

Avaliação da transferência materno-infantil de anticorpos em pacientes com síndrome antifosfolípide

Evaluation of maternal-child antibody transfer of patients with antiphospholipid syndrome

Magda Carneiro-Sampaio¹, Jozélio Freire de Carvalho^{2*}

¹Médica pela Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Doutora em Medicina pela Universidade de São Paulo (USP), Professora Titular de Pediatria da Faculdade de Medicina da USP, Instituto da Criança da USP; ²Médico pela Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública (EBMSP), Doutor em Ciências pela Universidade de São Paulo (USP), Pesquisador do Programa de Pós-graduação Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas, UFBA

Resumo

Introdução: a síndrome antifosfolípide (SAF) é caracterizada por eventos trombóticos e perdas gestacionais de repetição sendo considerada a trombofilia adquirida mais comum. **Objetivo:** realizar uma revisão narrativa da passagem transplacentária de anticorpos em pacientes com SAF. **Metodologia:** revisão narrativa da literatura. **Resultados:** quando não está associada a alguma doença do tecido conectivo é dita primária e quando em associação com lúpus eritematosos sistêmico é dita secundária. A morbidade gestacional é frequente e torna-se de importância avaliar a passagem desses anticorpos transplacentariamente, desde que existem modelos animais da síndrome com transferência passiva desses anticorpos. A passagem transplacentária de anticorpos específicos já foi determinada em estudos, os quais demonstraram baixos níveis destes anticorpos no soro materno, porém uma eficiente passagem transplacentária para o neonato. **Conclusão:** existem poucos estudos sobre essa passagem materno-infantil em pacientes com SAF, que são aqui revisados.

Palavras-chave: Síndrome antifosfolípide. Passagem transplacentária. Autoanticorpos.

Abstract

Introduction: a antiphospholipid syndrome (APS) is characterized by thrombotic events and recurrent pregnancy losses and is considered the most common acquired thrombophilia. **Objective:** to carry out a narrative review of the transplacental passage and antibodies in patients with APS. **Methodology:** narrative literature review **Results:** when it is not associated with any connective tissue disease, it is said to be primary and when in association with systemic lupus erythematosus it is said to be secondary. Gestational morbidity is frequent and it is important to evaluate the passage of these antibodies transplacentally, since there are animal models of the syndrome with passive transfer of these antibodies. The transplacental passage of specific antibodies has already been determined in studies, which demonstrated low levels of these antibodies in the maternal serum, but an efficient transplacental passage for the newborn. **Conclusion:** there are few studies on this maternal-infant passage in patients with APS, which are reviewed here.

Keywords: antiphospholipid syndrome, transplacental passage, autoantibodies

INTRODUÇÃO

Síndrome antifosfolípide e passagem transplacentária

A síndrome antifosfolípide (SAF) é uma doença auto-imune, caracterizada por eventos trombóticos de repetição, perdas gestacionais e trombocitopenia associada a anticorpos antifosfolípidos (anticardiolipina, anticoagulante lúpico e anti beta2-glicoproteína I)¹. SAF primária é definida como a presença de antifosfolípidos em pacientes com trombose idiopática, mas nenhuma evidência de doença auto-imune ou outros fatores desencadeantes como infecção, malignidade, hemodiálise ou antifosfolípidos induzidos por drogas².

Em indivíduos aparentemente saudáveis, a prevalência de anticorpos antifosfolípidos varia de 1 a 5%, aumentando com a idade, especialmente em indivíduos mais velhos com doenças crônicas³. A idade média de início das manifestações clínicas da doença ocorre aos 31 anos⁴. As apresentações clínicas mais comuns da síndrome são: trombose venosa profunda (31,7%), trombocitopenia (21,9%), acidente vascular cerebral (13,1%), tromboflebite superficial (9,1%), embolia pulmonar (9,0%), perda fetal (8,3%), ataque isquêmico transitório (7,0%) e anemia hemolítica (6,6%). O tratamento é baseado em anticoagulação prolongada na maioria dos casos.

Diversos estudos demonstraram que os anticorpos antifosfolípidos estão associados ao aumento de abortamentos espontâneos e morte fetal. O papel patogênico desses anticorpos também foi comprovado em modelos experimentais que quando infundidos durante a gravidez,

Correspondente/Corresponding: *Jozélio Freire de Carvalho – End: Rua das Violetas, 42, ap. 502, Pituba Salvador, BA Brasil CEP: 41810-080 – Tel: 55 (71)991871169 – E-mail: jotafc@gmail.com

era observada insuficiência placentária e abortos⁵. Além disso, os anticorpos antifosfolípidos tem a capacidade de se ligar as células do tecido trofoblástico alterando a sua função⁶.

