



**FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA**

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO GRAU DE  
MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO INTEGRADO EM  
MEDICINA**

**PEDRO MIGUEL NOGUEIRA COSTA**

***DÉFICE SELETIVO DE IMUNOGLOBULINA A***

**ARTIGO DE REVISÃO**

**ÁREA CIENTÍFICA DE IMUNOLOGIA CLÍNICA**

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:**

**PROF. DOUTOR CELSO PEREIRA**

**PROF. DOUTOR FREDERICO REGATEIRO**

**FEVEREIRO 2016**

# Índice

<b>Resumo .....</b>	<b>1</b>
<b>Abstract .....</b>	<b>2</b>
<b>Abreviaturas .....</b>	<b>4</b>
<b>1) Introdução.....</b>	<b>5</b>
<b>2) Materiais e Métodos .....</b>	<b>6</b>
<b>3) Conceitos teóricos introdutórios .....</b>	<b>7</b>
<b>a. Imunoglobulina A (IgA).....</b>	<b>7</b>
<b>b. Imunodeficiência primária (IDP).....</b>	<b>9</b>
<b>4) Défice seletivo de imunoglobulina A (DSIgA).....</b>	<b>11</b>
<b>a. Epidemiologia .....</b>	<b>11</b>
<b>b. Causas.....</b>	<b>13</b>
<b>c. Fisiopatologia .....</b>	<b>15</b>
<b>d. Apresentação clínica.....</b>	<b>17</b>
<b>e. DSIgA e auto-imunidade.....</b>	<b>20</b>
<b>f. DSIgA e atopia .....</b>	<b>24</b>
<b>g. DSIgA e doença oncológica .....</b>	<b>26</b>
<b>h. Diagnóstico .....</b>	<b>26</b>
<b>i. Tratamento.....</b>	<b>32</b>
<b>j. Seguimento.....</b>	<b>37</b>
<b>k. Vacinação .....</b>	<b>37</b>
<b>l. Complicações .....</b>	<b>38</b>
<b>m. Prognóstico e qualidade de vida .....</b>	<b>39</b>
<b>n. Evolução para IDCV .....</b>	<b>41</b>
<b>5) Caso Clínico .....</b>	<b>43</b>
<b>6) Discussão .....</b>	<b>46</b>
<b>7) Conclusão .....</b>	<b>49</b>
<b>8) Referências Bibliográficas .....</b>	<b>50</b>

# Agradecimentos

Gostaria de agradecer ao Prof. Doutor Celso Pereira, não só por inicialmente fazer despertar em mim o gosto pela Imunologia Clínica, mas também, e acima de tudo, por se mostrar sempre disponível para uma resposta pronta e esclarecedora a qualquer dúvida ou problema que tenha surgido. Agradeço também ao Prof. Doutor Frederico Regateiro pela revisão cuidada e sugestões que enriqueceram o presente trabalho.

Este trabalho não teria sido possível também sem o contributo dos meus pais e da minha irmã, a quem recorro inevitavelmente sempre que preciso de um conselho e que estão sempre presentes para me apoiar em todas as decisões e etapas, sendo esta apenas mais uma de muitas que estarão para vir.

Agradeço também a todos os amigos e colegas que direta ou indiretamente contribuíram para que este trabalho chegasse a bom termo.

Obrigado

## **Resumo**

O déficit seletivo de imunoglobulina A (DSIgA) é a imunodeficiência primária de anticorpos mais prevalente. Foi descrita pela primeira vez em 1961 e caracteriza-se pela deficiência total ou absoluta de IgA (concentrações séricas inferiores a 0,07 g/L ou abaixo do limiar de detecção), na presença de níveis normais de IgG e IgM, em pacientes com mais de 4 anos de idade e em que tenham sido excluídas outras causas de hipogamaglobulinemia.

Este distúrbio tem uma prevalência variável na população mundial, sendo mais frequente nos países ocidentais e muito mais rara nos países do Extremo Oriente.

A sua etiologia é ainda desconhecida, embora existam associações a certos haplótipos HLA que parecem conferir um risco acrescido de desenvolver a doença.

Clinicamente, manifesta-se com frequência por um quadro de infeções recorrentes do trato respiratório, mas também gastro-intestinal, genito-urinário, entre outros. Pode ainda apresentar manifestações clínicas de atopia e auto-imunidade, tendo sido também associada a uma maior frequência de doença oncológica.

O diagnóstico é feito através do doseamento sérico das imunoglobulinas, que deverá ser acompanhado por um estudo laboratorial mais alargado e diferenciador, mas também imagiológico e possivelmente genético, em casos selecionados.

O tratamento consiste, maioritariamente, na educação do doente e na profilaxia e tratamento atempado dos episódios infecciosos. Poderão surgir várias complicações no decorrer desta doença, e poderá ocorrer também uma evolução para imunodeficiência comum variável.

O prognóstico e a qualidade de vida destes doentes está intrinsecamente ligado ao tipo e gravidade das manifestações clínicas, ao seu tratamento e a vários fatores demográficos e sociais.

No final desta monografia, é descrito, resumidamente, um caso clínico ilustrativo da história natural e da evolução de um distúrbio pertencente ao espectro da doença em estudo.

**Palavras-chave:** imunodeficiência primária; déficit seletivo de imunoglobulina A

## **Abstract**

Selective immunoglobulin A deficiency (SIgAD) is the most common primary antibody immunodeficiency. It was first described in 1961 and it is characterized by a decreased or absent serum IgA (serum concentration below 0,07 g/L), in the presence of normal levels of IgG and IgM, in a patient older than 4 years old with other causes of hypogammaglobulinemia excluded.

This disease has a variable prevalence in the world population: it is more frequent in the western countries and less prevalent in the East Asia.

The etiology of SIgAD remains unknown, but associations have been noticed with certain HLA haplotypes that seem to confer a higher risk of developing the disease.

Clinically, it commonly presents with recurrent infections of the respiratory tract, and also increased frequency of gastro-intestinal infections, genito-urinary infections, among others. It can also present clinical manifestations of atopy and auto-immunity and it has been increasingly associated with a higher frequency of malignancies.

The diagnosis is established by the serum quantification of the immunoglobulin classes, and it might require other laboratory studies, imaging studies and, eventually, genetic studies in some selected cases.

The treatment includes patient's education, infection prophylaxis and immediate treatment. Several complications might occur during the course of the disease, and some cases evolve to the more severe common variable immunodeficiency.

The prognosis and the quality of life of SIgAD patients is intrinsically dependent on the type and severity of the clinical manifestations, the treatment and prophylaxis of infections, the early recognition of complications and to demographic and social factors.

At the end of this thesis, we shortly describe a clinical case that is illustrative of the natural course and evolution of SIgAD.

**Key-words:** primary immunodeficiency; selective immunoglobulin A deficiency

## **Abreviaturas**

IDP – Imunodeficiência primária

Ig – Imunoglobulina

Fc – Fragment, crystallizable

Fab – Fragment, antigen-binding

sIgA – Imunoglobulina A secretora

ADCC – Citotoxicidade celular dependente de anticorpos

DSIgA – Déficit seletivo de imunoglobulina A

HLA – Human leukocyte antigen

RNA – Ácido ribonucleico

DNA – Ácido desoxirribonucleico

mRNA – RNA mensageiro

IL – Interleucina/citocina

Células T<sub>reg</sub> – Linfócitos T de regulação

CD – Cluster of differentiation

IDCV – Imunodeficiência comum variável

TGF- $\beta$  – Transforming growth factor  $\beta$

IFN- $\gamma$  – Interferão  $\gamma$

VIH – Vírus da imunodeficiência humana

SIDA – Síndrome de imunodeficiência adquirida

HRQL – Qualidade de vida relacionada com o estado de saúde

# **1) Introdução**

Atualmente, os objetivos de instituições como o *Expert Committee* para as imunodeficiências primárias da União Internacional de Sociedades Imunológicas (IUIS) são fomentar o alerta, divulgar este grupo de patologias, facilitar o reconhecimento e promover o tratamento ótimo de pacientes com imunodeficiências primárias (IDP). [1]

Também a Comissão Europeia reconheceu as IDP's como um problema de saúde pública. As organizações internacionais de doentes, de enfermeiros e de médicos para as IDP's iniciaram, por sua vez, uma ação conjunta com o intuito de aumentar a consciencialização da população para este tipo de patologia e criar melhores condições e qualidade de vida para os doentes, através do diagnóstico e do tratamento eficazes. [2]

A suspeita de uma imunodeficiência primária merece especial atenção na população pediátrica, pois as infeções recorrentes, em especial das vias aéreas, constituem um foco de preocupação tanto para os cuidadores como para os médicos e outros profissionais de saúde. Frequentemente torna-se difícil a diferenciação entre as infeções comuns inerentes ao crescimento de uma criança e as infeções que, pela sua frequência e/ou gravidade, merecem uma investigação adicional. As infeções comuns associadas ao desenvolvimento normal de uma criança são ainda mais frequentes quando se associam à frequência de infantários e escolas, bem como à convivência em ambientes habitacionais com irmãos, a um baixo nível socio-económico do agregado familiar e ao tabagismo passivo a que as crianças são expostas. [3]

Um diagnóstico precoce é essencial para que, após o reconhecimento da doença, se estabeleça uma estratégia de tratamento adequado e para que seja possível uma evolução mais favorável com um maior controlo das potenciais complicações. [3]

## **2) Materiais e Métodos**

De forma a realizar este trabalho foi realizada uma pesquisa bibliográfica inicial na plataforma *online PubMed* do *National Center for Biotechnology Information* (NCBI). Os termos-chave utilizados para conduzir esta pesquisa foram "Selective Immunoglobulin A Deficiency", aplicando um filtro para acesso apenas à literatura científica dos últimos 10 anos.

Posteriormente, foram recolhidos os dados clínicos e laboratoriais de um doente selecionado a partir dos processos hospitalares arquivados.

Ao longo da fase de pesquisa bibliográfica e análise da literatura científica atual, surgiram algumas limitações, sendo as mais importantes o facto de diferentes equipas ou centros especializados utilizarem diferentes critérios diagnósticos, e ainda os diferentes critérios de seleção das populações de estudo dos artigos científicos consultados (variando de populações constituídas por doentes seguidos em consulta a populações de doentes referenciados apenas por diagnóstico incidental após doação de sangue).

