

Resumo

Introdução - A deficiência seletiva em IgA (DIgA) é a mais comum das imunodeficiências primárias em vários grupos étnicos. A sua prevalência em caucasianos é de aproximadamente 1 em 600.

DIgA é causada por um defeito na diferenciação terminal linfocitária que leva a diminuição da produção da IgA sérica e mucosa. Apesar da maioria dos indivíduos serem assintomáticos os que apresentam sintomas têm predominantemente infecções pulmonares e gastrointestinais, que são mais severas se associadas a défices de anticorpos específicos ou de IgG2/IgG4, podendo ser acompanhada também por atopia.

A DIgA primária parece ser mais prevalente que a secundária.

Objetivos - Revisão da literatura sobre deficiência seletiva de IgA criando-se um algoritmo de orientação geral nos indivíduos suspeitos.

Métodos - Revisão bibliográfica dos últimos 20 anos usando PubMed; pesquisa direta; Pediatrics Publications; Liliacs.

Conclusão - DIgA é a imunodeficiência mais comum com uma prevalência média de 1:600 e deve ser estudada nas suas vertentes clínicas laboratoriais e terapêuticas, assim como as possíveis complicações no sentido de determinar um diagnóstico correto e definir um prognóstico.

Palavras chave

Deficiência seletiva de IgA; crianças; abordagem; algoritmo

Abstract

Introduction - IgA deficiency is the most common primary immunoglobulin deficiency in many ethnic populations. The prevalence in Caucasians is approximately one in 600. Primary IgA deficiency is caused by a defect of terminal lymphocyte differentiation, which leads to underproduction of serum and mucosal IgA. Despite most individuals being asymptomatic, those with symptoms of immunodeficiency have predominant sinopulmonary and gastrointestinal infections, which are more severe there is associated IgG2/IgG4 ou IgG4 subclass or specific antibody deficiency. There is a possible atopy in IgA deficiency.

Selective IgA deficiency appears to be the most prevalent comparing to secondary.

Objectives - Revise the literature about the subject with selective IgA deficiency creating an algorithm to general orientation in suspect individuals

Methods - Bibliografic review of the last twenty years about the subject using PubMed; direct research; Pediatrics Publications; Liliacs

Conclusion - IgA deficiency is the most frequent primary immunodeficiency, with the average prevalence of 1:600 and must be studied in its clinical, laboratorial and therapeutic aspects of the total and partial immunodeficiency must be known, so as the complications and laboratory techniques for determine accurate diagnosis and prognostic.

Key words

Selective IgA deficiency; children; approach; algorithm

Índice

Resumo.....	I
Abstract.....	II
Introdução.....	página 5
Estrutura e Função de IgA.....	página 6
Causas de Deficiência selectiva de IgA.....	página 7
Manifestações clínicas.....	página 9
Infeções respiratórias recorrentes.....	página 9
Infeções e doenças gastrointestinais.....	página 10
Doenças alérgicas.....	página 10
Doenças autoimunes.....	página 11
Neoplasias.....	página 12
Avaliação laboratorial.....	página 13
Abordagem.....	página 16
Conclusão.....	página 16
Referências Bibliográficas.....	página 19

Introdução

A deficiência seletiva de imunoglobulina A (DIgA) é a imunodeficiência primária mais comum, com uma prevalência média de 1 em 600 caucasianos¹. A prevalência entre os vários grupos étnicos varia de 1:155 em Espanha² a 1:18500 no Japão³. O critério de diagnóstico estabelecido pela Sociedade Europeia de Imunodeficiência (ESID) e pela Pan-American Group for Immunodeficiency, caracteriza a DIgA por déficit dos níveis séricos de IgA < 7mg/dl, com concentrações normais de IgM e IgG e exclusão de outras causas de hipogamaglobulinemia em indivíduos com ≥ 4 anos de idade. Este limiar permite evitar diagnósticos prematuros, dado esta patologia ser muitas vezes transitória até esta idade resultando da ontogenia demorada do sistema de IgA após o nascimento.

A sua distribuição relativamente ao sexo segue o padrão das imunodeficiências em geral, sendo mais frequente no sexo masculino, especialmente nos sintomáticos.^{4,5}

A DIgA é causada por um defeito na diferenciação terminal dos linfócitos, que leva a uma diminuição da produção de IgA sérica e mucosa. A maioria dos indivíduos afetados é assintomática. Os sintomáticos apresentam predominantemente infeções sinopulmonares e gastrointestinais, que são habitualmente mais graves quando há associação de deficiência das subclasses IgG2, IgG4 ou deficiência de anticorpo específica.

Há aumento da incidência de autoimunidade e, possivelmente de atopia na DIgA.

A deficiência seletiva de IgA partilha algumas características com a imunodeficiência variável comum (IDVC). A presença de uma base genética comum entre a DIgA e IDVC tem sido apontada²¹.

Pretende-se com esta revisão estabelecer a abordagem clínica no indivíduo com suspeita de DIgA, elaborando um algoritmo para facilitar o diagnóstico precoce.

Estrutura e função da IgA

A imunoglobulina A (IgA) foi identificada pela primeira vez em 1953, sendo o anticorpo mais abundante nas secreções^{5,6}. A IgA humana apresenta-se nas formas monomérica e dimérica^{7,8}. A primeira corresponde à IgA circulante, enquanto a forma dimérica representa a IgA secretora (IgAs), presente nos fluidos dos sistemas respiratório, gastrointestinal e genitourinário.^{7,8,9} A IgA humana subdivide-se em duas formas: IgA1 (monomérica) e IgA2 (dimérica) (Fig. 1). A IgAs possui a região charneira mais pequena, que lhe confere resistência à atividade proteolítica das bactérias no lúmen dos sistemas gastrointestinal e respiratório¹⁰.