A trombose intraplacentária não parece ser o único mecanismo das perdas fetais, nesse sentido estudos tem evidenciado a alteração das células trofoblásticas e também lesão placentária mediada pelo sistema complemento. De fato, Di Simone sugeriu que anormalidades da invasão trofoblástica são observadas no primeiro trimestre e parecem ser decorrentes de alterações da diferenciação, maturação e redução da secreção e gonadotrofinas coriônica humana⁶. Interessantemente, já se foi verificada a presença de beta2-glicoproteína I nas membranas das células trofoblásticas, o que poderia justificar esse tecido como alvo de anticorpos antifosfolípidos⁷.

Além das perdas fetais, tem-se observado crescimento intra-uterino retardado (CIUR), insuficiência placentária, pré-eclâmpsia e eclâmpsia em mulheres com SAF⁸.

Ao nascimento, o bebê apresenta uma imaturidade do seu sistema imune, que levará algum tempo para se desenvolver e, portanto, a passagem transplacentária e o aleitamento materno proverão ao neonato uma imediata proteção.

A placenta humana atua como uma barreira seletiva para a transferência da mãe para o feto de várias macromoléculas, incluindo imunoglobulinas. Anticorpos IgG maternos passivamente adquiridos pela placenta protegem o neonato de muitos patógenos^{9,10}. Sabe-se atualmente que o transporte de IgG através da placenta no ser humano se inicia por volta da vigésima semana de gestação, se acentua após o terceiro trimestre e aumenta progressivamente até o termo^{11,12}.

Somente anticorpos da classe IgG atravessam a barreira placentária e a taxa de transmissão dessas imunoglobulinas varia também de acordo com a subclasse a que pertencem. IgG1 e IgG3 atravessam a placenta de modo um pouco mais eficiente que IgG4, que, por sua vez, transpõe a interface materno-fetal de maneira mais eficiente que IgG2¹³.

Partindo da circulação materna rumo à circulação fetal, a molécula de IgG precisa ultrapassar pelo menos duas barreiras: o sinciciotrofoblasto e o endotélio capilar fetal. Em algumas regiões da placenta a termo, estas duas estruturas estão separadas somente pela lâmina basal; em outras, células do estroma viloso e alguns citotrofoblastos estão também presentes².

O transporte da IgG materna através da placenta humana é um processo que ocorre da seguinte forma: as moléculas de IgG penetram no sinciciotrofoblasto por pinocitose e se ligam a receptores presentes na face interna dessas vesículas – receptores esses que, antes do processo de pinocitose, encontravam-se na superfície microvilosa do sinciciotrofoblasto. Protegidas da ação de enzimas lisossomais, as moléculas de IgG acopladas aos receptores são então transportadas até a lâmina basal trofoblástica. Uma vez na matriz extracelular, as molé-

culas de IgG ganham acesso ao endotélio fetal e, assim, à circulação fetal¹⁴. Sabe-se que nem toda IgG materna atinge a circulação fetal: as moléculas que não se ligarem a receptores nas vesículas transportadoras serão digeridas pelas enzimas lisossomais^{11,15}.

Diversos candidatos ao receptor da porção Fc responsável pelo transporte da molécula de IgG já foram estudados^{16,17}. O receptor neonatal para IgG (FcRn), responsável pelo transporte de IgG da mãe ao feto é uma proteína formada de duas cadeias polipeptídicas: uma cadeia pesada similar à da molécula do complexo principal de histocompatibilidade de classe I e outra cadeia leve que é a β 2-microglobulina^{18,19}. No entanto, o conhecimento atual acerca do transporte transplacentário de IgG em nível molecular no ser humano é ainda incompleto. As evidências sugerem um papel do FcRn no transporte materno de IgG através do sinciciotrofoblasto. Entretanto, como esse receptor não parece estar presente no endotélio do capilar fetal, o modo como a molécula de IgG atinge a circulação fetal é assunto ainda desconhecido.

Poucos estudos avaliaram a passagem transplacentária de anticorpos antifosfolípidos. Os autores verificaram a passagem de anticardiolipina IgG que é em pequena quantidade e se reduz ao longo do tempo quase desaparecendo aos 6 meses⁷. Além disso, enquanto que aos 13 meses de idade os anticorpos anticardiolipina são negativos, os títulos dos anticorpos anti- β 2GPI podem estar significativamente elevados presumivelmente devido a resposta a infecções ou antígenos²⁰. Esse achado foi também observado em crianças com idade comparável filhas de mães negativas para antifosfolípidos²¹.