### **3) Conceitos teóricos introdutórios**

#### **a. Imunoglobulina A (IgA)**

Imunoglobulinas são proteínas produzidas por plasmócitos, derivados de linfócitos B, e estão presentes no plasma, tecidos e secreções dos seres humanos, sendo um dos múltiplos pilares da imunidade humoral. [4]

Estas proteínas são compostas por uma estrutura comum de duas cadeias pesadas (cadeias H – *heavy chains*) e duas cadeias leves (cadeias L – *light chains*). Podem ser divididas funcionalmente em domínios variáveis (V), que apresentam especificidade de ligação a antígenos, e domínios constantes (C), que determinam a função do anticorpo (de que são exemplo a ativação do complemento ou a ligação a recetores Fc). [4]

A digestão da molécula de imunoglobulina pela enzima papaína produz três fragmentos. Dois deles são idênticos e possuem capacidade de se ligar a antígenos, tendo sido chamados de fragmentos Fab (“*Fragment, antigen-binding*”). O outro fragmento não possui a capacidade de se ligar a antígenos e foi chamado de fragmento Fc (“*Fragment, crystallizable*”). [4]

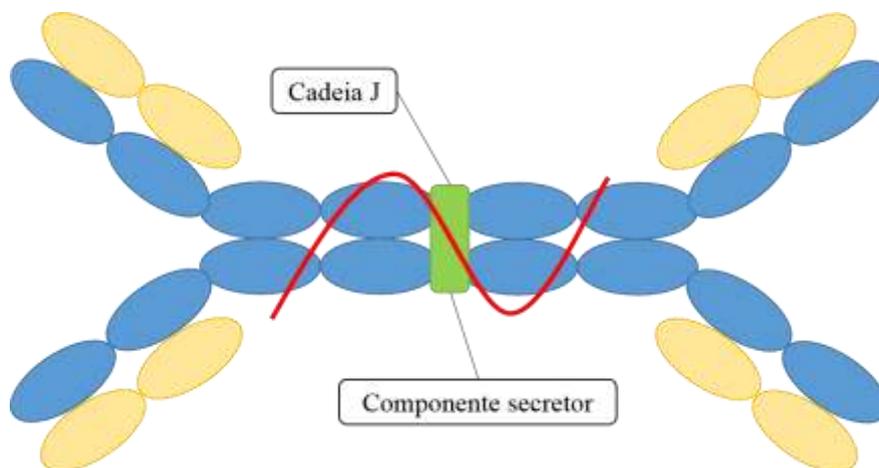
Existem cinco classes principais de imunoglobulinas, consoante o tipo de domínios constantes de cadeia pesada (isótipo IgM – cadeias pesadas  $\mu$ ; IgG – cadeias pesadas  $\gamma$ , IgA – cadeias pesadas  $\alpha$ , IgD – cadeias pesadas  $\delta$ , IgE – cadeias pesadas  $\epsilon$ ). [4]

A imunoglobulina A existe no soro geralmente sob a forma monomérica, constituindo apenas 10 a 15% do total de imunoglobulinas séricas. Os seus níveis séricos variam entre 1 e

4 g/l no adulto [5], que tendem a ser superiores aos de IgM, mas substancialmente inferiores aos de IgG. [4]

Por outro lado, nas superfícies mucosas e nas secreções (como a saliva, as lágrimas, o leite materno, as secreções respiratórias, genito-urinárias e gastro-intestinais) é uma imunoglobulina preponderante, sendo que a sua produção diária é maior que a de qualquer outra classe de imunoglobulina. Plasmócitos secretores de IgA estão concentrados ao longo das superfícies mucosas e estima-se que, por dia, o ser-humano secrete cerca de 5 a 15 g de IgA nas secreções corporais. Aqui, esta imunoglobulina apresenta-se na forma de IgA secretora (sIgA), que é uma proteína dimérica (e por vezes tri ou tetramérica), com uma cadeia J (peptídeo de junção) a unir as regiões Fc das duas moléculas de IgA e com um componente secretor (Figura 1). [6]

Existem duas sub-classes de IgA (IgA1 e IgA2) cujas estruturas diferem principalmente na sua zona de charneira. A IgA1 tem uma zona de charneira mais longa com uma sequência de aminoácidos dupla que está ausente na IgA2. Esta zona de charneira mais curta aumenta a resistência da IgA2 a proteases bacterianas [5], o que pode explicar a predominância da IgA2 nas várias secreções mucosas, enquanto no soro mais de 90% da IgA está sob a forma de IgA1. [6]



**Figura 1:** Estrutura da IgA secretora.

A IgA é essencial na proteção contra toxinas e patógenos (vírus e bactérias) que possam infectar as superfícies mucosas, atuando através de neutralização direta ou prevenindo que estes penetrem nas superfícies mucosas. Devido à sua ação crítica na remoção de substâncias exógenas das superfícies mucosas é-lhe atribuído um importante papel no desenvolvimento de tolerância imunológica. A IgA intracelular pode também ser importante na prevenção das infecções virais ou bacterianas. O recetor de IgA é expresso também em células-NK que poderão ser ativadas para mediar processos de citotoxicidade celular dependente de anticorpos (ADCC) a nível local. Por outro lado, a fixação do complemento pela IgA não parece ser um mecanismo de ação *major* na superfície das mucosas. Por fim, tem sido proposto que a sIgA possa atuar como um potenciador da resposta imune a nível intestinal por *uptake* de antígenos para as células dendríticas e fagocíticas. [6]

## **b. Imunodeficiência primária (IDP)**

O estudo das imunodeficiências primárias iniciou-se, formalmente, no início dos anos 50 com a descoberta da agamaglobulinémia, e tem progredido exponencialmente com a descoberta de novos distúrbios genéticos e o conhecimento acerca de novos princípios moleculares. Este crescimento explosivo fez-se à custa do desenvolvimento tecnológico e científico que tem vindo a acompanhar a área da imunologia clínica, além de toda a medicina, bem como pela possibilidade recente de aquisição de novas informações resultante da sequenciação do genoma humano. [7]

Atualmente, segundo o *Expert Committee* para as imunodeficiências primárias da União Internacional de Sociedades Imunológicas (IUIS) existem mais de 250 distúrbios de imunodeficiência primária conhecidos. [1]

As imunodeficiências primárias são um grupo heterogêneo de doenças crônicas que resultam de distúrbios genéticos hereditários que afetam o desenvolvimento e/ou a função do sistema imunitário, podendo envolver tanto a imunidade adaptativa como a inata. Excluindo o déficit seletivo de imunoglobulina A (DSIgA), as IDP são raras e têm uma prevalência total aproximada de 1:10000 nados vivos, embora taxas muito mais elevadas sejam observadas em populações com elevadas taxas de consanguinidade ou em populações com características muito peculiares.[8]

As IDP são classificadas de acordo com o componente do sistema imunitário que esteja primariamente afetado, desde defeitos na imunidade adaptativa (como síndromes de deficiência de anticorpos e imunodeficiências combinadas) a defeitos na imunidade inata (como distúrbios dos fagócitos e do complemento). [8]

## **4) Déficit seletivo de imunoglobulina A (DSIgA)**

O déficit seletivo de IgA (DSIgA) é a imunodeficiência primária mais comum das deficiências primárias de anticorpos, tendo sido descrita pela primeira vez em 1961, em pacientes com ataxia-telangiectasia.[9]

A deficiência total ou absoluta de IgA é definida como um nível diminuído ou ausente de IgA sérica, na presença de níveis normais de IgG e IgM, em pacientes com mais de 4 anos de idade, em quem tenham sido excluídas outras causas de hipogamaglobulinemia. Usualmente, considera-se como valor diagnóstico uma concentração de IgA inferior a 0,07 g/L no soro, pois esta é a menor concentração detetável pela maioria dos laboratórios. Por outro lado, a deficiência parcial refere-se à IgA em quantidade detetável mas diminuída, ou seja, concentrações de IgA superiores a 0,07 g/L, mas mais do que 2 desvios-padrão abaixo dos valores normais ajustados à idade. [10] O estabelecimento da fronteira dos 4 anos de idade tem como objetivo evitar diagnósticos prematuros de DSIgA, que pode ser normal e transitório em crianças até esta faixa etária, resultante de atrasos funcionais na síntese de IgA após o nascimento. [11]

### **a. Epidemiologia**

A prevalência estimada na população ocidental varia entre 1:173 indivíduos, segundo um estudo sueco de 2009 e 1:3024 indivíduos num estudo americano de 1969. [5] Por outro lado, nos países do Extremo Oriente, observa-se uma prevalência muito menor da doença,

variando entre 1:3230 indivíduos num estudo chinês de 2011 [12] e 1:14840 indivíduos num estudo japonês de 1986. [13]

Num trabalho desenvolvido na Turquia, publicado em 2011, foi comparada a incidência do DSIGa em crianças em idade escolar (dos 6 aos 17 anos, idade média de  $11,6 \pm 2,9$  anos), a partir de 20331 amostras de sangue de crianças de diferentes regiões do país (incluindo áreas urbanas e rurais) e observaram-se prevalências com diferenças estatisticamente significativas entre diferentes zonas geográficas do país. Estes resultados poderão demonstrar a importância tanto de fatores geográficos como do *background* étnico na prevalência do DSIGa. [14]

Em 2014, Singh e colaboradores reuniram os dados disponíveis na literatura, relativamente à prevalência mundial desta doença, discriminando a informação encontrada por país. Neste estudo é possível identificar que em Portugal, no ano de 2008, a partir de uma amostra de 4906 dadores de sangue, foram encontrados 15 portadores de DSIGa, correspondendo a uma prevalência da doença de 0,31%, ou seja, 1 doente em cada 327 dadores de sangue. Pode ainda comprovar-se que esta prevalência é bastante semelhante à de outros países europeus como a Espanha (0,19% - 1 doente em cada 521 indivíduos), a Itália (0,34% - 1 doente em cada 294 indivíduos) ou o Reino Unido (0,19% - 1 doente em cada 522 indivíduos). [5]

Ao analisar as características demográficas das populações de doentes com DSIGa intervenientes nos diferentes ensaios clínicos é possível verificar que a doença não apresenta uma diferença significativa na prevalência entre o género masculino e feminino, havendo frequências semelhantes de doentes de ambos os sexos. [14-16]

## **b. Causas**

Até ao presente, o único *locus* que mostrou associação genética consistente com o DSIGa nas populações europeias foi a região HLA [17]. No entanto, ao contrário do que acontece na maioria das imunodeficiências primárias, apesar da associação clara entre a região HLA e o DSIGa, não foi ainda possível definir a localização exata do defeito subjacente a este distúrbio. [18]

O haplótipo 8.1 (HLA-A1, B8, DR3, DQ2) é caracteristicamente muito ancestral e é aquele que foi mais frequentemente associado a este distúrbio. Este haplótipo encontra-se em 45% dos doentes com DSIGa, comparativamente com apenas 16% da população em geral. [5] Na região HLA, já foi possível confirmar o risco conferido pelo haplótipo que contém os alelos DQB1\*0201 e DRB1\*0301 da classe II e o efeito protetor do alelo DRB1\*1501 da classe II. Estes haplótipos dizem respeito à maioria da associação genética contida na região HLA. [17,18]

Fora da região HLA, outros *loci* como os que contêm o gene IFIH1 (localizado no braço longo do cromossoma 2 [19], codifica uma RNA-helicase que se coordena com o RIG-1 para detetar DNA viral de cadeia dupla e iniciar uma resposta imune através da ativação de NF-κB e fatores de transcrição IRF3), ou o gene CLEC16A (localizado no braço curto do cromossoma 16 [20], codifica uma lectina do tipo c), demonstraram uma possível associação com o DSIGa, embora menos significativa. [5,17]

Apesar de todas estas evidências, segundo a plataforma *Online Mendelian Inheritance in Man* (OMIM) supervisionada pelo Instituto de Medicina Genética *McKusick-Nathans* na *Johns Hopkins University School of Medicine*, não foi possível definir até agora um padrão concreto de hereditariedade, sendo observável alguma heterogeneidade. O DSIGa pode apresentar padrões de transmissão autossómica dominante, autossómica recessiva ou ainda o

aparecimento de *casos de novo*, levando a concluir que se tratará muito provavelmente de uma doença com uma etiologia multifatorial. [21]

Embora o déficit primário seja a causa maioritária de déficit seletivo de IgA, foram descritos alguns casos de deficiência secundária de IgA resultante do contacto com substâncias químicas. [5] Uma destas moléculas é o benzeno, a que são expostos os trabalhadores de navios petroleiros aquando da lavagem e manutenção dos tanques de crude. Não só a diminuição dos níveis séricos de IgA se correlacionou estatisticamente com a exposição a este químico, como também o grau de variação desta imunoglobulina apresentou alguma correlação com o tempo de exposição ao benzeno nos tanques de crude. [22]

Também alguns fármacos foram associados ao déficit de IgA. No entanto, nestas situações o déficit é apenas transitório e reverte assim que o fármaco em questão é retirado do esquema terapêutico do doente. Alguns fármacos que têm vindo a ser associados a este DSIgA transitório são a D-penicilamina, a sulfassalazina, o fenclofenac, os sais de ouro, o captopril, a fenitoína, o ácido valpróico e a tirosina. O uso de ciclosporina A, nomeadamente para o tratamento da uveíte recorrente, pode desencadear uma forma permanente de DSIgA. [9]