A principal função da IgA é a proteção contra microrganismos invasores como vírus e bactérias nas superfícies das mucosas, inibindo o mecanismo de aderência desses às células epiteliais. A IgA não fixa o complemento, atua contra os microrganismos sem desencadear a cascata do processo inflamatório que danifica as superfícies epiteliais¹¹. Por apresentar um mecanismo de resposta local e de vida curta, nem sempre protege contra a reinfecção.

A IgA sérica normalmente é indetetável ao nascimento atingindo as concentrações séricas num adulto normal na puberdade, altura na qual a maioria das células plasmáticas produz IgA⁸.

A função da IgA sérica no sistema imunitário, apesar de não esclarecida, acredita-se que está ligada à ativação do sistema fagocítico pelos recetores FcR α , assim como à inibição da quimiotaxia dos neutrófilos e pela ligação a outras proteínas inibidoras como a α 1-antitripsina com as quais constitui complexos^{7,8,9}.

Estudos recentes sugerem que há ligação entre a proteção anticorpo específico e a imunidade inata mediada por N- e O-glicanos da IgA secretora, sendo muito provável que estas interações mediadas por glicanos juntamente com a polireatividade mediada por Fab aumentam as funções protetoras da IgA secretora¹².

Dado a IgA secretora não ser determinada, indivíduos diagnosticados com deficiência seletiva em IgA podem ter ainda alguma IgA nas mucosas que fornecem alguma função protetora¹⁰.

Há evidência crescente que o papel protetor da IgA secretora no sistema gastrointestinal não concerne unicamente à exclusão imunológica de bactérias, tendo sido demonstrado em ratos a sua contribuição na regulação das colônias bacterianas intestinais¹⁰.

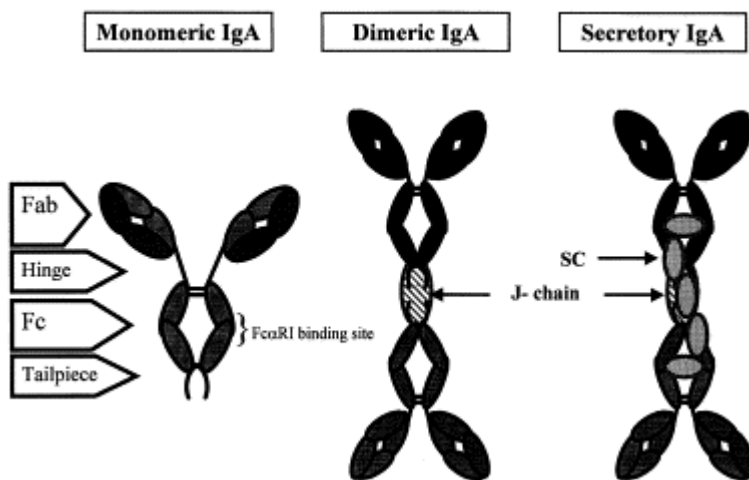


Figura 1 Representação esquemática das isoformas de IgA.¹³

Causas de Deficiência de IgA

A IgAD é uma doença genética com um espectro clínico heterogêneo. Em crianças com DIgA, existe um bloqueio da diferenciação dos linfócitos B que expressam a IgA de superfície. O defeito parece envolver as células estaminais, uma vez que a deficiência de IgA pode ser superada através do transplante de medula óssea¹⁴.

A imunodeficiência de IgA apresenta-se com maior frequência em indivíduos com antígenos HLA das classes I e II: A1, A28, B14, B40, DR3 e DR7, independentemente da presença, ou não de manifestações clínicas¹⁵.

A presença de defeito intrínseco das células B, disfunção de células T helper e células T supressoras, têm sido descritos em indivíduos com DIgA. Anomalias na cascata de síntese de citocinas, como ausência de IL-4, IL-6, IL-7, IL-10, TGF- β , e mais recentemente da IL-21, parecem ter uma associação com DIgA^{9,16, 17, 18}. Num estudo de Borte et al, a estimulação da IL-21 induz a restauração da produção *ex vivo* de imunoglobulinas em indivíduos com DIgA e imunodeficiência variável comum (IDVC)¹⁸.

Não está definido um padrão de suscetibilidade genética, no entanto, indivíduos com DIgA apresentam alguns familiares afetados sem padrão de hereditariedade Mendeliana. Padrão de transmissão autossômica dominante, autossômica recessiva e esporádica foram descritas em indivíduos com DIgA²¹.

A mutação do membro da família do recetor do fator de necrose tumoral, TACI (transmembrane activator and calcium-modulator and cyclophilin ligand interactor) foi a primeira anomalia genética encontrada nestes indivíduos. A função destes é facilitar a mudança do isotipo nas células B¹⁹. Num estudo recente realizado por Raif Geha e Emanuela Castigli do Children's Hospital of Boston, identificaram mutações específicas no gene TACI. Neste estudo, quatro dos cinco pacientes que possuíam estas mutações apresentavam quatro familiares com a mesma mutação. Estas mutações interferem com dois aspetos da resposta imunitária, nomeadamente na transição de produção de IgM pelos linfócitos B para produção de IgA e IgG, assim como a sinalização das células B para produzirem anticorpos contra bactérias invasoras específicas e vírus. Atendendo a que estas mutações são geneticamente dominantes, uma pessoa com mutação em um dos genes TACI, quando é transmitida à descendência, não desenvolve uma resposta imune eficaz.²⁰

A mutação no gene TACI também pode ser encontrada em alguns indivíduos com IDVC, o que pode explicar a progressão de alguns casos de DIgA para IDVC²¹. Mutações com perda de função foram encontradas em vários genes MHC em famílias com DIgA e IDVC, nas

quais irão progredir de normal para IDVC ou DIgA pode ocorrer com ou sem deficiência na subclasse de IgG²². O padrão de transmissão ainda não está esclarecido²³.

