alérgica foi determinada pelos critérios estabelecidos pelo *'Allergic Rhinitis and its impact on Asthma (ARIA)'* (Bousquet et al., 2001). A asma foi definida pelos critérios estabelecidos pelo "Global Initiative for asthma: global strategy for asthma management and prevention (GINA)" e a dermatite atópica foi diagnosticada segundo critérios de Hanifin e Rajka, (1980).

Para a caracterização das doenças auto-imunes, adotou-se o diagnóstico realizado pelos profissionais das respectivas especialidades, no Complexo HCFMUSP, os quais avaliaram os pacientes e familiares durante seguimento. Para diagnóstico das doenças reumatológicas, utilizaram-se os critérios abaixo:

Artrite idiopática juvenil (AIJ) foi definida pelos critérios do *ILAR-International League of Associations for Rheumatology* (Petty et al., 2004). Lúpus eritematoso sistêmico (LES) foi classificado de acordo com os critérios do *American College Rheumatology* (Hochberg, 1997). Espondilite anquilosante foi definida segundo critérios de Nova Iorque (Cassidy e Petty, 2005). Em relação às outras manifestações auto-imunes, os diagnósticos basearam-se em critérios internacionais e, entre elas, destacaram-se doença celíaca; vitiligo; hipotireoidismo; púrpura trombocitopênica idiopática e anemia hemolítica (Walker-Smith et al, 1990; Cunningham-Rundles C, 2002).

A descrição das manifestações auto-imunes seguiu os critérios de definição das doenças que podem se manifestar nessa afecção, além do exame físico que enfatiza o aparelho músculo-esquelético e exames laboratoriais compatíveis. No exame físico, destacou-se a avaliação global do aparelho locomotor, sobretudo, as anormalidades estruturais e funcionais das articulações.

Na avaliação da glândula tireóide, foram incluídos exame de ultrassonografia e pesquisa de auto-anticorpos: anti-peroxidase (TPO) e anti-tireoglobulina (TG), além de TSH, T3 e T4 livre.

3.2.2 Avaliação laboratorial

3.2.2.1 Coleta de amostra de saliva

A coleta das amostras de saliva dos pacientes foi realizada sob a supervisão da pesquisadora, e a análise ocorreu no laboratório de Imunologia de Mucosas do Instituto de Ciências Biomédicas da USP (ICB IV). Após limpeza da cavidade oral, escovação com creme dental e enxágüe abundante dos dentes, obteve-se a saliva sem estimulação. As amostras foram coletadas em volume, com variação entre 500 µL e 1 mL, em frascos estéreis e, congeladas à temperatura de – 70°C. Para a análise, as mesmas foram descongeladas e centrifugadas a 2.500 rpm por 10 minutos. O sobrenadante foi utilizado para dosagem das concentrações de IgA e IgM salivar por ensaio imunoenzimático, em fase sólida (ELISA), descrito por Nagao et al. (1990).

3.2.2.2 Coleta das amostras de sangue

A coleta do sangue periférico seguiu as regras de precauções universais. As amostras de sangue coletadas foram analisadas nos laboratórios do complexo HCFMUSP. Para a avaliação imunológica, os exames realizados foram a concentração sérica de imunoglobulinas (IgA, IgM, IgG e IgE), pelo método de nefelometria a laser (nefelômetro, modelo Behring, EUA), com padrões e controles apropriados segundo o protocolo de ensaio e diluições reconhecidas pelo fabricante do nefelômetro. Os controles, padrões, as soluções tampão e diluentes, assim como os anticorpos monoclonais utilizados foram obtidos, diretamente, do fabricante (Dade Behring, EUA). A dosagem de subclasses de IgG (IgG₁, IgG₂, IgG₃ e IgG₄) foi feita pelo método ELISA com anticorpos monoclonais. Os dados obtidos dos pacientes foram comparados aos valores normais de referência para a idade, determinados por Fujimura (1990). O valor de referência para IgE sérica foi comparado aos valores normais de referência para a idade propostos por Dati e Ringel (1982).

A metodologia utilizada para dosagem sérica de ácido úrico e dehidrogenase láctica-DHL foram, respectivamente, método enzimático colorimétrico e método cinético-UV através do substrato piruvato.

A ultrassonografia de abdômen total, para avaliação de linfadenomegalias e hepatoesplenomegalia, quando indicadas, foi realizada para a apreciação de processos neoplásicos.

Para análise de auto-imunidade foram realizadas dosagens dos seguintes auto-anticorpos: anticorpos anti-tireoglobulina (TG) e anti-peroxidase (TPO), pelo método

de imunoensaiofluorimétrico; para fator reumatóide (FR) por nefelometria a laser e fator antinúcleo (FAN), por imunofluorescência indireta em células HEp-2. Títulos de FAN acima de 1:80, fator reumatóide com valores acima de 20 UI/ mL e concentrações de anticorpos anti TG e anti TPO superiores a 35 U/ mL foram considerados positivos. Na avaliação da tireóide, dosaram-se, também, os hormônios TSH, T3 e T4 livre, pelo método imunoensaiofluorimétrico.

3.2.2.3 Avaliação dos níveis de IgA e IgM salivares

A avaliação da concentração total de IgA nas amostras de saliva foi determinada pelo teste imunoenzimático em fase sólida (ELISA), conforme descrito por Nagao et al. (1990). As concentrações de IgM salivar foram dosadas segundo adaptação da mesma técnica. Para tanto, placas de microtitulação (Costar, NY, USA) foram adsorvidas com 100 µL por poço de anticorpo anti-IgA ou anti-IgM purificado (Sigma, MO, USA) nas concentrações, respectivamente, de 5 e 10 µg/ mL em solução tamponada com fosfato (PBS) pH 7,4 e incubadas em câmara úmida, durante 16 horas, a 4°C.

Após incubação, as placas foram lavadas três vezes com PBS-Tween 20 (0,1%). A seguir, as placas foram incubadas com a curva padrão constituída por IgA secretora, proveniente de colostro humano (Sigma, MO, USA), nos testes para dosagem de IgA salivar; ou, com IgM purificada, proveniente de soro humano (Sigma, MO, USA), nos testes para dosagem de IgM salivar, ambas utilizadas nas concentrações entre 3,9 a 250 ng/mL. Em todas as placas, foram utilizados controles (“pools” de colostro ou de soro humano, provenientes de adultos saudáveis), para

avaliação da reprodutibilidade interensaio. Todas as amostras teste e os controles foram incubados em quatro diluições seriadas, apropriadas para cada ensaio, em duplicatas, diluídos, em tampão PBS NaCl 0,35M-Tween 20 (0,2%), por 2 horas a 37°C (100 µL/poço). As placas foram, novamente, lavadas e incubadas por 1h30 min a 37°C (100 µL/poço) com conjugado anti-IgA ou anti-IgM humano marcados com peroxidase (Sigma, MO, USA), diluídos a 1:5.000 e 1:1.000, respectivamente, no mesmo tampão de diluição das amostras.

Após novas lavagens, foram adicionados a solução de substrato, que continha ortofenilenodiamina (OPD) a 10 mg/mL, em tampão citrato-fosfato 0,1M, pH 5,0, e água oxigenada (H₂O₂) na concentração 0,01% (100 µL/poço), por 30 minutos, no escuro, em temperatura ambiente. A reação foi interrompida pela adição de 50µL/poço de ácido sulfúrico (H₂SO₄) a 2,5N. As absorbâncias foram lidas em leitor de placas, em comprimento de onda de 492 nm (Labsystems, Finland). A determinação das concentrações foi realizada pelo programa GraphPad Prism (San Diego, CA, USA), as quais foram expressas em mg/L.

3.2.2.4 Curva para detecção dos níveis de IgA e IgM salivar em indivíduos saudáveis

As concentrações de IgA obtidas das amostras de saliva dos pacientes com DlgA foram comparadas às concentrações propostas por Nagao et al. (1990).

Com relação às concentrações IgM salivar, como não há, na literatura, um padrão de valores normais de referência estabelecido em nosso meio, foi construída uma curva a partir de 47 concentrações de IgM detectadas nas amostras de saliva de

indivíduos saudáveis para fins de comparação à IgM salivar dos pacientes. Essa curva de frequências acumuladas está apresentada na Figura 1.

A curva que melhor se ajustou foi o polinômio de 3º grau, com o coeficiente de correlação ($r = 0,99$) e erro padrão = 0,29.

Figura 1. Curva da distribuição dos percentis de IgM salivar em 47 indivíduos saudáveis

As concentrações de IgM na saliva foram comparadas entre o grupo de indivíduos saudáveis e os pacientes e, também, entre pacientes com e sem manifestações auto-imunes.

3.3 Aspectos éticos

Este estudo foi aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) do HCFMUSP sob o protocolo nº 1050/05), conforme observado no Apêndice C.

Para a realização do estudo, todas as famílias foram esclarecidas quanto aos objetivos, métodos e necessidade de exames laboratoriais (coleta de sangue e testes cutâneos padronizados). O paciente era incluído na pesquisa após sua concordância e também dos pais ou responsável, com os termos de consentimento livre e esclarecido por escrito, de acordo com as normas do Comitê de Pesquisa e Ética dessa instituição (Apêndice A).

3.4 Análise estatística

Para a comparação das concentrações de IgM na amostra de saliva entre os grupos selecionados, adotou-se o teste *U* não paramétrico de Mann-Whitney.

O software adotado para a construção da curva (Figura 1) foi Curve Expert 1.3 e, para as análises estatísticas, optou-se pelo GraphPad InStat 3.0.

4 RESULTADOS

4.1 Caracterização do grupo de pacientes e familiares

Nessa casuística, foram incluídos 34 indivíduos (27 pacientes e sete familiares) com diagnóstico de DIgA, cuja idade atual variou de 120 a 624 meses. Entre os indivíduos incluídos na pesquisa, 85% apresentavam idade inferior a 30 anos (Figura 2). Quanto à distribuição por sexo, 55,9% dos casos eram do sexo feminino.

Entre todos os pacientes com DIgA, foram observadas sete famílias afetadas, conforme demonstrado nos heredogramas (Anexo A).

Considerando-se apenas os pacientes em seguimento na instituição, a variação da idade ao diagnóstico de DIgA foi de 48 a 168 meses, com mediana de 60 meses. A idade destes pacientes à inclusão no estudo apresentou variação de 120 a 360 meses, com mediana de 180 meses. Nos familiares, a idade à inclusão no estudo e, portanto, também do diagnóstico de DIgA, variou de 180 a 624 meses, com mediana de 360 meses. Quanto aos familiares, vale ressaltar que o diagnóstico de DIgA foi realizado pela própria pesquisadora, através de busca ativa.

Figura 2. Distribuição da idade atual de 27 pacientes e sete familiares com DIgA

4.2 Manifestações clínicas

As manifestações clínicas identificadas entre os 34 indivíduos com DIgA foram quadros infecciosos (91,2%), doenças alérgicas (58,8%) e doenças auto-imunes (52,9%). Estes apresentaram, freqüentemente, mais de uma manifestação clínica, com exceção de sete indivíduos com DIgA: sendo seis pacientes e um familiar, que apresentaram apenas um tipo de manifestação clínica.

4.2.1 Manifestações clínicas infecciosas

Infecções de repetição foram as queixas mais comuns que motivaram a procura de atendimento referenciado pela maioria dos pacientes, exceto três pacientes que procuraram a instituição por manifestações clínicas relacionadas à auto-imunidade. Entre os familiares, embora não tivessem procurado atendimento especializado,

quando questionados pela pesquisadora, também referiram infecções de repetição, conforme apresentado na tabela 1.

Em relação à evolução dos episódios infecciosos dos pacientes e familiares, ambos apresentaram redução desses episódios, em média, aos 11 anos (132 meses) e mediana de 10 anos. Apenas um paciente e dois familiares mantiveram quadros infecciosos de repetição até o término do estudo.

As infecções, mais comumente observadas nos pacientes com DIIgA, foram sinusite, pneumonia e otite média aguda, enquanto, nos familiares com DIIgA, observaram-se otite média, diarreia e sinusite. A distribuição das principais manifestações clínicas dos indivíduos com DIIgA está descrita na tabela 1.

Ao levar-se em consideração a internação hospitalar, 12 pacientes e dois familiares necessitaram de internação, cujas causas estão descritas na tabela 2. Entre as causas infecciosas, destacaram-se as infecções pulmonares, que foram apresentadas por quatro pacientes com pneumonia, com um paciente apresentando pneumonia com derrame pleural e um caso de pneumonia que evoluiu para insuficiência respiratória aguda grave. Entre outras infecções, foram encontradas otomastoidite aguda (um paciente) e celulite extensa em face em outro paciente com dermatite atópica grave. Vale salientar que a paciente que apresentou quatro episódios de pneumonia aguda, um deles com empiema, mostrou concentrações normais de subclasses de IgG sérica e resposta sorológica normal aos diferentes sorotipos de pneumococos. Além disto, a investigação para imunodeficiência de fagócitos apresentou-se sem alterações. Entre as causas reumatológicas, verificou-se

Tabela 1. Principais manifestações clínicas referidas pelos 34 indivíduos (pacientes e familiares) com DIgA*

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS	PACIENTES (n= 27)	FAMILIARES (n= 7)
INFECCÕES	24 (88,9%)	7 (100%)
Sinusite	19	3
Pneumonia	14	0
Otite média aguda	12	6
Diarréia	8	4
Amigdalite aguda	5	0
Infecção do trato urinário	3	0
Celulite em face	1	0
Otomastoidite	1	0
ATOPIA	16 (59,2%)	4 (57%)
Rinite alérgica	13	4
Asma	10	2
Dermatite atópica	1	0
AUTO-IMUNIDADE	12 (44,4%)	2 (28,6%)
Tireoidopatias	5	1
Artropatias	4	0
Anemia hemolítica	1	0
Doença celíaca	1	1
Lúpus eritematoso sistêmico	1	0
Vitiligo	1	0

* Alguns pacientes apresentaram mais de um tipo de manifestação clínica.

um caso de artrite crônica e outro de lúpus eritematoso sistêmico, ambos sem atividade. Entre outras causas de internação, observou-se um paciente com litíase renal e três membros de outra família internados: dois deles por doença celíaca e outro com paralisia periférica do VII nervo craniano.

Tabela 2. Causas de internação hospitalar entre pacientes e familiares com DIgA

CAUSAS DE INTERNAÇÃO	PACIENTES (n= 27)	FAMILIARES (n= 7)
Doenças infecciosas	9	0
Doenças reumatológicas	2	0
Outras causas	2	2
Indivíduos internados	12	2

4.2.2 Doenças atópicas

A presença de doenças atópicas foi a segunda manifestação clínica mais observada nos pacientes com DIgA (59,2% dos pacientes e 57% dos familiares). Entre as manifestações alérgicas mais observadas nos pacientes e familiares, destacaram-se rinite alérgica e asma, conforme apresentado na tabela 1. Alergia alimentar IgE mediada não foi encontrada nessa casuística.

Em 12 dos pacientes, a análise das concentrações de IgE sérica com valores acima de 100 UI/mL mostrou uma variação entre 105 a 1870 UI/mL e mediana de

171 UI/mL. Apenas um familiar dos quatro com diagnóstico de atopia apresentou concentrações de IgE acima de 100 UI/ mL.

4.2.3 Manifestações clínicas auto-imunes

Manifestações de auto-imunidade estiveram presentes em 18 indivíduos (52,9%) com DIgA, sendo que em 14 observou-se sintomatologia clínica. Entre os 27 pacientes, observou-se 12 casos com manifestações clínicas (44,4%). Destes, sete pacientes foram diagnosticados antes dos 10 anos de idade, por ocasião do seguimento na unidade de Alergia e Imunologia do ICrHCFMUSP. Entre os familiares, dois apresentaram sintomas clínicos de auto-imunidade, sendo um diagnosticado como hipotireoidismo e outro, doença celíaca. Apenas este último apresentou anticorpos, sendo anti TG de 40 U/mL e FAN com títulos de 1:160 (Anexo D, nº 31). FAN e anticorpos anti-tireóide foram observados em cinco pacientes com manifestação clínica de auto-imunidade. A idade ao diagnóstico das manifestações auto-imunes, mesmo antes da confirmação do diagnóstico de DIgA, variou de 9 a 360 meses. Um paciente teve diagnóstico de anemia hemolítica auto-imune aos 9 meses, confirmando-se o diagnóstico de DIgA após idade de 4 anos.