Em certas infeções por agentes como o *Neisseria gonorrhoeae* ou o *Streptococcus pneumoniae*, os doentes poderão apresentar baixos níveis de IgA devido à capacidade das bactérias de clivar a IgA nos seus fragmentos Fab e Fc. [5] Também após algumas infeções virusais, como a rubéola congénita, a hepatite C, ou a infeção pelo vírus Epstein-Barr, se pode observar um déficit permanente de IgA. [9]

### **c. Fisiopatologia**

Presume-se que esta doença resulte de um de dois mecanismos, a saber: uma deficiência no “*class-switching*” das células B ou um defeito de maturação dos linfócitos produtores de IgA. Estes mecanismos poderão ainda envolver defeitos estruturais a nível genético ou erros tanto na fase de transcrição como de pós-transcrição do mRNA, bem como células T-helper defeituosas e atividade supressora das células T excessiva. [23]

A possível patogénese do DSIgA ligada ao sistema HLA poderá corresponder a uma deficiência de sinais subsequentes, tendo um defeito na produção de IL-5 como um fator-chave na regulação da diferenciação das células B, ainda no ambiente medular. [5]

Nos doentes com DSIgA foi já documentado um nível diminuído de células T<sub>reg</sub>, sendo que a ativação destas células é crucial pelo seu efeito duplo: quer na indução, quer na manutenção de um sinal de sobrevivência para a produção de IgA pelas células B. Observou-se também que quanto maior for esta diminuição dos níveis de células T<sub>reg</sub>, maior será a severidade da sintomatologia manifestada. [23]

Estudos recentes em portadores do DSIgA vieram acrescentar dados acerca das alterações nas sub-populações *major* de linfócitos: existe uma diminuição da percentagem e número absoluto de células T CD4<sup>+</sup> e, por outro lado, um aumento da percentagem de células T CD8<sup>+</sup>. [24,25]

Também a nível dos estádios de desenvolvimento das células B é possível detetar alterações, comparativamente a uma população de controlo saudável. Observou-se uma diminuição da frequência de células B de memória pós-“*class-switching*” (CD27<sup>+</sup>IgD<sup>-</sup>) e de plasmablastos, enquanto a percentagem de células CD21<sup>low</sup>CD38<sup>low</sup> (associadas à imunodeficiência comum variável (IDCV) e a fenómenos de auto-imunidade) se encontrava aumentada. [24]

Em pacientes portadores de déficit apenas parcial de IgA verificou-se, por outro lado, um número normal de células B de memória pós-*“class-switching”*, o que pode fazer crer que o DSIgA e o déficit parcial desta imunoglobulina poderão ter mecanismos causais e vias distintas. [26]

Também ao nível das citocinas necessárias para iniciar o fenómeno de *“class-switching”* de células IgD<sup>+</sup> para células IgA<sup>+</sup>, foram identificadas alterações que poderão estar na base desta doença. Quando, em laboratório, se expõem células B IgD<sup>+</sup> de um doente com DSIgA às citocinas que desencadeiam o *“class-switching”* (nomeadamente IL-10, TGF- $\beta$  ou IFN- $\gamma$ ), não só um maior número de células é capaz de se diferenciar em plasmócito, como também a quantidade de IgA produzida é maior (embora continuando em níveis inferiores à normalidade). Esta observação sugere duas possíveis situações que não são mutuamente exclusivas, podendo até atuar de uma forma sinérgica: poderá ocorrer um defeito na via de sinalização através das citocinas ou poderá sobrevir uma capacidade diminuída de resposta celular às citocinas para iniciar o fenómeno de *“class-switching”*. [27]

Além disto, os ligandos APRIL (*A proliferation-inducing ligand*) e BAFF (*B-cell activating factor*) que mostram afinidade para o TACI (*trans-membrane activator and CAML interactor*, codificado pelo gene TNFRSF13B), uma proteína transmembranar envolvida na regulação da maturação e sobrevivência dos linfócitos, poderão estar envolvidos na génese do DSIgA. Apesar do papel dos polimorfismos neste gene não estar ainda confirmado, sabe-se que, em modelo animal, os ligandos desta proteína constituem um poderoso estimulante para a produção de IgA. Sendo assim, na presença de uma mutação do gene codificador do TACI ou na ausência de ligandos, observa-se, em laboratório, uma ausência praticamente completa do *“class-switching”* necessário à produção desta imunoglobulina. [5,28]

Uma outra hipótese sugerida é a de que mecanismos auto-imunes possam contribuir para a patogénese do DSIgA. Um erro na tolerância imune poderá, eventualmente, levar a um

defeito de IgA através da produção de auto-anticorpos que bloqueiam o “*class-switching*” das células B ou que, seletivamente, afetam a sobrevivência das células produtoras de IgA. Anticorpos com estas propriedades específicas ainda não foram identificados, apesar de ensaios *in vitro* terem demonstrado que anticorpos anti-IgA, encontrados no soro de aproximadamente 20% dos indivíduos com DSIgA, afetam negativamente a síntese de IgA pelas células B. [17]

#### **d. Apresentação clínica**

Estudos realizados em portadores de DSIgA identificados a partir de doações de sangue sugerem que até 90% dos doentes são assintomáticos. Contudo, estudo mais recentes de *follow-up* a longo prazo mostraram que 80% desses doentes vieram a desenvolver sintomas ao longo da sua vida. [10]

- **Doenças infecciosas:**

Num estudo publicado em 2013, 32 doentes e 63 indivíduos de controlo (selecionados aleatoriamente da população da Islândia, após feita a correspondência de idade e sexo com os doentes) foram sujeitos a questionários de auto-preenchimento (relativamente aos seus dados demográficos e antecedentes clínicos), entrevista estandardizada, exame físico, *skin prick tests*, testes de função respiratória e análises laboratoriais. Este estudo demonstrou que nos indivíduos com DSIgA há não só uma maior quantidade de infeções respiratórias

documentadas pelos próprios no questionário de auto-preenchimento (conjuntivite infecciosa, coriza, faringite, laringite, bronquite e pneumonia), como também uma maior quantidade de infeções confirmadas por métodos clínicos e laboratoriais (maior número de casos documentados de pneumonia bacteriana e sinusite com necessidade de tratamento antibiótico). [29]

É de notar que as infeções do trato respiratório são, geralmente, de uma severidade ligeira a moderada, tendo mais frequentemente uma etiologia viral, enquanto as infeções bacterianas são relativamente pouco comuns. [30]

Além das infeções recorrentes do trato respiratório, que são a manifestação clínica mais comum do DSIgA, os doentes poderão também apresentar infeções gastro-intestinais (por exemplo, protozoários como a *Giardia lamblia* podem aderir ao epitélio, proliferar e causar infeção). [10] Também sinais de infeção fúngica cutânea e/ou ungueal são um achado comum nos doentes com DSIgA. [29]

Outras manifestações como gastrite por *Helicobacter pylori*, infeções recorrentes do trato genito-urinário, pericardite e tuberculose pulmonar podem também surgir, embora sejam menos frequentes. [30]

- **Doenças alérgicas:**

As doenças alérgicas são a segunda manifestação clínica mais comum em doentes com DSIgA, sendo as mais frequentes a rino-conjuntivite alérgica, a dermatite atópica e a asma alérgica. [30]

Outro dado importante é que ao comparar doentes com DSIgA e asma e/ou rino-conjuntivite alérgica com doentes com estas manifestações mas sem o défice da

imunoglobulina em causa, observou-se que os doentes com DSIgA apresentam formas da doença alérgica com uma maior gravidade. [29]

Também as formas clínicas de alergia alimentar podem ser uma forma de apresentação da doença, embora isto aconteça menos frequentemente. [10,29,30]

- **Doenças auto-imunes:**

As doenças auto-imunes são uma forma de apresentação da doença relativamente comum. Estas doenças podem ser sistémicas (como a artrite reumatóide, a polimialgia reumática, a sarcoidose e/ou a psoríase) ou apresentar especificidade para um órgão/sistema (como as doenças auto-imunes da tiróide, a anemia perniciosa, o pênfigo, a cistite intersticial e/ou a púrpura trombocitopénica idiopática). [29] Note-se que mesmo na ausência de manifestações de auto-imunidade, é frequente ocorrer a presença de auto-anticorpos no soro dos indivíduos com DSIgA. [30]

Estes aspetos merecerão uma descrição mais detalhada mais adiante.

- **Outras:**

Apesar de não haver uma frequência superior nos doentes com DSIgA de lesões da mucosa oral ou de patologia periodontal, observa-se uma significativa diferença no que diz respeito à formação de cáries na dentição decídua, com uma frequência superior de peças dentárias deterioradas e em falta. Na dentição permanente não se observa qualquer diferença relativamente à população de controlo. [31]

Uma potencial complicação do DSIgA é a ocorrência de reações anafiláticas após transfusão sanguínea, uma vez que indivíduos com esta doença expostos a produtos sanguíneos contendo IgA poderão desenvolver anticorpos anti-IgA. Apesar de corresponder a menos de 20% dos diagnósticos definitivos das reações anafiláticas por transfusão, este é um dado que deve ter sido em conta ao realizar certos procedimentos que possam vir a exigir a realização de transfusões sanguíneas nestes doentes, pois reações anafiláticas fatais com este tipo de etiologia foram já reportadas. [32]

- **Exame objetivo:**

O exame objetivo do doente pode apresentar sinais muito variados como: alterações à auscultação cardio-pulmonar; lesões cutâneas (eczema, seborreia, piodermites, abscessos, alopecia, telangiectasias, petéquias, dermatomiosite, *rash* “*lupus-like*”, úlceras orais); angioedema; ausência ou queda precoce de peças dentárias; gengivite ou estomatite; *fácies* dismórfico ou alterações anatómicas; linfadenopatias e hepatoesplenomegália. [3]

### **e. DSIgA e auto-imunidade**

Estudos recentes demonstraram um risco aumentado de desenvolvimento de distúrbios auto-ímmunes em doentes com DSIgA, quando comparados com indivíduos saudáveis, [5,15] reportando a percentagem de pacientes com manifestações auto-ímmunes concomitantes em 25%, comparando com uma média de 5% da população saudável. [5]

Este risco aumentado de fenómenos auto-imunes em doentes com DSIgA pode apresentar várias explicações. Não só a IgA apresenta um papel crucial na proteção das superfícies mucosas, evitando a penetração de antígenos ambientais que podem levar a reações cruzadas com auto-antígenos e a possível formação de anticorpos auto-reativos, como também o DSIgA pode estar ligado a fatores genéticos, como haplótipos HLA específicos (HLA-A1, HLA-B8 e HLA-DR3) que predisõem um indivíduo tanto para imunodeficiência como para auto-imunidade. [15,33]

Variantes genéticas não dependentes de moléculas da região HLA (como o IFIH1 e o CLEC16A) parecem demonstrar um certo grau de associação tanto para fenótipos de imunodeficiência como de distúrbios auto-imunes. [17] Esta influência genética é também fortalecida pela observação de uma incidência mais elevada de auto-imunidade em familiares em primeiro grau de doentes com DSIgA (10%) quando comparados com a população em geral (5%). [5]

Num estudo de Fahl e colaboradores em 34 doentes com DSIgA (comparando aqueles com manifestações auto-imunes com aqueles que apenas eram portadores do défice imunitário sem este tipo de manifestações) demonstrou-se uma ausência de relação entre vários dados demográficos (o sexo dos doentes e a idade no momento de diagnóstico) ou dados clínicos (a presença de manifestações atópicas e infeções recorrentes, a frequência de IDP's na família e a presença de familiares com doenças auto-imunes) e a ocorrência de um risco aumentado de auto-imunidade em portadores de um DSIgA. [33]