Existem ainda cerca de 20 casos descritos de SAF neonatal, ou seja, a criança após o nascimento apresenta quadro grave de trombose relacionado a passagem transplacentária dos anticorpos antifosfolípidos²².

Amamentação

Extensos estudos epidemiológicos têm mostrado que a amamentação é um eficiente processo de proteção da criança contra doenças infecciosas²³. O colostro é a primeira linha de defesa do neonato, capaz de estimular seu sistema imunológico. Ele é definido como a secreção mamária coletada nos primeiros 2 a 3 dias de lactação ou até uma semana após o parto²⁴.

As superfícies mucosas são uma fronteira entre o meio interno e ambiente externo, o que representa uma porta de entrada para a maioria das infecções no ser humano. Por isso, as superfícies mucosas contam com um sistema de proteção anti-infecciosa muito eficiente, onde atuam mecanismos inespecíficos como movimento peristáltico, transporte mucociliar e enzimas, e mecanismos adaptativos representados principalmente pelo sistema imune de mucosas (MALT – *Mucosal associated lymphoid tissue*). Este é constituído de células imunocompetentes que infiltram as mucosas, nódulos linfóides que formam as estruturas tipo placas de Peyer na mucosa intestinal e seus

equivalentes na mucosa brônquica, além de linfonodos regionais, tais como os mesentéricos. O MALT é povoado por células de diversas subpopulações, com variadas funções, inclusive a de produzir anticorpos secretores, com predominância absoluta de sIgA, que, atravessando o epitélio, vai se incorporar ao muco que recobre todas as superfícies mucosas do organismo²⁵.

O sistema imune comum de mucosas no recém-nascido ainda não se encontra amadurecido, as placas de Peyer contêm apenas centros germinativos primários, as células B da submucosa produzem apenas IgM, há poucas células T e praticamente não se encontram células de memória. No trato gastrointestinal, em particular, a imaturidade do epitélio permite uma maior permeabilidade para macromoléculas e propicia maior adesão de microrganismos. A baixa acidez gástrica e menor atividade de enzimas digestivas ainda não representam uma barreira tão eficiente comparado ao organismo adulto²⁶.

A imunoglobulina A secretória (sIgA) é considerada a molécula mais importante envolvida na proteção dos recém-nascidos contra patógenos ou toxinas, e está em maior abundância no colostro²⁷. A função destes anticorpos é agir localmente, promovendo a inibição da aderência de patógenos nas superfícies mucosas da criança.

A IgA apresenta uma estrutura peculiar, extremamente adaptada para agir nas condições das superfícies mucosas: é geralmente polimérica (dimérica ou trimérica), estando associada à cadeia J (sintetizada pelos plasmócitos) e ao componente secretor (produzido pela célula epitelial), constituindo um complexo com alta avididade para ligação com antígenos e maior resistência à ação de enzimas proteolíticas, abundantes nas secreções mucosas^{25,28}. Anticorpos de classe IgA são produzidos por plasmócitos presentes na lamina própria subjacente ao epitélio e liberados geralmente como dímeros ligados à cadeia J nas proximidades da porção basolateral das células epiteliais, onde estão presentes os receptores para imunoglobulina polimérica. Estes receptores são glicoproteínas de cerca de 100kDa, pertencentes à superfamília de imunoglobulinas, e são expressos constitutivamente na membrana basolateral das células epiteliais secretórias. A expressão destes receptores pode ser estimulada por citocinas como IFN- γ (interferon-gama)²⁵.

Os dímeros de IgA se ligam ao receptor e inicia-se um processo de internalização por endocitose. Assim, a imunoglobulina polimérica atravessa a camada epitelial e é secretada na porção apical da célula, onde ocorre uma clivagem do receptor e um pequeno fragmento C-terminal transmembrânico que permanece na célula epitelial é degradado, enquanto a porção maior extracelular é incorporada ao complexo IgA-cadeia J, como componente secretor. Este mecanismo de secreção de IgA ocorre nas superfícies da mucosa oral, intestinal, brônquica, assim como na glândula mamária durante a lactação.

São conhecidas duas subclasses de IgA: IgA1 e IgA2. A IgA1, compreende cerca de 80 a 85% de IgA sérica total, onde é encontrada sob a forma de monômeros.