Na tabela 1, nota-se que tireoidopatias e artropatias foram as manifestações auto-imunes mais frequentes nos pacientes, enquanto, nos familiares, apenas um apresentou tireoidopatia, e outro, doença celíaca. Vale ressaltar que um dos diagnósticos de doença celíaca ocorreu durante a realização deste estudo, apesar da paciente referir sintomatologia anterior à pesquisa. Por ocasião da pesquisa, outros diagnósticos de auto-imunidade foram identificados. O exame músculo-esquelético

foi realizado pela pesquisadora nos pacientes e familiares, e todos se mostraram normais. Estes não estavam em atividade da doença no momento da avaliação dos pacientes e familiares do presente estudo. Dos pacientes com artropatias, dois apresentaram oligoartrite crônica; um apresentou espondilite anquilosante e outro, artrite reumatóide juvenil.

A presença de auto-anticorpos nos pacientes e familiares com DIgA está descrita na tabela 3. Auto-imunidade foi observada em 18 indivíduos, sendo 10 com valores de auto-anticorpos alterados e apenas seis (um familiar e cinco pacientes) apresentando quadro clínico de auto-imunidade (Anexo D). Não foi encontrado nenhum caso com fator reumatóide positivo.

Durante a pesquisa realizada com os pacientes e familiares com DIgA, não foram diagnosticados casos de neoplasia.

Tabela 3. Presença de auto-anticorpos em 18 indivíduos com de DIgA e auto-imunidade

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DE AUTO-IMUNIDADE	FR (> 20UI/mL)	FAN (>1:80)	anti-TPO (> 35 U/mL)	anti-TG (>35U/mL)
PRESENTE (n = 14)*	0	2	3	5
AUSENTE (n = 4)	0	2	2	2

anti-TG: anticorpo anti-tireoglobulina; anti-TPO: anticorpo anti-peroxidase; FAN: fator anti-núcleo e FR: fator reumatóide.

* pacientes com mais de um auto-anticorpo positivo.

A associação mais freqüente entre os pacientes com DIgA foi de infecções de repetição e atopia, segundo dados da tabela 4. Deve-se ressaltar que infecções de repetição como única manifestação clínica, foram encontradas em seis indivíduos com DIgA.

Entre os familiares com DIgA, também a associação entre infecções e atopia foi a mais freqüente. Infecções de repetição, isoladamente, foram observadas em apenas um familiar.

Tabela 4. Associação das manifestações clínicas em pacientes e familiares com DIgA

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS	PACIENTES (n= 27)	FAMILIARES (n= 7)
Infecções + atopia	6	3
Infecções + auto-imunidade	3	1
Auto-imunidade + atopia	2	0
Infecções + auto-imunidade + atopia	2	1

A distribuição das concentrações de IgA salivar, analisada nos pacientes com DIgA, foi comparada aos valores normais de referência para a população brasileira (Nagao et al., 1990), mostrando concentrações reduzidas. Apenas um paciente com DIgA apresentou concentração normal de IgA na saliva. Amostras duplicadas da saliva desse paciente foram coletadas, novamente, e analisadas pelo mesmo método ELISA, em laboratório externo e no Instituto de Ciências Biomédicas – USP IV, que

confirmaram os resultados. A curva construída, que mostra as concentrações de IgM nas amostras de saliva analisadas, permitiu constatar que as concentrações de IgM dos pacientes se situaram acima daquelas do grupo controle da casuística (figura 1).

Na figura 3, a comparação entre a mediana das concentrações da IgM salivar dos pacientes e dos familiares com DIgA mostrou diferença estatisticamente significativa em relação à mediana das concentrações de IgM salivar dos indivíduos saudáveis (teste Mann-Whitney – $p < 0,001$).

Figura 3. Comparação das concentrações da IgM salivar entre os 34 pacientes e familiares, portadores de DIgA, com os indivíduos saudáveis

A figura 4 mostra a distribuição das concentrações de IgM salivar dos pacientes e familiares com e sem manifestações clínicas de auto-imunidade. Não

houve diferença estatisticamente significativa entre as medianas das concentrações de IgM salivar (teste Mann-Whitney, $p=0,48$).

Figura 4. Comparação das concentrações da IgM salivar entre os pacientes e familiares portadores de DIgA com auto-imunidade com aqueles sem auto-imunidade

5 DISCUSSÃO

A deficiência de IgA representa a mais prevalente IDP, com amplo espectro de manifestações clínicas, desde pacientes assintomáticos até aqueles com processos infecciosos recorrentes, manifestações atópicas ou manifestações auto-imunes e neoplásicas (Ammann e Hong, 1971; Koistinen, 1975; Burrows e Cooper, 1997). A prevalência de DIgA varia em diferentes populações, tanto em relação à etnia como em relação à localização da população. Estudos que envolvem doadores de sangue ou indivíduos hospitalizados demonstram freqüências diferentes desta imunodeficiência e este fato deve ser considerado em pesquisas que avaliem populações e áreas geográficas distintas.

Na comparação da prevalência de DIgA, um dos pontos importantes a ser considerado é a variabilidade nos critérios adotados para o seu diagnóstico em vários estudos, os quais consideram concentrações de IgA sérica que variam desde 1 até 10 mg/dL (Bucley e Dees, 1969; Hong e Ammann, 1989). A maioria dos estudos considera como critério de DIgA, concentrações inferiores a 7 mg/dL, adotado pelo ESID e PAGID. Considerando estas concentrações, sempre nos questionamos se uma criança com idade acima de 4 anos, que apresente infecções de repetição e tenha IgA sérica de 9 mg/dL, realmente não deveria ser considerada como deficiente de IgA. Este é um risco que corremos quando decidimos por um determinado nível de corte

para diagnóstico. Houve pacientes encaminhados para a unidade de alergia e imunologia para avaliação clínica antes de 4 anos de idade e com concentrações baixas de IgA sérica, como é o caso de um paciente encaminhado por anemia hemolítica aos 9 meses de idade, com concentração de IgA sérica abaixo de 7 mg/dL. Em nossa prática clínica, decidimos não considerar este caso como diagnóstico de DIIgA, mas o mantivemos em seguimento clínico para posteriores conclusões após os 4 anos de idade, quando tal diagnóstico foi, então, confirmado.

A metodologia para quantificar a concentração da IgA sérica também sofreu mudanças com o passar do tempo em nossa instituição. Inicialmente, adotou-se o método de imunodifusão radial, que foi substituído posteriormente, pelo método de turbidimetria e atualmente utiliza-se o método de nefelometria. Esse aspecto metodológico deve ser valorizado, pois mesmo na literatura, são descritas as dificuldades encontradas para o estabelecimento de concentrações que permitam o diagnóstico correto da DIIgA. Neste estudo, optamos pela utilização do critério proposto pelo ESID / PAGID, que tem sido frequentemente utilizado na literatura (Conley et al., 1999).

Durante a realização da pesquisa, verificamos que alguns pacientes com DIIgA, diagnosticados na infância, ao serem avaliados pela pesquisadora agora na fase adulta apresentaram elevação ou até normalização nas concentrações de IgA e foram excluídos deste estudo. Esta evolução da DIIgA para a normalização ou elevação das concentrações para níveis considerados como parciais também tem sido observada.

Plebani et al. (1986) avaliaram, por 8 anos, uma coorte de pacientes divididos entre 40 com DIIgA e 40 deficientes parciais de IgA e constataram que metade dos pacientes com deficiência parcial de IgA evoluíram com normalização espontânea

das concentrações de IgA sérica, em média aos 14 anos de idade, enquanto nenhum paciente com DIgA apresentou normalização espontânea dos valores de IgA. Em acordo com esta observação, Koskinen et al. (1994) também relatam o mesmo fato observado nos pacientes com DIgA.

Ao contrário destes autores, em alguns pacientes com DIgA da unidade de alergia e imunologia recrutados para este estudo, houve a normalização das concentrações de IgA, embora a idade desta ocorrência não fosse possível de ser identificada. Em concordância com esta observação e contradizendo o mais comumente relatado na literatura, alguns autores avaliaram pacientes com DIgA que apresentavam aumento espontâneo da IgA para valores normais (Petty et al., 1973; Buckley, 1975). Petty et al, 1973, dando plasma fresco repetidamente a paciente com 10 anos, portador de DIgA e artrite reumatóide juvenil, verificaram o restabelecimento das concentrações de IgA sérica aos valores normais com detecção de IgA salivar e melhora do quadro clínico associado. Buckley (1975) refere que entre 17 portadores de DIgA, encontrou dois pacientes que normalizaram níveis de IgA após 5 anos de seguimento e cinco pacientes com deficiência parcial que também atingiram concentrações normais de IgA neste período. Outro estudo relatando o mesmo fato foi descrito por Ostergaard (1980), que verificou normalização das concentrações de IgA sérica em seis das 18 crianças com idade entre 4 e 15 anos portadoras de DIgA. Esta evolução pode ser atribuída a um atraso na maturação do sistema de produção da IgA, principalmente nos casos de deficiência parcial, ou mesmo à regressão de uma disfunção tímica nos pacientes com DIgA (Ostergaard, 1980).

A DIgA se reveste de especial interesse, quando se observa a associação com história familiar de outras imunodeficiências e o desenvolvimento de doenças auto-imunes que acometem vários órgãos e sistemas tanto nos pacientes como em seus familiares. Os resultados desta pesquisa mostraram a presença de DIgA entre os familiares como é descrito na literatura (Oen et al, 1982; Wilton et al, 1985; Volanakis et al., 1992; Vorechovský et al, 2000).

Estudo com famílias de doadores de sangue com DIgA apontou que familiares de primeiro grau apresentam prevalência de DIgA de 7,5%, o que representa uma chance 38 vezes maior de desenvolverem DIgA quando comparada aos familiares de doadores de sangue sem DIgA (Oen et al., 1982). Nesta pesquisa, avaliou-se familiares de 60 doadores de sangue com DIgA, identificando-se 12 famílias com outros membros portadores de DIgA. Estes resultados destacam a herança familiar como fator relevante na etiologia da doença, embora neste estudo não tenha sido encontrado nenhum padrão de herança familiar. Em estudo finlandês de Koistinen, foram avaliadas as concentrações de IgA sérica de 180 familiares de primeiro grau de 35 doadores de sangue com DIgA assintomáticos e 31 membros de famílias de doadores de sangue saudáveis. Observou-se a presença de DIgA em 7,2% de familiares de portadores de DIgA, bastante superior aos 0,25% de frequência de DIgA entre familiares de doadores de sangue saudáveis. Esses achados, além de reforçarem a necessidade de avaliação dos familiares de pacientes com DIgA (Koistinen, 1976), sugerem um substrato genético ou mesmo multifatorial para a etiologia desta imunodeficiência. Na casuística aqui apresentada, observaram-se sete familiares acometidos, dos 62 familiares avaliados, representando uma taxa superior

ao estudo anteriormente citado. Embora a casuística seja em número restrito de pacientes para conclusões, este achado merece atenção especial.

Estudo de seguimento com doadores de sangue finlandeses durante período de 20 anos, encontrou 204 doadores de sangue com DIgA, sendo que 80% destes apresentavam alguma manifestação clínica relacionada à DIgA. Entre os 237 indivíduos controles com concentrações normais de IgA, 50% apresentavam alguma sintomatologia clínica (Koskinen, 1996). Os familiares com DIgA avaliados nesta pesquisa diferem daqueles do estudo anteriormente citado, já que são relacionados a pacientes sintomáticos e apresentam mais comorbidades. Estes familiares com DIgA eram todos sintomáticos em alguma fase da vida, seja pela presença de infecções, seja por outras doenças associadas à DIgA. Assim, estaríamos diante de familiares afetados com morbidade e evolução clínica de pior prognóstico em relação a familiares de pacientes DIgA assintomáticos? Novas pesquisas que avaliem comparativamente familiares de pacientes com DIgA sintomáticos e assintomáticos são necessárias para melhor compreensão destes achados. A pesquisa em familiares merece destaque, já que permitiria o diagnóstico de casos novos, que provavelmente permaneceriam não diagnosticados sem esta busca. Apesar das dificuldades, pretende-se dar continuidade a esta pesquisa, com aumento da casuística para avaliação das comorbidades desses familiares e aproximação entre a clínica pediátrica e de adultos para estudo evolutivo dos pacientes e familiares acometidos.

A presente casuística mostrou discreta predominância do sexo feminino quanto à distribuição por gênero nos pacientes. Não há aparentes diferenças quanto à distribuição por sexo em indivíduos portadores de DIgA assintomáticos (Bachmann, 1965; Koistinen, 1976). No entanto, sexo masculino foi descrito como predominante

entre pacientes com DIgA hospitalizados (Buckley,1975) e estudo de Weber-Mzell (2004) com 7293 voluntários australianos assintomáticos, encontrou frequência superior da DIgA em homens. Entre os familiares com DIgA deste estudo, por se tratar de um número pequeno, tal análise não foi realizada.

Em relação à idade do diagnóstico, vale ressaltar que esta pode ser extremamente variável, na dependência das manifestações clínicas encontradas. Embora isto seja relatado na literatura, é interessante notar que os familiares nesta casuística apresentavam antecedentes de infecções recorrentes na infância. Mesmo assim, não é infrequente que o diagnóstico seja feito em idades mais avançadas, quando do aparecimento de outras doenças associadas à DIgA. Este fato fica evidente quando analisamos os familiares nesta casuística, que referiam manifestações clínicas pregressas e seu diagnóstico foi confirmado através da busca ativa feita pela pesquisadora durante este estudo. Além disso, por se tratar de uma imunodeficiência em que muitos dos pacientes são assintomáticos e grande parte das manifestações clínicas tem um caráter benigno, muitos indivíduos não são diagnosticados precocemente. Estudos pregressos com doadores de sangue sugerem que entre 60 e 90% dos deficientes de IgA são assintomáticos, assim permanecendo por anos (Koistinen, 1975; Kanoh et al., 1986; Koskinen et al., 1994). Estudo mais recente de seguimento clínico de adultos provenientes de bancos de sangue mostrou que 80% dos indivíduos com DIgA desenvolveram alguma manifestação clínica na fase adulta (Koskinen,1996). Também fica evidente a falta de pesquisa diagnóstica desta IDP, o que pode ser decorrente da insuficiente formação médica em relação às imunodeficiências primárias ou mesmo ao fato das manifestações clínicas serem comuns e benignas, como as infecções do trato respiratório superior. No presente

estudo, observou-se a melhoria dos quadros infecciosos na segunda década de vida. Como a casuística englobou apenas aqueles com idade igual ou superior a 10 anos, muitos não apresentavam mais infecções de repetição e, portanto, encontravam-se em um período pouco sintomático, o que pode ser uma provável causa para o retardo no diagnóstico de DIgA nos familiares.

A necessidade de investigação de DIgA nos familiares de pacientes reforça a necessidade de pesquisa sobre o padrão de herança familiar da DIgA. Deve ser ressaltado que este estudo representa o primeiro estudo envolvendo a convocação e a caracterização clínica e laboratorial de familiares com DIgA em nosso meio. Koskinen (1996) avaliando as manifestações clínicas de pacientes com DIgA, sobretudo as auto-imunes, verificou ocorrência tardia destas manifestações. Para exemplificar essa situação, destacou-se uma família incluída na presente casuística, cujo paciente índice e sua irmã apresentavam DIgA e doença celíaca e os outros irmãos e a mãe apresentavam DIgA. Vale ressaltar que apenas o paciente índice apresentava diagnóstico da doença e que os diagnósticos de todos os familiares foram realizados durante este estudo. Constatou-se, então, que mesmo alguns daqueles familiares ditos assintomáticos, na realidade não o eram. Ao serem questionados de forma mais explícita, muitos apresentavam processos infecciosos recorrentes e mesmo alterações hematológicas ou diarreia crônica. Não é habitual que médicos sem especialização em imunologia investiguem pacientes com infecções recorrentes de vias aéreas superiores, artropatias, doenças hematológicas ou diarreias em relação à DIgA.