No espectro das doenças auto-imunes, observam-se como entidades mais frequentes a tiroidite auto-imune, a artropatia crónica, a anemia hemolítica auto-imune, o lúpus eritematoso sistémico, a doença celíaca, a artrite juvenil idiopática, a colangite esclerosante, o vitiligo, a psoríase, a colite ulcerosa, o síndrome de Sjogren, a poliarterite nodosa, a sarcoidose, a doença de Kawasaki e a doença de Behçet. [5] Foram também descritos casos de

dermatomiosite, alopecia auto-imune e diabetes *mellitus* do tipo I, doença de Crohn, miastenia gravis e síndrome linfoproliferativo auto-imune. [15]

- Tiroidite auto-imune: Num estudo levado a cabo em 43 pacientes islandeses e 50 pacientes suecos, todos com DSIGa, não foi possível estabelecer uma correlação entre os níveis séricos de IgA e os níveis séricos de TRAbs (Anticorpos anti-receptor da tirotofina). Não obstante, no mesmo estudo foram observados 14 casos de DSIGa num grupo de 841 indivíduos suecos seropositivos para o TRAbs (1:60), o que comparando com a frequência esperada de DSIGa na população sueca (1:600), demonstra um risco significativamente mais elevado de vir a desenvolver DSIGa na população de indivíduos seropositivos para o TRAbs do que na população geral. [34]
- Lúpus eritematoso sistémico: Um estudo americano de 2007 realizado numa população de 77 crianças e 152 adultos seguidos em consulta especializada de Reumatologia, demonstrou que a prevalência do DSIGa em pacientes com lúpus eritematoso sistémico é de 5,2% em crianças e de 2,6% em adultos, o que corresponde a uma prevalência aproximadamente 35 vezes maior que na população geral. [35]
- Artrite juvenil idiopática: Aproximadamente 2 a 4 % dos pacientes com artrite juvenil idiopática apresentam também DSIGa. [5]
- Doença celíaca: Estima-se que 1 em cada 39 a 57 pacientes com doença celíaca apresentem DSIGa. Como o diagnóstico desta doença auto-imune passa, frequentemente, pela identificação da presença de auto-anticorpos do tipo IgA

específicos para a transglutaminase tecidual (tTG-IgA), endomísio (EMA-IgA) e gliadina (AGA-IgA), é importante que se obtenha também uma quantificação do nível de IgA total, pois caso se verifique uma imunodeficiência deste anticorpo, haverá uma menor exatidão nos resultados dos doseamentos dos anticorpos específicos já referidos. [5] Infelizmente, esta determinação do nível de IgA total é muitas vezes subvalorizada pelos clínicos, o que leva a óbvios atrasos no diagnóstico da doença celíaca.[36] Nesta situação, o diagnóstico da doença celíaca será possível através de biópsia jejunal, que comprova a arquitetura celular característica e linfócitos acima do *cut-off* de 25/100 enterócitos. [37]

- Diabetes *mellitus* tipo I: Desde 1992, que se reportou uma possível associação entre o DSIgA e a diabetes *mellitus* tipo I, apontando-se como uma potencial etiologia comum o alelo DQB1 da região HLA, observado frequentemente em ambas as entidades. [5] Em 2011, Wang e colaboradores realizaram um estudo, medindo os níveis séricos de IgA em três grupos diferentes de doentes diabéticos tipo I (na Itália e na Suécia), obtendo-se uma prevalência geral de 1 doente com DSIgA por cada 100 doentes com diabetes *mellitus* tipo I, o que é cerca de 5 vezes superior à prevalência geral do DSIgA nas populações estudadas. [38]

Laboratorialmente, é possível detetar um número reduzido de células  $T_{reg}$ , o que ajuda a comprovar que estes doentes apresentam um comprometimento dos mecanismos que previnem o sistema imunitário de responder a auto-antígenos. Foi também observado um nível compensatório mais elevado de IgM nos doentes que apresentam manifestações auto-

imunes. A IgM é em grande parte produzida por células B-1, que podem produzir anticorpos dirigidos a auto-antígenos e, eventualmente, provocar fenómenos auto-imunes. Além disso, os níveis elevados de IgM podem indicar um grave defeito no fenómeno de “*class-switching*” destes doentes, o que é reforçado pelo facto de também as células B de memória pós-“*class-switching*” se apresentarem diminuídas nestes doentes. [15]

Além do risco acrescido pelas manifestações auto-imunes *per si*, foi também demonstrado que, entre os doentes com DSIgA, aqueles que apresentam este tipo de clínica têm uma maior probabilidade de vir a progredir para uma imunodeficiência comum variável (IDCV). Em média, estes doentes necessitam de um *follow-up* que se estende por mais anos que aquele a que são sujeitos os doentes sem fenómenos de auto-imunidade (enquanto que os doentes sem manifestações auto-imunes necessitam, em média, de um acompanhamento médico de 4,1 anos, os doentes que apresentam este tipo de manifestação necessitam de ser acompanhados por cerca de 6,8 anos). [15]

## **f. DSIgA e atopia**

Os dados da literatura científica até à data mostram-se controversos no que toca a uma relação entre o DSIgA e as doenças atópicas. [5]

Em 2011, Franco e colaboradores evidenciaram uma falta de associação entre o DSIgA e a atopia respiratória em jovens recrutas militares do sexo masculino, sendo que a percentagem de indivíduos que mostrou uma reatividade brônquica aumentada foi de apenas 37,5% entre os doentes com DSIgA, em comparação com 43,2% dos controlos. [39] Também um estudo grego em 192 crianças avaliadas com testes epicutâneos (*skin prick test*),

espirometria e inalação de solução salina hipertónica, demonstrou que apesar de não haver uma relação direta entre o DSIgA e uma maior frequência de atopia ou hiper-reatividade brônquica, estes doentes apresentaram uma maior sensibilização a ácaros do pó doméstico, o que pode ser justificado pela deficiente função protetora da mucosa respiratória que irá facilitar a absorção destes potentes alergénios. Estes poderão, por sua vez, desempenhar um papel crucial no desenvolvimento de uma reatividade brônquica aumentada. [16]

Por outro lado, em 2009, Janzi e colaboradores levaram a cabo um estudo baseado numa população de 2423 recém-nascidos suecos (dos quais 14 apresentavam um DSIgA) e do seu *follow-up* aos 1, 2, 4 e 8 anos de idade, concluindo que as crianças portadoras de um DSIgA apresentavam um risco significativamente aumentado de hipersensibilidade alimentar reportada pelos pais (definida como pieira, prurido ocular e/ou rinorreia, edema facial, urticária, eczema ou vómitos e/ou diarreia observados pelos pais) aos 4 anos de idade. Apesar desta conclusão, não se observou qualquer associação significativa entre o DSIgA e a asma, o eczema ou a sensibilização para aero-alergénios em qualquer idade. [40]

De facto, atualmente, o papel da asma ou da atopia no diagnóstico e prognóstico do DSIgA ou da IDCV é desconhecido. Doenças como a asma são uma entidade nosológica muito heterogénea o que põe em evidência a importância de estudos futuros que examinem os diferentes fenótipos de asma, a sua associação com imunodeficiências, bem como se a associação entre estas duas patologias pode ser mais especificada, de forma a identificar subgrupos de asmáticos em risco de imunodeficiência e vice-versa. [41]

## **g. DSIgA e doença oncológica**

Uma associação entre o DSIgA e a ocorrência de neoplasias foi também reportada, calculando-se que cerca de 1% dos DSIgA se associam a este tipo de manifestação, sendo que aquelas que são descritas mais frequentemente são o linfoma de Hodgkin, a leucemia linfóide aguda, o tumor de Wilms, o linfoma de Burkitt e o ganglioneuroma. [9]

## **h. Diagnóstico**

A ocorrência de alguns sinais de alarme deve fazer suspeitar de DSIgA e levar a estudo diagnóstico dirigido. Segundo Rojas-Torres e colaboradores [10] deverá considerar-se uma avaliação diagnóstica para o DSIgA nos seguintes pacientes:

- Crianças com otite média recorrente, sinusite ou pneumonia. Deve ser tido em atenção que a avaliação sérica das imunoglobulinas em doentes com menos de 6 meses de idade pode ser incorreta dada a presença de imunoglobulinas maternas transferidas através da placenta (especialmente a IgG);
- Adultos com sinusite crónica ou infeções pulmonares recorrentes;
- Adultos de qualquer idade com doença celíaca, infeção gastro-intestinal por *Giardia lamblia* ou fenómenos auto-imunes recorrentes e inexplicáveis;
- Indivíduos com antecedentes familiares de DSIgA ou IDCV;
- Doentes com antecedentes de reação anafilática a produtos sanguíneos.

Também a *Jeffrey Modell Foundation*, uma organização americana dedicada ao estudo e tratamento das IDP, criou uma lista com os 10 sinais de alerta para o diagnóstico de uma imunodeficiência primária (não apenas o DSIgA). [42] Estes são:

- 4 ou mais novas otites em 1 ano;
- 2 ou mais sinusites severas em 1 ano;
- 2 ou mais meses de antibioterapia com baixa eficácia terapêutica;
- 2 ou mais pneumonias em 1 ano;
- Défice de crescimento ou má progressão ponderal numa criança;
- Abscessos recorrentes viscerais ou das camadas mais profundas da pele;
- Candidíase oral persistente ou infecção fúngica cutânea;
- Necessidade de antibioterapia endovenosa para o tratamento de infeções;
- Infeções graves como osteomielites, meningites ou septicémias;
- História familiar de IDP.

Tratando-se de uma IDP, o DSIgA tem várias situações que devem ser avaliadas como diagnóstico diferencial. Em primeiro lugar é necessário excluir uma causa secundária para a imunodeficiência: malnutrição (a mais frequente a nível mundial, mas sobretudo nos países subdesenvolvidos); infecção por VIH; neoplasias; doenças metabólicas (como diabetes *mellitus* ou cirrose hepática); certos agentes terapêuticos (principalmente anti-neoplásicos e imunossuppressores) ou ainda após trauma cirúrgico (salientando-se a esplenectomia). Os extremos de vida estão também associados a imunodeficiência de grau variável, sendo que a prematuridade pode estar associada a uma marcada imunodeficiência, quer pelo défice de anticorpos maternos, quer pela imaturidade dos linfócitos do recém-nascido. [3]

Dentro da categoria das IDP, o *Expert Committee* para as imunodeficiências primárias da União Internacional de Sociedades Imunológicas (IUIS), na atualização da classificação destas doenças realizada em 2013, define 9 grandes grupos de IDP's (Tabela 1). [1]

<b>Grupos de imunodeficiências primárias</b>
1) Imunodeficiências combinadas
2) Imunodeficiências combinadas com características sindrômicas
3) Deficiências predominantemente de anticorpos
4) Doenças de desregulação imune
5) Defeitos congênitos do número e/ou função dos fagócitos
6) Defeitos na imunidade inata
7) Doenças auto-inflamatórias
8) Deficiências do complemento
9) Fenocópias de IDP's

**Tabela 1:** Grupos de imunodeficiências primárias.

O DSIgA enquadra-se na categoria 3 (deficiências predominantemente de anticorpos), introduzindo-se mais especificamente na subcategoria das deficiências de isotipos ou de cadeias leves com número de células B geralmente normal. [1]

Após a suspeita de um déficit de anticorpos, há outros distúrbios a ter em conta, como diagnóstico diferencial, sendo os principais a hipogamaglobulinemia transitória da infância; a deficiência de subclasses de IgG; a deficiência de anticorpos específicos com imunoglobulinas normais; a imunodeficiência comum variável; a agamaglobulinemia; a deficiência de cadeias pesadas e cadeias leves kappa das imunoglobulinas e o síndrome de hiper-IgM não ligada ao X. [3]

Outros diagnósticos diferenciais que também cursam com déficit de anticorpos, embora mais raros e com outras manifestações mais notórias, são a agamaglobulinemia com timoma (Síndrome de Good) e a ataxia-telangiectasia. [43]