A relação entre anomalias do cromossoma 18 e a deficiência seletiva em IgA permanece por esclarecer, dado os pacientes apresentarem normalmente deleções no braço curto e braço longo do cromossoma 18²⁴. Contudo, Dostal et al²⁵, num estudo recente identificaram uma possível suscetibilidade no locus genético de indivíduos com deleção no 18q na região distal do 18 q22.3-q23 para deficiência seletiva em IgA, estando estes resultados de acordo com os achados de Lewkonja et al²⁶ de uma deficiência seletiva em IgA e uma quebra na região 18q22.3-q23.

A exposição a determinados fármacos como hidantoína, a sulfasalazina e a penicilamina, pode diminuir os níveis séricos de IgA. Infecções virais como a rubéola intra-uterina ou a infecção pelo vírus Epstein-Barr, e procedimentos como a esplenectomia ou o transplante de medula óssea parecem estar implicados com a DIgA²⁷.

Manifestações clínicas

Há um amplo espectro de achados clínicos na DIgA. A maioria dos indivíduos com DIgA é assintomática. Alguns apresentam maior suscetibilidade para o desenvolvimento de infecções e doenças autoimunes. Cerca de um terço dos indivíduos com DIgA, desenvolve infecções recorrentes (otite média recorrente, infecções gastrintestinais e sinopulmonares)^{24,28}.

Infecções sinopulmonares recorrentes

As infecções do aparelho respiratório são os achados clínicos mais comuns em indivíduos com DIgA^{9,29,30,31}. Bactérias encapsuladas, incluindo *Haemophilus influenzae* e *Streptococcus pneumoniae*, são os microrganismos comumente implicados nestas infecções. Os sintomas podem surgir durante o primeiro ano de vida. Em alguns indivíduos as infecções do trato respiratório podem desaparecer na idade adulta³². Alguns indivíduos podem desenvolver

bronquite, pneumonia ou bronquiectasias, secundários a infecções recorrentes ou crônicas³³. Indivíduos com deficiência de anticorpos das subclasses IgG2 e IgG4 associada a DIgA têm infecções mais severas e maior número de complicações³³.

Infeções/Doenças Gastrointestinais

Nos indivíduos com DIgA, a inexistência de IgA secretora para ligar e destruir toxinas e agentes patogênicos intestinais, leva a uma falha na barreira da mucosa intestinal. Consequentemente, crianças com DIgA podem desenvolver infecções do trato gastrointestinal (GI), especialmente por *Giardia lamblia*³⁴. A ausência de IgAs, presumivelmente, permite a aderência e proliferação deste protozoário no epitélio intestinal³⁴. Como tal, pode surgir malabsorção que usualmente é acompanhada de hiperplasia nodular linfoide. A DIgA está também associada a doença inflamatória intestinal, incluindo Doença de Crohn e colite ulcerosa³⁵. A tabela 1 lista as infecções e doenças associadas a DIgA.

*Tabela 1 Infecções e doenças do trato gastrointestinal associadas a deficiência de IgA*³⁶

Colelitíase
Hepatite ativa crônica
Infecção por *Giardia lamblia*
Doença inflamatória intestinal
Deficiência disacaridase intestinal
Deficiência lactase
Hepatite lúpica
Deficiência pancreática
Cirrose biliar primária

Doenças alérgicas

Indivíduos com DIgA são afetados frequentemente por alergias, a maioria por asma. Rinite alérgica, conjuntivite, urticária, dermatite atópica e alergias alimentares estão associadas a

DIgA^{15,37}. Dadores de sangue com achados acidentais de deficiência de IgA apresentam uma prevalência superior relativamente aos indivíduos com concentrações de IgA normais³⁸. Um pequeno número de pacientes com deficiência seletiva de IgA produzem IgG ou IgE contra anticorpos IgA, tornando-os mais suscetíveis para reações adversas por transfusões sanguíneas ou produtos sanguíneos que contêm IgA. A incidência destas reações é de aproximadamente 1 em 20.000 a 47.000 transfusões³⁹.

Doenças autoimunes

Várias doenças autoimunes têm sido associadas à DIgA tais como: artrite idiopática juvenil (AIJ), Lúpus eritematoso sistémico (LES), doenças endócrinas, vitiligo, anemia hemolítica, púrpura trombocitopénica e doenças neurológicas (Tabela2)⁴⁰. Autoanticorpos contra sulfatide, Jo-1, cardiolipina, fosfatidilserina e colagénio podem ser detetados em indivíduos com DIgA⁴¹.

Alguns estudos sugerem que pacientes com DIgA e altos títulos de anticorpos contra proteínas do leite de vaca são portadores de outros anticorpos⁴². Este achado sugere que pacientes com DIgA e anticorpos contra antígenos alimentares têm maior absorção gastrointestinal destes antígenos e possivelmente terão uma reação cruzada com os antígenos *self*.