Outro fato a ser destacado é a associação entre DIgA e outras imunodeficiências, tanto nos pacientes como em seus familiares. Neste estudo, entre

os familiares avaliados havia aqueles com deficiência parcial de IgA ou HCV. A DIgA, para muitos autores, faz parte de um espectro da HCV e é encontrada também em famílias de portadores de HCV (Ashman et al, 1992; Hammarström et al, 2000; Vorechovský et al., 2000). Vorechovský et al. (2000), investigando 101 famílias com ocorrência de DIgA ou HCV em mais de um membro da família, verificaram 30 crianças cujo pai era afetado em relação a 118 crianças de pais saudáveis. Em contraste, 75 crianças afetadas apresentavam mães com DIgA, enquanto 95 crianças apresentavam mães sem a doença.

Em 1999, Vorechovsky et al. estudaram 159 filhos nascidos de 87 mães portadoras de DIgA ou HCV e 86 descendentes nascidos de 52 pais afetados (Vorechovský et al., 1999a). Verificou-se que 32 (20,1%) crianças nascidas de mãe portadoras de DIgA manifestaram a doença, contra apenas cinco (5,8%) crianças de pais com DIgA. Estes autores notaram aumento na expressão do gene *DIGAI* no cromossomo 6p21 em pacientes provenientes de 83 famílias apresentando casos de DIgA ou HCV. Mães portadoras deste alelo *DIGAI* parecem transmiti-lo para seus descendentes mais frequentemente do que pais afetados. Vorechovský et al. (2000), em estudos genético com 554 membros de 101 famílias européias com DIgA, apontam uma associação com o sistema HLA. Os resultados sugerem que o *DIGAI* esteja localizado, provavelmente, na parte telomérica da região classe II ou na parte centromérica da região classe III do MHC. O mecanismo de passagem transplacentária de anticorpos anti-IgA de mães com DIgA é discutido também por de Laat et al, (1991). Estes autores avaliaram duas famílias em que as mães, ambas com DIgA e anticorpos anti-IgA na circulação, apresentaram quatro filhos com DIgA. Em três destes filhos, foram detectados, na circulação, anticorpos anti-IgA

antes da puberdade. Avaliação “in vitro” da produção de imunoglobulina A pela célula B destas crianças, mostrou uma atividade T supressora IgA específica em todas elas. Em nossa casuística a pesquisa de anticorpos anti IgA não foi realizada, mas poderá ser realizada posteriormente, tanto nos pacientes quanto nos familiares para ampliar o conhecimento sobre a etiopatogenia da doença. Petty et al. (1985), estudando a frequência de DIgA em 28 000 gestantes, encontraram 60 mães gestantes com DIgA sendo que 20% delas apresentavam anticorpos anti -IgA. Além disso, sete dos 21 filhos de mães com DIgA, cinco eram deficientes de IgA e suas respectivas mães apresentavam anticorpos anti-IgA durante a gestação. Estes por sua vez, podem exercer um efeito transplacentário desfavorável ao sistema imune fetal ocasionando, em certas circunstâncias, a DIgA. Neste presente estudo identificou-se duas mães e apenas um pai portadores da DIgA. O número reduzido de familiares nesta casuística não permite conclusões, mas aponta a necessidade de novos estudos para esclarecer estes achados.

As causas da doença ainda são desconhecidas. A herança familiar tem sido descrita em 25% dos indivíduos afetados, o que sugere uma forte tendência genética. Relatos de casos de familiares com DIgA parecem apontar tanto herança autossômica dominante como recessiva. Em outras famílias em que vários membros são afetados, assim como a família descrita nesta casuística (família 3 Anexo A), o padrão de herança não sugere um padrão estritamente mendeliano. Nesta família, em especial, outra proposta de pesquisa poderia ser elaborada, buscando resposta para esta suposta herança genética. Em algumas famílias, a DIgA aparece em gerações diferentes, enquanto os membros podem apresentar tanto HCV ou DIgA. Este fato

demonstra a variabilidade na expressão, na penetrância e na susceptibilidade da doença.

Desde o início sabíamos das dificuldades deste tipo de pesquisa, mas a necessidade deste conhecimento se impôs e o estudo foi elaborado. De todos os pacientes convocados e suas famílias, poucos atenderam à convocação, já que muitas não foram encontradas em seu local de moradia anterior ou mesmo seus familiares se encontravam sem condições de comparecer para avaliação. Mesmo assim, os pacientes e familiares que participaram do estudo já nos mostraram a necessidade de um acompanhamento a longo prazo para detecção de complicações tardias, tais como os fenômenos auto-imunes. Decidimos utilizar a denominação “fenômeno“, que denota maior abrangência na detecção de casos de auto-imunidade e permite a notificação de alterações laboratoriais isoladas ou mesmo em associação com as manifestações clínicas. Dessa forma, foi possível uma análise dos aspectos clínicos e laboratoriais apresentados pelos indivíduos envolvidos nesta pesquisa. Embora a literatura demonstre a presença de auto-imunidade após a segunda década de vida (Koskinen, 1996), as manifestações auto-imunes ocorreram mais freqüentemente nos pacientes mesmo durante a primeira década de vida. Ao contrário da literatura, os familiares da nossa casuística apresentaram um caso de tireoidopatia e um de doença celíaca, enquanto sete dos 14 casos de manifestações clínicas auto-imunes observados ocorreram entre os pacientes e na primeira década de vida. O fato do número de familiares ser pequeno poderia ser um fator limitante para uma análise conclusiva desses achados.

As manifestações clínicas observadas representam um ponto interessante de discussão, incluindo-se os indivíduos totalmente assintomáticos, cujo diagnóstico

pode nem ser pesquisado, já que as manifestações clínicas estão ausentes. Para quais fatores atribuiríamos essa apresentação clínica? Muitas especulações têm sido feitas, porém até o momento, a compreensão destes fenômenos permanece obscura. Uma das explicações seria o papel compensatório da IgM secretora. Mellander et al. (1996), observaram que infecções poderiam ser mais frequentes nos pacientes com concentrações baixas ou ausentes de IgM secretora. Ao contrário de Mellander et al. (1996), Norhagen et al. (1989) não relacionaram as concentrações de IgM salivar à ausência de sintomas ou frequência de infecções de repetição no grupo avaliado. A avaliação da concentração de IgM salivar, neste estudo, encontrou níveis aumentados, excetuando-se cinco do total de pacientes e familiares avaliados e todos apresentavam sintomas infecciosos em algum período da vida. Brandtzaeg et al. (1987, 1999, 2005), avaliando mucosa de pacientes com DIgA mostraram aumento das células B produtoras de imunoglobulina D (IgD), sobretudo na mucosa nasal e em glândulas lacrimais, quando comparado aos controles. Estes autores sugerem que a predominância de células B produtoras de IgD em relação àquelas produtoras de IgM possa estar relacionada à presença de manifestações clínicas nos pacientes com DIgA.

A avaliação das manifestações infecciosas e a evolução desse quadro em nossa casuística permitiram resultados de interesse para discussão. Infecções sinu-pulmonares estão comumente associadas à DIgA. Nossos resultados foram similares ao descrito na literatura em relação a este aspecto (Koskinen, 1996; Cunningham-Rundles, 2001). Cunningham-Rundles (2001), em artigo abordando a fisiopatologia da DIgA, descreveu esta manifestação clínica como um dos principais motivos para a

realização das dosagens desta imunoglobulina, que resultou no diagnóstico da doença.

Koskinen (1996), avaliando 159 doadores de sangue com DIgA, também verificou aumento de infecções sinu-pulmonares, superando as infecções do trato urinário. Uma hipótese para explicar esta frequência aumentada de infecções sinu-pulmonares em pacientes DIgA seria a presença de outra imunodeficiência associada à DIgA ainda não detectada, que exerceria efeito sinérgico à DIgA e aumentaria a morbidade das doenças nesses pacientes, com destaque para deficiência de subclasses de IgG₂ descrita em associação com 20-30% dos pacientes com DIgA ou deficiência de produção de anticorpo anti-polissacáride. Uma deficiência da via lectina – manose é uma possibilidade a ser levantada, já que na literatura sua frequência ocorreu em 3,7% dos 27 pacientes com DIgA descritos por Santaella et al (2005), enquanto na população em que a DIgA é comumente encontrada, sua frequência é de 6% (Latiff e Kerr, 2007). Contradizendo esse achado, Aittoniemi et al.(1999), que estudaram a importância de deficiência de subclasses de IgG e deficiência da via manose – lectina em adultos saudáveis e também pacientes assintomáticos com DIgA, não encontraram relação com esse achado e o aumento no número de infecções nestes pacientes. A análise desta via poderia ser alvo de novos trabalhos de pesquisa na casuística aqui apresentada.

Outras infecções identificadas predominantemente em nossa casuística mostraram-se similares às de outros autores descritas anteriormente. Vale ressaltar o predomínio de otite média constatada nos familiares deste presente estudo, quando na literatura sinusite é a infecção mais frequentemente detectada nos pacientes com DIgA (Aittoniemi et al., 1999; Cunningham-Rundles, 2004; Latiff e Kerr, 2007).

Chama a atenção, porém, a importante frequência de pneumonias relatada pelos pacientes diferentemente dos familiares que não apresentaram tal achado. Neste caso, os familiares, além do diagnóstico de DIgA tardio, podem não ter tido o diagnóstico correto de pneumonia. Com os pacientes ocorreu o contrário, já que desde a primeira década, fase de maior frequência de infecções recorrentes, iniciaram o seguimento em nossa instituição. Também a qualidade da informação pode ser questionada, já que os familiares podem ter apresentado as pneumonias nas primeiras décadas de vida e não se lembrarem do fato quando questionados. Isto pode significar uma limitação do nosso trabalho e nos faz refletir se o diagnóstico de infecções pulmonares nos familiares não pode ter sido subestimado. O diagnóstico precoce desse grupo permitiria um seguimento evolutivo mais prolongado em centros de referência para esta IDP e precisão no diagnóstico dos quadros pulmonares, não subestimando os dados referentes às manifestações infecciosas. Embora possível de considerações, há necessidade de aumentar o número de familiares para melhor avaliação dos pontos aqui ressaltados.

Outro fator a ser discutido é a presença de infecções consideradas de maior morbidade e observada nesses pacientes, tais como otomastoidite, que deve ser sempre um sinal de alerta para pesquisa de imunodeficiências.

Em nosso estudo, a média de idade de diminuição dos quadros infecciosos foi próxima dos 11 anos e apenas três pacientes persistiram com infecções de repetição após o término da pesquisa, o que pode ser decorrente de vários fatores além das concentrações baixas de IgA sérica persistentes, tais como: condições ambientais e de exposição a agentes infecciosos.

A frequência de doenças alérgicas nos pacientes de nossa pesquisa também trouxe resultados semelhantes aos trabalhos anteriormente realizados e cabe discutí-los em relação aos dados na literatura. A atopia relacionada com imunodeficiência é descrita em diversos estudos, com alta prevalência nos pacientes com DIgA. Em doadores de sangue com DIgA, a doença atópica aparece em 20% dos casos se comparado com 10% dos doadores apresentando concentrações normais dessa imunoglobulina (Kaufman e Hoobs, 1970). Nossos resultados encontraram predomínio de rinite alérgica e asma entre as manifestações alérgicas mais frequentes. Koskinen (1996), comparando doadores de sangue deficientes de IgA e sem deficiência desta imunoglobulina, encontrou discreto aumento nas frequências de eczema atópico (8% vs 5%) e hipersensibilidade ao alimento (3% vs 1%). Nos casos aqui relatados, apenas um paciente com dermatite atópica foi detectado.

Outro fato que poderia explicar a maior frequência de atopia nessa IDP seria a relação entre concentrações baixas de IgA nas secreções e possível facilitação da sensibilização a alérgenos. As baixas concentrações de IgA nas secreções, importante mecanismo de defesa nas mucosas, permitiriam a entrada de antígenos ambientais, alimentares e microorganismos em contato com o sistema imune, que ocasionaria estímulo à produção de IgE (Kanok et al., 1978) e, conseqüentemente, aumento de manifestações atópicas nesses pacientes (Strober e Sneller, 1991). Em nossos resultados, as concentrações de IgE sérica demonstraram-se elevadas nos pacientes, mas não em todos os familiares descritos. Porém, na literatura, há trabalhos que não encontraram associação entre doenças atópicas e deficiência de IgA (Taylor et al., 1982; Plebani et al, 1987).

Ao se avaliar as doenças alérgicas neste estudo, observou-se que apenas um familiar apresentou concentrações de IgE sérica acima de 100 UI/ mL, embora os outros quatro familiares com IgE normal apresentassem sensibilização a inalantes. Este fato apesar de não esperado, tem sido observado em nossa prática clínica. Entre os pacientes atópicos foi verificado o predomínio de rinite alérgica e asma entre as mais encontradas nos indivíduos participantes da pesquisa. Cunningham-Rundles (2001) descreveu a associação freqüente de doenças atópicas e DIgA. Entre as doenças mais comuns, destacam-se: conjuntivite alérgica, rinite alérgica, urticária, eczema atópico e asma. Alergia alimentar é uma manifestação que já foi verificada em associação com DIgA, embora não se tenha diagnosticado nenhum caso em nossa casuística. Na literatura, estudo envolvendo pacientes com DIgA apontou uma resposta imunológica reduzida à entrada de antígenos pela mucosa intestinal, bem como falta do efeito compensatório da IgM na mucosa destes pacientes (Sloper et al, 1981). Ostegaard et al (1979), estudando quatro grupos de pacientes (grupo 1- DIgA e asma; grupo 2 concentração de IgA normal com asma; grupo 3 DIgA sem asma e outro grupo de indivíduos saudáveis como controle: sem asma ou DIgA), encontraram a presença de HLA A1 e B8 mais freqüentemente nos pacientes com DIgA apresentando asma como manifestação alérgica.

Outra hipótese que poderia explicar o papel da IgA na regulação do sistema imune e a freqüência de manifestações alérgicas seria a função do receptor de FcαRI (CD89). Na literatura são descritos cinco receptores, entre eles, o receptor FcαRI (CD89) que apresenta alta afinidade pela IgA. Estudos que determinam a função deste receptor ligado à IgA revelam ações tanto inflamatória como antiinflamatória. Observa-se que a resposta ativadora do receptor é obtida quando a IgA está ligada a

antígenos, sendo que esta ligação tem como consequência uma ação antiinflamatória quando o receptor é ativado e expresso na superfície de células mielóides do sistema imune (Pasquier et al., 2005). Esta ação inibitória da IgA quando ligada ao receptor FcαRI (CD89) é caracterizada pela não ativação do complemento, o que ocorreria com o envolvimento de outras imunoglobulinas. Esta ação pode ser reproduzida em estudos experimentais com animais transgênicos expressando o receptor CD89 (Monteiro et al 2003). Neste mesmo trabalho, verificou-se a ação de um anticorpo inibitório do receptor, simulando a falta de IgA. Auto-imunidade é considerada uma freqüente manifestação clínica nos pacientes com DIgA, acometendo de 7 a 36% dos pacientes. Presença de auto-anticorpos pode ser encontrada em até 40% destes, segundo trabalho de Liblau e Bach (1992) que aborda os possíveis mecanismos implicados na presença de auto-imunidade. Estudo de Koskinen (1996) encontrou a freqüência de auto-imunidade em 23% dos pacientes com DIgA e em apenas 5% dos indivíduos sem esta imunodeficiência.