Segundo a *European Society for Immunodeficiencies* (ESID) e o *Pan-American Group for Immunodeficiency* (PAGID), o diagnóstico definitivo de DSIgA estabelece-se em indivíduos do sexo masculino ou feminino com mais de 4 anos de idade com uma concentração sérica de IgA inferior a 7 mg/dl (0,07 g/L), mas com concentrações séricas normais de IgM e de IgG, nos quais outras causas de hipogamaglobulinemia tenham sido excluídas. [44,45]

No diagnóstico provável do DSIgA, correspondendo a um cenário intermédio de déficit parcial de IgA, podemos incluir indivíduos do sexo masculino ou feminino com mais de 4 anos de idade com uma concentração sérica de IgA pelo menos 2 desvios-padrão abaixo da normalidade para a sua idade, mas com concentrações séricas normais de IgM e de IgG, nos quais outras causas de hipogamaglobulinemia tenham já sido excluídas. [44]

A primeira etapa do processo diagnóstico diz respeito a uma investigação inicial com história clínica completa e exame objetivo minucioso. [3]

- **Avaliação Laboratorial:**

O estudo laboratorial deve ser iniciado inespecificamente pela realização de um hemograma com leucograma, estudo de bioquímica geral e exame do sedimento urinário, para exclusão de outras causas ou patologias subjacentes. [3,9]

A avaliação fecal da  $\alpha_1$ -antitripsina, das proteínas urinárias, da albumina sérica e da contagem absoluta dos linfócitos são essenciais para excluir perda gastro-intestinal ou urinária de proteínas ou linfócitos. [43]

A avaliação laboratorial de uma deficiência de anticorpos deve começar pela quantificação dos níveis das classes *major* de imunoglobulinas (IgG, IgA, IgM e IgE). Os resultados desta medição deverão sempre ser comparados com valores de referência adaptados à idade do doente (estes valores não têm interesse antes dos 4 meses, visto a IgG ser principalmente de proveniência materna até essa idade [3]). Também os níveis das subclasses de IgG deverão ser quantificados. A resposta específica dos anticorpos pode ser quantificada através de vários testes laboratoriais, sendo o método definitivo a imunização do paciente com antígenos proteicos (ex: toxoide tetânico) e antígenos polisacarídicos (ex: vacina pneumocócica polivalente), aferindo os níveis de anticorpos na pré-imunização e na pós-imunização (3 a 4 semanas depois). Testes adicionais podem ser realizados para determinar a presença ou ausência de células B através de citometria de fluxo. Mais recentemente, a caracterização dos subtipos de células B, a sua imunofenotipagem, (particularmente as células B de memória e as células B imaturas) tem vindo a constituir um procedimento cada vez mais assertivo na avaliação destes doentes. Estudos que testam *in-vitro* a sinalização das células B e a biossíntese das imunoglobulinas estão, geralmente, reservados a centros de investigação. [43]

No que concerne unicamente à deteção da deficiência em IgA, vários métodos foram descritos até à atualidade, incluindo: imuno-difusão radial; testes ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*); testes de aderência dos glóbulos vermelhos em fase sólida (*solid-phase red cell adherence assay*); testes EIA (*membrane enzyme immunoassay*) e imuno-ensaios com gel de partículas (*particle gel immunoassay*). Apesar de estes métodos possuírem grandes vantagens como uma elevada sensibilidade e especificidade, são bastante demorados,

necessitam de operadores qualificados para serem realizados e têm que ser efetuados em vários passos, sendo então realizados unicamente em laboratórios especializados e equipados com as ferramentas para este tipo de análise laboratorial. Recentemente, foi desenvolvido um teste rápido imunocromatográfico com uma solução coloidal de nano-partículas de ouro. Este teste é de realização rápida, tem um procedimento simples e é semi-quantitativo, podendo ser utilizado para o *screening* do DSIgA, pois possui também sensibilidade e especificidade elevadas. [46]

Outro dado que poderá revestir-se de algum interesse na análise laboratorial prende-se com a quantificação de anticorpos anti-nucleares (ANA) ou outros anticorpos específicos que possam ser sugeridos pela clínica de auto-imunidade manifestada pelo doente. [9]

- **Avaliação imagiológica:**

É aconselhável que todos os doentes realizem, numa fase de avaliação inicial, um exame radiográfico do tórax, para uma revisão global dos órgãos torácicos e para a exclusão de outras doenças ou até mesmo de possíveis complicações do DSIgA (como bronquiectasias pulmonares). [3]

A tomografia computadorizada é o método imagiológico de escolha no diagnóstico e avaliação da patologia infecciosa crónica/recorrente dos seios da face, e deverá ser realizada na presença de clínica sugestiva desta manifestação. [47]

Deve ser também realizada uma tomografia computadorizada torácica para excluir a presença de um timoma, especialmente se o doente tiver idade superior a 50 anos e uma contagem de linfócitos B diminuída. [43]

- **Outros procedimentos:**

Podem ser necessários testes mais específicos para excluir causas mais raras ou causas de imunodeficiência secundária, como por exemplo: teste para o VIH, testes da função do complemento, doseamento da concentração de cloro no suor para excluir fibrose quística e ainda, possivelmente, avaliação genética e estudo do cariótipo para excluir imunodeficiência associada a instabilidade centromérica ou alguns quadros sindrómicos. [43]

- **Estudos familiares:**

Em 2015, Soler-Palacín e colaboradores demonstraram que apesar de não ter sido possível comprovar um fenótipo clínico mais grave nos casos familiares, devido à elevada prevalência do DSIGa em familiares de primeiro grau de doentes já diagnosticados e à elevada razão custo/benefício do diagnóstico desta patologia, seria razoável a implantação de um protocolo de *screening* familiar (em familiares de primeiro grau de doentes conhecidos). [48]

## **i. Tratamento**

Em geral, no tratamento de uma imunodeficiência primária pode-se considerar que, apesar de não haver uma cura, há várias possibilidades de tratamento que passam pela substituição do elemento em falta ou disfuncional, incluindo a reposição de proteínas em

falta; transplante medular ou a reposição de um gene alterado ou ausente. A aplicação destas técnicas ao DSIgA é, atualmente, ainda bastante limitada. [49]

- **Educação do doente:**

Os doentes deverão informar os seus médicos assistentes de que têm o diagnóstico de imunodeficiência, para que este esteja alerta para a possibilidade de aparecimento das complicações associadas. Acima de tudo os doentes assintomáticos deverão tomar a iniciativa de se identificarem como portadores deste tipo de défice já que uma porção destes poderão, na necessidade de realizar uma transfusão sanguínea ou de produtos sanguíneos, sofrer uma reação imunológica relativamente à IgA perfundida passivamente. [9]

Uma opção que diminui bastante o risco de reações anafiláticas associadas às transfusões sanguíneas é a realização das mesmas a partir de sangue de doadores sem IgA, sendo então importante estimular estes doentes a realizar doações sanguíneas, de forma a aumentar esta solução nos bancos de sangue dos hospitais. [10]

Estes doentes devem ainda ser educados para o reconhecimento de sinais e sintomas que se possam dever a novas manifestações e/ou complicações da doença, bem como lembrado a cada consulta de medidas higieno-dietéticas para diminuir o risco de infeções por microrganismos como a *Giardia lamblia*. [10]

- **Tratamento médico:**

O tratamento de eleição para algumas imunodeficiências com déficit de anticorpos é a reposição com gamaglobulina, consistindo na administração ao doente de um concentrado de imunoglobulina humana, capacitando-o para uma resposta adequada aos vários agentes infecciosos a que está exposto diariamente. Em contrapartida, doentes com DSIgA têm um risco elevado de reações secundárias sistémicas ao receber este tipo de terapia, devido à possível produção de anticorpos anti-IgA quando infundidos com preparações de gamaglobulina contendo IgA, pelo que esta abordagem terapêutica está contra-indicada. [50]

Recentemente, um estudo em células de doentes com DSIgA e IDCV demonstrou um possível efeito imuno-terapêutico da IL-21. Ao adicionar esta citocina a culturas de células de doentes deficientes em IgA houve uma maior diferenciação de células B *naive* em plasmócitos produtores de imunoglobulinas e de células B pós-“*class switching*”. Todavia, devido à novidade destes achados, informações relativas à tolerabilidade e eficácia clínica limitam a aplicação terapêutica destes conhecimentos, sendo então necessária ainda investigação adicional com o intuito de delinear estratégias de otimização da atividade e disponibilidade de uma imunoterapia com base na IL-21. [51]

- **Profilaxia antibiótica:**

Não havendo atualmente a possibilidade de se proceder a um tratamento eletivo neste distúrbio, o plano terapêutico a ter assenta na educação do doente para que este possa apreender os sinais precoces de instalação de um processo infeccioso como também para que se proceda a um célere enquadramento diagnóstico.

O principal objetivo da profilaxia antibiótica é a prevenção dos episódios infecciosos. Este tratamento está indicado nos doentes sem diagnóstico conclusivo, nos doentes que apresentam infeções graves/recorrentes ou nos casos em que existem já complicações pulmonares como bronquiectasias. Também sempre que um doente com DSIgA é submetido a um procedimento cirúrgico ou a uma intervenção dentária é de extrema importância a implementação de uma eficaz profilaxia antibiótica. A administração pode ser contínua ou por períodos e o fármaco a administrar pode sofrer uma rotação mensal ou anual, sendo que os antibióticos mais comumente utilizados para este fim, e geralmente bem tolerados, são a amoxicilina, a azitromicina e o cotrimoxazol (trimetopim + sulfametoxazol). Obviamente deverá manter-se sempre uma vigilância destes doentes, prestando especial atenção ao desenvolvimento de resistências e ao aparecimento de reações adversas à medicação. [52]

- **Tratamento das infeções:**

O tratamento dos episódios infecciosos deverá ser precoce e adequado, isto é, sempre que possível deverá ser identificado o microrganismo responsável pela infeção, idealmente por técnicas de microbiologia celular a partir da colheita de amostras biológicas. Não obstante, tendo em conta a demora para a obtenção dos resultados destes testes culturais, deverá ser iniciado o tratamento prontamente, de forma empírica contra os agentes habitualmente implicados na infeção em causa. Após a obtenção dos resultados dos exames culturais poder-se-á ajustar o tratamento, dirigindo-o ao agente infeccioso possivelmente encontrado. [52]

- **Transplante de medula óssea:**

Apesar do transplante de medula óssea e de células hematopoiéticas ter emergido, ao longo das últimas décadas, como um tratamento válido e bastante eficaz, está reservado para os doentes com imunodeficiências mais graves devido ao seu elevado risco, não existindo uma indicação formal no tratamento do DSIGa. Os resultados deste tratamento são tanto mais benéficos quanto mais precocemente se realizar esta intervenção. [52]

- **Outros tratamentos:**

Tratamentos adjuvantes como cinesioterapia, higiene broncopulmonar e terapias físicas (drenagem postural, treino de músculos inspiratórios e programas de reabilitação pulmonar) poderão ser recomendados com o intuito de remover secreções e aumentar a tolerância ao esforço, especialmente nos doentes com bronquiectasias pulmonares. [52]

Também o suporte nutricional poderá ser relevante em doentes com manifestações gastro-intestinais predominantes. [52] Além disto, estudos recentes apontam a suplementação em zinco como uma medida nutricional que pode estimular o sistema imune, nomeadamente aumentando a produção de células do tipo  $T_{reg}$ , que estão em concentrações diminuídas nos indivíduos com DSIGa e poderão estar envolvidas na fisiopatologia deste distúrbio. [53]

Por fim, a qualidade de vida tanto dos doentes como dos seus familiares poderá ser melhorada com apoio psicológico e social. [52]

## **j. Seguimento**

Os doentes com imunodeficiências primárias, nomeadamente com DSIgA, podem apresentar diversos fenótipos clínicos e manifestações variadas desta doença, sendo então aconselhável um seguimento multidisciplinar, envolvendo a participação e interação de médicos de várias especialidades. Algumas das áreas da Medicina que poderão dar um contributo importante ao acompanhamento e melhoria da qualidade de vida destes doentes são a Imunoalergologia, a Medicina Geral e Familiar, a Pediatria, a Pneumologia, a Otorrinolaringologia, a Medicina Interna, a Gastrenterologia e a Reumatologia, bem como outros profissionais da área da Nutrição e da Psicologia, numa abordagem abrangente e multidisciplinar. [52]