Indivíduos com Doença celíaca (DC) têm maior incidência de DIgA. Estudos sugerem prevalência de um em 200 ou até mais^{43,44}. Estes pacientes não apresentam a IgA anti-endomisio ou anticorpos anti-teciduals transglutaminase usados no diagnóstico de DC, o que pode levar a uma subavaliação da sua prevalência⁴⁵. A biópsia intestinal de pacientes com DIgA e DC coexistente é similar à dos pacientes só com DC⁴⁶. O diagnóstico de DC em pacientes com DIgA requer sempre o doseamento da IgG anti-endomisio ou anti tecidual transglutaminase e/ou biópsia duodenal⁴⁷.

Num estudo realizado por Grumach et al, as doenças autoimunes mais comumente associadas a DIgA são AIJ e LES que podem ocorrer em 7 a 36% dos indivíduos com DIgA⁴⁸. Estudos mais recentes demonstram que na população mais jovem, doenças autoimunes como, doença tiroideia, artropatia, doença celíaca, anemia e LES surgem em cerca de 19 % dos indivíduos com DIgA^{49,50}.

Tabela 2 Doenças autoimunes associadas a deficiência de IgA³⁶

Lúpus eritematoso sistémico
Artrite idiopática juvenil
Doença de Still
Doença de Addison
Anemia perniciosa
Hemossiderose pulmonar
Sarcoidose
Síndrome de Sjögren
Miastenia gravis
Pioderma gangrenoso
Diabetes mellitus tipo 1
Doença celíaca
Cirrose biliar primária
Hepatite crónica ativa
Colite ulcerosa
Nefrite crónica
Dermatomiosite
Síndrome de Evans
Tiroidite de Hashimoto
Púrpura Henoch-Schönlein

Neoplasias

A associação da DIgA com neoplasias é pouco frequente. Carcinoma, particularmente o adenocarcinoma do estômago e linfoma, parecem estar associados a DIgA⁵¹. Os linfomas são habitualmente extranodais e envolvem o jejuno⁵¹. Num estudo realizado por Taylor et al, a DIgA surgiu em 0,3% dos indivíduos com carcinomas⁵². Mais recentemente num estudo de Cunningham-Rundles et al, verifica-se que indivíduos com DIgA, de uma forma global não têm maior incidência de cancro. Nesse mesmo estudo verifica-se que indivíduos com DIgA

não têm maior incidência de tumores linfoides⁵³. A tabela 3 lista as doenças malignas associadas a DIgA.

Tabela 3 *Doenças malignas associadas a deficiência de IgA*³⁶

Leucemia linfoblástica aguda
 Adenocarcinoma gástrico e cólico
 Hepatoma
 Linfossarcoma
 Timoma maligno
 Melanoma
 Mieloma múltiplo
 Cancro ovário
 Carcinoma espinhocelular

Avaliação laboratorial

Infeções respiratórias e gastrointestinais recorrentes, alergias e doenças autoimunes devem instigar a avaliação de possível DIgA⁵⁴.

O diagnóstico de DIgA depende do nível sérico de IgA, o qual é comparado com o grupo controlo para a mesma idade. Níveis de IgA séricos <7mg/dl, com valores de IgM e IgG normais e, exclusão de outras causas de hipogamaglobulinemia, caracteriza a deficiência seletiva de IgA (Tabela 4).

Tabela 4 *Diagnóstico diferencial de hipogamaglobulinemia*⁵⁵

Hipogamaglobulinemia induzida por fármacos

- Agentes antimaláricos, captopril, carbamazepina, glucocorticoides, fenclofenac, sais de ouro, penicilamina, fenitoína, sulfasalazina

Doenças genéticas

- Ataxia-telangiectasia, forma autossómica de imunodeficiência combinada grave, imunodeficiência hiper-IgM, deficiência transcobalamina II e hipogamaglobulinemia, agamaglobulinemia ligada ao X, imunodeficiência combinada severa ligada ao X, alguns distúrbios metabólicos (hipogamaglobulinemia com deficiência de hormona de crescimento).

Anormalidades cromossómicas

- Síndrome do cromossoma 18q, monossomia 22, trissomia 8, trissomia 21
-

Doenças infecciosas

- Vírus de Imunodeficiência humana (HIV), rubéola congênita, infecção congênita por citomegalovírus, infecção congênita por *Toxoplasma Gondi*, vírus Epstein-barr

Doenças malignas

- Leucemia linfocítica crônica, imunodeficiência e timoma, linfoma não-Hodgkin, tumores malignos células B

Distúrbios sistêmicos

- Imunodeficiência causada por hipercatabolismo de imunoglobulinas (incluindo distrofia miotônica)
 - Imunodeficiência causada por perda excessiva de imunoglobulinas (nefrose, queimaduras graves, linfangiectasia, diarreia grave)
-

A avaliação inicial inclui hemograma com fórmula leucocitária, doseamento da concentração das imunoglobulinas A, G, M e D, doseamento dos níveis séricos das subclasses de IgG, pesquisa de auto-anticorpos sistêmicos, bem como doseamento do número total de linfócitos e contagem diferencial de populações linfocitárias¹⁵ (Fig.2). O doseamento das imunoglobulinas reflete a capacidade de síntese dos linfócitos B, sendo fundamental para a caracterização de DIgA¹⁵.

Alguns exames laboratoriais adicionais para condições associadas a DIgA devem ser realizados, como a pesquisa de anticorpos anti-gliadina na Doença celíaca.