É encontrada somente na mucosa nasal e tonsilas. Esta pode sofrer ação de proteases produzidas por algumas bactérias patogênicas como *Haemophilus*, *Neisseria* e *Streptococcus*, que agem sobre seqüências de aminoácidos da região da dobradiça da imunoglobulina. A subclasse IgA2 pode favorecer a estabilidade dos anticorpos secretores, porque esse isotipo é resistente a várias proteases bacterianas específicas para IgA por ter uma deleção nas seqüências de aminoácidos da dobradiça, o que favorece sua adaptação especialmente em locais intensamente colonizados, como o cólon e a faringe. Contudo, nas secreções, as duas subclasses são encontradas em proporções mais equilibradas, variando ligeiramente de um sítio para outro^{29,30}.

A IgM é a segunda imunoglobulina mais abundante nas mucosas, em concentrações de até 2,5 mg/ml. Sua afinidade pelo receptor para imunoglobulina polimérica na face basolateral das células epiteliais possibilita sua secreção na forma polimérica ligada ao componente secretor. Anticorpos IgM de alta avididade reativos com vírus e bactérias podem ter um importante papel na defesa das superfícies mucosas do lactente. Em casos particulares de deficiência de IgA, ocorre um mecanismo de compensação, onde a secreção de IgM polimérica ligada à cadeia J, que apresenta afinidade pelo componente secretor, pode suprir a falta de sIgA.

A IgG encontra-se em baixas concentrações no leite humano, cerca de 0,1 mg/ml, tem atividade opsonizante podendo ativar o complemento e a citotoxicidade dependente de anticorpo, o que é uma atividade pouco presente nas superfícies mucosas do lactente. Apenas IgG2 e IgG4 estão presentes em concentrações mais altas do que no soro, talvez para suprir a falta da produção destas subclasses pelo recém-nascido.

No leite humano encontram-se diversos fatores bioquímicos com ação antiinfeciosa como: enzimas, citocinas, componentes do sistema complemento, células, oligossacarídeos, nucleotídeos, lipídeos e hormônios, que interagem entre si e com as mucosas dos tratos digestivo e respiratório do recém-nascido, conferindo além da imunidade passiva, estímulo ao desenvolvimento e maturação do sistema imunológico do neonato^{31,32}. Sugere-se ainda que o leite humano possa conferir proteção contra outras infecções e doenças inclusive doenças auto-imunes, como infecções respiratórias e do trato urinário, enterocolite necrotizante, doenças atópicas, diabetes tipo 1, esclerose múltipla, artrite reumatóide, doença celíaca e doença de Crohn, no entanto existem trabalhos controversos a este respeito^{23,33}. Muitos estudos ainda são necessários para conseguir assegurar um real fator protetor contra doenças auto-imunes, entretanto os efeitos benéficos do leite materno para um ótimo crescimento, desenvolvimento e proteção contra agentes infecciosos são razões suficientes para se estimular o aleitamento, contribuindo assim para a melhoria das condições de saúde das crianças.

Não há estudos na SAF que avaliaram os anticorpos antifosfolípidos no leite materno.

Em conclusão, poucos estudos avaliaram a passagem transplacentária de anticorpos antifosfolípidos. Verificou-se a passagem de anticardiolipina IgG e a mesma se reduz ao longo do tempo quase desaparecendo aos 6 meses. Existem ainda alguns casos de SAF neonatal, relacionados a passagem transplacentária dos anticorpos antifosfolípidos. Não há estudos na SAF que avaliaram os anticorpos antifosfolípidos no leite materno.

REFERÊNCIAS

1. ANDREWS, R. *et al.* Pertussis notifications in Australia, 1991 to 1997. **Commun. Dis. Intell.**, Canberra, v.21, p.145-148, 1997.
2. BENIRSCHKE, K. *et al.* Early development of the human placenta. In: **Pathology of the human placenta**. 3. ed. New York: Springer-Verlag. p. 49-56. 1995.
3. BARON, S. *et al.* Epidemiology of pertussis in French hospitals in 1993 and 1994: thirty years. **Pediatr. Infect. Dis. J.**, Baltimore, v.17, n.5, p.412-418, 1998.
4. AFTER a routine use of vaccination. **Pediatr. Infect. Dis. J.**, Baltimore, v.17, p. 412-418.
5. BELLONI, C. *et al.* 2003. Immunogenicity of a three-component acellular pertussis vaccine administered at birth. **Pediatrics**, Evanston, v.111, p. 1042-1045.
6. TINCANI, L. *et al.* 1998. Shoenfeld, Animal models of antiphospholipid syndrome. **Rev. