

Presença de imunossupressão de imunoglobulina A (IgA) em cães atópicos

Immunosuppression presence of Immunoglobulin A (IgA) In atopic dogs

Claudia Paiva Pereira das Neves - Graduanda em Medicina Veterinária pela Universidade Castelo Branco – UCB-RJ

Débora Azevedo Borges - Médica Veterinária, Mestranda no PPGCV-Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro

Fabiana Catharina Horr - Médica Veterinária – FACAPELO-ES, Especialização em Dermatologia Veterinária e em Medicina Felina – Universidad Católica de Salta, Dermatologia Veterinária pela UNICEM - Ar, Clínica Veterinária Vet Service

Cristiano da Silva Felix - Médico Veterinário, Diretor Pesquisa e Desenvolvimento Nutripharme|Brazil; cf@nutripharme.com.br|www.nutripharme.com.br

Ary Elias Aboud-Dutra - Médico Veterinário, Mestre em Parasitologia Veterinária-UFRRJ, Doutor pelo PPGCTIA- UFRRJ, Alergologista Veterinária Veteservice, Prof. da UCB-Rio de Janeiro.

Paiva CPN, Borges DA, Horr FC, Felix CS, Aboud-Dutra AE. Medvop Dermato - Revista de Educação Continuada em Dermatologia e Alergologia Veterinária; 2016; 4(13); 21-30.

Resumo

O objetivo do presente estudo é relatar a ocorrência de deficiência de Imunoglobulina A em cães com diagnóstico de atopia. A deficiência de IgA é a imunodeficiência primária mais frequente em humanos, com agravos clínicos aparecendo ainda no início da vida. A forma adquirida ocorre em qualquer fase da vida, sendo mais comum na fase adulta e idosa. Alguns indivíduos são assintomáticos, já os sintomáticos podem ter manifestações clínicas como: otite, atopia, infecções fúngicas e bacterianas, sinusite, rinite, pneumonias e parasitoses. Pode ainda estar relacionado ao desencadeamento de doenças auto-imunes e o aparecimento de tumores. Poucos casos de deficiência de IgA em cães têm sido relatados no mundo e nenhum no Brasil, sendo uma doença ainda pouco difundida na medicina veterinária, apesar de existir amplos estudos em humanos e da grande existência clínica de doenças relacionadas. No período de abril a setembro de 2016, trinta cães de diferentes raças, encaminhados para o acompanhamento de Imunologia, caracterizados como atópicos e refratários aos tratamentos propostos na literatura, foram analisados clinicamente e solicitado a dosagem de IgA pelo método de turbidimetria. Todos apresentaram índices abaixo do especificado para o método, estando em carência. A produção de IgA ocorre de forma T-independente e de forma T-dependente dependendo do surgimento do ligante indutor de proliferação (APRIL 1), ou das interações CD40-CD154, podem ainda ser ativadas pelo braço de resposta Th17, estimulados pelo Transforming Growing Factor (TGF)- β , além das Interleucinas (IL) IL-6 e IL-10. A função mais importante da IgA é a proteção contra patógenos como vírus e bactérias nas superfícies das mucosas, não permitindo a aderência às superfícies epiteliais, sendo capazes de neutralizar vírus e enzimas bacterianas e a sua carência pode ser confundida ou também participar da etiologia de outras doenças, como na atopia relatada nestes cães.

Palavras-chave: Atopia, Imunodeficiência, Imunoglobulina A, cão.

Abstract

The aim of this study is to report the occurrence of deficiency of Immunoglobulin A in dogs diagnosed with atopy. The IgA deficiency is the most common primary immunodeficiency in humans with clinical diseases appearing early in life. The acquired form occurs at any stage of life, is more common in adulthood and elderly. Some individuals are asymptomatic, since the symptoms may have clinical manifestations such as ear infections, atopy, fungal and bacterial infections, sinusitis, rhinitis, pneumonia and parasites. It may also be related to the triggering of autoimmune disease and of tumors. Few cases IgA deficiency in dogs have been reported in the world and none in Brazil, being a not much known disease in veterinary medicine yet, although there is extensive studies in humans and great clinical existence of related diseases. In the period April to September 2016, thirty dogs of different breeds, referred to the Immunology monitoring, characterized as atopic and refractory to treatment proposed in the literature, were analyzed clinically and asked to IgA levels by turbidimetry. All indices presented below specified for the method, being in need. IgA production is T-independent and T-dependent manner depending on the appearance of proliferation of inducing ligand (APRIL 1) or the CD40-CD154 interactions may still being activated by Th17 response arm stimulated by Transforming Growing Factor (TGF) β , plus the interleukin (IL) IL-6 and IL-10. The most important function of IgA is the protection against pathogens such as viruses and bacteria in mucosal surfaces, preventing adherence to epithelial surfaces, being able to neutralize viruses and bacterial enzymes and their deficiency can be confused or also participate in the etiology of other diseases, such as atopy reported in these dogs.

Keywords: Atopy, Immunodeficiency, Immunoglobulin A, dog.