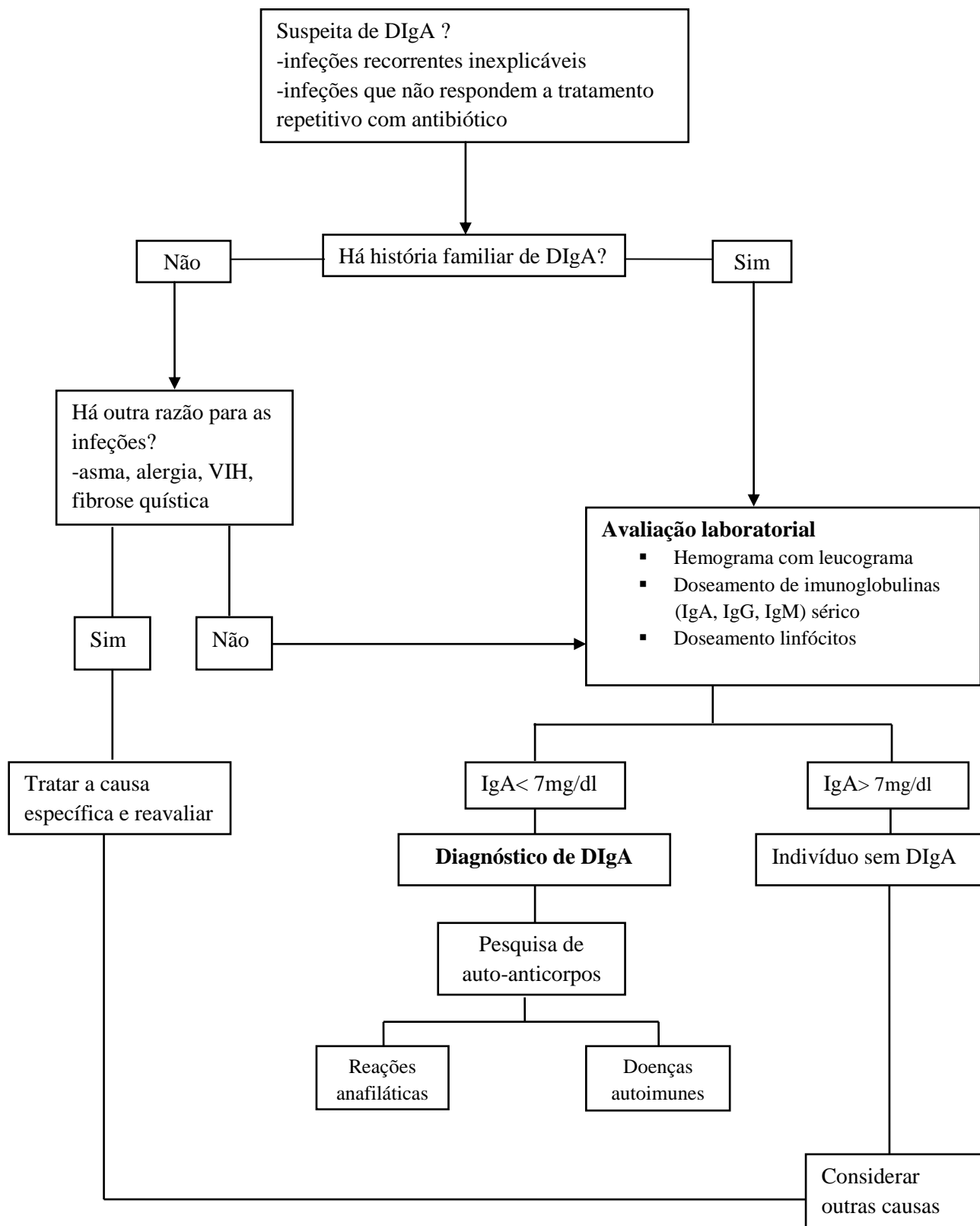


Figura 2 Algoritmo para avaliação da Deficiência de IgA.
 VIH vírus de imunodeficiência humana

Abordagem

Não existe atualmente tratamento específico para indivíduos sintomáticos com DIgA.

Indivíduos com DIgA diagnosticados acidentalmente e, que não apresentem sintomatologia associada não se preconiza tratamento. No entanto, devem ser alertados particularmente para a prevenção de reações anafiláticas potencialmente fatais, secundárias a transfusões sanguíneas. Pelo que se recomenda o uso de uma bracelete médica³². Se a transfusão sanguínea é necessária, indivíduos com DIgA são os melhores doadores³².

Nos indivíduos com DIgA o suporte principal é o tratamento das condições associadas.

Os indivíduos com infecções recorrentes do trato respiratório podem beneficiar com tratamento profilático de antibióticos por um período de 6 meses²⁸. Se o tratamento inicial com os antibióticos for bem sucedido, esses devem ser continuados²⁸. Algumas crianças com DIgA que apresentem infecções com padrão sazonal podem beneficiar de profilaxia com antibióticos durante os meses de Inverno²⁸. Nos pacientes que continuam com infecções recorrentes apesar de antibioterapia profilática podem beneficiar com terapia de substituição de imunoglobulinas²⁸, no entanto, este tipo de abordagem permanece controverso.

A inflamação causada pela doença alérgica num indivíduo com DIgA concomitante, predispõe o desenvolvimento de infecções do aparelho respiratório, pelo que se preconiza um controlo terapêutico mais agressivo nestes indivíduos.

Todas as crianças com DIgA devem ser vacinadas de acordo com Plano Nacional de Vacinação, bem como imunização anual para *influenza*.

Conclusão

A IgA é a primeira linha de proteção do sistema imune nas superfícies mucosas expostas a agentes potencialmente agressivos.

