

Heterogeneidade Clínica da Deficiência de IgA: Associação a Deficiência de Subclasses de IgG ou de Imunoglobulinas Secretoras?

JOSÉ LUÍS PLÁCIDO*, LUÍS DELGADO**, M. ABÍLIA BODAS***, TERESA NUNES****, LUÍSA VAZ*****, J.A. FLEMING TORRINHA*****.

RESUMO:

A deficiência de IgA é a imunodeficiência primária mais comum, sendo frequentemente observada em indivíduos completamente assintomáticos mas podendo também apresentar manifestações clínicas graves, sobretudo de natureza infecciosa, atópica ou auto-imune. Em trabalho anterior confirmámos a heterogeneidade da apresentação clínica desta imunodeficiência, particularmente em relação às infecções respiratórias. Neste trabalho foi nosso objectivo a quantificação das subclasses de IgG e a determinação de IgA e IgM na saliva, na hipótese de deficiências associadas de subclasses de IgG e imunoglobulinas secretoras, poderem justificar a variabilidade da apresentação clínica destes doentes. Não encontrámos em nenhuma das crianças deficiências de subclasses de IgG. Verificámos, contudo, níveis significativamente mais elevados de IgG1 e de IgG2 (em valores absolutos e percentuais) no grupo de crianças com deficiência de IgA, comparativamente ao grupo controlo. Das sete crianças com deficiência de IgA e IgA indetectável na saliva (78%), só numa delas não foi possível quantificar a IgM na saliva. Nas 6 crianças do grupo controlo a IgA estava sempre presente na saliva. No entanto, não encontrámos correlação significativa entre as imunoglobulinas salivares e o número de infecções

ou de internamentos. Relativamente às imunoglobulinas séricas, apenas encontrámos uma correlação entre a IgG1 e o número de episódios infecciosos. Neste grupo de doentes, nem as variações quantitativas das subclasses de IgG nem a existência de IgA e IgM na saliva, parecem explicar a presença de doentes com infecções respiratórias recorrentes e graves, a par de outros praticamente assintomáticos. Estudos futuros dirigidos à avaliação de outros aspectos da resposta imune poderão contribuir para uma melhor definição da heterogeneidade clínica destes doentes.

PALAVRAS-CHAVE: Deficiência de IgA, heterogeneidade clínica, subclasses de IgG, imunoglobulinas secretoras.

SUMMARY

IgA deficiency, the most common primary immunodeficiency can be seen in asymptomatic individuals or in patients with severe infectious, atopic or autoimmune diseases. In a previous work we confirmed the clinical heterogeneity of IgA deficiency, particularly in relation to respiratory infections. It has been suggested that some patients with IgA deficiency may have other associated immune defects that may underlay a more severe clinical presentation, such as the presence of IgG subclasses deficiencies or the absence of compensatory secretory immunoglobulins. To study this hypothesis we quantified IgG subclasses and salivary IgA and IgM. We did not find any associated IgG subclasses deficiency, but IgG1 and IgG2 levels were significantly higher in patients with IgA deficiency in comparison with controls. A significant correlation was found between IgG1 and the number of infections. Six of 7 children with IgA deficiency and absence of salivary IgA (78%) had salivary IgM. All 6 children from the

* Interno Complementar de Imunoalergologia. Unidade de Imunoalergologia do H.S. João.

** Assistente de Imunologia. Serviço de Imunologia. Faculdade de Medicina do Porto e H.S. João.

*** Assistente Hospitalar de Imunologia do Serviço de Imunologia. H.S. João.

**** Assistente Hospitalar de Pediatria. Serviço de Pediatria. H.S. João.

***** Chefe de Serviço de Pediatria. Serviço de Pediatria. H.S. João.

***** Professor Catedrático de Imunologia da Faculdade de Medicina do Porto. Director do Serviço de Imunologia do H.S. João.

control group had salivary IgA. However, no significant correlation were observed between salivary immunoglobulins and the number of infectious episodes or hospital admissions. In this study, neither quantitative changes in IgG subclasses nor the existence of salivary IgA and IgM, seem to explain the presence of patients with severe respiratory infections or asymptomatic in IgA deficiency. The future evaluation of other aspects of the immune response may contribute to a better definition of the clinical heterogeneity of these patients.

KEYWORDS: *IgA deficiency, clinical heterogeneity, IgG subclasses deficiency, secretory immunoglobulins.*

INTRODUÇÃO:

A deficiência de IgA, também designada por deficiência absoluta ou selectiva de IgA é definida por níveis séricos de IgA inferiores a 5 mg/dl. É a imunodeficiência primária mais comum, com uma incidência que tem sido referida entre os 1:300 e 1:3000, dependendo da população estudada¹. Mais recentemente, indivíduos com IgA sérica superior a 5 mg/dl mas abaixo de dois desvio-padrão da média prevista para a idade, têm sido considerados como portadores de deficiência parcial de IgA, sendo esta uma situação habitualmente transitória e possivelmente na dependência de um atraso na maturação da imunidade humoral^{2,3}.