Além das consultas de acompanhamento periódicas, é importante também a realização regular de estudos laboratoriais: hemograma, quantificação das imunoglobulinas e suas subclasses, estudo da velocidade de sedimentação e monitorização de autoanticorpos. [9]

## **k. Vacinação**

Em primeiro lugar, é recomendada a vacinação contra o *pneumococo* e contra o vírus da gripe sazonal. [10] A vacina anti-pneumocócica deve cobrir os 23 polissacarídeos diferentes e ser administrada de 5 em 5 anos, enquanto a vacina contra o vírus da gripe deve ser prescrita anualmente. As indicações para a vacinação poderão sofrer variações consoante o grau de severidade dos sintomas manifestados pelo doente ou até mesmo a associação a

outros défices (como o défice de subclasses de IgG) e/ou complicações (como as bronquiectasias). [52]

Não pode ser esquecida a importância de redobrar o cuidado ao administrar vacinas de vírus vivos a este tipo de doentes, nomeadamente as vacinas que se administram por via oral, como a vacina contra o *rotavírus* [10], ou mesmo as vacinas de vírus vivos atenuados preconizadas no Plano Nacional de Vacinação como a VASPR (contra o sarampo, parotidite e rubéola) (a única vacina de vírus vivos formalmente contraindicada é a vacina contra a febre amarela). Estas vacinas deverão ser sempre administradas sob o cuidado de um médico especialista em Imunoalergologia, que está treinado para a identificação dos sinais de uma eventual complicação e deverá também ser mantida uma vigilância mais apertada após a sua administração por um risco acrescido de infeção nestes doentes. Também a BCG (vacina contra a tuberculose) é uma vacina à base de um microrganismo vivo atenuado (*Mycobacterium bovis*), que em teoria poderia propiciar um risco semelhante, mas devido ao facto de esta vacina ser administrada logo ao nascimento, por essa altura não há ainda um diagnóstico ou suspeita deste distúrbio. [52]

## **1. Complicações**

Reações anafiláticas a produtos sanguíneos transfundidos (sangue, plasma ou infusão de imunoglobulinas) podem ocorrer devido à presença de anticorpos anti-IgA no soro dos pacientes com DSIgA. Se estes anticorpos anti-IgA forem da classe IgE, então as reações anafiláticas poderão ser de elevada gravidade. Estima-se que a incidência das reações anafiláticas à IgA se encontre entre 1 em 20000 a 1 em 47000 transfusões sanguíneas. Apesar destes dados, parece que mesmo na presença de anticorpos anti-IgA em doentes com DSIgA

há doentes que não manifestam esta reação à transfusão sanguínea, sugerindo que poderá haver outra explicação para esta complicação. Ainda assim, aconselha-se que caso surja a necessidade de realizar uma transfusão sanguínea, doentes com DSIgA sejam tratados com produtos sanguíneos com IgA em baixas quantidades ou, de preferência, ausente. [5]

Patologia crónica inflamatória da mucosa nasal e dos seios faciais poder-se-á desenvolver em resposta às infeções de repetição nestas localizações, bem como bronquiectasias e doença pulmonar crónica poderão ser complicações frequentes das infeções de repetição do trato respiratório inferior, levando a uma deterioração da função respiratória dos doentes e contribuindo para uma maior morbilidade e mortalidade. [51]

Na sequência da diarreia crónica, que pode ser desencadeada pelas infeções gastro-intestinais, poder-se-á observar um síndrome de mal-absorção que em crianças afetará o seu normal desenvolvimento provocando má progressão ponderal e atraso de crescimento. [3]

### **m. Prognóstico e qualidade de vida**

O principal fator de prognóstico do DSIgA e das IDP's em geral prende-se com o diagnóstico precoce, o que permite o início atempado do tratamento, tendo um papel crucial no curso da doença e afetando positivamente o desenvolvimento dos doentes em idade pediátrica. [54]

Em 2014, Jörgensen e colaboradores realizaram um estudo em que procederam à comparação entre a qualidade de vida relacionada com o estado de saúde (HRQL – *Health Related Quality of Life*) auto-reportada de doentes com DSIgA e um grupo de controlo (com indivíduos com correspondência de género e faixa etária), através da aplicação de questionários detalhados. [2]

A primeira observação, aquando da fase inicial de análise dos dados demográficos de ambos os grupos de estudo é que o único parâmetro avaliado que apresenta uma diferença estatisticamente significativa entre os grupos é a situação profissional, sendo observável uma maior percentagem de indivíduos a usufruir de alta médica de longo-termo no grupo de indivíduos com DSIgA do que no grupo de controlo. [2]

No que concerne à qualidade de vida relacionada com o estado de saúde (HRQL), os doentes com DSIgA reportaram uma menor qualidade de vida, com um elevado componente de medo de contrair uma infeção correlacionando-se com um pior estado de saúde física e mental. Devido a esta noção dos indivíduos de uma elevada suscetibilidade a infeções, estes acabam por evitar comportamentos e atividades, como por exemplo, conviver e brincar com os netos, frequentar locais com elevado número de pessoas (cinema, concertos, etc.) o que vai contribuir em grande escala para a diminuição da qualidade de vida e também para as taxas aumentadas de depressão e de ansiedade observáveis no grupo de indivíduos com DSIgA. [2]

Ainda neste estudo, os autores identificaram alguns fatores de risco para uma menor HRQL, entre eles: [2]

- Fatores de risco que afetam o componente mental da HRQL: sexo feminino; desemprego ou a usufruir de baixa médica de longo-termo; depressão; ansiedade; insónia e/ou rino-conjuntivite alérgica.
- Fatores de risco que afetam o componente física da HRQL: estado de saúde dentário degradado; doenças auto-imunes sintomáticas ou a necessitar de medicação e o número de medicamentos diários.
- Fatores de risco que afetam ambos os componentes da HRQL: presença de doenças músculo-esqueléticas; sintomas músculo-esqueléticos crónicos (sintomas pelo menos uma vez por semana); asma severa; elevada

suscetibilidade a infecções e necessidade frequente de tratamento com antibióticos.

## **n. Evolução para IDCV**

Segundo a ESID (*European Society for Immunodeficiencies*), o diagnóstico de imunodeficiência comum variável (IDCV) é provável num indivíduo do sexo masculino ou feminino com uma diminuição marcada dos níveis de IgG sérica (pelo menos 2 desvios-padrão abaixo da média para a sua faixa etária) associada a uma diminuição marcada de pelo menos um dos isótipos IgM ou IgA, preenchendo também todos os seguintes critérios: início do quadro de imunodeficiência depois dos 2 anos de idade; iso-hemaglutininas ausentes e/ou resposta pobre às vacinas; exclusão prévia de outras causas definidas de hipogamaglobulinémia. [55]

A IDCV, à semelhança do DSIgA, manifesta-se através de infecções recorrentes, nomeadamente do trato respiratório ou gastro-intestinal, embora geralmente com patologia mais grave. A patogénese da IDCV permanece maioritariamente desconhecida, sendo provável que um defeito na diferenciação das células B conduza a uma produção ineficaz de imunoglobulinas. Em alguns doentes foram ainda reportadas anomalias envolvendo as células T e as células dendríticas. [56] Por outro lado e ao contrário da maioria das IDP's, na IDCV as manifestações surgem em idades mais tardias, sendo por vezes referida como “Hipogamaglobulinémia de aparecimento tardio”. [49]

Dada a frequente associação de casos de DSIgA e de IDCV em membros da mesma família, e dada a semelhança dos defeitos presentes nas células B, tem vindo a ser sugerida uma base genética comum a ambas as doenças, havendo vários casos reportados de

progressão de DSIGa para IDCV. Além disto, há também a descrição de haplótipos definidos do complexo HLA que frequentemente são associados aos dois tipos de imunodeficiência, nomeadamente os haplótipos HLA-A1, B8 e DR3. Estudos recentes atribuem também um papel comum às duas doenças de uma variante no gene TNFRSF13B, que codifica o TACI (*trans-membrane activator and CAML interactor*). [56,57]

A homozigotia para estes haplótipos HLA que se associam a ambas as imunodeficiências é considerada um fator de risco para o desenvolvimento de manifestações auto-imunes, sendo que quando os doentes com DSIGa apresentam este tipo de clínica considera-se um risco aumentado de progressão para IDCV. [15]

Também no que concerne à fisiopatologia, encontramos uma base comum entre o DSIGa e a IDCV, observando-se a diminuição das células T CD4<sup>+</sup> e o aumento relativo das células T CD8<sup>+</sup>. [25] No que diz respeito às sub-populações de células B observa-se em ambas as patologias uma diminuição da frequência de células B de memória pós-“*class-switching*” (CD27<sup>+</sup>IgD<sup>-</sup>) e de plasmablastos, embora esta diminuição seja bastante mais acentuada em doentes com IDCV, podendo quando observável no contexto de um DSIGa constituir um fator preditor de progressão para IDCV. [24]

Um diagnóstico precoce da conversão de um DSIGa para uma IDCV, bem como a instituição em tempo útil de terapia de substituição com imunoglobulinas é eficaz na prevenção de infeções bacterianas severas e das suas complicações, como a insuficiência pulmonar. Sendo assim, aconselha-se a monitorização e seguimento de todos os doentes com DSIGa sintomáticos, na tentativa de prever uma progressão para IDCV. [56]

Um estudo genético e estudo dos membros da família poderão ter interesse em casos específicos, como é o caso dos doentes com IDCV. [3,56]

## **5) Caso Clínico**

Descreve-se de seguida um caso clínico ilustrativo do tema em revisão.

Doente do sexo feminino, com 51 anos, advogada, sem antecedentes pessoais ou familiares relevantes.

Reside em habitação com excelentes condições de salubridade e não apresenta histórico de exposição inalatória de risco ou presença concomitante de animais de companhia.

Nega hábitos tabágicos.

Medicação habitual: contraceptivo oral.

Desde a infância, reporta um quadro de infeções recorrentes (amigdalite, adenoidite, otite e faringite) com predomínio sazonal (mais acentuadas nos meses de Inverno), que exigiam a toma repetitiva de múltiplos antibióticos.

Ao longo da adolescência e idade adulta notou uma melhoria clínica, apesar de apresentar infeções otorrinolaringológicas e respiratórias frequentes, sem gravidade relevante, mas mantendo a necessidade de terapêutica farmacológica com uma média de 3 antibióticos por ano.

Atualmente descreve rinorreia posterior permanente que se mantém ao longo de todo o ano, não apresentando febre. Refere episódios de coriza frequentes, condicionados por diferenças bruscas na temperatura ambiente. Embora a doente descreva implicações na sua qualidade de vida, o quadro clínico foi recorrentemente desvalorizado pelo clínico geral de referência, não tendo sido realizado estudo etiológico complementar.

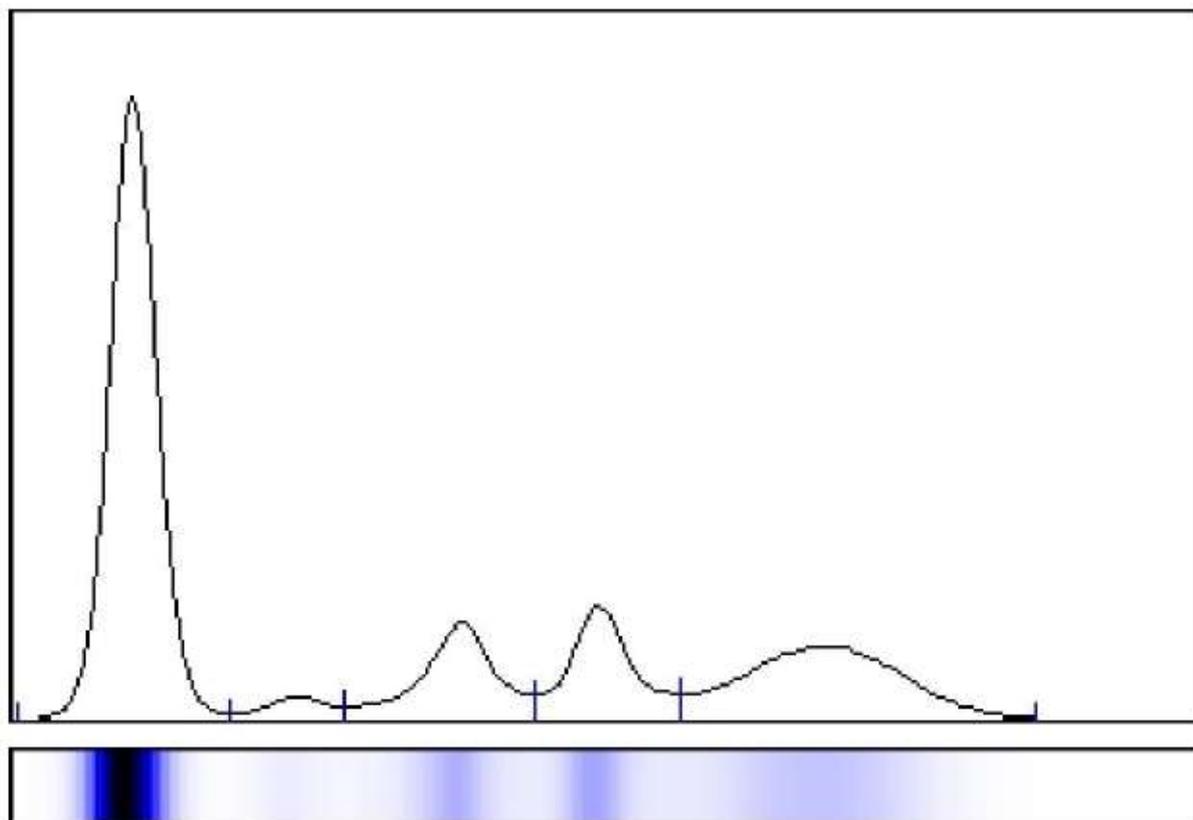
Ao longo de toda a evolução do quadro clínico nega o aparecimento de qualquer patologia concomitante, nomeadamente patologia do foro alergológico, auto-imune, reumatológico, endocrinológico, cardiovascular ou outro.

O episódio infeccioso mais recente remonta a janeiro de 2015, com um quadro de infeção do trato respiratório superior, manifestando-se através de febre e tosse produtiva com expectoração muco-purulenta. Após observação por médico especialista em Imunoalergologia, a doente realizou um controlo analítico com hemograma (sem alterações com significado patológico, para além de uma velocidade de sedimentação eritrocitária de 37 mm/1ª hora), análise bioquímica (revelou apenas uma discreta elevação da proteína C reativa de 0,93 mg/dL), estudo tiroideu (sem alterações patológicas) e pesquisa de anticorpos anti-nucleares (que se revelou negativa).

Para além disso, foi submetida ao estudo dos parâmetros expostos nas Tabelas 2 e 3 e na Figura 2, que vieram confirmar e estabelecer o diagnóstico de défice seletivo de imunoglobulina A (sobretudo do subtipo IgA2).

	Resultado	Valores de referência
<b>Imunoglobulina G</b>	<b>17,00 g/L</b>	7,0 – 16,0 g/L
<b>Imunoglobulina G1</b>	<b>10,60 g/L</b>	4,05 – 10,11 g/L
<b>Imunoglobulina G2</b>	<b>8,88 g/L</b>	1,69 – 7,86 g/L
Imunoglobulina G3	0,74 g/L	0,11 – 0,85 g/L
Imunoglobulina G4	1,45 g/L	0,03 – 2,01 g/L
<b>Imunoglobulina A</b>	<b>0,44 g/L</b>	0,70 – 4,00 g/L
<b>Imunoglobulina A1</b>	<b>0,466 g/L</b>	0,582 – 2,635 g/L
<b>Imunoglobulina A2</b>	<b>0,003 g/L</b>	0,122 – 1,407 g/L
Imunoglobulina M	1,64 g/L	0,40 – 2,30 g/L

**Tabela 2:** Doseamento sérico de imunoglobulinas.



**Figura 2:** Proteinograma eletroforético (soro).

	Resultado	Valores de referência
Proteínas totais	7,7 g/dL	6,4 – 8,3 g/L
Relação Albumina/Globulina	1,11	1 – 2,5
Albumina	4,05 g/dL (52,6%)	3,2 – 5,0 g/dL
$\alpha$ 1 Globulinas	0,19 g/dL (2,5%)	0,1 – 0,4 g/dL
$\alpha$ 2 Globulinas	0,95 g/dL (12,3%)	0,6 – 1,0 g/dL
$\beta$ Globulinas	0,92 g/dL (12,0%)	0,6 – 1,3 g/dL
$\gamma$ Globulinas	1,59 g/dL (20,6%)	0,7 – 1,5 g/dL

**Tabela 3:** Doseamento sérico de proteínas.

## **6) Discussão**

O caso clínico descreve a evolução de uma doente com as manifestações clínicas típicas e mais habituais do défice seletivo de imunoglobulina A. A doente apresenta infeções recorrentes do trato respiratório superior, com necessidade frequente de antibioterapia. Apesar da relativa melhoria dos sintomas ao longo da sua vida, a doente continuou a necessitar de recorrer ao tratamento farmacológico para resolver infeções que, apesar de gravidade ligeira, se mantiveram constantemente.

Os doseamentos laboratoriais revelaram um défice de imunoglobulina A. Apesar de este não se poder encaixar na categoria do défice seletivo de imunoglobulina A, pois a concentração de imunoglobulina A total presente no soro, apesar de inferior aos níveis de normalidade, é superior a 0,07 g/L, encaixa-se num sub-diagnóstico ainda mais particular e bastante mais raro, que é do défice seletivo de imunoglobulina A2, isto é, mesmo estando ambos os tipos de IgA abaixo dos níveis correspondentes à normalidade, o défice de imunoglobulina A observado deve-se acima de tudo à deficiência do seu subtipo A2 (como se pode observar pelos valores presentes na Tabela 2). A IgA do tipo 2 é aquela que está presente em maiores concentrações nas secreções e nas mucosas, sendo a grande responsável pela defesa contra os patogéneos que tentam invadir estas barreiras. Esta deficiência da classe de IgA responsável pela imunidade das mucosas pode explicar a frequência e localização dos quadros infecciosos apresentados pela doente.

Nos resultados do estudo laboratorial realizado a esta doente, podemos ainda observar um aumento ligeiro da concentração de imunoglobulina G. Este aumento relativo desta imunoglobulina dever-se-á, muito provavelmente, a uma tentativa de compensação fisiológica, produzindo maiores concentrações de IgG para compensar a ação defeituosa ou até mesmo ausente da IgA desta doente.

Na Figura 2, podemos observar o proteinograma eletroforético desta doente, que apresenta uma conformação normal, pois apesar do ligeiro aumento da fração das gamaglobulinas (como se pode verificar na Tabela 3) este não é suficiente para causar uma alteração notória na conformação da fração gama, relativo às gamaglobulinas.

Quanto à elevação ligeira dos valores da velocidade de sedimentação eritrocitária e da proteína C reativa, estes eram já espectáveis, pois ambos se tratam de marcadores de inflamação, e esta é uma doente que manifesta um estado de inflamação crónica, que se verifica na sintomatologia descrita.

Atualmente a doente mantém a sintomatologia de obstrução nasal/rinorreia posterior permanentes, que podem revelar já uma complicação crónica causada pelos insultos frequentes e repetitivos que as infeções causaram na mucosa nasal e dos seios da face, estabelecendo-se muito provavelmente um processo de rinite e sinusite crónicas.

Não obstante da ausência de manifestações de atopia, auto-imunidade e malignidade (que caso estivessem presentes definiriam para esta doente um prognóstico mais reservado e uma pior qualidade de vida), esta doente deverá continuar a ser vigiada regularmente. Deverá realizar doseamentos das imunoglobulinas séricas (vigiando o estado do défice seletivo da doente e mantendo o alerta para uma possível evolução para um imunodeficiência comum variável que exigiria medidas diferentes, não só de acompanhamento, mas também de tratamento), bem como doseamentos/pesquisas dirigidas sempre que surja uma alteração ou agravamento da clínica (ex: doseamento de auto-anticorpos caso surjam manifestações compatíveis com um distúrbio auto-imune).

Do foro dos exames complementares de diagnóstico imagiológicos, seria recomendável a realização de uma radiografia ou tomografia computadorizada do tórax para aferir o estado orgânico e a possível presença de complicações pulmonares como

bronquiectasias, que podem ser consequência das repetidas infeções do trato respiratório da doente.

Apesar da frequência das infeções desta doente, não parece haver, por enquanto, critérios de gravidade que justifiquem outros tratamentos para além do tratamento atempado das infeções que possam surgir (reservando a profilaxia antibiótica para fases da doença nas quais a doente poderá apresentar já complicações estruturais dos pulmões que aumentarão ainda mais não só a periodicidade como a gravidade das infeções).

Aconselha-se, todavia, a manutenção de medidas higieno-dietéticas cuidadas, que propiciem uma boa remoção das secreções pulmonares, uma boa ventilação e uma diminuição do risco de infeções gastro-intestinais. O suporte nutricional através por exemplo da suplementação com zinco poderá ajudar no estímulo do seu sistema imune.

Um ponto muito importante que não deverá ser esquecido no plano terapêutico desta doente é o da vacinação. A doente deverá ser incentivada a realizar a vacina anti-pneumocócica a cada 5 anos e a vacinação contra o vírus da gripe sazonal todos os anos.

A abordagem a esta doente deverá manter-se sempre de um ponto de vista interativo e multidisciplinar, sendo que além de especialidades médicas como a Pneumologia e a Reumatologia, que poderão ter que ser chamadas a intervir sempre que considerado pertinente (embora à data não exista essa necessidade, uma vez que o estudo tiroideu e a pesquisa de anticorpos anti-nucleares se revelaram normais), a doente poderá também beneficiar em larga escala do acompanhamento em consultas de Nutrição. Também a Psicologia poderá fornecer mecanismos de  *coping*  e estratégias de atuação, não só a esta doente que viverá sempre com uma doença crónica, mas também aos elementos do seu núcleo familiar.

Por fim, é de ressaltar a necessidade da consciencialização da sociedade, mas acima de tudo da comunidade médica, para este tipo de distúrbio. Este é um grupo de patologias que deveria estar sempre presente na mente dos clínicos ao lidar com quadros de infeções

recorrentes e que, por vezes, ao ser diagnosticado mais atempadamente, poderá proporcionar uma evolução mais positiva.

## **7) Conclusão**

Neste trabalho abordei o tema das imunodeficiências primárias e, em particular o défice seletivo de imunoglobulina A. Durante a sua realização fica inerente a vastidão do espectro deste grupo de distúrbios, não só na multiplicidade de manifestações clínicas que podem tomar, como em toda a fisiopatologia subjacente e que continua em investigação.

É de notar a quantidade de meios que a tecnologia e a ciência têm vindo a fornecer, não só na pesquisa dos mecanismos causais e no diagnóstico deste tipo de défice, mas também nas armas terapêuticas e estratégias desenvolvidas com o objetivo de combater as manifestações clínicas apresentadas e de melhorar o prognóstico e a qualidade de vida destes doentes.

Para o futuro, destaca-se a necessidade de investimento na investigação científica e laboratorial para que se possa descobrir o processo etiológico preciso e desenhar uma estratégia terapêutica definitiva e curativa. Denota-se também, a necessidade eminente de divulgar estes distúrbios que passam ainda ao lado da sociedade mascarados de “doença rara” à qual não se dá a devida atenção e importância.