Introdução

As imunoglobulinas (Ig's) são proteínas compostas por quatro cadeias peptídicas, subdivididas em duas áreas distintas, uma responsável pela caracterização fenotípica (classes, subclasses e função biológica) e a outra responsável pela identificação específica dos idiotipos. Encontram-se distribuídas entre a fração beta e gama das proteínas, tornando-se sinônimos: gamaglobulinas, anticorpos e imunoglobulinas. Compõe as respostas imunes humorais, já que são encontradas nos fluidos corporais. A produção e liberação pelas células de síntese, os linfócitos B, dependem da exposição aos antígenos específicos, assim como a mudança dos isotipos produzidos. A produção das classes ditas primária é de IgM e IgD, precisando da continuidade de ci-

tocinas, durante o estímulo antigênico, para ocorrer a mudança para a síntese de uma das classes secundárias, IgG, IgE e a IgA.

A imunoglobulina predominante nas secreções corpóreas é a IgA, que mediante um estímulo antigênico e ativação de linfócitos B a secretam. A IgA será excretada, ativamente, nas mucosas do trato respiratório, geniturinário, intestinal e glândulas mamárias e oculares. Nas células epiteliais são sintetizadas a proteína secretora T, que se ligará a IgA, impedindo que ela seja destruída pelas secreções e a proteína J que permite a união de duas moléculas de IgA pela Fc, formando o dímero secretório. Então a IgA presente nas secreções passa a ser chamada de IgAS, que atua prevenindo a adesão e absorção de antígenos às mucosas, impedindo a instalação de processos infecciosos, sem ativar o sistema complemento, e impedindo também a inflamação.

A deficiência de IgA é a imunodeficiência primária mais frequente em humanos e pode ser seletiva ou transitória, total ou parcial. A deficiência seletiva de IgA é a forma hereditária e os agravos clínicos aparecem ainda no início da vida. A deficiência transitória é a forma adquirida, ou seja, por algum motivo o indivíduo desenvolveu essa imunodeficiência que ocorre em qualquer fase da vida, sendo mais comum na fase adulta / idosa. É considerada deficiência total quando os níveis séricos de IgA estão abaixo do limite normal e, parcial quando esses níveis estão dentro da faixa de normalidade, porém abaixo do esperado para a idade.

Alguns indivíduos são assintomáticos, pois por algum motivo não totalmente elucidado, IgM passa a assumir as funções da IgA. Já os sintomáticos podem ter manifestações clínicas como: otite, atopia, infecções fúngicas e bacterianas, sinusite, rinite, pneumonias e parasitoses. Além de favorecer o desencadeamento de doenças auto-imunes e o aparecimento de tumores.

Poucos casos de deficiência de IgA em cães têm sido relatados no mundo e nenhum no Brasil, sendo uma doença ainda pouco difundida na medicina veterinária, apesar de existir amplos estudos em humanos e da grande existência clínica de doenças relacionadas.

Por ser uma imunodeficiência capaz de predispor o indivíduo a agravos como doenças auto-imunes e tumores, se dá a importância de seu conhecimento na área da medicina veterinária, prevenindo o desencadeamento desses agravos com o diagnóstico correto.

O objetivo do presente estudo é relatar a ocorrência de cães com diagnóstico de atopia que apresentam deficiência de Imunoglobulina A.

Revisão de literatura

Estrutura e função da imunoglobulina A

A Imunoglobulina A (IgA) é um anticorpo monomérico composto de glicopeptídeos que está presente no soro e líquidos orgânicos de todos os mamíferos. As células Th (T helper) vão produzir interleucina-5 e estimular os linfócitos B(1), que por sua vez, irão estimular os plasmócitos a produzir esta imunoglobulina, que tem como principal função impedir que vírus e bactérias e outros elementos consigam se aderir à superfície das mucosas (1,2,3,4,5,6,7).

Na forma dimérica, é chamada de IgA secretora (IgAS) e predomina em secreções como sa-

liva, lágrima, colostro, leite, liquor e também em secreções traqueobrônquicas, intestinais e genitourinárias (2,3,5,8,9). Essa forma se dá devido à associação da peça secretora T, uma proteína produzida pelas células epiteliais que se liga a IgA, quando esta passa pelas secreções. A função dessa associação é: impedir que a IgA seja degradada nas secreções e ajudar em seu transporte através da mucosa (8). Portanto por estar presente em todas as mucosas, é considerada a imunoglobulina mais importante da imunidade passiva (3,9).

A IgAS não é capaz de ativar a via clássica do sistema complemento e também não é capaz de atuar como uma opsonina (3).

Pode-se dizer que não só a IgA, mas todas as imunoglobulinas são a base do processo de imunidade humoral, representando um dos mais eficientes mecanismos de defesa do organismo animal frente a um antígeno (3,10). Além disso, ela também impede que antígenos ou alérgenos sejam inalados ou ingeridos evitando sua absorção e posterior desencadeamento de outra resposta imune (5,11). A IgA nem sempre é capaz de promover proteção contra reinfecções, pois possui um mecanismo de resposta local e tempo de meia-vida curto (5). Ainda assim é considerada a imunoglobulina, quantitativamente, mais importante, já que é sintetizada em maior abundância do que as outras (11).

Importância biológica da imunoglobulina A na imunidade passiva natural

O aparecimento de linfócitos B ocorre logo no início da gestação, no entanto, há uma taxa muito baixa de plasmócitos, o que justifica o fato de haver baixa síntese de imunoglobulinas. A produção das imunoglobulinas ocorre por estímulo antigênico, normalmente no período pós-natal. No entanto pode ocorrer de forma antecipada quando ocorre uma infecção intrauterina. Os recém-nascidos não produzem este anticorpo e por isso necessitam ingerir o colostro materno, para que se tenha a imunidade de forma passiva (12).

Em suínos, seis camadas de tecidos fazem a separação entre a circulação da mãe e do feto, impedindo a transferência de imunoglobulinas pela placenta. Além disso, os leitões têm baixa capacidade de produzir anticorpos e tornam-se imunocompetentes por volta das dez semanas de gestação, não produzindo anticorpos em função da não exposição

a agentes infecciosos no período intrauterino. Com isso o leitão nasce imunologicamente imaturo, sendo dependente da obtenção de imunidade passiva obtida através da ingestão do colostro, ocorrendo assim ingestão das imunoglobulinas presentes no colostro. Essas imunoglobulinas devem ser ingeridas nas primeiras vinte e quatro horas após o nascimento do leitão, pois a capacidade absorptiva de imunoglobulinas diminui com o passar das horas e, além disso, a concentração dessas imunoglobulinas no colostro diminui com o passar dos dias, além disso, fêmeas múltiparas possuem maior quantidade e melhor qualidade de imunoglobulinas presentes no colostro, quando comparadas as nulíparas (10).

Imunodeficiência de IgA e consequências

É a imunodeficiência primária mais comum em humanos (4,5,13,14), sendo de uma a cada quinhentas pessoas sua prevalência, como relatado no site oficial do Hospital Albert Einstein. Apesar da maioria dos humanos serem assintomáticos (13,14,15), pois liberam IgM nas secreções, tendo aparentemente a mesma função que a IgA (6). Em avaliação por questionário aplicado a médicos especializados em imunologia clínica constatou-se que dentre as doenças imunológicas primárias, a mais diagnosticada e tratada por eles é a deficiência de IgA(16).

Quando sintomáticos podem apresentar quadros recorrentes de alergias (14,15), infecções gastrointestinais (diarréias e parasitoses), infecções de trato geniturinário (5,13,14) e de vias aéreas (amigdalites, otites, sinusites, rinites, asma, pneumonias e bronquiectasia), (5,13,17), além de atopia (4,5,13), patologias neurológicas, como meningite (5,14), hipersensibilidade a alguns alimentos, principalmente o glúten (5) e doença auto-imune (13,14,15).

A imunoglobulina A é capaz de impedir a ocorrência de quadros de aspergilose nasal (18), candidíase (19), giardíase (20,21), doenças periodontais (9,11,22). Foi relatada também a persistência de otite e tosse endêmica dos cães causada por *Bordetella bronchiseptica* e *parainfluenza* (mesmo após vacinação), em uma colônia de cães da raça Beagle com deficiência de IgA seletiva(3).

No Reino Unido, foi relatada a deficiência de IgA com presença de algumas infecções em cães da raça Pastor Alemão. Os cães apresentavam diversos distúrbios infecciosos, como micose, furunculose anal, piodermite profunda e crescimento anormal de bactérias intestinais (3,23).

Filhotes de cães da raça Shar-Pei com deficiência seletiva de IgA foram estudados e relatado que esses animais apresentaram corrimento nasal, conjuntivite, pneumonias recidivantes, sarna demodécica, infecções por *Microsporum canis* e atopia (3).

Manifestações clínicas da supressão de IgA

As manifestações clínicas de alergias ocorrem, pois os alérgenos conseguem penetrar, já que não há IgA suficiente para impedi-los, e com isso ocorre uma reação de hipersensibilidade do tipo I (IgE mediada), podendo causar alguns dos quadros citados anteriormente, como de rinite alérgica, asma, dermatite atópica, alergia alimentar, além de urticária e angioedema (2,4). Portanto a dosagem de IgE em indivíduos alérgicos com deficiência na produção de IgA estará aumentada em relação aos indivíduos alérgicos com produção de IgA normal (4).

Devido à alta susceptibilidade a infecções, a doença autoimune passa a ter o fenótipo clínico mais frequente em humanos com imunodeficiência primária. Como por exemplo, lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatóide juvenil, artrite reumatóide do adulto, hepatite crônica ativa, cirrose biliar primária, vitiligo, púrpura de Henoch-Schönlein, sarcoidose e algumas neoplasias, como a exostose múltipla hereditária e hemangiomas (5,13,14).

Em estudos sobre a prevalência da carência de IgA em humanos, foi observado que na carência total e na parcial, os homens eram mais afetados que as mulheres (2,15).

Mecanismos de carência na síntese de IgA

Em humanos os sintomas de carências de IgA seletiva geralmente iniciam-se após os seis meses de vida, pois é quando os anticorpos maternos não estão mais presentes (21).

Ainda não foi possível estabelecer o mecanismo fisiopatológico, mas já foi proposta a hipótese de um dos mecanismos possíveis ser um bloqueio na diferenciação de linfócitos B em plasmócitos, impossibilitando a síntese de IgA. Mas os autores também não puderam apontar se isso ocorre por um defeito intrínseco dos linfócitos B, por anormalidades dos linfócitos T auxiliar na produção de citocinas (fator de crescimento transformador beta e interleucina (5) ou por uma resposta dos linfócitos B a estas citocinas (4).