O significado clínico da deficiência IgA continua por esclarecer, pois se por um lado ela é frequentemente detectada em indivíduos completamente assintomáticos, por outro, pode estar associada a manifestações clínicas importantes e graves, particularmente de natureza infecciosa, atópica, autoimune ou mesmo neoplásica¹⁻³. Em trabalho anterior ao rever as manifestações clínicas de crianças com deficiência de IgA, verificámos que estas apresentavam um número significativamente mais elevado de infecções respiratórias comparativamente a um grupo controlo, constituído por crianças com IgA sérica abaixo da média prevista para a idade. Contudo, no grupo com deficiência de IgA, encontrámos crianças completamente assintomáticas a par de outras com infecções recorrentes e graves, que motivaram o internamento hospitalar nalguns casos, confirmando a este nível a variabilidade da sua apresentação clínica⁴. A heterogeneidade clínica da deficiência de IgA tem sido objecto de estudo e algumas hipóteses tem sido avançadas⁵⁻⁹. Em primeiro lugar, a presença de déficits concomitantes de subclasses de IgG, principalmente de IgG2 e IgG4, poderia explicar a recorrência e maior gravidade de infecções nalguns doentes⁵⁻⁷. Por outro lado, a demonstração da síntese local de IgM⁸ e a sua presença nas secreções salivares de indivíduos assintomáticos⁹, tem levantado a hipótese desta

imunoglobulina assumir um papel compensatório na protecção contra as infecções em alguns dos portadores desta imunodeficiência.

Neste trabalho foi nosso objectivo a quantificação das subclasses de IgG e a determinação de IgA e IgM na saliva, na hipótese de deficiências concomitantes de subclasses de IgG ou alterações a nível das imunoglobulinas secretoras, poderem justificar a variabilidade da apresentação clínica reconhecida nos nossos doentes.

DOENTES E MÉTODOS

Doentes:

Em trabalho anterior estudámos 19 crianças enviadas a uma primeira consulta por suspeita de deficiência de IgA e que foram avaliadas em relação às suas manifestações clínicas ao longo dos dois anos subsequentes⁴. No estudo actual incluímos 17 dessas crianças, das quais 9 (média de $7 \pm 4,8$ anos) tinham efectivamente deficiência de IgA (D-IgA), comparativamente a 8 (média de $5 \pm 2,3$ anos) que tinham apenas valores “baixos” de IgA sérica (VB-IgA) (mediana de 26 mg/dl), isto é, valores abaixo da média prevista para a idade de acordo com valores de referência publicados¹⁰. Os dois grupos não diferiam significativamente em relação à idade média (Quadro I) e nenhuma destas crianças apresentava deficiência associada de IgG ou IgM (Quadro II).

Métodos:

Em todas as crianças, a colheita de amostras de sangue e saliva foi efectuada na ausência de intercorrências infecciosas. Foram realizadas pelo menos duas determinações de IgA sérica, sendo uma realizada inicialmente e a outra ao fim dos dois anos de avaliação. A quantificação das imunoglobulinas séricas foi realizada por nefelometria (QM 300 Sanofy Pasteur Diagnostics®). O doseamento de subclasses de IgG foi efectuado recorrendo a um método comercializado de imunodifusão radial de diluição única, com leitura às 72 horas, calibrado com um soro referência da Organização Mundial de Saúde (WHO 67/79) e outro do Reino Unido (UK SPS-01), utilizando antissoros policlonais monoespecíficos em gel de agarose (The Binding-Site, Birmingham, UK®). Considerámos como deficitários, valores de subclasses de IgG abaixo de dois desvios padrão dos valores de referência publicados¹¹.

As amostras de saliva foram colhidas respectivamente nas crianças com idade superior e inferior a 5 anos, por meio de uma seringa ou directamente para um tubo de ensaio. Não se efectuaram estas determinações em duas crianças com VB-IgA, por não ter sido possível obter a sua colaboração na colheita de saliva. A quantificação de IgA e IgM na

Quadro I

	Idade	Sexo	IgA (mg/dl)		Sintomas respiratórios		Terapêutica	Giardíase	Atopia	Nº infecções respiratórias		Internamentos hospitalares	
			1991	1992	TRI	TRS				1991	1992	1991	1992
1	12	F	<5	<5	ab	s,o	b,s	-	sim	9	8	3	2
2	7	M	<5	<5	-	o,p	-	-	sim	1	1	1	1
3	4	M	<5	<5	ab	o,p	q,s	-	-	6	6	-	-
4	14	F	<5	<5	ab	o,p	b,s	sim	sim	5	7	1	-
5	7	M	<5	<5	ab	o	s	sim	sim	6	5	-	1
6	11	F	<5	<5	-	o,p	-	sim	sim	4	5	-	-
7	3	M	<5	<5	ab	o	s	sim	-	-	1	-	-
8	3	F	<5	<5	ab	-	q,s	-	-	3	4	-	-
9	16	M	<5	<5	-	o,p	-	-	sim	2	3	-	-
	7,0 ± 4,8	-	-	-	n = 6	-	-	-	n = 4	n = 6	n = 76**	n = 9	
1	10	M	50	68	ab	-	t	-	-	2	3	-	-
2	3	M	15	26	-	o	-	sim	-	1	-	1	-
3	5	F	29	29	-	-	-	-	-	1	-	-	-
4	7	F	12	26	-	-	-	sim	-	-	-	-	-
5	3	M	20	28	-	-	-	-	sim	-	-	-	-
6	5	F	32	41	ab	o	s	-	-	8	2	-	-
7	5	M	26	35	ab	-	q,s	-	-	7	3	2	1
8	4	M	26	45	ab	o	q,s	-	sim	2	1	-	-
	5,0 ± 2,3	-	26 (12-50)*	32 (26-68)*	n = 4	-	-	-	n = 2	n = 2	n = 30**	n = 4	

ab: asma brônquica; o: otite média; f: faringite; s: sinusite; b: beclometasona; s: salbutamol; q: quetotifeno; t: terbutalina; TRI: tracto respiratório inferior; TRS: tracto respiratório superior; */* p = 0,02; **/** p = 0,05.

Quadro I - Manifestações clínicas das 17 crianças. A idade média não diferia significativamente entre os dois grupos. No grupo de crianças com valores de IgA abaixo da média prevista, esta imunoglobulina apresentava uma subida significativa entre a primeira e a última quantificação, efectuada dois anos depois (*/* p = 0,02). Verificámos durante estes dois anos de avaliação um número significativamente mais elevado de infecções respiratórias nas crianças com deficiência de IgA: mediana 9 (1-17) versus 2 (0-10), p = 0,05 (**/**).

saliva foi efectuada por nefelometria, método que necessitando de pequenos volumes de amostra, não obriga à estimulação de secreção salivar. Uma vez que as propriedades físico-químicas da IgA secretora¹² são distintas da IgA sérica, os valores obtidos foram apenas considerados como relativos e com a finalidade de comparação entre os dois grupos. Assim a IgA e IgM na saliva são consideradas como positivas quando superiores a 1,4 mg/dl, correspondendo ao limite de sensibilidade do método e padrão utilizado.

Análise estatística

Os resultados são expressos em média aritmética ± desvio padrão, excepto quando assinalado. Na comparação de variáveis entre os dois grupos utilizámos o teste de Mann-Whitney e no estudo da correlação entre elas o teste de Spearman. Na comparação da evolução do valor de IgA dentro do mesmo grupo utilizámos o teste de Wilcoxon. Foi considerado com significado estatístico um p < 0,05.

RESULTADOS

Manifestações clínicas:

Relativamente às manifestações clínicas, encontrámos um número significativamente mais elevado de infecções respiratórias, no grupo com

D-IgA (p = 0,05) responsável por 9 internamentos hospitalares (pneumonia em 8 dos casos) e com 44,5 % dos doentes a preencher os critérios de Plebani para infecções recorrentes (7 ou mais episódios de infecções do tracto respiratório superior e/ou inferior num ano, ou a presença de 5 ou mais episódios em dois anos consecutivos)¹³. No entanto, constatámos também que 22 % destas crianças tiveram menos de duas infecções durante igual período e sem outras manifestações clínicas associadas (Quadro I). Infecções recorrentes estavam igualmente presentes em 25 % das crianças com VB-IgA

O grupo de crianças com D-IgA apresentava também maior prevalência de asma brônquica (67 % versus 50 %), atopia (67 % versus 25 %) e Giardíase (45% versus 25 %), embora sem diferenças estatisticamente significativas (Quadro I).

Imunoglobulinas :

Nenhum dos doentes apresentava valores séricos de IgG e IgM abaixo dos limites de referência (Quadro II). Verificámos no grupo com D-IgA, a existência de quatro crianças com valores de IgG sérica superiores aos limites de referência (>1800 mg/dl), assim como valores significativamente mais elevados de IgG (mediana de 1788 versus 1190 mg/dl, p = 0,01) e de

IgM (mediana de 130 *versus* 79 mg/dl, $p = 0,03$), comparativamente ao grupo com VB-IgA (Quadro II). Neste grupo verificámos que ao fim de dois anos, sete das oito crianças apresentavam uma significativa elevação sérica desta imunoglobulina, comparativamente à determinação inicial (mediana de $26 \pm 11,8$ *versus* $32 \pm 17,5$ mg/dl, $p = 0,02$). Todas as crianças com D-IgA mantinham a IgA indoseável (Quadro I). Cinco crianças com D-IgA e uma com VB-IgA apresentavam valores de IgE acima de 120 kU/L, contudo sem diferenças significativas entre os dois grupos.

Subclasses de IgG:

Não encontrámos nenhuma das crianças com deficiência de subclasses de IgG (Quadro II). No grupo com D-IgA, seis doentes tinham valores de IgG1 acima dos valores de referência (superiores a dois desvios padrão), verificando-se uma correlação significativa entre esta subclasse (mg/dl) e o número de infecções

($r_s = 0,58$ $p = 0,02$). Níveis significativamente mais elevados de IgG1 (mediana de 1320 *versus* 944 mg/dl, $p=0,02$) e de IgG2, quer em valores em absolutos (mediana de 385 *versus* 119 mg/dl, $p = 0,003$) quer em valores percentuais (21 *versus* 11,7 %, $p=0,03$), foram observados no grupo com D-IgA. Nas crianças com VB-IgA não encontrámos alterações das subclasses de IgG.

IgA e IgM salivar:

Verificámos que das sete crianças com D-IgA e IgA indetectável na saliva (78 %), só numa delas não foi possível quantificar a IgM. As duas crianças deste grupo com presença de IgA na saliva não tinham IgM doseável. No entanto, não encontrámos qualquer correlação entre estes resultados e o número de episódios infecciosos ou de internamentos. Nas 6 crianças com VB-IgA, esta imunoglobulina estava sempre presente na saliva, enquanto a IgM foi simultaneamente doseável em duas destas amostras.

Quadro II

Doentes	Soro			Saliva		Subclasses de IgG % mg/dl			
	IgG (mg/dl)	IgM (mg/dl)	IgE (kU/L)	IgA (mg/dl)	IgM (mg/dl)	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4
1	1336	70	40	<1,4	2,8	73,9 % 1030	19,1 % 266	6,2 % 85,7	0,8 % 11
2	1147	130	1691	<1,4	2,5	85,2 % 1030	8,8 % 106	4,2 % 50,9	1,8 % 22,3
3	1376	65	1109	19,9	<1,4	70,6 % 972	23,3 % 321	3,7 % 50,9	0,4 % 32,1
4	1748	191	3,7	<1,4	<1,4	69,4 % 1360	28,3 % 555	2,2 % 43,7	0,1 % 1,9
5	2879	164	184	10,8	<1,4	80 % 2309	14 % 412	4 % 104	2 % 55
6	2379	197	368	<1,4	<1,4	71,2 % 1850	25,5 % 663	3,2 % 82,8	0,1 % 1,6
7	1788	101	14	<1,4	3,9	61 % 1092	36 % 645	3 % 46	0,1 % 4
8	2104	128	41	<1,4	2,1	77,9 % 1580	16,4 % 334	3,8 % 77	1,9 % 36,9
9	1835	203	1246	<1,4	4,9	72 % 1320	21 % 385	3 % 55	0,6 % 11
Mediana (Mín-Máx)	1778* (1147-2879)	130** (65-203)	184 (4-1691)	-	-	72 (61-85) 1320(972-2700)*	21 (9-36)** 385 (106-663)***	3,7 (2,2-6,2) 55 (44-104)	0,6 (0,1-2,0) 11,0 (1,6-55,0)
1	1391	43	43	22,6	<1,4	80,8 % 1130	15,4 % 216	1,6 % 22,3	2,2 % 31
2	640	98	61	Não efectuada	Não efectuada	85,6 % 585	11,2 % 76,6	2,9 % 20,4	0,3 % 1,6
3	1135	78	106	3,2	<1,4	83,9 % 797	10,1 % 96	5,1 % 48,5	0,9 % 7,7
4	1244	122	202	3,9	15	75,9 % 972	15 % 192	6,5 % 83	2,6 % 32,1
5	909	80	35	8,6	<1,4	72 % 657	24 % 214	2 % 16	2 % 22
6	1433	85	18,8	17,9	2,8	87,9 % 1300	7,2 % 106	4,7 % 68,9	0,2 % 2,6
7	1394	78	24	15,3	<1,4	85 % 1188	8 % 107	4 % 49	4 % 50
8	1025	51	25	Não efectuada	Não efectuada	81 % 915	12,1 % 130	3,5 % 37,3	1,2 % 12,3
Mediana (Mín-Máx)	1190* (640-1433)	79** (43-122)	39 (19-202)	-	-	83 (72-88) 944 (585-1300)*	12 (7-24)** 119 (77-216)***	3,7 (1,6-6,5) 43 (16-83)	1,6 (0,2-4,0) 17,1 (1,6-50,0)

Quadro II - Resultados da determinação da IgG, IgM e IgE séricas, IgA e IgM na saliva e quantificação das subclasses de IgG. O grupo de crianças com deficiência de IgA apresentava níveis séricos de IgG (*/*- $p=0,01$) e IgM (**/*- $p=0,03$), significativamente mais elevados relativamente ao grupo com valores de IgA abaixo da média. Por outro lado, o grupo com deficiência de IgA, tinha níveis significativamente mais elevados de IgG1 em valores absolutos (*/*- $p=0,02$) e de IgG2 quer em valores percentuais (**/*- $p=0,03$), quer em absolutos (**/*- $p=0,003$).

A D-IgA apesar de ser a imunodeficiência primária mais comum, continua a pôr-nos perante questões ainda não completamente esclarecidas. Em primeiro lugar, a definição dos valores de referência para a população pediátrica, especialmente para as crianças com menos de dois anos de idade, não está ainda bem estabelecida, apresentando diferenças importantes entre as diversas séries publicadas^{10,13-16}. Factores como diferentes métodos de quantificação e selecção das amostras, ou simplesmente o diferente tratamento estatístico no cálculo destes limites de referência, têm sido apontados como possíveis causas destas diferenças^{14,15}. No nosso estudo, todas as crianças tinham mais de três anos de idade facilitando a definição dos verdadeiros défices. Por outro lado, na ausência de valores de referência conhecidos para a população portuguesa, optámos por utilizar os valores publicados num livro de texto de Pediatria¹¹, confirmando contudo, que os valores de IgA sérica apresentados pelas crianças com VB-IgA se enquadravam também dentro dos limites de referência definidos por outras séries¹³⁻¹⁶.

Oito das crianças tinham sido enviadas à consulta pelo seu médico assistente com suspeita de deficiência, por apresentarem níveis “baixos” de IgA. Apresentavam apenas IgA sérica abaixo da média prevista para a idade, embora sempre acima de 5 mg/dl e nenhum deles se pode definir sequer como deficiência parcial de IgA. Em relação à determinação efectuada dois anos depois, observámos uma subida significativa dos seus valores séricos, confirmando que a presença destes valores “baixos” por si só não apresenta significado patológico. Tal como na deficiência parcial de IgA, para a qual se tem verificado em média pelos 14 anos a normalização dos seus níveis séricos^{1-3,13}, esta situação é transitória e corresponde habitualmente a um atraso na maturação da imunidade humoral. Pelo contrário a D-IgA tende a ser persistente, mesmo nos indivíduos assintomáticos¹⁷, sendo contudo necessários estudos longitudinais mais prolongados para aferir do seu carácter de irreversibilidade.

Outro aspecto importante ainda não completamente esclarecido relaciona-se com o significado clínico e prognóstico desta imunodeficiência, uma vez que ela se pode apresentar como uma forma grave de doença atópica, infecciosa ou auto-imune, ou por outro lado, ser completamente assintomática. No nosso trabalho esta heterogeneidade foi aparente sobretudo em relação aos episódios infecciosos, já que 44,5 % das crianças tinham infecções respiratórias recorrentes, por vezes graves e motivando internamento hospitalar, enquanto outros 22% apresentavam durante os dois anos de avaliação menos de duas infecções registadas, sem outra sintomatologia associada.

Em nenhuma das 17 crianças incluídas neste estudo havia história anterior de uso de fármacos (fenitoína ou outros anticonvulsivantes, sulfasalazina, penicilamina), transplante de medula óssea ou esplenectomia, situações implicadas como causas iatrogénicas de D-IgA². Não encontramos igualmente nestes doentes a presença de doenças auto-imunes, apesar de ser um achado importante noutras séries (variando entre os 7 e 36 %), principalmente a artrite reumatóide e o lúpus eritematoso sistémico^{1,2}. A explicação para esta associação parece residir principalmente na perda de eficácia da barreira mucosa, permitindo a excessiva absorção de antigénios exógenos, embora factores genéticos possam também estar implicados, dada a associação destas duas entidades clínicas a determinados genes do sistema MHC. A absorção destes antigénios exógenos poderia levar à estimulação da autorreactividade por reactividade cruzada com autoantigénios, pela formação de imunocomplexos ou através da activação policlonal dos linfócitos B e/ou T¹⁸. No entanto nenhuma destas hipóteses explica a razão pela qual certos doentes com D-IgA desenvolvem doenças autoimunes e outros não. Neste estudo inicial encontramos uma maior prevalência de Giardíase, de atopia e de asma alérgica nas crianças com D-IgA, o que também tem sido referido por diversos autores¹⁻³. A perda da função de barreira permitindo um acesso mais fácil e precoce de alérgenos ambientais através das mucosas, poderia também ser responsabilizada por este processo de sensibilização^{1,14}.