Entre os pacientes sintomáticos, também é conhecido o fato de que muitos têm o diagnóstico da DIgA realizado tardiamente, em associação aos diagnósticos de manifestações atópicas e/ou auto-imunes. Autores ressaltam o fato de que as manifestações auto-imunes podem se desenvolver após a adolescência nestes pacientes (Liblau e Bach, 1992; Collin et al., 1992). Este dado nos estimulou a conhecer a evolução dos pacientes em seguimento na unidade de alergia e imunologia após a segunda década da vida ou que já haviam recebido alta dessa unidade do Instituto da Criança HCFMUSP e transferidos à clínica de adultos. O acompanhamento na fase adulta é necessário, já que relatos apontam para o desenvolvimento mais tardio de manifestações auto-imunes nessa faixa etária.

Koskinen (1996) verificou, entre doadores de sangue com DIgA, a presença de 62% de casos de auto-imunidade diagnosticados em média aos 31 anos de idade (variação de 13 a 45 anos).

A presença de auto-anticorpos em portadores de DIgA na ausência de manifestações auto-imunes foi relatado por vários autores (Ammann e Hong, 1970; Kwitko et al., 1979; Cunningham-Rundles, 1981; Liblau e Bach, 1992). Barka et al, (1995) avaliando concentrações de auto-anticorpos em 60 portadores de DIgA, encontraram 16 dos 21 auto-anticorpos pesquisados com concentrações aumentadas nos pacientes com DIgA em relação às concentrações desses auto-anticorpos verificadas nos controles. No estudo aqui apresentado, 18 pacientes da casuística apresentaram algum achado de auto-imunidade, seja a presença de auto-anticorpos, seja a presença de manifestações clínicas. Cabe ressaltar que auto-anticorpos foram detectados mesmo na ausência de sintomatologia clínica, fato este que indica a necessidade de acompanhamento prolongado desses pacientes para a detecção precoce do desenvolvimento de manifestações clínicas no futuro.

A prevalência de anticorpos anti-IgA entre pacientes com DIgA é de 30-40% e foi descrita à deficiência de subclasses de IgG₂ (Sennhauser et al., 1988; Jiménez et al., 1991). Em trabalho publicado por Sarmiento et al. (2005), avaliando a presença de auto-anticorpos e de imunodeficiências, observou-se que 10,5% dos casos foram detectados anticorpos, antes mesmo do aparecimento de quadro clínico de doença auto-imune. Este resultado favorece indicação para a pesquisa rotineira de auto-anticorpos mesmo nos pacientes assintomáticos para auto-imunidade, visando o diagnóstico precoce e tratamento apropriado de pacientes com manifestações auto-imunes associadas à imunodeficiência.

Em nossa pesquisa, foi descrito mais de um fenômeno auto-imune em um mesmo paciente aos 9 e 19 anos, respectivamente. Apesar de avaliarmos pacientes na faixa etária entre a segunda e terceira décadas, considerável número de manifestações auto-ímunes da nossa casuística, ocorreu durante a primeira década, embora manifestações auto-ímunes também tenham sido detectadas na segunda década. Já os familiares, apesar de apresentarem idade mais avançada, o número de fenômenos auto-ímunes foi relativamente menor. Koskinen (1996) também observou a presença de auto-imunidade após a segunda década de vida. O número pequeno de familiares seria fator limitante para estabelecer alguma conclusão e o aumento dessa casuística certamente contribuirá para esclarecer estes achados da pesquisa. A população estudada por Koskinen apresenta também aspectos epidemiológicos diferentes, sendo uma população homogênea, ao contrário da população brasileira que tem uma variabilidade genética maior que a população filandesa pela sua história de colonização. Além disso, nossos pacientes e familiares, na fase adulta apresentaram remissão das manifestações infecciosas e Koskinen, observou considerável presença dessas manifestações mesmo na fase adulta. Tanto a variabilidade genética, quanto a presença de quadros infecciosos poderiam possivelmente, explicar, também, a ocorrência de auto-imunidade nos pacientes com DIIA. Estes resultados, assim como a ocorrência de mais de um fenômeno auto-imune nesses doentes, sugerem a necessidade de monitorização, permitindo diagnóstico precoce com melhoria na qualidade de vida destes pacientes. Outros estudos com intervalo de seguimento maior contribuiriam para o esclarecimento destes achados. Interações por causas reumatológicas foram observadas nos pacientes avaliados. Entre essas causas, complicações relacionadas à doença

reumatológica foram responsáveis pela internação. Os pacientes com doenças reumatológicas portadores de DIgA, têm no espectro clínico da manifestações reumatológicas, quadros de evolução semelhante aos não deficientes, segundo literatura (Cassidy et al.,1977).

Nesta pesquisa, também a presença de afecções envolvendo a tireóide e o aparelho ósteo-articular foram as mais encontradas, apesar das doenças como AIJ e LES serem consideradas as mais prevalentes entre os pacientes (Cassidy et al., 1977). Toledo-Barros et al. (2007), verificaram em uma coorte de 13 anos envolvendo 123 pacientes com DIgA, nos quais, tiroidite foi a manifestação auto-imune mais encontrada, seguida por doença celíaca. Essa última também merece destaque, tendo sido verificada nos pacientes avaliados e os dados foram semelhantes ao encontrados na literatura (Cataldo et al, 1998, 2003). Cataldo et al (1998) avaliaram 2098 pacientes apresentando doença celíaca e foi verificado em 54 dos casos (3,3%) presença de DIgA o que representa aumento de até 16 vezes em relação ao encontrado na população em geral. Nesse mesmo trabalho, em virtude dos anticorpos para detecção de doença celíaca serem da classe da IgA, há possibilidade de subdiagnóstico da doença nestes pacientes. Os autores ressaltam o fato de que pacientes adultos podem ser assintomáticos, o que ocorreu em 7 (13%) pacientes desse estudo italiano (Cataldo et al, 1998). Este fato reforça a necessidade de busca ativa entre os pacientes com manifestações clínicas envolvendo o trato digestório, sem diagnóstico definido e com DIgA (Heneghan et al., 1997). Deve ser salientado o diagnóstico de doença celíaca e DIgA em familiar com história de diarreia crônica com períodos assintomáticos intercalados, cujos diagnósticos foram feitos durante a realização desta pesquisa.

O aumento da auto-imunidade nesses pacientes poderia ser atribuída a alguns fatores entre eles: a deficiente atividade supressora do linfócito T (Mellamed et al, 1985), a maior absorção de antígenos alimentares e produção de anticorpos com reação cruzada para auto-antígenos (Schoenfeld e Cohen, 1988) e fatores genéticos que envolvem a presença de haplótipos específicos como HLA A1, B8 e DR3 (Schwartz e Schreffler, 1980), entre outros fatores já comentados anteriormente.

No desenvolvimento da auto-imunidade, Wardemann et al.(2003), descreveram que 55-75% dos anticorpos expressos nas células B imaturas podem expressar características de autoreatividade, mas os mesmos também podem ser removidos em duas fases do desenvolvimento da célula B. No entanto, uma desregulação em alguma dessas fases pode dificultar a eliminação destes auto-anticorpos, e ocasionar aumento no risco de aparecimento de auto-imunidade nesses indivíduos. Considerando-se que uma das hipóteses para a DIgA é um distúrbio durante a maturação da célula B, um estudo avaliando o aspecto funcional da célula B nestes pacientes poderia contribuir para o esclarecimento quanto ao desenvolvimento de auto-imunidade nesses pacientes.

Recentemente, outra possível explicação é a ação do receptor Fc α RI (CD89), que nos pacientes com DIgA, em decorrência da baixa concentração sérica de IgA, não se observaria ação antiinflamatória nesses doentes, ocasionando o aparecimento de manifestações clínicas, incluindo as auto-imunes. (Pasquier et al., 2005; Jacob et al., 2008).

A avaliação de neoplasia é motivo de alguns estudos na literatura entre esses pacientes. Nos casos aqui apresentados não foram evidenciados casos de neoplasias associadas. Em 2002, Mellemkjaer et al.(2002), avaliou no período entre 1958 e

1996, 562 pacientes com HCV ou DIgA e 2071 familiares na Suécia e Dinamarca. Estes autores não encontraram aumento no risco de neoplasia nos 386 pacientes com DIgA, ao contrário dos 176 pacientes com HCV, nos quais verificou-se aumento de neoplasia de estômago e linfomas sem que seus familiares demonstrassem aumento no risco de desenvolver fenômenos neoplásicos. O mesmo estudo não mostrou aumento na susceptibilidade de linfomas em pacientes com DIgA, apesar de algumas evidências na literatura apontarem para o risco aumentado da ocorrência desses tumores (Cunningham-Rundles, 1993).

O objetivo da avaliação da IgM salivar em pacientes com DIgA realizada nesta casuística, foi a de relacionar seus níveis com a presença de auto-imunidade já que a maioria dos pacientes apresentavam processos infecciosos recorrentes.

Considerando-se a presença da IgA secretora como um importante fator de proteção na superfície mucosa, é interessante o porquê de muitos pacientes com DIgA e, portanto sem IgA secretora, permanecerem assintomáticos durante toda vida. O aumento das concentrações de IgM identificado na saliva na maioria dos pacientes incluídos no atual estudo não se relacionou à redução do número de infecções, já que grande parte dos pacientes tiveram processos infecciosos na primeira década de vida. Infelizmente não houve a possibilidade de avaliação das concentrações de IgM salivar na infância para conhecermos se houve mudança destes níveis com o avançar da idade dos pacientes. Na tentativa de explicar esse fenômeno, Brandtzaeg et al. (1987), avaliando 15 pacientes adultos portadores de DIgA através de biópsia nasal, observaram o aumento de IgM na mucosa nasal dos pacientes assintomáticos em relação aos que apresentaram infecções de vias aéreas superiores. Estudo realizado em Helsinki detectou aumento de células produtoras de IgM

associado à redução de células contendo IgA na mucosa intestinal em 4 de 13 pacientes portadores de DIgA com e sem doença celíaca, quando comparados aos 12 controles saudáveis (Klemola, 1988). Apesar de vários trabalhos mostrarem a ação funcional da IgM secretora, a ação protetora equivalente à IgA nas secreções parece não ocorrer. Savilahti et al. (1988) estudando o impacto da vacinação anti-poliomielite na Finlândia, acompanhou 8 pacientes com DIgA. Eles verificaram a excreção persistente do vírus vacinal após 8 semanas, apesar do aumento na produção de IgM. Isto permitiu concluir que o aumento de IgM nas secreções, elimina menos eficazmente o vírus da pólio do que IgA nas secreções de indivíduos saudáveis. Estudo sueco elaborado por Norhagen et al. (1989) que questionou a existência do papel compensatório exercido pelo incremento de IgM nas secreções através de análise das concentrações de imunoglobulinas na saliva de 63 pacientes com DIgA, mostrou aumento da IgM nas salivas dos pacientes com infecções respiratórias recorrentes em relação aos pacientes com DIgA assintomáticos, mostrando um papel não eficaz da IgM secretora. Em outro estudo, Mellander et al. (1986) compararam as concentrações de anticorpos IgM secretora contra vírus da pólio tipo 1, antígeno O da E coli e beta-lactoglobulina. As concentrações de IgM nasal e salivar dos indivíduos saudáveis foram estatisticamente diferentes das concentrações encontradas nos pacientes com DIgA assintomáticos. Em relação aos pacientes com infecções respiratórias frequentes, os resultados das concentrações de IgM secretora não se mostraram diferentes das dos indivíduos saudáveis. Além disso, não foram encontradas diferenças nas concentrações de IgM secretora entre os dois grupos de pacientes com DIgA com e sem infecções frequentes. No presente trabalho, verificou-se aumento estatisticamente significativo das concentrações de

IgM entre os pacientes com DIgA em relação ao grupo de indivíduos saudáveis. Alguns dos pacientes com infecções de repetição mantiveram as mesmas manifestações clínicas desde a infância o que pode sugerir pequena participação da IgM salivar, já que a maioria dos pacientes apresentou concentrações elevadas desta imunoglobulina em relação ao grupo de indivíduos saudáveis, com manutenção dos processos infecciosos. Apesar do efeito compensatório da IgM nas secreções destes pacientes, há trabalhos que discordam da ação funcional com o aumento das concentrações da IgM por não conferir ação protetora equivalente à IgA secretora.

No estudo aqui referido, foi observada a ocorrência de concentrações normais de IgA na saliva em alguns pacientes da nossa casuística, fato este confirmado por várias dosagens da amostra em laboratórios diferentes. Na literatura, há trabalhos comprovando a existência de mais de 3% de pacientes com DIgA com concentrações de IgA salivar dentro dos valores de referência para a idade e o número normal de células produtoras de IgA no intestino (Hazenberget al., 1968; Swanson et al., 1968; Ammann e Hong, 1971). Na casuística aqui descrita, apenas um paciente com DIgA apresentou concentrações de IgA na saliva dentro dos valores de referência para idade e mesmo assim, desenvolveu manifestações infecciosas e atopia. O aparecimento das manifestações clínicas detectadas neste paciente descrito evidencia que mesmo com concentrações normais de IgA salivar, manifestações tanto infecciosas como atópicas podem ocorrer e poderia apontar para a possibilidade de alterações funcionais na IgA secretora. Conseqüentemente, a avaliação funcional da IgA nas secreções se faz necessária para melhor compreensão de sua participação quanto ao controle dos processos infecciosos. A realização desta pesquisa contribuiu para a aquisição de conhecimentos a respeito da DIgA, que cada vez mais desperta

curiosidades sobre os mecanismos de defesa fisiológicos. Ainda há muito a ser compreendido em relação ao envolvimento da IgA nos mecanismos de defesa do indivíduo.

Este estudo, além de novos conhecimentos, traz também novas perguntas que necessitam ser respondidas a partir de agora, com a elaboração de novos projetos de pesquisa envolvendo a DIgA. Assim, esta não é apenas uma conclusão, mas o estímulo de novas buscas de respostas para novos questionamentos.

6 CONCLUSÕES

- Observou-se que alguns pacientes diagnosticados como deficientes de IgA na infância, quando reavaliados na segunda década, apresentaram um aumento das concentrações de IgA sérica, sendo que dois deles normalizaram estas concentrações.
- Detectou-se sete familiares com DIgA não diagnosticados até a realização desta pesquisa, apesar de apresentarem manifestações infecciosas e mesmo auto-imunes.
- As manifestações infecciosas foram as mais freqüentes nos pacientes e familiares com DIgA, seguidas pelas manifestações atópicas e posteriormente as auto-imunes.
- Sinusites e otites foram manifestações infecciosas freqüentes tanto nos pacientes como nos familiares, enquanto as pneumonias foram freqüentes apenas nos pacientes, sendo causa de internações neste grupo.
- Em relação à evolução dos episódios infecciosos dos pacientes e familiares, ambos apresentaram redução desses episódios, em média, aos 11 anos, sendo que apenas um paciente e dois familiares mantiveram quadros infecciosos de repetição até o término do estudo.

- Não foram detectadas outras IDP associadas à DIgA nesta casuística, mesmo naqueles pacientes com processos infecciosos graves ou com maior número de episódios infecciosos recorrentes ou de evolução mais prolongada.
- As manifestações auto-imunes ocorreram em 44,4% dos pacientes e 28,6% dos familiares, com destaque para acometimento da tireóide e artropatias nos pacientes.
- Doença celíaca foi diagnosticada em um paciente e um familiar durante este estudo, apesar de ambos apresentarem sintomas clínicos compatíveis com este diagnóstico.
- Auto-anticorpos foram detectados em pacientes e familiares com e sem manifestações clínicas de auto-imunidade. O fator reumatóide não foi detectado nos participantes desta casuística, enquanto os anticorpos anti-tireóide foram aqueles mais freqüentemente encontrados.
- As concentrações de IgM salivar dos pacientes com DIgA mostraram-se elevadas quando comparadas às concentrações dos indivíduos controles, podendo sugerir uma ação pouco protetora desta imunoglobulina, já que os pacientes apresentavam processos infecciosos freqüentes.
- Não houve diferença significativa entre as concentrações de IgM salivar nos pacientes com DIgA com e sem auto-imunidade.
- O seguimento evolutivo de pacientes com DIgA além da faixa pediátrica é de fundamental importância para detecção precoce de fenômenos auto-imunes e abordagem adequada.