## **8) Referências Bibliográficas**

1. Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL, et al. Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency. *Front Immunol* 2014; 5:162.
2. Jörgensen GH, Gardulf A, Sigurdsson MI, Arnlaugsson S, Hammarström L, Ludviksson BR. Health-related quality of life (HRQL) in immunodeficient adults with selective IgA deficiency compared with age- and gender-matched controls and identification of risk factors for poor HRQL. *Qual Life Res* 2014; 23(2):645-58.
3. Vieira T, Leblanc A, Santos N, Costa JT. Diagnóstico. In *Imunodeficiências Primárias (da suspeita clínica ao tratamento)*. Eds Teresa Vieira, Ana Leblanc, Natacha Santos, José Torres Costa. Ed Bial; 2013. 36-72.
4. Owen JA, Punt J, Stranford SA. Chapter 4 - Antibodies: Structure and Function In *Kuby Immunology*. 7ª edição. New York: W. H. Freeman and Company, 2013. p76-104.
5. Singh K, Chang C, Gershwin ME. IgA deficiency and autoimmunity. *Autoimmun Rev* 2014; 13(2):163-77.
6. Schroeder HW Jr, Cavacini L. Structure and Function of Immunoglobulins. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125(2 Suppl 2):S41-52.
7. Ochs HD, Hagin D. Primary immunodeficiency disorders: general classification, new molecular insights, and practical approach to diagnosis and treatment. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2014; 112(6):489-95.
8. Notarangelo LD. Primary immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125(2 Suppl 2):S182-94.

9. Domínguez O, Giner MT, Alsina L, Martín MA, Lozano J, Plaza AM. Fenotipos clínicos asociados a la deficiencia selectiva de IgA: revisión de 330 casos y propuesta de un protocolo de seguimiento. *An Pediatr* 2012; 76(5):261-7.
10. Rojas-Torres DS, Bastidas-Yaguana DK, Sierra-Santos L, Aguilar-Shea AL. Importancia del déficit selectivo de inmunoglobulina A. *Semergen* 2014; 40(3):e65-8
11. Yel L. Selective IgA Deficiency. *J Clin Immunol* 2010; 30(1):10-6.
12. Feng ML, Zhao YL, Shen T, et al. Prevalence of immunoglobulin A deficiency in Chinese blood donors and evaluation of anaphylactic transfusion reaction risk. *Transfus Med* 2011; 21(5):338-43.
13. Kanoh T, Mizumoto T, Yasuda N, et al. Selective IgA Deficiency in Japanese Blood Donors: Frequency and Statistical Analysis. *Vox Sang* 1986; 50(2):81-6.
14. Baştürk B, Sari S, Aral A, Dalgıç B. Prevalence of selective immunoglobulin A deficiency in healthy Turkish school children. *Turk J Pediatr* 2011; 53(4):364-8.
15. Abolhassani H, Gharib B, Shahinpour S, et al. Autoimmunity in patients with Selective IgA Deficiency. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2015; 25(2):112-9.
16. Papadopoulou A, Mermiri D, Taousani S, Triga M, Nicolaidou P, Priftis KN. Bronchial hyper-responsiveness in selective IgA deficiency. *Pediatr Allergy Immunol* 2005; 16(6):495-500.
17. Ferreira RC, Pan-Hammarström Q, Graham RR, et al. Association of IFIH1 and other autoimmunity risk alleles with selective IgA deficiency. *Nat Genet* 2010; 42(9):777-80.
18. Rioux JD, Goyette P, Vyse TJ, et al. Mapping of multiple susceptibility variants within the MHC region for 7 immune-mediated diseases. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106(44):18680-5.
19. <http://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=IFIH1> (consultado a 28/12/2015)

20. <http://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=CLEC16A&keywords=CLEC16A>  
(consultado a 28/12/2015)
21. <http://www.omim.org/entry/137100#5> (consultado a 29/12/2015)
22. Kirkeleit J, Ulvestad E, Riise T, Bråtveit M, Moen BE. Acute Suppression of Serum IgM and IgA in Tank Workers Exposed to Benzene. *Scand J Immunol* 2006; 64(6):690-8.
23. Soheili H, Abolhassani H, Arandi N, et al. Evaluation of Natural Regulatory T Cells in Subjects with Selective IgA Deficiency: From Senior Idea to Novel Opportunities. *Int Arch Allergy Immunol* 2013; 160(2):208-14.
24. Nechvatalova J, Pikulova Z, Stikarovska D, Pesak S, Vlkova M, Litzman J. B-lymphocyte Subpopulations in Patients with Selective IgA Deficiency. *J Clin Immunol* 2012; 32(3):441-8.
25. Litzman J, Vlková M, Pikulová Z, Štikarovská D, Lokaj J. T and B lymphocyte subpopulations and activation/differentiation markers in patients with selective IgA deficiency. *Clin Exp Immunol* 2007; 147(2):249-54.
26. Çipe FE, Doğu F, Güloğlu D, et al. B-Cell Subsets in Patients With Transient Hypogammaglobulinemia of Infancy, Partial IgA Deficiency, and Selective IgM Deficiency. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2013; 23(2):94-100.
27. Hummelshoj L, Ryder LP, Nielsen LK, Nielsen CH, Poulsen LK. Class switch recombination in selective IgA-deficient subjects. *Clin Exp Immunol* 2006; 144(3):458-66.
28. Pan-Hammarström Q, Salzer U, Du L, et al. Reexamining the role of TACI coding variants in common variable immunodeficiency and selective IgA deficiency. *Nat Genet* 2007; 39(4):429-30.

29. Jorgensen GH, Gardulf A, Sigurdsson MI, et al. Clinical Symptoms in Adults with Selective IgA Deficiency: A Case-Control Study. *J Clin Immunol* 2013; 33(4):742-7.
30. Aytekin C, Tuygun N, Gokee S, Dogu F, Ikinciogullari A. Selective IgA Deficiency: Clinical and Laboratory Features of 118 Children in Turkey. *J Clin Immunol* 2012; 32(5):961-6.
31. Tar I, Kiss C, Maródi L, Márton IJ. Oral and dental conditions of children with selective IgA deficiency. *Pediatr Allergy Immunol* 2008; 19(1):33-6.
32. Rezvan H, Ahmadi D, Esmailzadeh S, Dayhimi I. Selective deficiency of immunoglobulin A among healthy voluntary blood donors in Iran. *Blood Transfus* 2009; 7(2):152-4.
33. Fahl K, Silva CA, Pastorino AC, Carneiro-Sampaio M, Jacob CM. Doenças autoimunes e autoanticorpos em pacientes pediátricos e seus parentes de primeiro grau com deficiência de imunoglobulina A. *Rev Bras Reumatol* 2015; 55(3):197-202.
34. Jorgensen GH, Ornlósson AE, Johannesson A, et al. Association of immunoglobulin A deficiency and elevated thyrotropin-receptor autoantibodies in two Nordic countries. *Hum Immunol* 2011; 72(2):166-72.
35. Cassidy JT, Kitson RK, Selby CL. Selective IgA deficiency in children and adults with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2007; 16(8):647-50.
36. Bienvenu F, Anghel SI, Duvanel CB, et al. Early diagnosis of celiac disease in IgA deficient children: contribution of a point-of-care test. *BMC Gastroenterol* 2014; 14:186.
37. Libera ID, Martelossi S, Tommasini A. Selective IgA Deficiency: Ruling out Coeliac Disease and Selective Antibody Deficiency to Polysaccharides. *J Clin Immunol* 2013; 33(7):1149.

38. Wang N, Shen N, Vyse TJ, et al. Selective IgA Deficiency in Autoimmune Diseases. *Mol Med* 2011; 17(11-12):1383-96.
39. Franco A, Parrella R, Murru F, et al. Lack of Association between IgA Deficiency and Respiratory Atopy in Young Male Adults. *In Vivo* 2011; 25(5):829-32.
40. Janzi M, Kull I, Sjöberg R, et al. Selective IgA deficiency in early life: Association to infections and allergic diseases during childhood. *Clin Immunol* 2009; 133(1):78-85.
41. Urm SH, Yun HD, Fenta YA, et al. Asthma and Risk of Selective IgA Deficiency or Common Variable Immunodeficiency: A Population-Based Case-Control Study. *Mayo Clin Proc* 2013; 88(8):813-21.
42. <http://www.info4pi.org/library/educational-materials/10-warning-signs> (consultado a 03/01/2016)
43. Oliveira JB, Fleisher TA. Laboratory evaluation of primary immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125(2 Suppl 2):S297-305.
44. <http://esid.org/Working-Parties/Clinical/Resources/IgA-Deficiency> (consultado a 05/01/2016)
45. <http://esid.org/Resources/An-introduction-to-the-Diagnostic-Criteria-for-PID> (consultado a 05/01/2016)
46. Goudarzi S, Ahmadi A, Farhadi M, Kamrava SK, Saghafi S, Omidfar K. Development of a New Immunochromatographic Assay Using Gold Nanoparticles for Screening of IgA Deficiency. *Iran J Allergy Asthma Immunol* 2015; 14(1):105-12.
47. Anselmo-Lima WT, Sakano E, Tamashiro E, et al. Rhinosinusitis: evidence and experience: October 18 and 19, 2013 – São Paulo. *Braz J Otorhinolaryngol* 2015; 81(1 Suppl 1):S1-S49.

48. Soler-Palacín P, Cobos-Carrascosa E, Martín-Nalda A, Caracseghi F, Hernández M, Figueras-Nadal C. Es útil el cribado familiar en el déficit selectivo de inmunoglobulina A? *An Pediatr (Barc.)* 2015; S1695-4033(15)00208-8.
49. Owen JA, Punt J, Stranford SA. Chapter 19 - AIDS and Other Immunodeficiencies In *Kuby Immunology*. 7ª edição. New York: W. H. Freeman and Company, 2013. p431-461.
50. Moore ML, Quinn JM. Subcutaneous immunoglobulin replacement therapy for primary antibody deficiency: advancements into the 21st century. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008; 101(2):114-21.
51. Borte S, Pan-Hammarström Q, Liu C, et al. Interleukin-21 restores immunoglobulin production ex vivo in patients with common variable immunodeficiency and selective IgA deficiency. *Blood* 2009; 114(19):4089-98.
52. Vieira T, Leblanc A, Santos N, Costa JT. Tratamento In *Imunodeficiências Primárias (da suspeita clínica ao tratamento)*. Eds Teresa Vieira, Ana Leblanc, Natacha Santos, José Torres Costa. Ed Bial; 2013. 74-84.
53. Rosenkranz E, Metz CH, Maywald M, et al. Zinc supplementation induces regulatory T cells by inhibition of Sirt-1 deacetylase in mixed lymphocyte cultures. *Mol Nutr Food Res* 2015.
54. Lozano NA, Lozano A, Sasia LV, et al. Clinical comparison between patients with selective immunoglobulin A deficiency and other primary immunodeficiencies. *Arch Argent Pediatr* 2015; 113(2):141-5.
55. [http://esid.org/Working-Parties /Clinical/Resources/Common-Variable-Immunodeficiency-CVI-diagnosis-criteria](http://esid.org/Working-Parties/Clinical/Resources/Common-Variable-Immunodeficiency-CVI-diagnosis-criteria) (consultado a 13/01/2016)

56. Aghamohammadi A, Mohammadi J, Parvaneh N, et al. Progression of Selective IgA Deficiency to Common Variable Immunodeficiency. *Int Arch Allergy Immunol* 2008; 147(2):87-92.
57. Cheraghi T, Aghamohammadi A, Mirminachi B, et al. Prediction of the Evolution of Common Variable Immunodeficiency: HLA Typing for Patients With Selective IgA Deficiency. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2014; 24(3):198-200.