A DIgA é uma patologia complexa mediada por diversos genes que pode levar ao aparecimento de hipogamaglobulinemia, infecções recorrentes, neoplasias e patologia autoimune.

Apesar da base fisiopatológica da DIgA não estar ainda esclarecida, a mutação do gene da TACI em indivíduos com DIgA e IDVC sugere um componente genético similar entre ambas. Um teste para determinação de defeitos genéticos no gene TACI possibilitará no futuro o diagnóstico de mais crianças e familiares com défices imunitários.

A DIgA pode ter uma expressão quer assintomática quer sintomática⁵⁶ sendo que papel dos auto-anticorpos na patogênese neste déficit permanece obscuro, e dado não serem encontrados na maioria dos casos poderão representar um epifenómeno. Estes auto-anticorpos podem aumentar em resposta a transfusões contendo IgA⁵⁷, sugerindo assim que imunização sistêmica poderá existir. Parece possível que produção endógena de pequenas quantidades de IgA sejam suficientes para iniciar e sustentar a produção de auto-anticorpos, estando estes implícitos na manutenção do déficit de IgA, estando esta proposição suportada por estudos em ratos com imunodeficiência combinada severa⁵⁸.

Apesar de infecções serem os sintomas mais proeminentes em pacientes sintomáticos, alergias e doenças autoimunes são uma associação comum⁹, sendo as alergias num estudo a primeira manifestação em 40.5% dos casos⁵⁹, tendo 83.7% dos indivíduos desenvolvido manifestações alérgicas durante o follow up⁵⁹. Contudo a maioria da literatura sugere como frequências relativas mais universais para as manifestações clínicas da DIgA: infecções 43%; alergias 20%; doenças autoimunes 14%; distúrbios gastrointestinais 12% e neoplasias 1%⁶⁰.

A maioria dos pacientes com déficit de IgA também apresenta déficit de IgA secretora⁹. Atendendo ao papel protetor desta nas superfícies mucosas, aeroalergénios e antigénios alimentares podem ultrapassar esta barreira na mucosa respiratória e gastrointestinal,

respetivamente ^{8,9,61}. A dosagem da IgA sérica deve então ser considerada não só em pacientes com infecções recorrentes mas também em casos de alergias e doenças autoimunes.

A maior suscetibilidade destes indivíduos para infecções parece não estar unicamente relacionada com o déficit de IgA mas também com outras alterações da imunidade humoral.

Apesar de défices de concentração em IgG2 e IgG3 foram encontrados em alguns estudos em indivíduos com DIgA⁶² estas subclasses de IgG parecem não ter correlação com a severidade destas infecções ⁶³. Contudo teoriza-se que o déficit IgG2 predispõe indivíduos com DIgA para infecções dado os anticorpos para os antígenos polissacarídeo serem da subclasse IgG2 ⁶⁴.

O diagnóstico de DIgA deve ser baseado não só em dados laboratoriais mas também em dados clínicos se estes estiverem disponíveis, estando esclarecida a possível história de alergias, infecções recorrentes e patologia autoimune.

A criação de um algoritmo para a avaliação do indivíduo com suspeita de DIgA permitirá ao médico um diagnóstico precoce, assim como uma melhor abordagem do paciente.

O médico deve estar atento durante o tratamento de pacientes com doenças autoimunes, infecções de repetição e alergias, pois as imunodeficiências podem estar relacionadas com essas doenças.

O estudo desta patologia poderá oferecer uma oportunidade para a compreensão do funcionamento do sistema imunológico que possibilitará a instituição de terapêutica adequada no sentido de melhorar a qualidade de vida.

Agradecimentos

Um muito obrigado à Doutora Sónia pelo tempo disponibilizado e por toda a ajuda prestada para que o trabalho fosse realizado.

Referências Bibliográficas

1. Pan-Hammarström Q, Hammarström L (2008) Antibody deficiency diseases. *Eur.J.Immunol.* 38:327-33.
2. Pereira LF, et al. (1997) Prevalence of selective IgA deficiency in Spain: more than we thought. *Blood.* 90:893.
3. Kanoh T, et al. (1986) Selective IgA deficiency in Japanese blood donors: frequency and statistical analysis. *Vox Sang.* 50:81-6.
4. Wilton AN, Cobain TJ, Dawkins RL. Family studies of IgA deficiency. *Immunogenetics* 1985; 21:333-342.
5. Taalman RDFM, Weemaes CMR, Hunstinx TWJ et al. Chromosome studies in IgA deficient patients. *Clin Genetics* 1987, 32: 81-87.
6. Grabar P, Williams CA. Method permitting the combined study of electrophoretic and the immunochemical properties of protein mixtures; application to blood serum. *Biochim Biophys Acta.* 1953;10:193-4.
7. Kerr MA. The structure and function of human IgA. *Biochem J.* 1990;271:285-96.
8. Woof JM, Kerr MA. The function of immunoglobulin A in immunity. *J Pathol.* 2006; 208;270-82.
9. Cunningham-Rundles C. Physiology of IgA and IgA deficiency. *J Clin Immunol.* 2001;21:303-9.
10. Corthèsy B. Roundtrip ticket for secretory IgA: role in mucosal homeostasis? *J Immunol.* 2007;178:27-32.