- Os familiares de primeiro grau dos pacientes com DIgA devem ser avaliados, tanto para diagnóstico de imunodeficiências como para detecção de fenômenos auto-imunes, permitindo assim o diagnóstico e abordagens precoces de ambas condições.
- A avaliação rotineira das concentrações de IgA em pacientes com doenças auto-imunes, atópicas e com infecções de repetição poderia contribuir para identificação de novos casos de DIgA.

7 LISTA DE ANEXOS

ANEXO A: HEREDROGRAMAS DE 7 FAMÍLIAS COM PACIENTES PORTADORES DE DigA

FAMÍLIA 1

FAMÍLIA 2 **FAMÍLIA 3**

FAMÍLIA 4 **FAMÍLIA 5**

FAMÍLIA 6 **FAMÍLIA 7**

ANEXO B: CONCENTRAÇÕES DE IMUNOGLOBULINAS SÉRICAS (IgA, IgM, IgG e IgE - mg/dL) E NA SALIVA (IgA e IgM -mg/L) de indivíduos com DlgA

Paciente	IgA	IgG	IgM	IgE	IgA salivar	IgM salivar
1	6,13	1509	46	283	0,039	16,43
2	6,13	1799	91	407	0,039	118,7
3	6,13	1773	56	802	0,039	18,5
4	6,13	1443	244	91	41	53,4
5	6,13	1960	136	166	55,5	5,26
6	6,13	2830	75,9	287	0,039	22,7
7	6,13	859	134	11	0,039	45,8
8	6,13	1660	73,7	117	0,039	30
9	6,13	1210	96,8	9,17	0,039	52,16
10	6,13	857	75	25	0,039	1,88
11	6,13	1440	116	29,4	0,82	60
12	6,13	1890	161	53	0,12	64,2
13	6,13	1180	71	44,1	0,38	30,4
14	6,13	1390	71,4	16,2	0,087	7,9
15	6,13	1790	69,6	15,7	0,039	8,4
16	6,13	1722	155	4,8	0,039	137,44
17	6,13	2505	125	108	9,3	44,73
18	6,13	1610	92	93	0,039	32,9
19	6,13	2107	48	18	0,039	12,3
20	6,13	2160	221	5,3	0,039	109,71
21	6,13	1820	106	105	0,039	18,4
22	6,13	1500	172,2	162	0,039	36,9
23	6,13	2070	109	16,5	0,039	32,8
24	6,13	1990	46,6	1870	0,15	22,5
25	6,13	1350	61,9	176	0,039	12,1
26	6,13	1540	85	28,7	0,039	69,8
27	6,13	1160	79	114	36	6,4
28	6,13	1530	83,1	16,2	1,5	27,6
29	6,13	709	141	13	0,039	53,88
30	6,13	1450	110	4,49	0,039	26,2
31	6,13	2140	147	109	0,039	21,3
32	6,13	1780	118	74,7	0,039	25,49
33	6,13	1470	72	64	0,039	19,1
34	6,13	1270	27,8	19,8	0,086	55,7

ANEXO C: CONCENTRAÇÕES DE SUBCLASSES DE IgG (mg/dL) NOS 27 PACIENTES E SETE FAMILIARES PORTADORES DE DIgA QUE APRESENTAVAM INFECÇÕES DE REPETIÇÃO ENTRE OS ANTECEDENTES PESSOAIS. (NR= EXAME NÃO REALIZADO)

Paciente	IgG ₁	IgG ₂	IgG ₃	IgG ₄
1	1086	371	27	60
2	1703	392	69	48
3	1451	355	72	59
4	1624	388	57	65
5	1093	394	6	76
6	1534	376	64	84
7	924	391	53	45
8	1049	384	95	70
9	1086	403	46	56
10	1125	372	72	62
11	991	380	58	49
12	1014	378	60	52
13	902	375	67	66
14	1123	390	75	62
15	1094	381	42	73
16	1067	410	64	71
17	1061	368	50	61
18	NR	NR	NR	NR
19	NR	NR	NR	NR
20	1112	397	50	58
21	1248	383	63	43
22	1230	399	59	73
23	1024	377	76	61
24	1098	304	49	53
25	1121	403	69	64
26	1233	416	62	57
27	895	409	95	47
28	1162	393	52	52
29	1053	380	49	78
30	1029	428	56	62
31	1483	420	61	69
32	1243	380	44	54
33	1033	398	52	75
34	1230	408	85	61

ANEXO D: AVALIAÇÃO LABORATORIAL REFERENTE À PRESENÇA DE AUTO-ANTICORPOS POSITIVOS NOS 27 PACIENTES E SETE FAMILIARES COM DIgA

Paciente	FAN (> 1:80)	Ac anti-peroxidase (>35 U/mL)	Ac anti-tireoglobulina (>35 U/mL)
1	Negativo	35	35
2	Negativo	35	35
3	Negativo	42	55
4	Negativo	35	35
5	Negativo	35	35
6	Negativo	35	35
7	Negativo	35	35
8	Negativo	42	55
9	Negativo	35	35
10	Negativo	35	35
11	1:160	35	35
12	Negativo	35	35
13	Negativo	35	35
14	1:80	35	35
15	1:160	35	35
16	Negativo	35	35
17	Negativo	48	48
18	Negativo	35	35
19	1:320	35	35
20	Negativo	35	35
21	Negativo	35	35
22	Negativo	35	485
23	Negativo	485	64
24	Negativo	367	203
25	Negativo	35	35
26	Negativo	35	35
27	Negativo	35	35
28	Negativo	35	35
29	Negativo	35	35
30	Negativo	35	35
31	1:160	35	40
32	Negativo	35	35
33	Negativo	35	35
34	Negativo	35	35

ANEXO E: DADOS CLÍNICOS DOS 27 PACIENTES E SETE FAMILIARES COM DIgA

Paciente	Sexo	Idade atual (anos)	Idade à admissão (meses)	Idade ao diagnóstico de DIgA (meses)	Antecedente familiar de imunodeficiência primária
1	M	17	204	48	Sim
2	M	14	168	168	Não
3	M	13	156	60	Não
4	M	19	228	84	Não
5	M	11	132	84	Não
6	F	26	312	60	Não
7	F	14	168	84	Sim
8	F	12	144	72	Não
9	F	19	228	48	Não
10	M	10	120	96	Não
11	F	13	156	60	Não
12	F	13	156	48	Não
13	F	12	144	48	Sim
14	M	21	252	120	Sim
15	F	12	144	108	Não
16	F	26	312	60	Não
17	F	20	240	48	Sim
18	M	30	360	84	Não
19	F	19	228	108	Sim
20	F	15	180	48	Sim
21	M	13	156	48	Não
22	F	10	120	84	Não
23	F	22	264	48	Sim
24	M	12	144	48	Não
25	M	24	288	132	Sim
26	M	25	300	60	Sim
27	M	18	216	48	Não
28	F	52	624	624	Sim
29	F	34	408	408	Sim
30	F	22	264	264	Sim
31	F	30	360	360	Sim
32	F	16	192	192	Sim
33	M	44	528	528	Sim
34	M	15	180	180	Sim

**ANEXO F: DADOS CLÍNICOS REFERENTES AOS ASPECTOS DE
ATOPIA DOS 27 PACIENTES E SETE FAMILIARES COM DÍGA**

Paciente	Quadro clínico de atopia	Prick test	Antecedente familiar de atopia
1	A/R	Positivo	Sim
2	Negativo	Negativo	Não
3	A/R	Positivo	Sim
4	A	Positivo	Sim
5	R	Positivo	Sim
6	A/R	Positivo	Sim
7	Negativo	Negativo	Não
8	DA	Positivo	Sim
9	Negativo	Negativo	Não
10	A	Positivo	Não
11	A	Negativo	Não
12	A/R/DA	Negativo	Sim
13	A/R	Positivo	Não
14	Negativo	Negativo	Não
15	Negativo	Negativo	Não
16	R	Positivo	Não
17	A/R	Positivo	Sim
18	A/R	Positivo	Sim
19	Negativo	Negativo	Não
20	Negativo	Negativo	Não
21	A/R	Positivo	Sim
22	R	Positivo	Sim
23	Negativo	Negativo	Sim
24	A/R	Positivo	Sim
25	R	Positivo	Sim
26	Negativo	Negativo	Sim
27	R	Positivo	Sim
28	R	Positivo	Sim
29	Negativo	Negativo	Não
30	Negativo	Negativo	Não
31	Rinite	Positivo	Sim
32	A/R	Positivo	Sim
33	Negativo	Negativo	Não
34	A/R	Positivo	Sim

A: asma; DA: dermatite atópica; R: rinite alérgica.

ANEXO G: DADOS CLÍNICOS REFERENTES AOS ASPECTOS AUTO-IMUNES DOS 27 PACIENTES E SETE FAMILIARES COM Diga

Paciente	Quadro clínico de auto-imunidade	Idade ao diagnóstico de auto-imunidade (meses)
1	Ausente	Ausente
2	Ausente	Ausente
3	Ausente	Ausente
4	Ausente	Ausente
5	Ausente	Ausente
6	Ausente	Ausente
7	Ausente	Ausente
8	Ausente	Ausente
9	Ausente	Ausente
10	Ausente	Ausente
11	Ausente	Ausente
12	Ausente	Ausente
13	Ausente	Ausente
14	Ausente	Ausente
15	Ausente	Ausente
16	AIJ	120
17	TIR / OC	108
18	EA	360
19	PTI / LES	96
20	OC	156
21	AH	9
22	TIR	108
23	TIR	252
24	TIR	132
25	DC	12
26	TIR	240
27	VIT	84
28	Ausente	Ausente
29	TIR	240
30	Ausente	Ausente
31	DC	360
32	Ausente	Ausente
33	Ausente	Ausente
34	Ausente	Ausente

AH: anemia hemolítica; AIJ: artrite idiopática juvenil; DC: doença celíaca; EA: espondilite anquilosante; LES: lúpus eritematoso sistêmico; OC: oligoartrite crônica; PTI: púrpura trombocitopênica idiopática; TIR: tireoidopatia; VIT: vitiligo.

ANEXO H: DADOS CLÍNICOS REFERENTES AOS ASPECTOS INFECCIOSOS DOS PACIENTES E FAMILIARES COM DIgA

Paciente	Infecções de repetição	Quadro clínico	Internação hospitalar / causas	Idade de remissão das infecções de repetição (meses)
1	Sim	OMA/ SINU/ DDA/ BCP/ AMIG	Não	120
2	Sim	OMA/ SINU	Não	120
3	Sim	SINU	Celulite em face	156
4	Sim	OMA/ BCP/ DDA	Não	180
5	Sim	OMA/ BCP/ SIN/ DDA/ AMIG	Não	144
6	Sim	BCP/ SINU/ DDA	BCP	168
7	Sim	OMA/ AMIG	Não	120
8	Sim	SINU	Não	120
9	Sim	SINU	Não	120
10	Sim	SINU/ BCP/ ITU	Não	84
11	Sim	OMA/ BCP/ OTOMAST	OTOMAST	144
12	Sim	BCP/ SINU	BCP	108
13	Sim	OMA/ BCP/ SINU	Não	144
14	Sim	OMA/ DDA	Não	144
15	Sim	OMA/ BCP	BCP	120
16	Sim	BCP/ SINU	Crise algica	120
17	Sim	BCP/ SINU/ DDA/ ITU	BCP com derrame pleural	156
18	Não	Não	Não	Não
19	Não	Não	LES	Não
20	Sim	SINU	Não	144
21	Sim	BCP/ SINU/ DDA	BCP com derrame pleural	atual
22	Sim	BCP/ SINU	Cólica nefrética	84
23	Sim	SINU/ AMIG	Não	144
24	Sim	OMA/ BCP/ ITU	ITU	96
25	Não	Não	Diarréia crônica	Não
26	Sim	OMA/ SINU	Não	84
27	Sim	OMA/ SINU/ AMIG/ DDA	Não	156
28	Sim	SINU	Paralisia perif. VII par	atual
29	Sim	OMA/ SINU	Não	216
30	Sim	OMA/ DDA	Não	108
31	Sim	OMA/ DDA	Diarréia crônica	atual
32	Sim	OMA/ DDA	Não	120
33	Sim	OMA	Não	120
34	Sim	OMA/ SINU/ DDA	Não	108

AMIG: tonsilite aguda; BCP: broncopneumonia; DDA: doença diarréica aguda; ITU: infecção do trato urinário; OMA: otite média aguda; OTOMAST: otomastoidite aguda; SINU: sinusite aguda.

8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Aguilar MM, Kamoshita S, Landing BH, Border E, Sedgwick RP. Pathological observations in ataxia-telangectasia: report of five cases. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1968;27:659-76.
2. Aittoniemi J, Koskinen S, Laippala P, Laine S, Miettinen A. The significance of IgG subclasses and mannan-binding lectin (MBL) for susceptibility to infection in apparently healthy adults with IgA deficiency. *Clin Exp Immunol*. 1999;116:505-8.
3. Alford RH. Effects of chronic broncho-pulmonary disease and aging on human nasal secretion IgA concentrations. *J Immunol*. 1968;101:984-8.
4. Ammann AJ, Hong R. Selective IgA deficiency and autoimmunity. *Clin Exp Immunol*. 1970;7:833-8.
5. Ammann AJ, Hong R. Selective IgA deficiency: presentation of 30 cases and a review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 1971;50:223-36.
6. Arkwright PD, Abinun M, Cant AJ. Autoimmunity in human primary immunodeficiency diseases. *Blood*. 2002;99:2694-702.

7. Ashman RF, Schaffer FM, Kemp JD, Yokoyama WM, Zhu ZB, Cooper MD, Volanakis JE. Genetic and immunologic analysis of a family containing five patients with common variable immunodeficiency or selective IgA deficiency. *J Clin Immunol*. 1992;12:406-14.
8. Ashraf RN, Jalil F, Zaman S, Karlberg J, Khan SR, Lindblad BS, Hanson LA. Breast feeding and protection against neonatal sepsis in a high risk population. *Arch Dis Child*. 1991;66:488-90.
9. Bachmann R. Studies on the serum gamma A –globulin level. III. The frequency of A- gamma- A-globulinemia. *Scand J Clin Lab Invest*. 1965;17:316-20.
10. Barka N, Shen GQ, Shoenfeld Y, Alosachie JJ, Gershwin ME, Reyes H, Peter JB. Multireactive pattern of serum autoantibodies in asymptomatic individuals with immunoglobulin A deficiency. *Clin Diagn Lab Immunol*. 1995;2:469-72.
11. Barkley DO, Hohermuth HJ, Howard A, Webster DB, Ansell BM. IgA deficiency in juvenile chronic polyarthritis. *J Rheumatol*. 1979;6:219-24.
12. Barros MD, Porto MH, Leser PG, Grumach AS, Carneiro-Sampaio MM. Study of colostrum of a patient with selective IgA deficiency. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 1985;13:331-4.
13. Beard LJ, Ferrante A, Oxelius VA, Maxwell GM. IgG subclass deficiency in children with IgA deficiency presenting with recurrent or severe respiratory infections. *Pediatr Res*. 1986;20:937-42.

14. Björkander J, Bake B, Oxelius VA, Hanson LA. Impaired lung function in patients with IgA deficiency and low levels of IgG2 or IgG3. *N Engl J Med.* 1985;19:313:720-4.
15. Bonilla FA, Geha RS. Update on primary immunodeficiency diseases. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;117(2 Suppl):S435-41.
16. Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N. ARIA Workshopgroup, World Health Organization. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;108:(5 suppl):S147-334.
17. Brandtzaeg P, Farstad IN, Johansen FE, Morton HC, Norderhaug IN, Yamanaka T. The B-cell system of human mucosae and exocrine glands. *Immunol Rev.* 1999;171:45-87.
18. Brandtzaeg P, Johansen FE. Mucosal B cells: phenotypic characteristics, transcriptional regulation, and homing properties. *Immunol Rev.* 2005;206:32-63.
19. Brandtzaeg P, Karlsson G, Hansson G, Petruson B, Björkander J, Hanson LA. The clinical condition of IgA-deficient patients is related to the proportion of IgD- and IgM-producing cells in their nasal mucosa. *Clin Exp Immunol.* 1987;67:626-36.
20. Brantzaeg P. Human secretory immunoglobulins VII. Concentrations of parotid IgA and other secretory stimulus proteins in relation to the rate of flow and duration of secretory stimulus. *Arch Oral Biol.* 1971;16:1295-310.
21. Bratthal D, Widerström L. Ups and downs for salivary IgA. *Scand J Dent Res.* 1985;93:128-34.

22. Buckley RH, Dees SC. Correlation of milk precipitins with IgA deficiency. *N Engl J Med.* 1969;281:465-9.
23. Buckley RH, Fiscus SA. Serum IgD and IgE concentrations in immunodeficiency diseases. *J Clin Invest.* 1975;55:157-61.
24. Burks AW Jr, Steele RW. Selective IgA deficiency. *Ann Allergy.* 1986;57:3-13.
25. Burrows PD, Cooper MD. IgA deficiency. *Adv Immunol.* 1997;65:245-76.
26. Carneiro-Sampaio MM, Carbonare SB, Rozentraub RB, de Araujo MN, Ribeiro MA, Porto MH. Frequency of selective IgA deficiency among Brazilian blood donors and healthy pregnant women. *Allergol Immunopathol (Madr).* 1989;17:213-6.
27. Carneiro-Sampaio MMS, Coutinho A. Tolerance and autoimmunity: lessons at the bedside of primary immunodeficiencies. *Adv Immunol.* 2007;95:51-82.
28. Cassidy JT, Burt A, Petty RE, Sullivan D. Selective IgA deficiency in connective tissue diseases. *N Engl J Med.* 1969;30:280:275.
29. Cassidy JT, Kitson RK, Selby CL. Selective IgA deficiency in children and adults with systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2007;16:647-50.
30. Cassidy JT, Petty RE, Sullivan DB: Occurrence of selective IgA deficiency in children with juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1977;20(Suppl):181.
31. Cassidy JT, Petty RE. Juvenile ankylosing spondylitis. In: Cassidy JT, Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB. *Textbook of pediatric rheumatology.* 5th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. p.304-23.

32. Castigli E, Wilson SA, Garibyan L, Rachid R, Bonilla F, Schneider L, Geha RS. TACI is mutant in common variable immunodeficiency and IgA deficiency. *Nat Genet.* 2005;37:829-34.
33. Cataldo F, Lio D, Marino V, Scola L, Crivello A, Corazza GR; Working Group of the SIGEP; Working Group of 'Club del Tenue'. Plasma cytokine profiles in patients with celiac disease and selective IgA deficiency. *Pediatr Allergy Immunol.* 2003;14:320-4.
34. Cataldo F, Marino V, Ventura A, Bottaro G, Corazza GR. Prevalence and clinical features of selective immunoglobulin A deficiency in coeliac disease: an Italian multicentre study. Italian Society of Paediatric Gastroenterology and Hepatology (SIGEP) and "Club del Tenue" Working Groups on Coeliac Disease. *Gut.* 1998;42:362-5.
35. Chiabai J. *Avaliação da prevalência de imunodeficiência primária entre pacientes pediátricos portadores de infecções de repetição e/ou quadros infecciosos graves.* [Dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 2004.
36. Chodirker WB, Tomasi TB. Gammaglobulins: quantitative relationships in human serum and nonvascular fluids. *Science.* 1963;142:1080-1.
37. Cleland LG, Bell DA, Willans M, Saurino BC. Familial lupus. Family studies of HLA and serologic findings. *Arthritis Rheum.* 1978;21:183-91.
38. Cobain TJ, Stuckey MS, McCluskey J, Wilton AN, Gedeon A, Garlepp MJ, Christiansen FT, Dawkins RL. The coexistence of IgA deficiency and 21-hydroxylase deficiency marked by specific MHC supratypes. *Ann N Y Acad Sci.* 1985;458:76-84.

39. Collin P, Mäki M, Keyriläinen O, Hällström O, Reunala T, Pasternack A, Scand J. Selective IgA deficiency and coeliac disease. *Gastroenterology*. 1992;27:367-71.
40. Conley ME, Cooper MD. Immature IgA B cells in IgA-deficient patients. *N Engl J Med*. 1981;305:495-7.
41. Conley ME, Delacroix DL. Intravascular and mucosal immunoglobulin A: two separate but related systems of immune defense. *Ann Int Med*. 1987;106:892-9.
42. Conley ME, Notarangelo LD, Etzioni A. Diagnostic criteria for primary immunodeficiencies. Representing PAGID (Pan-American Group for Immunodeficiency) and ESID (European Society for Immunodeficiencies). *Clin Immunol*. 1999;93:190-7.
43. Cox DW, Markovic VD, Teshima IE. Genes for immunoglobulin heavy chains and for alpha 1 anti-trypsin are localized to specific regions of chromosome 14q. *Nature*. 1982;297:428-30.
44. Crabbé PA, Heremans JF. Selective IgA deficiency with steatorrhea. A new syndrome. *Am J Med*. 1967;42:319-26.
45. Cunningham-Rundles C, Pudifin DJ, Armstrong D, Good RA. Selective IgA deficiency and neoplasia. *Vox Sang*. 1980;38:61-7.
46. Cunningham-Rundles C, Zhou Z, Mankarious S, Courter S. Long-term use of IgA-depleted intravenous immunoglobulin in immunodeficient subjects with anti-IgA antibodies. *J Clin Immunol*. 1993;13:272-8.
47. Cunningham-Rundles C. Hematologic complications of primary immune deficiencies. *Blood Rev*. 2002;16:61-4.

48. Cunningham-Rundles C. Physiology of IgA and IgA deficiency. *J Clin Immunol.* 2001;21:303-9.
49. Cunningham-Rundles C. Selective IgA deficiency. In: Stiehm ER, Ochs HD, Winkelstein JA. *Immunologic disorders in infants and children.* 5th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2004. p.427-46.
50. Cunningham-Rundles C. The identification of specific antigens in circulating immune complexes by an enzyme-linked immunosorbent assay: detection of bovine kappa-casein IgG complexes in human sera. *Eur J Immunol.* 1981;11:504-9.
51. Cunningham-Rundles C. The identification of specific antigens in circulating immune complexes by an enzyme-linked immunosorbent assay: detection of bovine kappa-casein IgG complexes in human sera. *Eur J Immunol.* 1981;11:504-9.
52. Daerön M. Fc receptor biology. *Annu Rev Immunol.* 1997;15:203-34.
53. Dati F, Ringel KP. Reference values for serum IgE in healthy non-atopic children and adults. *Clin Chem.* 1982;28:1556.
54. de Gracia J, Miravittles M, Vendrell M, Ròdrigo MJ, Codina R, Morell F. IgG subclasses in patients with symptomatic IgA deficiency. *Med Clin (Barc).* 1995;104:728-31.
55. de Laat PC, Weemaes CM, Bakkeren JA, van den Brandt FC, van Lith TG, de Graaf R, van Munster PJ, Stoelinga GB. Familial selective IgA deficiency with circulating anti-IgA antibodies: a distinct group of patients? *Clin Immunol Immunopathol.* 1991;58:92-101

56. de Laat PC, Weemaes CM, Gonera R, Van Munster PJ, Bakkeren JA, Stoelinga GB. Clinical manifestations in selective IgA deficiency in childhood. A follow-up report. *Acta Paediatr Scand*. 1991;80:798-804.
57. Dubois RS, Roy CC, Fulginiti VA, Merrill DA, Murray RL. Disaccharidase deficiency in children with immunologic deficits. *J Pediatr*. 1970;76:377-85.
58. Engström PE, Norhagen G, Bottaro A, Carbonara AO, Lefranc G, Steinitz M, Soder PO, Smith CI, Hammarstrom L. Subclass distribution of antigen-specific IgA antibodies in normal donors and individuals with homozygous C alpha 1 or C alpha 2 gene deletions. *J Immunol*. 1990;145:109-16.
59. Español T, Catala M, Hernandez M, Caragol I, Bertran JM. Development of a common variable immunodeficiency in IgA-deficient patients. *Clin Immunol Immunopathol*. 1996;80(3 Pt 1):333-5
60. Etzioni A. Immune deficiency and autoimmunity. *Autoimmun Rev*. 2003;2:364-9.
61. Ferreira A, Villar ML, Alvarez Cermeño JC, Revilla Y, García Rodríguez MC, Fontán G, González-Porqué P. Quantification of soluble serum HLA class I antigens in healthy volunteers and AIDS patients. *Clin Chim Acta*. 1988;31;174:207-11.
62. Fontana A, Joller H, Skvaril F, Grob P. Immunological abnormalities and HLA antigen frequencies in IgA deficient patients with epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1978;41:593-7.

63. Francis JL, Gleeson M, Pyne DB, Callister R, Clancy RL. Variation of salivary immunoglobulins in exercising and sedentary populations. *Med Sci Sports Exerc.* 2005;37:571-8.
64. French MA, Denis KA, Dawkins R, Peter JB. Severity of infections in IgA deficiency: correlation with decreased serum antibodies to pneumococcal polysaccharides and decreased serum IgG2 and/or IgG4. *Clin Exp Immunol.* 1995;100:47-53.
65. Frommel D, Moullec J, Lambin P, Fine JM. Selective serum IgA deficiency. Frequency among 15,200 French blood donors. *Vox Sang.* 1973;25:513-8.
66. Fujimura MD. *Níveis séricos das subclasses de imunoglobulina G em crianças normais e nefróticas* [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 1991.
67. Gerbase-Delima M, Pinto LC, Grumach A, Carneiro-Sampaio MM. HLA antigens and haplotypes in IgA-deficient Brazilian paediatric patients. *Eur J Immunogenet.* 1998;25:281-5.
68. Goldberg LS, Barnett EV, Fudenberg HH. Selective absence of IgA: a family study. *J Lab Clin Med.* 1968;72:204-12.
69. Grabar P, Williams CA. Methode permettant d'étude conjugée des propriétés électrophorétique et immunochimiques d'un mélange de protéines: application au sérum sanguin. *Biochem Biophys Acta.* 1953;10:193-4.
70. Grimbacher B, Hutloff A, Schlesier M, Glocker E, Warnatz K, Dräger R, Eibel H, Fischer B, Schäffer AA, Mages HW, Kroczeck RA, Peter HH.

Homozygous loss of ICOS is associated with adult-onset common variable immunodeficiency. *Nat Immunol.* 2003;4:261–8

71. Grimbacher B, Schaffer AA, Peter H. The genetics of hypogammaglobulinemia. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2004;4:349-58.
72. Grundbacher FJ. Genetic aspects of selective immunoglobulin A deficiency. *J Med Genet.* 1972;9:344-7.
73. Gryboski JD, Self TW, Clemett A, Herskovic T. Selective immunoglobulin A deficiency and intestinal nodular lymphoid hyperplasia: correction of diarrhea with antibiotics and plasma. *Pediatrics.* 1968;42:833-7.
74. Gugler E, Von Muralt G. Über immunoelektrophoretische untersuchungen na Frauenmilchproteinen. *Schweiz Med Wochenschr.* 1959;89:925-9.
75. Hammarström L, Lönnqvist B, Ringdén O, Smith CI, Wiebe T. Transfer of IgA deficiency to a bone marrow grafted patient with aplastic anemia. *Lancet.* 1985;1:778-81.
76. Hammarström L, Persson MA, Smith CI. Anti-IgA in selective IgA deficiency. In vitro effects and Ig subclass pattern of human anti-IgA. *Scand J Immunol.* 1983;18:509-13.
77. Hammarström L, Vorechovsky I, Webster D. Selective IgA deficiency (SIgAD) and common variable immunodeficiency (CVID). *Clin Exp Immunol.* 2000;120:225-31.
78. Hanifin JM, Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh).* 1980;92(suppl):44-7.

79. Hanson L, Brandtzaeg P. The discovery of secretory IgA and the mucosal immune system. *Immunol Today*. 1993;14:416-7.
80. Hanson LA. Comparative analysis of human milk and human blood plasma by means of diffusion-in-gel methods. *Experientia*. 1959;15:473-4.
81. Hazenberg BP, Hoedemaeker PJ, Nieuwenhuis P, Mandema E. Source of IgA in jejunal secretions. In: Peeters H, editor. *Protides of the biological Fluids: Proceedings of the Sixteenth Colloquium*. Oxford: UK, Pergamon Press; 1968. p.491-7.
82. Heikkila M, Koistinen J, Lohman M, Koskimies S. Increased frequency of HLA-A1 and -B8 in association with total lack, but not with deficiency of serum IgA. *Tissue Antigens*. 1984;23:280-3.
83. Heneghan MA, Stevens FM, Cryan EM, Warmer RH, McCarthy CF. Celiac sprue and immunodeficiency states: a 25 years review. *J Clin Gastroenterol*. 1997;25:421-5.
84. Heremans JF. Immunoglobulin A. In: Sela M, editor. *The Antigens*. London: Academic Press; 1974. v.2. p.365-522.
85. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1997;40:1725.
86. Hong R, Ammann RJ. Disorders of the Iga system. In: Sthiem ER, editor. *Immunologic disorders of infants and children*. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders; 1989. p. 329-42.

87. Huntley CC, Stephenson RL IgA deficiency: family studies. *N C Med J*. 1968;29:325-31.
88. Ishizaka A, Nakanishi M, Yamada S, Sakiyama Y, Matsumoto S
Development of hypogammaglobulinaemia in a patient with common variable immunodeficiency. *Eur J Pediatr*. 1989;149:175-6.
89. Jacob CM, Pastorino AC, Fahl K, Carneiro-Sampaio M, Monteiro RC.
Autoimmunity in IgA Deficiency: Revisiting the Role of IgA as a Silent Housekeeper. *J Clin Immunol*. 2008 Jan 17 [Epub ahead of print]
90. Jacobson KW, de Shazo RD. Selective immunoglobulin A deficiency associated with modular lymphoid hyperplasia. *J Allergy Clin Immunol*. 1979;64(6 Pt 1):516-21.
91. James SP, Jones EA, Schafer DF, Hoofnagle JH, Varma RR, Strober W.
Selective immunoglobulin A deficiency associated with primary biliary cirrhosis in a family with liver disease. *Gastroenterology*. 1986;90:283-8.
92. Jiménez A, Alvarez-Doforno R, García Rodríguez MC, Ferreira A, López-Trascasa M, Fontán G. Autoantibodies in patients with IgA and IgG2 deficiencies. *APMIS*. 1991;99:327-32.
93. Johnson ML, Keeton LG, Zhu ZB, Volanakis JE, Cooper MD, Schroeder HW Jr . Age-related changes in serum immunoglobulins in patients with familial IgA deficiency and common variable immunodeficiency (CVID). *Clin Exp Immunol*. 1997;108:477-83.

94. Kanoh T, Mizumoto T, Yasuda N, Koya M, Ohno Y, Uchino H, Yoshimura K, Ohkubo Y, Yamaguchi H. Selective IgA deficiency in Japanese blood donors: frequency and statistical analysis. *Vox Sang.* 1986;50:81-6.
95. Kanok JM, Steinberg P, Cassidy JT, Petty RE, Bayne NK. Serum IgE levels in patients with selective IgA deficiency. *Ann Allergy.* 1978;41:22-3.
96. Kaufman HS, Hobbs JR. Immunoglobulin deficiencies in an atopic population. *Lancet.* 1970;2:1061-3.
97. Kerr MA. The structure and function of human IgA. *Biochem J.* 1990;271:285-96.
98. Kersey JH, Shapiro RS, Filipovich AH. Relationship of immunodeficiency to lymphoid malignancy. *Pediatr Infect Dis J.* 1988;7(Suppl):S10-2.
99. Kett K, Brandtzaeg P, Radl J, Haaijman JJ. Different subclass distribution of IgA-producing cells in human lymphoid organs and various secretory tissues. *J Immunol.* 1986;136:3631-35.
100. Klemola T. Immunohistochemical findings in the intestine of IgA-deficient persons: number of intraepithelial T lymphocytes is increased. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1988;7:537-43.
101. Koistinen J. Familial clustering of selective IgA deficiency. *Vox Sang.* 1976;30:181-90.
102. Koistinen J. Selective IgA deficiency in blood donors. *Vox Sang.* 1975;29:192-202.

103. Koskinen S, Tölö H, Hirvonen M, Koistinen J. Long-term persistence of selective IgA deficiency in healthy adults. *J Clin Immunol.* 1994;14:116-9.
104. Koskinen S. Long-term follow-up of health in blood donors with primary selective IgA deficiency. *J Clin Immunol.* 1996;16:165-70.
105. Kowalczyk D, Baran J, Webster AD, Lane AC, Farrant J. Intracellular cytokine production by Th1/Th2 lymphocytes and monocytes of children with symptomatic transient hypogammaglobulinaemia of infancy (THI) and selective IgA deficiency (SIgAD). *Clin Exp Immunol.* 2002;127:507-12.
106. Kralovicova J, Hammarström L, Plebani A, Webster AD, Vorechovsky I. Fine-scale mapping at *IGAD1* and genome-wide genetic linkage analysis implicate HLA-DQ/DR as a major susceptibility locus in selective IgA deficiency and common variable immunodeficiency. *J Immunol.* 2003;170:2765-75.
107. Kwitko AO, McKenzie PE, Shearman DJ, Gormly AA, Woodroffe AJ. Circulating immune complexes in IgA deficiency. *Clin Exp Immunol.* 1979;38:45-51.
108. Lakhanpal S, O'Duffy JD, Homburger HA, Moore SB. Evidence for linkage of IgA deficiency with the major histocompatibility complex. *Mayo Clin Proc.* 1988;63:461-5.
109. Laschinger C, Shepherd FA, Naylor DH. Anti-IgA-mediated transfusion reactions in Canada. *Can Med Assoc J.* 1984;130:141-4.
110. Latiff AH, Kerr MA. The clinical significance of immunoglobulin A deficiency. *Ann Clin Biochem.* 2007;44(Pt 2):131-9.

111. Liblau RS, Bach JF. Selective IgA deficiency and autoimmunity. *Int Arch Allergy immunol.* 1992;99:16-27.
112. Mackinnon LT, Ginn E, Seymour GJ. Decreased salivary immunoglobulin A secretion rate after intense interval exercise in elite kayakers. *Eur J Appl Physiol.* 1993;67:180-4.
113. Mackpherson AJ, Gatto D, Sainsbury E, Harriman GR, Hengartner H, Zinkernagel RM. A primitive T cell-independent mechanism of intestinal mucosal IgA responses to commensal bacteria. *Science.* 2000;288:2222-6.
114. Melamed I, Zakuth V, Kark JO, Spirer Z. The immune system in isolated IgA deficiency. *J Clin Lab Immunol.* 1985;17:163-6.
115. Mellander L, Björkander J, Carlsson B, Hanson LA. Secretory antibodies in IgA-deficient and immunosuppressed individuals. *J Clin Immunol.* 1986;6:284-91.
116. Mellekjaer L, Hammarstrom L, Andersen V, Yuen J, Heilmann C, Barington T, Bjorkander J, Olsen JH. Cancer risk among patients with IgA deficiency or common variable immunodeficiency and their relatives: a combined Danish and Swedish study. *Clin Exp Immunol.* 2002;130:495-500.
117. Mestecky J, Russel MW. IgA subclasses. *Monogr Allergy.* 1986;19:277-301.
118. Mieli-Vergani G; Vergani D. Autoimmune liver disease in children. *Ann Acad Med Singapore.* 2003;32:239-43.
119. Monteiro RC, Cooper M, Kubagawa H. Molecular heterogeneity of Fc γ receptors detected by receptor-specific monoclonal antibodies. *J Immunol.* 1992;148:1764-70.

120. Monteiro RC, Kubagawa H, Cooper MD. Cellular distribution, regulation and biochemical nature of an Fc α receptor in human. *J Exp Med*. 1990;171:597-613.
121. Monteiro RC, Van de Winkel JGJ. IgA Fc Receptors. *Annu Rev Immunol*. 2003;21:177-204.
122. Mzell-Weber D, Kotanko P, Hauer AC, Goriup U, Haas J, Lanner N, Erwa W, Ahmaida IA, Haitchi-Petnehazy S, Stenzel M, Lanzer G, Deutsch J. Gender, age and seasonal effects on IgA deficiency: a study of 7293 Caucasians. *Eur J Clin Invest*. 2004;34:224-8.
123. Nagao AT, Ramos OL, Pereira AB. Imunoassays of secretory IgA and secreory component. *Braz J Med Biol Res*. 1990;23:211-24.
124. National Heart, Lung and Blood Institute. Global Initiative for asthma: global strategy for asthma management and prevention. Bethesda, MD: National Institute of Health. Available: <http://www.ginasthma.org>
125. Natvig JB, Harboe M, Fausa O, Tveit A. Familiy studies in individuals with selective absence of gamma-A- globulin. *Clin Exp Immunol*. 1971;8:229-36.
126. Nell PA, Ammann AJ, Hong R, Stiehm ER. Familial selective IgA deficiency. *Pediatrics*. 1972;49:71-9.
127. Norhagen G, Engström PE, Hammarström L, Söder PO, Smith CI. Immunoglobulin levels in saliva in individuals with selective IgA deficiency: compensatory IgM secretion and its correlation with HLA and susceptibility to infections. *J Clin Immunol*. 1989;9:279-86.

128. Ochs HD, Winkelstein JA, Stiehm ER. Immunodeficiency disorders: general considerations. In: Stiehm ER. *Immunologic disorders in infants and children*. 5th ed. Philadelphia: Saunders; 2004. p.289-55.
129. Odgers RJ, Wangel AG. Abnormalities in IgA-containing mononuclear cells in the gastric lesion of pernicious anaemia. *Lancet*. 1968;2:846-9.
130. Oen K, Petty RE, Schoeder ML. Immunoglobulin A deficiency in genetic studies. *Tissue Antigens*. 1982;19:174-82.
131. Olerup O, Smith CI, Hammarström L. Different amino acids at position 57 of the HLA-DQ beta chain associated with susceptibility and resistance to IgA deficiency. *Nature*. 1990;347:289-90
132. Ostergaard PA, Eriksen J. Association between HLA-A1,B8 in children with extrinsic asthma and IgA deficiency. *Eur J Pediatr*. 1979;131:263-70.
133. Ostergaard PA. Clinical and immunological features of transient IgA deficiency in children. *Clin Exp Immunol*. 1980;40:561-5.
134. Oxelius VA, Laurell AB, Lindquist B, Golebiowska H, Axelsson U, Björkander J, Hanson LA. IgG subclasses in selective IgA deficiency: importance of IgG2-IgA deficiency. *N Engl J Med*. 1981;304:1476-7.
135. Ozsoylu S, Karabent A, Irken G. Selective IgA deficiency in childhood ITP. *Eur J Haematol*. 1988;41:95.

136. Pan-Hammarström Q, Salzer U, Du L, Björkander J, Cunningham-Rundles C, Nelson DL, Bacchelli C, Gaspar HB, Offer S, Behrens TW, Grimbacher B, Hammarström L. Reexamining the role of TACI coding variants in common variable immunodeficiency and selective IgA deficiency. *Nat Genet.* 2007;39:429-30.
137. Pasquier B, Launay P, Kanamaru Y, Moura IC, Pfirsch S, Ruffie C, Hénin D, Benhamou M, Pretolani M, Blank U, Monteiro RC. Identification of FcαRI as an inhibitory receptor that controls inflammation: dual role of FcRγ ITAM. *Immunity.* 2005;22:31-42.
138. Pastorino AC, Accioly AP, Lanzellotti R, Camargo MC, Jacob CM, Grumach AS. Asthma - Clinical and epidemiological aspects of 237 outpatients in a specialized pediatric unit. *J Pediatr (Rio J).* 1998;74:49-58.
139. Pelkonen P, Savilahti E, Mäkelä AL. Persistent and transient IgA deficiency in juvenile rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol.* 1983;12:273-9.
140. Pereira LF, Sapiña AM, Arroyo J, Viñuelas J, Bardají RM, Prieto L. Prevalence of selective IgA deficiency in Spain: more than we thought. *Blood.* 1997;90:893.
141. Petty RE, Cassidy JT, Sullivan DB. Reversal of selective IgA deficiency in a child with juvenile rheumatoid arthritis after plasma transfusions. *Pediatrics.* 1973;51:44-8.
142. Petty RE, Sherry DD, Johansson J. Anti-IgA antibodies in pregnancy. *N Engl J Med.* 1985;313:1620-5.
143. Petty RE, Southwood TR, Manners P, Baum J, Glass DN, Goldenberg J, He X, Maldonado-Cocco J, Orozco-Alcala J, Prieur AM, Suarez-Almazor ME,

- Woo P; International League of Associations for Rheumatology. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol.* 2004;31:390-2.
144. Plaut AG. The IgA1 proteases of pathogenic bacteria. *Annu Rev Microbiol.* 1983;37:603-22.
 145. Plebani A, Monafo V, Ugazio AG, Monti C, Avanzini MA, Massimi P, Burgio GR. Comparison of the frequency of atopic diseases in children with severe and partial IgA deficiency. *Int Arch Allergy Appl Immunol.* 1987;82(3-4):485-6.
 146. Plebani A, Ugazio AG, Monafo V, Burgio GR. Clinical heterogeneity and reversibility of selective immunoglobulin A deficiency in 80 children. *Lancet.* 1986;1:829-31.
 147. Price P, Witt C, Allcock R, Sayer D, Garlepp M, Kok CC, French M, Mallal S, Christiansen F. The genetic basis for the association of the 8.1 ancestral haplotype (A1, B8, DR3) with multiple immunopathological diseases. *Immunol Rev.* 1999;167:257-74.
 148. Ranifin JM, Radja G. Diagnostic features of features of atopic dermatitis. *Acta Dermat Venereal.* 1980;92:7.
 149. Roos A, Bouwman LH, van Gijlswijk-Janssen DJ, Faber-Krol MC, Stahl GL, Daha MR. Human IgA activates the complement system via the mannan-binding lectin pathway. *J Immunol.* 2001;167:2861-8.
 150. Russell MW, Mansa B. Complement-fixing properties of human IgA antibodies. Alternative pathway complement activation by plastic-bound, but not specific antigen-bound, IgA. *Scand J Immunol.* 1989;30:175-83.

151. Sandler SG, Zlotnick A. IgA deficiency and autoimmune hemolytic disease.
152. Santaella MR, Peredo R, Disdier OM. IgA deficiency: clinical correlates with IgG subclass and mannan-binding lectin deficiencies. *P R Health Sci J*. 2005;24:107-10.
153. Sarmiento E, Mora R, Rodríguez-Mahou M, Rodríguez-Molina J, Fernández-Cruz E, Carbone J. Autoimmune disease in primary antibody deficiencies *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2005;33:69-73.
154. Savilahti E, Klemola T, Carlsson B, Mellander L, Stenvik M, Hovi T. Inadequacy of mucosal IgM antibodies in selective IgA deficiency: excretion of attenuated polio viruses is prolonged. *J Clin Immunol*. 1988;8:89-94.
155. Savilahti E. Immunoglobulin-containing cells in the intestinal mucosa and immunoglobulins in the intestinal juice in children. *Clin Exp Immunol*. 1972;11:415-25.
156. Schroeder Jr HW. Genetics of IgA deficiency and common variable immunodeficiency. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2000;19:127-40.
157. Schwartz BD, Schreffler DC. Genetic influences in the immune response. In: Parker CW, editor. *Clinical immunology*. Philadelphia: WB Saunders; 1980. p.49-85.
158. Sennhauser FH, Hosking CS, Jones CL, MacDonald RA, Mermelstein N, Robertson DM. Anti-IgA antibodies in IgA-deficient children. *J Clin Immunol*. 1988;8:356-61.
159. Shakir RA, Behan PO, Dick H, Lambie DG. Metabolism of immunoglobulin A, lymphocyte function, and histocompatibility antigens in patients on anticonvulsants. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1978;41:307-11.

160. Shoenfeld Y, Cohen IR. Infection and autoimmunity. In: Sela M, editor. *The antigens*. New York: Academic Press; 1988. p.124-48.
161. Silver HK, Shuster J, Gold P, Hawkins D, Freedman SO. Endocrinopathy and IgA deficiency. *Clin Immunol Immunopathol*. 1973;1:212-9.
162. Sloper KS, Brook CG, Kingston D, Pearson JR, Shiner M. Eczema and atopy in early childhood: low IgA plasma cell counts in the jejunal mucosa. *Arch Dis Child*. 1981;56:939-42.
163. Smith WI, Rabin BS, Huelliamantel A, Van Thiel DH, Drash A. Immunopathology of juvenile-onset diabetes mellitus. I. IgA deficiency and juvenile diabetes. *Diabetes*. 1978;27:1092-7.
164. Soothill JF, Hayes K, Dudgeon JA. The immunoglobulins in congenital rubella. *Lancet*. 1966;1:1385-8.
165. South MA, Montgomery JR, Rawls WE. Immune deficiency in congenital rubella and other viral infections. *Birth Defects Orig Artic Ser*. 1975;11:234-8.
166. Stocker F, Ammann P, Rossi E. Selective gamma-A-globulin deficiency, with dominant autosomal inheritance in a Swiss family. *Arch Dis Child*. 1968;43:585-8.
167. Strober W, Sneller MC. IgA deficiency. *Ann Allergy*. 1991;66:363-75.
168. Strothman R, White MB, Testin J, Chen SN, Ball MJ. HLA and IgA deficiency in blood donors. *Hum Immunol*. 1986;16:289-94.
169. Swanson V, Dyce B, Citron P, Roulea C, Feinstein D, Haverback BJ. Absence of IgA in serum with presence of IgA-containing cells in the intestinal tract [abstract]. *Clin Res*. 1968;16:119.

170. Tarkowski A, Lue C, Moldoveanu Z, Kiyono H, McGhee JR, Mestecky J. Immunization of humans with polysaccharide vaccines induces systemic, predominantly polymeric IgA₂-subclass antibody responses. *J Immunol.* 1990;144:3770-8.
171. Taylor B, Fergusson DM, Mahoney GN, Hartley WA, Abbott J. Specific IgA and IgE in childhood asthma, eczema and food allergy. *Clin Allergy.* 1982;12:499-505.
172. Thieffry S, Arthuis M, Arcaidi J, Lyon G. Ataxiatelangiectasis. (7 personal cases). *Rev Neurol (Paris).* 1961;105:390-405.
173. Toledo-Barros M, Rivas JJ, Rizzo LV, Kalil J, Krokon CM. Autoimmunity in IgA deficiency patients. In: Autoimmunity in primary immunodeficiencies XII LAGID Meeting/ I BRAGID. 16-18- agosto, 2007, SP, Brasil. *Clinics.* 2007;62(Suppl 2):S66.
174. Tomasi TB, Plaut AG. Humoral aspects of mucosal immunity. In: Galin JJ, Fauci AS, editores. *Advances in host defense mechanisms.* New York: Raven Press; 1985. v.4. p.31-61.
175. Tomasi TB. The discovery of secretory IgA and the mucosal immune system. *Immunol Today.* 1992;13:416-8.
176. Torrelo A, España A, Balsa J, Ledo A. Vitiligo and polyglandular autoimmune syndrome with selective IgA deficiency. *Int J Dermatol.* 1992;31:343-4.
177. Tsung SH, Ajlouni K. Immune competence in patients with Klinefelter síndrome. *Am J Med Sci.* 1978;275:311-7.