Procurando explicar esta heterogeneidade clínica da D-IgA com base na associação a outras alterações da imunidade humoral, procedemos à quantificação das subclasses de IgG e à determinação de IgA e IgM na saliva. Na criança, os valores normais das subclasses de IgG só se aproximam dos do adulto na puberdade e em tempos diferentes para cada uma delas¹¹. Na população pediátrica, a quantificação de subclasses de IgG é dificultada pela ausência de valores de referência para o método utilizado¹⁹. A comparação dos resultados obtidos foi então efectuada em relação a uma das séries publicadas, que embora utilizando a electroimunodifusão¹¹, apresenta resultados semelhantes a outros que recorreram o radioensaio²⁰, excepto para a IgG4 cuja valorização clínica continua a ser controversa^{1,19}.

Nenhuma destas 17 crianças apresentava deficiência de subclasses de IgG. No entanto, quando comparámos os dois grupos, encontramos valores significativamente mais elevados de IgG2 no grupo de crianças com D-IgA, havendo também neste grupo seis crianças com valores de IgG1 superiores aos valores de referência. Verificou-se igualmente uma correlação entre os níveis de IgG1 e o número de episódios infecciosos. A IgG e IgM séricas tiveram também um comportamento semelhante, apresentando-se

significativamente mais elevadas no grupo com défice de IgA. Sabendo que a IgG1 é o isotipo predominante na defesa contra antigénios proteicos, víricos ou bacterianos, enquanto a IgG2 está principalmente envolvida na resposta a polissacarídeos bacterianos²¹, as alterações encontradas em relação à IgG e suas subclasses, estarão possivelmente na dependência de uma estimulação antigénica crónica motivada por infecções recorrentes, principalmente de natureza bacteriana.

A IgA é a imunoglobulina maioritariamente encontrada nas secreções mucosas, actuando activamente a este nível na defesa contra infecções²². A IgA secretora, sintetizada sobretudo localmente, apresenta propriedades físico e imuno-químicas distintas da IgA sérica, principalmente explicadas pelas suas diferenças estruturais e pela presença do componente secretor²³. Além da neutralização de toxinas e enzimas, estimulação da lactoperoxidase e opsonização, actua também como uma antiadesina¹². Controla a resposta inflamatória ao ligar-se aos antigénios exógenos impedindo a sua absorção pelo tracto gastrointestinal e respiratório, participando na remoção de imunocomplexos circulantes pelo sistema hepatobiliar, competindo com a IgG e IgM na activação do complemento (a IgA contrariamente a estas duas imunoglobulinas tem um papel discreto nesta função, resumindo-se à activação da via alterna e parando esta geralmente com a clivagem de C3) e inibindo a migração de polimorfonucleares para os locais de inflamação¹². Habitualmente os indivíduos com deficiência de IgA sérica apresentam igualmente ausência de IgA nas secreções, apesar dos mecanismos envolvidos na sua síntese a estes dois níveis, serem provavelmente diferentes²⁴. A demonstração da síntese de IgM ao longo da mucosa das vias respiratórias superiores⁸, a detecção de IgG e IgM na saliva de doentes assintomáticos com deficiência de IgA e a existência de uma correlação entre os níveis destas duas imunoglobulinas nas secreções com a ocorrência de infecções⁹, tem levantado a possibilidade destas imunoglobulinas assumirem um papel compensatório na protecção contra as infecções.

A definição dos valores de referência para a IgA na saliva, tem sido dificultada pela grande variabilidade na secreção desta imunoglobulina de indivíduo para indivíduo, existindo múltiplos factores que influenciam este processo. Destes, a idade e o fluxo secretório parecem ser os mais importantes, pelo que o doseamento de IgA após estimulação salivar é mais impreciso²⁵. A dificuldade em seleccionar valores de referência, a indefinição quanto à técnica laboratorial mais correcta para a determinação destes níveis e o facto do nosso objectivo ser um estudo comparativo entre os dois grupos, foram factores que nos levaram a utilizar o método nefelométrico. Apresenta contudo a desvantagem de ser menos sensível que o método

ELISA e de não dispormos de um padrão quantificado de IgA secretora²⁶. Outros autores têm utilizado este método, usando como referência um padrão sérico e multiplicado os valores obtidos por um factor fixo proposto por Brandtzaeg²⁵. No entanto, não nos pareceu necessária esta conversão porque nos interessava sobretudo a comparação entre grupos. Em duas das nossas 17 crianças (doentes n.º 7 e 8) o nosso método poderá não ter sido suficientemente sensível, uma vez que abaixo dos 3 anos, valores inferiores a 1,4 mg/dl poderão estar ainda dentro dos limites de referência²⁵.

No nosso estudo, apesar da IgA estar ausente da saliva de 7/9 crianças com D-IgA (78 %) e em nenhuma das 6 com VB de IgA, não encontramos uma relação significativa entre estes dados e o número de episódios infecciosos ou de internamentos hospitalares. Por outro lado, 6/7 (86 %) crianças com D-IgA e ausência de IgA na saliva, tinham IgM detectável. Em relação às crianças com VB-IgA, duas apresentavam também IgM doseável. Deste modo, não obtivemos diferenças significativas que nos permitam confirmar nas crianças com D-IgA o papel compensatório da IgM salivar e assim justificar a variabilidade da sua apresentação clínica, não excluindo que o pequeno tamanho da amostra não nos permita tirar conclusões definitivas. No entanto, é de realçar que o papel compensatório atribuído a estas duas imunoglobulinas não está ainda completamente esclarecido. Alguns autores não têm também encontrado diferenças nos níveis de IgM salivar entre os indivíduos saudáveis e aqueles com infecções²⁶ e mesmo na presença de títulos elevados de IgM nas secreções destes doentes, esta imunoglobulina poderá não ser tão eficiente como a IgA na protecção contra infecções²⁷.

Neste grupo de doentes com D-IgA, a variabilidade da apresentação clínica foi confirmada sobretudo para as infecções respiratórias. O estudo efectuado relativamente às subclasses de IgG e à pesquisa de IgA e IgM na saliva, apesar de ter revelado a existência de possíveis mecanismos compensatórios na deficiência de IgA (por exemplo elevação de IgG1 e IgG2, presença de IgM na saliva) não permitiu explicar a existência de indivíduos praticamente assintomáticos, a par de outros com infecções respiratórias recorrentes e graves.

É conhecido o importante papel dos linfócitos T e das suas citoquinas na maturação dos linfócitos B em plasmócitos IgA-secretores e na regulação da síntese de IgA^{1,2,24}. Em certas imunodeficiências humorais, como é o caso da hipogamaglobulinemia comum variável, com a qual a deficiência de IgA partilha semelhanças clínicas e genéticas^{1,2,17}, tem sido descrita uma desregulação dos linfócitos T e da produção de citoquinas^{28,29}, motivando também o interesse do seu estudo na deficiência de IgA³⁰⁻³³. Sabe-se hoje também que os linfócitos B são também uma população heterogénea e que algumas das suas subpopulações poderão estar particularmente ligadas à resposta

humoral anamnésica (memória imunológica) e à resposta a antígenos timo-independentes^{34,35}. Assim, alterações destas subpopulações dependentes de uma eventual desregulação mais generalizada do sistema imunológico, poderão estar subjacentes às manifestações clínicas mais extensas e graves que alguns doentes com deficiência de IgA apresentam. Estudos futuros destas subpopulações linfocitárias em crianças com deficiência de IgA, poderão contribuir para uma melhor definição da heterogeneidade clínica desta imunodeficiência humoral.