A deficiência de IgA pode ser total, ou seja, quando seus níveis séricos estão abaixo do míni-

mo da normalidade, não há produção de IgAS e os níveis séricos de IgG e IgM estão normais (4,5,15) em pacientes (humanos) acima de quatro anos de idade, ou pode ser uma deficiência parcial, ou seja, seus níveis séricos estão acima do mínimo, mas ainda assim abaixo do esperado para a faixa etária e apresenta níveis detectáveis de IgAS. Esta última é considerada transitória, pois seus níveis aumentam conforme a idade (5). A deficiência seletiva de IgA é total e é a forma hereditária; os níveis séricos desta imunoglobulina estão abaixo do normal desde os primeiros meses ou anos de idade do indivíduo, sendo assim se pode controlar com o tratamento sintomático, mas não há como reverter o quadro (3).

Alguns fatores favorecem a deficiência transitória na produção de IgA, como por exemplo, o frio úmido (4,5), alguns medicamentos (15), como a sulfaniacina, penicilina (4,5), fenitoína, carbamazepina (4,5,24), dentre outros e infecções por vírus da rubéola em recém-nascidos, Epstein-Barr em crianças, transplante de medula óssea (4,5), esplenectomia (4,5,17) e imunodeficiência comum variável (IDCV) (5).

Atletas submetidos ao estresse em treinos excessivos, apresentam baixos níveis de IgAS, principalmente na saliva, sendo um tipo de deficiência transitória de IgA (1,5). Essa redução é observada pelo contínuo estresse ao qual o corpo do indivíduo é submetido regularmente, levando, após o exercício, a uma diminuição de alguns parâmetros da resposta imune, incluindo os linfócitos (25), deixando o indivíduo mais susceptível a infecções no trato respiratório (1,5,25). As imunoglobulinas salivares são capazes de se ligar à maioria dos microrganismos presentes na saliva, apresentando, assim, amplo espectro de defesa, o que as difere das imunoglobulinas séricas, que possuem afinidade restrita (9).

Alguns micro minerais são fundamentais para ajudar na resposta imune. Na deficiência de selênio, por exemplo, a resposta do linfócito T à mitogênese e às citocinas são inibidas, além de ser importante na ativação das células B (26). A vitamina A também é muito importante, visto que ela aumenta a concentração da IgA nas mucosas e, por este motivo, a suplementação de mulheres com deficiência desta vitamina, gerou um aumento na concentração de IgA no colostro (27). A deficiência de vitamina E, também é um problema, já que resulta em redução do poder bactericida de leucócitos e linfócitos, menor produção de imunoglobulinas, redução da resposta imune mediada por células, menor produção e funcionamento de linfocinas e citocinas (28).

Foi encontrada uma diminuição dos níveis séricos de IgA, IgG e IgM em casos de humanos com Síndrome de Good (associação de timona e hipogamaglobulinemia). Outros casos em que pode haver diminuição de IgA são: Síndrome da ataxia-telangeiectasia hereditária (5,8,29), Estados de deficiência imunológica (ex.: disgamaglobulinemia, agamaglobulinemia congênita e adquirida, e hipogamaglobulinemia), Síndromes de má absorção, Aplasia linfóide, Mieloma de IgG, Leucemia linfoblástica aguda e Leucemia linfoblástica crônica (8).

Foi recomendado que a dosagem de IgG, IgM e IgA seja realizada em pacientes com asma persistente e nos alérgicos que necessitam antibiótico com frequência maior do que a população geral(16).

O diagnóstico da deficiência de IgA se dá pela sua dosagem sérica pelos possíveis métodos: ELISA e Nefelometria (5,30), Imunodifusão Radial e Turbidimetria, sendo os dois primeiros os mais precisos (5).

A deficiência de IgA não possui cura conhecida (5,13), pois não existem drogas capazes de ativar as células B produtoras de IgA (13) e seu tratamento constitui impedir que as infecções ocorram, por isso deve-se orientar quanto a higiene necessária, controle nutricional, esquema vacinal completo (2,4) e a realização de exames coproparasitológicos regularmente (2), ou que elas se agravem, ou seja, a instituição de antimicrobianos adequados a infecção é necessária (4,5,13). A reposição de imunoglobulinas pela via endovenosa ou intramuscular não é indicada, pois há produção de anticorpos anti-IgA, o que poderá desencadear uma reação anafilática. Já os pacientes assintomáticos devem ser apenas observados (5).

Material e métodos

Foram avaliados trinta cães entre os atendidos no serviço de clínica imunológica e alérgica da Clínica Veterinária Vet Service, Pechincha, Rio de Janeiro – Brasil, no período de abril a setembro de 2016. Os cães foram indicados ao atendimento imunológico já caracterizado como atópicos e refratários aos tratamentos propostos na literatura. O procedimento diagnóstico incluiu a história clínica, a dosagem sérica de IgA e a eletroforese de proteínas.

Entre as queixas mais frequentes encontram-se as infecções recorrentes e/ou crônicas, inflamações redicivantes, rash cutâneo e o prurido (Figura 1, 2 e 3). O sangue foi coletado e enviado ao laboratório de escolha do médico veterinário, sendo

Presença de imunossupressão de imunoglobulina A (IgA) em cães atópicos

sempre utilizado o mesmo. Foi realizado Hemograma; dosagem sérica de IgA e Eletroforese de proteínas. A dosagem sérica de imunoglobulina A pelo método de Turbidimetria, considerados dentro da normalidade os valores entre 33 a 270 mg/dL. Resultados abaixo de 5 mg/dL foram interpretados como níveis séricos indetectáveis. A

eletroforese de proteínas foi realizada para análise de comportamento proteico e distorções. Os dados foram analisados e posteriormente separados em grupos por raça, idade, sexo, não buscamos estabelecer uma possível predisposição a um dos grupos, pois a amostra dependia de indicação ao serviço, tornando-a tendenciosa.



Figura 1 - Animal com despigmentação nasal e erosão da comissura



Figura 2 - Otitis Crônica

Os animais foram classificados como jovens (até dois anos de idade), adultos (entre três e seis anos de idade) e idosos (a partir de sete anos de idade). Desses 18 animais são fêmeas - 11 e jovens, uma adulta e seis idosas; 12 machos - oito jovens, três adultos e um idoso. A distribuição entre as raças nos

machos foi de três Bulldog Francês, quatro Bulldog Inglês, um Pug, um Poodle, um Shitsu e um SRD; e nas fêmeas foi de seis Bulldog Francês, um Teckel, um Labrador, um Poodle, uma Weimaraner, um Cocker Spaniel Inglês, um Pug, um Golden Retriever e cinco SRD (Tabela 1).

Raça	Número de animais	Percentual entre acometido
S. R. D.	6	20%
Pug	2	6,67%
Bulldog Francês	9	30%
Bulldog Inglês	4	13,33%
Cocker Spaniel Inglês	1	3,33%
Dogo Argentino	1	3,33%
Teckel	1	3,33%
Golden R.	1	3,33%
Poodle	2	6,69%
Waimaraner	1	3,33%
Shih-tzu	1	3,33%
Labrador	1	3,33%
TOTAL	30	100%

Tabela 1 - Percentual de raças de cães Atendidas com diagnose de atopia apresentando carência de Ig A

Resultados e discussão

Todos os 30 animais apresentavam resultados de IgA inferiores ao padrão laboratorial e entre esses as ocorrências de diagnóstico associados também com malasseiose, dermatofitose, infecções bacterianas

apareciam entre os animais que tinham dosagens inferiores a 5 mG/dL, isto são índices indetectáveis (Figuras 3,4 e 5) e um animal também apresentava intolerância a corantes carotenoides (Figura 3). Na maioria dos casos havia aumento de neutrófilos como principal alteração do leucograma.



Figura 3 - Animal com infecções múltiplas, alopecia e inflamações

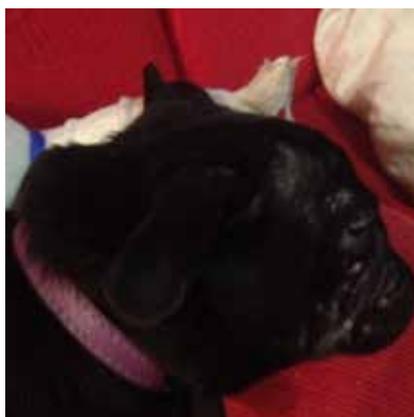


Figura 4 - Animal com Infecção secundária por dermatofito



Figura 5 - Animal com Rash Facial

Apesar de termos mais fêmeas do que machos a amostragem dependia de indicação e não podemos considerar nem a distorção sexual nem a idade.

A Imunoglobulina A (IgA) é o anticorpo mais predominante presente nas mucosas dos mamíferos e também nas secreções como saliva, leite, fluido intestinal, lágrimas, colostro, fluido nasal e traqueal, urina e secreções do trato urogenital. Nos tecidos linfóides associados a mucosa, se destaca o tecido linfóide associado ao intestino (GALT), a IgA é sintetizada e secretada principalmente por plasmócitos especificamente nas placas de Peyer (PP), que faz parte do GALT, porém as PP não são essenciais para sua produção, em um estudo com camundongos sem placas de peyer desenvolvidas, os mesmos continuaram apresentando produção de IgA, provavelmente proveniente dos linfonodos mesentéricos ou de folículos linfóides isolados (31). Os linfócitos B das mucosas para realizar a mudança de classe e produzir IgA, precisam receber sinais de outras células. Parcialmente a produção de IgA pode ser independente dos Linfócitos T e necessita sinais de células dendríticas apresentadoras de antígenos e células epiteliais. As células dendríticas secretam citocinas estimuladoras de linfócitos B solúveis, incluindo Fator ativador de linfócitos B (BAFF) e o

ligante indutor de proliferação (APRIL 1), mesmo sem a presença de um antígeno as células dendríticas são ativadas pelo peptídeo intestinal vasoativo (VIP) que junto as interações CD40-CD154, podem desencadear a produção de IgA. Já alguns linfócitos B necessitam de ajuda de linfócitos Th17 para realizar a transição para a produção de IgA, estimulados pelo Transforming Growing Factor (TGF)- β , os enterócitos e os linfócitos intraepiteliais também produzem APRIL em resposta à exposição de antígenos e promovem diferenciação dos linfócitos B, outras citocinas também são mediadoras dessa mudança de classe como as Interleucinas (IL) IL-6 e IL-10 em sinergia com ácido retinóico. A função mais importante da IgA é a proteção contra patógenos como vírus e bactérias nas superfícies das mucosas, não permitindo a aderência às superfícies epiteliais, sendo capazes de neutralizar vírus e enzimas bacterianas. O IgA não ativa a via clássica do sistema complemento porém Anja Roos et al. em 2001 provou que a IgA quando ligada a lectina ligadora a manose (MBL) pode fazer a ativação do complemento pela via da lectina.

A deficiência seletiva de IgA é uma das mais comuns imunodeficiências primárias em seres humanos, sendo sua prevalência de 1:500-700 na popu-

lação geral e em sua maioria entre os caucasianos e vista em baixa frequência entre japoneses 1:18000 e chineses 1:4000, essa predominância racial demonstra características genéticas hereditárias. Estudos recentes demonstram que a deficiência de IgA (D-IgA) é em partes uma doença genética possivelmente poligênica. Também foi realizado um estudo com mais de 12 mil gêmeos suecos para compreender a herdabilidade de baixa concentração dos níveis de IgA e encontrou significativamente herdabilidade genética maior entre as mulheres (61%) em comparação com os homens (21%) que eram, no entanto, mais influenciados por fatores externos como o consumo de álcool por exemplo (32). A deficiência de IgA pode ser transitória e também estar associada a fatores ambientais. A exposição às drogas, como sulfasalazina, penicilamina, fenitoína, entre outras, que podem diminuir seus níveis séricos, sendo dose e tempo dependentes. As infecções pelo vírus da rubéola em recém-nascidos, Epstein-Barr na criança, esplenectomia e transplante de medula óssea pode, também, provocar a deficiência.

Em estudo que buscava observar o aumento da frequência de deficiência IgA em determinadas raças de cães levando-se a questão de fenômeno ligado a reprodução ou um legado do ancestral do cão, o lobo cinzento (*Canis lupus*), pois 99 lobos foram testados e os resultados sugeriram que em sua grande maioria tinham deficiência de IgA, que seria uma herança genética de seu ancestral (33).

Em cães as raças mais pré-dispostas a ter D-IgA descritas são Shar-Pei, Pastor Alemão, Hovawart, Norwegian elkhound, Nova Scotia duck tolling retriever, Bullterrier, Pastor Belga, American Staffordshire terrier, Staffordshire bullterrier, Golden retriever e Labrador retriever (34).

A deficiência de IgA se manifesta em 80% dos casos com infecções bacterianas e virais recorrentes no trato respiratório inferior e superior, doenças auto imunes e atopias em alta frequência. Autores acreditam que devido à ausência do IgA em níveis normais, os antígenos penetrariam mais facilmente pelas mucosas, aumentaria a possibilidade de reações inflamatórias, devido a degranulação mastocitária ou por hipersensibilidade e também aumenta a possibilidade do curso infeccioso (35).

A dermatite atópica canina (DAC) é uma doença alérgica inflamatória, a mais comum entre as doenças de pele do cão, sua causa é relatada a diversos fatores como predisposição genética e alérgenos ambientais. Os mecanismos imunológicos da DAC

os alérgenos podem ser absorvidos pelos cães por via percutânea, inalados ou ingeridos. Em animais não atópicos quando expostos a esses antígenos, eles respondem produzindo anticorpos da classe IgG e IgA, no animal atópico sua resposta imunológica é anormal, não respondendo com produção de IgG e sim com anticorpos das classe IgE. A produção de IgE se contrapõe a de IgA que é um grande fator que minimiza ou evita a infecção por reduzir a penetração de antígenos no sistema. Dessa forma a inibição ou a redução da produção de IgA compromete a resistência e facilita a infecção, uma revisão em 81 publicações relacionadas a DAC, estabeleceu um guia para diagnóstico da doença:

1. Considerar a presença de pulgas;
2. Considerar a presença de ectoparasitos;
3. Considerar possível infecção por *Staphylococcus* ou crescimento de *Malassezia*;
4. Considerar Reação Adversa Cutânea Alimentar;

Depois de checar o passo 1-4 e a DAC ainda deve persistir a investigação:

5. Interpretação detalhada do histórico e clínica do paciente com DAC;
6. Realizar teste alérgico (Teste intra-dérmico, teste IgE alérgeno específico);

Os testes alérgicos não devem ser usados como triagem do paciente atópico e sim como confirmação uma vez que o diagnóstico clínico da DAC tenha sido estabelecido (36).

Ao verificar as concentrações de IgA através de imunodifusão radial 36 cães atópicos e 30 saudáveis como grupo controle, houve uma significativa diferença entre os cães atópicos e o grupo controle foram encontrados, a média da concentração do grupo controle = 103.3 mg/dl enquanto nos atópicos = 63.2 mg/dl(37). Já em 2013 na Suécia foram testados 207 Pastores alemães divididos em um grupo controle e outro clinicamente comprovado com DAC, os resultados demonstraram uma diferença significativa de baixo IgA nos cães com DAC, 40,77% dos pastores alemães tinham $IgA \leq 0,10$ g/L quando comparado ao grupo controle que apenas 5,4% apresentaram os mesmos resultados. A média de concentração nos cães com DAC foi de 0,16 g/L e no grupo controle 0,26 g/L(38).

No presente estudo nossos dados corroboram com os estudos citados anteriormente, em uma amostra de 30 cães (Fêmeas n=18; Machos n=12)

todos haviam sido enquadrados com DAC clinicamente comprovada (Bulldog Inglês n=4; Bulldog Frances n=9; SRD n=6; Labrador Retriever n=1; Pug n=2; Poodle n=2; Dogo Argentino n=1; Dachshund n=1; Weimaraner n=1; Cocker n=1; Shih-tzu n=1; Golden Retriever n=1), 100% dos cães apresentavam redução abaixo da normalidade dos níveis de IgA. Em todos os estudos foram considerados as diferenças de idade, pois é comprovado que a idade influencia diretamente os níveis de IgA, um estudo em uma população de beagles saudáveis em 1992 encontrou aumento significativo entre a idade de 0,8-1,6 ano, e relatado também em 2014 a correlação idade-dependente de produção de IgA, assim como a relação sexo dependente foi encontrada. Apenas 5 dos cães utilizados em nossa pesquisa tinha idade inferior a 1,6 ano, n=15 cães com idade 1,6 – 4 anos, n=6 cães com idade 4-10 anos, n=3 >10 anos e apenas 1 dos cães não tinha idade conhecida (34).

Conclusão

A presença da redução de IgA em cães previamente diagnosticados foi encontrada e deve ser discutida e avaliada a sua relação com atopia canina.

Referências

1. SILVA, R. P. et al. Imunoglobulina A Salivar (IgA-s) e Exercício: Relevância do Controle em Atletas e Implicações Metodológicas. *Rev Bras Med Esporte* v. 15 n: 6, p. 459-466. 2009.
2. LOURENÇO D. B. et al. Prevalência de rinite alérgica em deficiência de IgA; Arquivos médicos dos hospitais e da faculdade de ciências médicas da Santa Casa de São Paulo; p. 63-66; 2012.
3. TIZARD, I. R. *Imunologia veterinária*. 8ª edição. Editora Elsevier. p. 587. 2009.
4. GRUMACH, A. S., JACOB, C. M. A., PASTORINO, A. C.; Deficiência de IgA: avaliação clínico-laboratorial de 60 pacientes do Instituto da Criança. *Rev Ass Med Brasil* v. 44 n. 4, 277-282. 1998.
5. RÚPOLO, B. S., MIRA, J. G. S., JUNIOR, O. K.; Deficiência de IgA. *Jornal de Pediatria* v. 74 n. 6, p. 433-440. 1998.
6. SCADDING, G., Rinossinusite crônica em pediatria: A criança catarral. V Manual de otorrinolaringologia pediátrica da IAAO. p. 174-183. 2006.
7. Brazilian Group for Immunodeficiency. Imunodeficiência primária: os 10 sinais de alerta. Endereço eletrônico: www.imunopediatria.org.br; Data de acesso: 07/02/2013.
8. Escola de Medicina da Universidade Carolina do Sul (Site oficial); Acesso em 20/10/2013; Disponível em: <http://pathmicro.med.sc.edu/portuguese/immuno-port-chapter4.htm>.
9. MIZOBE-ONO, L., ARAÚJO, J. L. P., DOS-SANTOS, M. C. Componentes das imunidades inata e adaptativa presentes na saliva humana. *Revista de Odontologia da UNESP* v. 35 n. 4, p. 253-261. 2006.
10. XAVIER, E. G.; RUTZ, F.; ROLL, V. F. B. Imunonutrientes na produção de suínos. I Simpósio UFRGS sobre Produção, Reprodução e Sanidade Suína. p. 174-195. 2006.
11. ALMEIDA, L. S. B. et al. Influência da Ig A nas doenças periodontais. *Periodontia*. v.17, n. 03, p. 30-34. 2007.
12. CARNEIRO-SAMPAIO, M. M. S.; Desenvolvimento do sistema imunitário no ser humano. *Pediatr. (S. Paulo)* 3: 197-207. 1981.
13. MIRANDA, L. B. C., CUNHA, L. A. O., PINTO, J. A. Deficiência de IgA associada a artrite reumatóide juvenil. *Revista Brasileira de Alergia e Imunopatologia*. – v. 32, nº 5. 2009.
14. SOUZA, M. C. A. et al (A). Deficiência de IgA e Múltiplas Exostoses Hereditárias. *Revista Brasileira de Alergia e Imunopatologia*. v. 30, n. 4, p. 160. 2007.
15. CANELADA, S. et al. Doenças auto-imunes e deficiência de IgA. *Revista Brasileira de Alergia e Imunopatologia*. v. 30, n. 4, p. 163. 2007.
16. COSTA-CARVALHO, B. T. et al. Imunodeficiências primárias na prática clínica do especialista em alergia e imunologia clínica do Brasil. *Revista Brasileira de Alergia e Imunopatologia*. v. 34, n. 6, p. 241-250. 2011.
17. CORDEIRO, E. et al. Deficiência de IgA evoluindo para Imunodeficiência Comum Variável (IDCV) associada a deficiência de C4. *Revista Brasileira de Alergia e Imunopatologia*. v. 30, n. 4, p. 166. 2007.
18. SANCHES, P. P., COUTINHO, S. D. A.; Aspergilose em cães - revisão. *Rev Inst Ciênc Saúde* v. 25 n. 4, p. 391-397. 2007.
19. COSTA, I. C., FELIPE, I., GAZIRI, L. C. J.; Resposta imune a *Candida albicans*. *Ciências Biológicas e da Saúde* v. 29, n. 1, p. 27-40, 2008.
20. MEIRELES, P. W., *Giardia sp. / Giardíase em animais de companhia*. Mestrado. Universidade Federal do Paraná. Curitiba. 2007.
21. Hospital Albert Einstein (site oficial); Acesso em: 01/10/2013; Disponível em: <http://medsv1.einstein.br/diretrizes/pediatria/ImunodeficienciasPrimariasquandoocoinvestigar.pdf>
22. TRINDADE, S. C., Avaliação dos níveis séricos de anticorpos IgG e subclasses e IgA, reativos a *Porphyromonas gingivalis* em indivíduos com periodontites crônica e agressiva. Mestrado. Universidade Federal da Bahia (UFBA). Salvador. p. 80. 2005.
23. LITTLER, R. M., BATT, R. M., LLOYD, D. H. Total and relative deficiency of mucosal IgA in German Shepherd dogs demonstrated by fecal analysis. *Vet Rec*. v. 158, p. 334-341. 2006.
24. NEVES, A. R. R. et al. Deficiência parcial de IgA secundária ao uso de anticonvulsivantes. *Revista Brasileira de Alergia e Imunopatologia*. v. 30, n. 4, p. 162. 2007.
25. ROGERO, M. M. et al. Efeito da suplementação com L-alanil-L-glutamina sobre a resposta de hipersensibilidade do tipo tardio em ratos submetidos ao treinamento intenso. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*. v. 38, n. 4, p. 487 – 497. 2002.
26. BORGES, L. E. M.; PASCHOAL, J. J. Influência dos micro-minerais (Cu, Mn, Se e Zn) no sistema imunológico dos bovinos. *Cadernos de pós graduação da FAZU*, v. 3. 2012.
27. LIMA, M. S. R. et al. Influência da suplementação pós parto de vitamina A sobre os níveis de imunoglobulina A no colostro humano. *Jornal de Pediatria*. v. 88, n. 2, p. 115 – 118. 2012.
28. BRUNETTO, M. A. et al. Imunonutrição: o papel da dieta no restabelecimento das defesas naturais. *Acta Scientiae Veterinariae*. v. 35, n. 2, p. 230 – 232. 2007.

Presença de imunossupressão de imunoglobulina A (IgA) em cães atópicos

29. MASCARENHAS, M. I. et al. Síndrome de Good: Timona e imunodeficiência. Revista Portuguesa de Imunoalergologia. v.16, n. 3, p. 299-307. 2008.
30. SOUZA, L. A. R. et al (B). Aspectos clínicos e laboratoriais de crianças com deficiência seletiva de imunoglobulina A. Revista Brasileira de Alergia e Imunopatologia. v. 30, n. 4, p. 161. 2007.
31. YAMAMOTO et al. Role of Gut-Associated Lymphoreticular Tissues in Antigen-Specific Intestinal IgA Immunity The Journal of Immunology July 15, 2004 vol. 173 no. 2 762-769 doi: 10.4049/jimmunol.173.2.762.
32. Viktorin Alexander et al. Human Molecular Genetics, 2014, Vol. 23, No. 15 4177-4184 doi:10.1093/hmg/ddu135.
33. Frankowiack, M. et al. IgA deficiency in wolves / Developmental and Comparative Immunology 40 (2013) 180-184 doi: 10.1016/j.dci.2013.01.005.
34. OLSSON, M et al. The dog as a genetic model for immunoglobulin A (IgA) deficiency: Identification of several breeds with low serum IgA concentrations/Veterinary Immunology and Immunopathology 160 (2014) 255-259 doi: 10.1016/j.vetimm.2014.05.010.
35. WOOF JM, KERR MA: The function of immunoglobulin A in immunity J Pathol. 2006 Jan; 208(2):270-82 .doi: 10.1002/path.1877.
36. HENSEL et al. Canine atopic dermatitis: detailed guidelines for diagnosis and allergen identification BMC Veterinary Research (2015) 11:196 doi 10.1186/s12917-015-0515.
37. HILL PB, MORIELLO KA, DEBOER DJ. Concentrations of total serum IgE, IgA, and IgG in atopic and parasitized dogs. Vet Immunol Immunopathol.1995 Jan; 44(2):105-13.
38. TENGVAL K, KIERCZAK M, BERGVALL K, OLSSON M, FRANKOWIACK M, et al. (2013) Genome-Wide Analysis in German Shepherd Dogs Reveals Association of a Locus on CFA 27 with Atopic Dermatitis. PLoS Genet 9(5): e1003475. doi:10.1371/journal.pgen.1003475.

Recebido para publicação em: 04/11/2016.

Enviado para análise em: 08/11/2016.

Aceito para publicação em: 23/11/2016.

G E P A B O T U C A T U A P R E S E N T A

I SIMPÓSIO DE MEDICINA INTENSIVA EM ANIMAIS DE COMPANHIA

2, 3 E 4 DE JUNHO LOCAL: CASA DA ARTE - UNESP BOTUCATU