- 11 . Rúpolo B.S., Mira J.G.S. Deficiência de IgA. *J. pediatr.* 1998;74(6): 433-440.
12. Tlaskova-Hogenova H, Tuckova L, Mestecky J, Kolinska J, Rossmann P, Stepankova R, et al. Interaction of mucosal microbiota with the innate immune system. *Scand J Immunol.* 2005; 62 (Suppl 2): 106-13
- 13 . Dechant M, Valerius T. IgA antibodies for cancer therapy. *Crit Rev Oncol hematol.* 2001; 32 (1-2): 69-77.
14. Hammaström L, Lönnqvist B, Ringdén O, Smith CI, Wiebe T. Transfer of IgA deficiency to a bone-marrow-grafted patient with aplastic anaemia. *Lancet.*1985;1:778-81.
15. M. Catala, M. Hernandez, I. Caragol, and J.M. Bertan. Development a Common Variable Immunodeficiency in IgA-Deficient patients. Immunology Unit. C.S. Valle Hebrón-Barcelona. *Clinical Immunology and Immunopathology* 1996;80(3): 333-335.
- 16 . Ramsay AJ, Husband AJ, Ramshaw IA, Bao S, Matthaei KI, Koehler G, et al. The role of interleukin-6 in mucosal IgA antibody responses in vivo. *Science.* 1994;264:561-3.
- 17 . Okahashi N, Yamamoto M, Vancott JL, Chatfield SN, Roberts M, Bluetheman H, et al. Oral immunization of interleukin-4 (IL-4) knockout mice with a recombinant Salmonella strain or cholera toxin reveals that CD4+ Th2 cells producing IL-6 and IL-10 are associated with mucosal immunoglobulin A responses. *Infect Immun.* 1996;64:1516-25.
- 18 . Borte S, Pan-Hammarström Q, Liu C, Sack U, Borte M, Wagner U, et al. Interleukin-21 restores immunoglobulin production ex vivo in patients with common variable immunodeficiency and selective IgA deficiency. *Blood.* 2009; 114: 4089-98.

19. Rachid R, Castigli E, Geha RS, Bonilla FA. TACI mutation in common variable immunodeficiency and IgA deficiency. *Cur Allergy and Asthma Rep.* 2006;6:357-362.
20. National Institute of Allergy and Infectious diseases (NIAID) website (<http://www.niaid.nih.gov/>): published as- Geha R, Castigli E. Defective Gene Linked to Two Inherited Immune Deficiencies.
- 21 .Hammarström L, Vorechovsky I, Webster D. Selective IgA deficiency and common variable immunodeficiency. *Clin Exp Immunol.* 2000;120:225-231.
- 22 .Vorechovsky 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.* 1999;64:1096-1109.
23. Johnson ML, Keeton LG, Zhu ZB, et al. Age-related changes in serum immunoglobulins in patients with familial IgA deficiency and common variable immunodeficiency (CIVD) *Clin Exp Immunol.* 1997;108:477-483.
24. Cunningham-Rundles C. Genetic aspects of Immunoglobulin A deficiency. *Adv Hum Genet.* 1990; 19: 235-66
25. Dostal A, Linnankivi T, Sommer M, Kahkonen M, Litzman J, Tienari P. Mapping susceptibility gene locus for IgA deficiency at del (18) (q22.3-q23); report of familial cryptic chromosome t (18q;10p)translocations. *Int J Ummunogenet.* 2007;34:143-7
26. Lewkonja RM, Lin CC, Haslam RH. Selective Uga deficiency with 18q+ and 18 – karyotypic anomalies. *J Med Genet.* 1980;17:453-6.

- 27 .Shaffer FM, Monteiro RC, Volanakis JE, Cooper MD. IgA deficiency. *Immunodeficiency Rev.* 1991;3(1):15-44.
28. Bonilla FA, Bemstein IL, Khan DA, et al. Practice parameter for diagnosis and management of primary immunodeficiency. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2005; 94:S1-S63.
29. Morell A, Muehlheim E, Schaad U, Skvaril F, Rossi E. Susceptibility to infections in children with selective IgA- and IgA-IgG subclass deficiency. *Eur J Pediatr* 1986; 145: 199-203.
- 30 . De Laat PC, Weemaes CM, Gonera R, Van Munster PJ, Bakkeren JÁ, Stoelinga GB. Clinical manifestations in selective IgA deficiency in childhood. A follow-up report. *Acta Pediatr Scand* 1991; 80: 798-804.
- 31 . Janzi M, Kull I, Sjöberg R, Wan J, Melén E, Bayat N, et al. Selective IgA deficiency in early life: association to infections and allergic diseases during childhood. *Clin Immunol.* 2009; 133: 78-85.
32. Schroeder HW Jr. Primary antibody deficiencies. In: Rich RR, Fleisher TA, Shearer WT, et al, eds. *Clinical Immunology: Principles and Practice.* Philadelphia: Mosby; 2008: 513.
33. Chipps BE, Talamo RC, Winkelstein JA. IgA deficiency, recurrent pneumonias, and bronchiectasis. *Chest.* 1978; 73: 519-26.
34. Zinneman HH, Kaplan AP. The association of giardiasis with reduced intestinal secretory immunoglobulin A. *Am J Dig Dis.* 1972; 17: 793-797.

35. Manfredi R, Coronado OV, Marinacci G, et al. Crohn's disease, rare association with selective IgA immunodeficiency, and development of life-threatening bacterial infections. *Scand J Infect Dis.* 2004; 36: 523-524.
- 36 . Poowuttikul P, Pansare M. Selective IgA Deficiency in Children: Clinical Manifestations, Evaluation and management. *Consultant for Pediatricians* 2010; Vol.9 No.1.
37. 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(12): 939-42.
38. Nissen DE, Friman V, Theman K, et al. B cell activation in duodenal mucosa after oral cholera vaccination in IgA-deficient subjects with or without igG subclass deficiency. *Scand J Imuunol* 1993; 38: 201-8
39. Sandler SG, Trimble J. Mallory DM. Coexisting IgG2 and IgA deficiencies in blood donors. *Transfusion.* 1996;36;256-258
40. Cunningham-Rundles C. Selective IgA deficiency. In: Stiehm ER, Ochs HD, Jerry A. *Immunologic disorders in infants and children.* 5^a ed. Philadelphia: Editora Elsevier; 2004. p. 427-446.
41. Barka N, Shen GQ, Shoenfeld Y, Alosachie IJ, Gershwin ME, Reyes H, et al. Multireactive pattern of serum autoantibodies in asymptomatic individuals with immunoglobulin A deficiency. *Clin Diagn Lab Immunol.* 1995; 2:469-72.

- 42 . Cunningham-Rundles C, Brandeis WE, Pudifin DJ, Day NK, Good RA. Autoimmunity in selective IgA deficiency: relationship to anti-bovine protein antibodies, circulating immune complexes and clinical disease. *Clin Exp Immunol* 1981; 45: 299-304.
- 43 . Hanson LA. Selective IgA-deficiency. In: Chandra RK, ed. *Primary and Secondary Immunodeficiency disorders*. New York: Churchill Livingstone, 1983:62-84.
- 44 . Savilahti E, Eskola J, Koskimies S. IgA deficiency in coeliac disease. In: Griscelli C, Vossen J, eds. *Progress in Immunodeficiency Research and Therapy*. Amsterdam: Elsevier Science, 1984; 257-9.
- 45 . Prince HE, Norman GL, Binder WL. Immunoglobulin A (IgA) deficiency and alternative coeliac disease-associated antibodies in sera submitted to a reference laboratory for endomysial IgA testing. *Clin Diagn Lab Immunol* 2000;7:192-6.
- 46 . Klemola T. Immunohistochemical findings in the intestine of IgA-deficiency persons. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1988; 7: 537-43.
- 47 . Hill PG, McMillan SA. Anti-tissue transglutaminase antibodies and their role in the investigation of coeliac disease. *Ann Clin Biochem* 2006; 43: 105-17.
48. Grumach AS, Jacob CMA, Pastorino AC. Deficiência de IgA: avaliação clínico-laboratorial de 60 pacientes do Instituto da Criança. *Rev Assoc Med Bras*. 1998; 44: 277-82.
49. Jorgensen GH, Thorsteinsdottir I, Gudmundsson S, Hammarstrom L, Ludviksson BR. Familial aggregation of IgAD and autoimmunity. *Clin Immunol*. 2009; 131:233-9.

- 50 . Aghamohammadi A, Cheraghi T, Gharagozlou M, Movahedi M, Rezaei N, Yeganeh M, et al. IgA deficiency: correlation between clinical and immunological phenotypes. *J Clin Immunol*. 2009; 29:130-6.
- 51 . Kersey JM, Sapiro RS, Filipovich AH. Relationship of immunodeficiency to lymphoid malignancy. *Pediatr Infect Dis J (Suppl)* 1988;7:S10-2.
- 52 . Cunningham-Rundles C, Pudifin DJ, Armstrong D, Good RA. Selective IgA deficiency and neoplasia. *Vox Sang* 1980;38: 61-7.
- 53 . Mellemkjaer L, Hammarström L, Anderson V, et al. 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.
- 54 . 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.
- 55 . ESID website (<http://www.esid.org>): published as – Conley ME, Notarangelo LD, Etzioni A, (representing PAGID (Pan-American Group for immunodeficiency) and ESID (European Society for Immunodeficiency)). Diagnostic criteria for primary immunodeficiencies.
56. Burrows PD, Cooper MD. IgA deficiency. *Adv Immunol*. 1997; 65; 245-76. Doi: 10.1016/S0065-2776(08)60744-0
57. Burks AW, Sampson HÁ, Buckley RH. Anaphylactic reactions after gammaglobulin administration in patients with hypogammaglobulinemia.

58. Smith CIE, Abedi MR, Islam KB, Johansson MEB, Christensson B, Hammarström L. Humoral immunity in SCID mice reconstituted with cells from immunoglobulin deficient or normal humans. *Immunol Rev* 1991; 124: 113-38
59. Hassan Abolhassani, Zahra Pourpak, Mostafa Moin IgA Deficiency: Correlation Between Clinical and Immunological Phenotypes *J Clin Immunol* .2009; 29: 130-136. DOI:10.1007/s10875-008-9229-9
60. Ryes O Morrel A. Hitzing WH. Primary Immunodeficiencies in Switzerland: First Report of National Registry in Adults and Children. *J Clin Immunol* 1988; 8 (6): 479-485.
61. Stiehm RE. The four most common pediatric immunodeficiencies. *Adv Exp Med Biol*. 2007; 601: 15-26.
62. Preud-homme JL, Hanson LA. IgG subclasse deficiency. *Immunodef Rev* 1990;2:129:49.
63. Polmar SH, Waldmann TA, Balestra ST, Joist MC, Terry WD. Immunoglobulin E in immunologic deficiency diseases: I. Relation of IgE and IgA to respiratory tract disease in isolated IgE deficiency, IgA deficiency and ataxia telangiectasia. *J Clin Invest* 1972; 51:326-30.
64. Hammarström L, Smith CIE. IgG subclasses in bacterial infections. *Monogr Allergy* 1986; 19:122-33.