BIBLIOGRAFIA

- Huston DP, Kavanaugh AF, Rohane PW, Huston MM. Immunoglobulin deficiency syndromes and therapy. *J Allergy Clin Immunol.* 1991; 87 (1): 1-17.
- Strober W, Sneller MC. IgA deficiency. *Ann Allergy.* 1991; 66: 363-75.
- Shyn-Dr S, Hill HR. Immunodeficiency in the 1990s. *Pediatr Infect Dis J.* 1991; 10 : 595-611.
- Plácido JL, Delgado L, Nunes T, Vitor B, Vaz L, Queirós M. IgA deficiency : comparison of the clinical manifestations in children with absolute or low IgA levels. *Arq Med.* 1993; 7 (4): 225-7.
- Oxelius VA. IgG subclass deficiency and other deficiencies of IgA and IgM. *Curr Opin Pediatr.* 1990; 2: 926-30.
- Gross S, Blaiss MS, Herrod HG. Role of immunoglobulins subclasses and specific antibody determinations in the evaluation of recurrent infection in children. *J Pediatr.* 1992; 121(4): 516-22.
- De Baets F, Kint J, Pawels R, Leroy J. IgG subclass deficiency in children with recurrent bronchitis. *Eur J Pediatr.* 1992; 151(4) : 274-8.
- Brandtzaeg P, Karlsson G, Hansson G, Petruson B, Bjorkander J, Hansson 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.* 1986; 67: 626-36.
- Mellander L, Bjorkander J, Carlsson B, Hanson LA. Secretory antibodies in IgA deficient and immunosuppressed individuals. *J Clin Immunol.* 1986; 6: 284-89.
- Baehner RL, Kaplan EL, Sly M et al: Immunity, allergy and diseases of inflammation. In: Behrman RE, Nelson WE, Kliegman RM, eds. Nelson Textbook of Pediatrics. Philadelphia: Saunders; 1992: 545-646.
- Oxelius VA. IgG subclass levels in infancy and childhood. *Acta Paediatr Scand.* 1979; 68: 23-7.
- Goldblum RM. The role of IgA in local immune protection. *J Clin Immunol.* 1990; 10 (6): S64-70.
- Plebani A, Monefo V, Ugazio AG, Burgio GR. Clinical heterogeneity and reversibility of selective immunoglobulin IgA deficiency in 80 children. *Lancet.* 1986; 829-31.
- Ludviksson BR, Eiriksson TH, ArDI B, Sigfusson A, Valdimarsson H. Correlation between serum IgA concentrations and allergic manifestations in infants. *J Pediatr.* 1992; 121(1): 23-7.
- De Laat PC, Weemaes CM, Gonera R, Van Munster PJ, Bakkeren JA, Stoelinga GB. Clinical manifestations in selective IgA deficiency in childhood. *Acta Paediatr Scand.* 1991. 80: 798-804.
- Isaacs D, Altman DG, Tidmarsh CE, Valman HB, Webster AD. Serum immunoglobulins concentrations in preschool children measured by laser nephelometry: reference ranges for IgG, IgA, IgM. *J Clin Pathol.* 1983; 36: 1193-96.
- Koskinen S, Töölö, Hirvonen M, Koistinen J. Long-term persistence of selective IgA deficiency in healthy adults. *J Clin Immunol.* 1994; 14 (2): 116-9.
- Liblau RS, Bach JF. Selective IgA deficiency and autoimmunity. *Int Arch Allergy Immunol.* 1992; 99: 16-27.
- Delgado L, Bodas MA, Cardoso MJ, Fleming Torrinha JA. Subclasses de IgG: reavaliação após seis meses da sua quantificação num laboratório de imunologia. *Rev Port Imunoalergol.* 1992; 1 (4): 153-8.
- Jefferis R, Kumararatne DS. Selective IgG subclass deficiency: quantification and clinical relevance. *Clin Exp Immunol.* 1990; 81: 357-67.
- Herrod HG. Management of the patient with IgG subclass deficiency and/or selective antibody deficiency. *Ann Allergy.* 1993; 70: 3-8.
- Brandtzaeg P. Humoral immune response patterns of human mucosae: induction and relation to bacterial respiratory tract infections. *J Infect Dis.* 1992; 165 (suppl 1) : S167-76.
- Mazanec MB, Nedrud JG, Kaetzel CS, Lamm ME. A three-tiered view of the role of IgA in mucosal defense. *Immunol Today.* 1993; 14 (9): 430-5.
- Mcghee JR, Mestecky, Elson CO, Kiyono H. Regulation of IgA synthesis and immune response by T cells and interleukins. *J Clin Immunol.* 1989; 9 (3): 175-99.
- Kugler J, Hess M, Haake D. Secretion of salivary immunoglobulin A in relation to age, saliva flow, mood states, secretion of albumin, cortisol and catecholamines in saliva. *J Clin Immunol.* 1992; 12: 45-9.
- Norhagen G, Engstrom PE, Hammarström L, Soder 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.
- Savilahti E, Klemola T, Carlsson B et al. Inadequacy of mucosal IgM antibodies in selective IgA deficiency: excretion of attenuated polio viruses is prolonged. *J Clin Immunol.* 1988; 8: 89-94.
- Eisenstein EM, Jaffe JS, Strober W. Reduced interleukin-2 (IL-2) production in common variable immunodeficiency is due to a primary abnormality of CD4+ T cell differentiation. *Journal Clin Immunol.* 1993; 13: 247-58.
- Sneller MC, Strober W. Abnormalities of lymphokine gene expression in patients with common variable immunodeficiency. *J Immunol.* 1990; 144 (10): 3762-9.
- Oen K, Schroeder ML, Krzekotowska D. Pokeweed mitogen and Staphylococcus aureus Cowan I induced immunoglobulin A synthesis by lymphocytes of IgA deficient blood donors. *Clin Exp Immunol.* 1985; 62: 387-96.
- Schwartz SA: Heavy chain-specific suppression of immunoglobulin synthesis and secretion by lymphocytes from patients with selective IgA deficiency. *J Immunol.* 1980; 124: 2034-41.
- Inque T, Okubo H, Kudo J et al. Selective IgA deficiency: analysis of Ig production in vitro. *J Clin Immunol.* 1984; 4: 235-41.
- Briere F, Bridon JM, Chevet D et al. Interleukin-10 induces B lymphocytes from IgA-deficient patients to secrete IgA. *J Clin Invest.* 1994; 94: 97-104.
- Uytendaele F, Van Der Heijden R, Osterhaus A. Maintenance of immunologic memory: a role for CD5+ B cells ? *Immunol Today,* 12 (12): 439-42, 1991.
- Gordon J. B-cell signalling via the C-type lectins CD23 and CD72. *Immunol Today,* 15 (9): 411-17, 1994.

Correspondência

Dr. José Luis Plácido
Unidade de Imunoalergologia
Hospital de S. João
Alameda Hernani Monteiro
4200 PORTO