178. Ugazio AG, Out TA, Plebani A, Duse M, Monafo V, Nespoli L, Burgio GR. Recurrent infections in children with "selective" IgA deficiency: association with IgG2 and IgG4 deficiency. *Birth Defects Orig Artic Ser.* 1983;19:169
179. Van Loghem E. Familial occurrence of isolated IgA deficiency associated with antibodies to IgA. Evidence against a structural gene defect. *Eur J Immunol.* 1974;4:57-60.
180. Victoria CG, Smith PG, Vaughan JP, Nobre LC, Lombardi C, Teixeira AM, Fuchs SM, Moreira LB, Gigante LP, Barros FC. Evidence for protection by breast-feeding against infant deaths from infectious diseases in Brazil. *Lancet.* 1987;2:319-22.
181. Volanakis JE, Zhu ZB, Schaffer FM, Macon KJ, Palermos J, Barger BO, Go R, Campbell RD, Schroeder HW Jr, Cooper MD. Major histocompatibility complex class III genes and susceptibility to immunoglobulin A deficiency and common variable immunodeficiency. *J Clin Invest.* 1992;89:1914-22.
182. Vorechovský I, Blennow E, Nordenskjöld M, Webster AD, Hammarström L. A putative susceptibility locus on chromosome 18 is not a major contributor to human selective IgA deficiency: evidence from meiotic mapping of 83 multiple-case families. *J Immunol.* 1999a;163:2236-42.
183. Vorechovský I, Cullen M, Carrington M, Hammarström L, Webster AD. Fine mapping of IGAD1 in IgA deficiency and common variable immunodeficiency: identification and characterization of haplotypes shared by affected members of 101 multiple-case families. *J Immunol.* 2000;164:4408-16.

184. Vorechovský I, Cullen M, Carrington M, Hammarström L, Webster AD. Fine mapping of *IGAD1* in IgA deficiency and common variable immunodeficiency: identification and characterization of haplotypes shared by affected members of 101 multiple-case families. *J Immunol.* 2000;164:4408-16
185. Vorechovský I, Litzman J, Lokaj J, Sobotková R Family studies in common variable immunodeficiency. *J Hyg Epidemiol Microbiol Immunol.* 1991;35:17-26
186. Vorechovský I, Webster AD, Plebani A, Hammarström L. Genetic linkage of IgA deficiency to the major histocompatibility complex: evidence for allele segregation distortion, parent-of-origin penetrance differences, and the role of anti-IgA antibodies in disease predisposition. *Am J Hum Genet.* 1999b;64:1096-109.
187. Vorechovský I, Zetterquist H, Paganelli R, Koskinen S, Webster AD, Björkander J, Smith CI, Hammarström L Family and linkage study of selective IgA deficiency and common variable immunodeficiency. *Clin Immunol Immunopathol.* 1995;77:185-92.
188. Waldmann TA, Broder S, Krakauer R, Durm M, Meade B, Goldman C. Defect in IgA secretion and in IgA specific suppressor cells in patients with selective IgA deficiency. *Trans Assoc Am Physicians.* 1976;89:215-24.
189. Walker-Smith JA, Guandalini S, Schmitz J, et al. Revised criteria for diagnosis of coeliac disease. Report of Working Group of European Society of Paediatric Gastroenterology and Nutrition; *Arch Dis Child* 1990; 65:909-11.

190. Wardemann H, Yurasov S, Schaefer A, Young JW, Meffre E, Nussenzweig MC. Predominant autoantibody production by early human B cell precursors. *Science*. 2003;301:1374-7.
191. Weber-Mzell D, Kotanko P, Hauer AC, Goriup U, Haas J, Lanner N, Erwa W, Ahmaida IA, Haitchi-Petnehazy S, Stenzel M, Lanzer G, Deutsch J. Gender, age and seasonal effects on IgA deficiency: a study of 7293 Caucasians. *Eur J Clin Invest*. 2004;34:224-8.
192. West CD, Hong R, Holland NH. Immunoglobulin levels from the newborn period to adulthood and in immunoglobulin deficiency states. *J Clin Invest*. 1962;41:2054-64.
193. Wilton AN, Cobain TJ, Dawkins RL. Family studies of IgA deficiency. *Immunogenetics*. 1985;21:333-42.
194. Woof JM, Kerr MA. The function of Immunoglobulin A in immunity. *J Pathol*. 2006;208:270-82.
195. Zinneman HH, Kaplan AP. The association of giardiasis with reduced intestinal secretory immunoglobulin A. *Am J Dig Dis*. 1972;17:793-7.

APÊNDICE

Apêndice A: TERMOS DE CONSENTIMENTO

HOSPITAL DAS CLÍNICAS

DA

FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Paciente

I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME DO PACIENTE :.....
.....

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : M F

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO Nº APTO:

BAIRRO:.....CIDADE:.....
CEP:.....TELEFONE:DDD(.....)

2.RESPONSÁVEL LEGAL

NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)
.....

DOCUMENTO DE IDENTIDADE :SEXO: M F

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO: Nº APTO:
.....

BAIRRO:.....CIDADE:

.....

CEP:.....TELEFONE:

DDD

(.....).....

II - DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: **AVALIAÇÃO CLÍNICO-LABORATORIAL A Partir da 2ª DÉCADA DE VIDA DE PORTADORES DEFICIÊNCIA DE IgA COM INFECÇÃO DE REPETIÇÃO NA INFÂNCIA**

.....
....

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Dra Cristina Miuki Abe Jacob

CARGO/FUNÇÃO: Chefe da Unidade de Alergia e Imunologia....

UNIDADE DO HCFMUSP: Instituto da Criança HC-FMUSP

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

SEM RISCO

RISCO MÍNIMO X

RISCO MÉDIO

RISCO BAIXO

RISCO MAIOR

4. DURAÇÃO DA PESQUISA : 2 anos.....

III - REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA, CONSIGNANDO:

1. **justificativa e os objetivos da pesquisa:** *Prezado(a) Senhor(a)*, como já lhe foi falado seu filho(a) tem uma doença chamada Deficiência de imunoglobulina A (IgA) caracterizada por diminuição de anticorpos no sangue e secreções que são importantes para a defesa de nosso organismo contra doenças. Durante o acompanhamento ambulatorial da doença é necessária a coleta de exames laboratoriais de rotina. O sangue é colhido de uma veia sob a pele com seringas e agulhas descartáveis, usadas uma única vez, e em pequena quantidade. No local da picada da agulha poderá sentir um pouco de dor e, às vezes poderá ficar uma mancha roxa que depois de alguns dias sumirá sozinha. No mesmo período será colhida amostra de sua saliva em frasco coletor descartável. Se o(a) senhor(a) não quiser que seu filho(a) participe da pesquisa tem todo o direito de se recusar e ele(a) receberá assim mesmo o tratamento. Caso comece na pesquisa e depois deseje desistir, também estará garantido assistência médica para a sua criança.

2. **procedimentos que serão utilizados e propósitos, incluindo a identificação dos procedimentos que são experimentais:** Será colhido sangue e saliva para avaliar a presença de anticorpos da criança, assim como avaliaremos a presença de doenças na tireóide e nas articulações de seu filho.
3. **desconfortos e riscos esperados:** O desconforto ocasionado a seu filho(a) será pequeno . No local da picada da agulha poderá sentir um pouco de dor (pequeno) e, às vezes poderá ficar uma pequena mancha roxa que depois de alguns dias sumirá sozinha.
4. **benefícios que poderão ser obtidos:** O benefício a ser obtido será melhor conhecimento da doença e condutas que poderão beneficiar os pacientes.

IV - ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA:

1. Seu filho terá acesso, a qualquer tempo, às informações sobre procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa, inclusive para diminuir eventuais dúvidas.
 2. Os responsáveis terão liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e de deixar de participar do estudo, sem que isto traga prejuízo à continuidade da assistência.
 3. Os responsáveis terão total confidencialidade, sigilo e privacidade dos dados deste estudo.
-

V. INFORMAÇÕES DE NOMES, ENDEREÇOS E TELEFONES DOS RESPONSÁVEIS PELO ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA, PARA CONTATO EM CASO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS E REAÇÕES ADVERSAS.

NOME DOS ENVOLVIDOS NA PESQUISA**Nome:****Kristine Fahl****Dra Cristina M. A. Jacob****Dra Ana Paula B M Castro****Dr. Antonio Carlos Pastorino****Dr. Clóvis Artur Almeida da Silva****Profª. Dra. Magda Maria Carneiro-Sampaio****Endereço:** Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 647 CEP: 05403-900 SP **Fone para contato: 3069-8585 ou 9765.0689**

VI. OBSERVAÇÕES COMPLEMENTARES:

VII - CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente Protocolo de Pesquisa

São Paulo, de de 200.....

assinatura do sujeito da pesquisa ou responsável legal
pesquisador

assinatura e carimbo do

HOSPITAL DAS CLÍNICAS

DA

FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**Familiar**

_____ I -
DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME DO PACIENTE

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : M F

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO Nº APTO:

BAIRRO:.....CIDADE:.....
 CEP:.....TELEFONE:DDD(.....)

2.RESPONSÁVEL LEGAL

NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)

DOCUMENTO DE IDENTIDADE :.....SEXO: M F

DATA NASCIMENTO.:/...../.....

ENDEREÇO: Nº APTO:

BAIRRO:.....CIDADE:

CEP:.....TELEFONE: DDD
 (.....).....

II - DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: **AVALIAÇÃO CLÍNICO-LABORATORIAL A Partir da 2ª DÉCADA DE VIDA DE PORTADORES DEFICIÊNCIA DE IgA COM INFECÇÃO DE REPETIÇÃO NA INFÂNCIA**

.....
....

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Dra Cristina Miuki Abe Jacob

CARGO/FUNÇÃO: Chefe da Unidade de Alergia e Imunologia....

UNIDADE DO HCFMUSP: Instituto da Criança HC-FMUSP

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

SEM RISCO

RISCO MÍNIMO ☒

RISCO MÉDIO

RISCO BAIXO

RISCO MAIOR

4. DURAÇÃO DA PESQUISA : 2 anos.....

III - REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO FAMILIAR OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA, CONSIGNANDO:

5. **justificativa e os objetivos da pesquisa:** *Prezado(a) Senhor(a)*, como já lhe foi falado seu familiar tem uma doença chamada Deficiência de imunoglobulina A (IgA) caracterizada por diminuição de anticorpos no sangue e secreções que são importantes para a defesa de nosso organismo contra doenças. Buscando identificar a presença da doença em você ou em outro familiar, durante a pesquisa da doença, é necessária a coleta de exames laboratoriais de rotina. O sangue é colhido de uma veia sob a pele com seringas e agulhas descartáveis, usadas uma única vez, e em pequena quantidade. No local da picada da agulha poderá sentir um pouco de dor e, às vezes poderá ficar uma mancha roxa que depois de alguns dias sumirá sozinha. No mesmo período será colhida amostra de sua saliva em frasco coletor descartável. Se o(a) senhor(a) não quiser que você ou outro familiar participe da pesquisa tem todo o direito de se recusar e ele(a) receberá assim mesmo o tratamento. Caso comece na pesquisa e depois deseje desistir, também estará garantido assistência médica para você.

6. **procedimentos que serão utilizados e propósitos, incluindo a identificação dos procedimentos que são experimentais:** Será colhido sangue e saliva em você ou em outro familiar para avaliar a presença de anticorpos, assim

como avaliaremos a presença de doenças na tireóide e nas articulações.

7. **desconfortos e riscos esperados:** O desconforto ocasionado a você ou a outro familiar será pequeno . No local da picada da agulha poderá sentir um pouco de dor (pequeno) e, às vezes poderá ficar uma pequena mancha roxa que depois de alguns dias sumirá sozinha.
8. **benefícios que poderão ser obtidos:** O benefício a ser obtido será melhor conhecimento da doença e condutas que poderão beneficiar os portadores da doença.

IV - ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA:

4. o familiar terá acesso, a qualquer tempo, às informações sobre procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa, inclusive para diminuir eventuais dúvidas.
5. Os responsáveis ou o próprio familiar, terão liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e de deixar de participar do estudo, sem que isto traga prejuízo à continuidade da assistência.
6. Os responsáveis terão total confidencialidade, sigilo e privacidade dos dados deste estudo.

V. INFORMAÇÕES DE NOMES, ENDEREÇOS E TELEFONES DOS RESPONSÁVEIS PELO ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA, PARA CONTATO EM CASO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS E REAÇÕES ADVERSAS.

NOME DOS ENVOLVIDOS NA PESQUISA

Nome:

Kristine Fahl

Dra Cristina M. A. Jacob

Dra Ana Paula B M Castro

Dr. Antonio Carlos Pastorino

Dr. Clóvis Artur Almeida da Silva

Prof^a. Dra. Magda Maria Carneiro-Sampaio

Endereço: Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 647 CEP: 05403-900 SP **Fone para contato: 3069-8585 ou 9765.0689**

VI. OBSERVAÇÕES COMPLEMENTARES:

VII - CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente Protocolo de Pesquisa

São Paulo, de de 200.....

assinatura do sujeito da pesquisa ou responsável legal
pesquisador

assinatura e carimbo do

Apêndice B: PROTOCOLO DE AVALIAÇÃO

Nome:

Sexo:

RGHC:

Data de nascimento:

Idade:

Antecedentes pessoais

INFECCÃO

Tipo de Infecção	Episódios / ano
OMA	
Pneumonia	
Sinusite	
Amigdalite	
Diarréia	
Outros	

AUTO-IMUNIDADE

☐ **Não**

☐ **Sim.**

Doenças	Idade do Dx	Tempo de evolução da doença	Manifestações clínicas sugestivas
<i>Hipertireoidismo</i>			
Hipotireoidismo			
Anemia hemolítica			
PTI			
Vitiligo			
Artropatias			
Espondiloartropatias			
Sd de Joëgren			

Presença de Auto-Anticorpos ()Sim ()Não

Quais:_____

ATOPIA

Manifestações	Sim
Asma	
Rinite	
Dermatite	
Alergia alimentar	
Urticária / Angioedema	
Outros	

Antecedente familiar auto-imunidade

() pai () mãe () irmão () outros: _____

Qual? _____

Exames Laboratoriais

Exames	1ª amostra (mg/dL)	2ª amostra (mg/dL)
IgA		
IgG		
IgM		
IgE		

Subclasses IgG () nl () alterada: _____

Investigação Imunológica () nl () alterada: _____

() Fagócito () Celular () Complemento () Humoral: _____

IgA salivar mg/dL): _____

IgM salivar (mg/dL): _____

Apêndice C – APROVAÇÃO DA CapPESQ

APROVAÇÃO

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 14.12.05, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº 1050/05, intitulado: "Avaliação clínico-laboratorial a partir da 2ª década de vida de portadores de deficiência de IgA com infecção de repetição na infância." apresentado pelo Departamento de PEDIATRIA, inclusive o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar à CAPPesq, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196, de 10.10.1996, inciso IX. 2, letra "c").

Pesquisador(a) Responsável: **Dra. Cristina Miuki Abe Jacob**

Pesquisador (a) Executante: **Dra. Kristine Fahl**

CAPPesq, 14 de Dezembro de 2005.

PROF. DR. EUCLIDES AYRES DE CASTILHO
Presidente da Comissão de Ética para Análise
de Projetos de Pesquisa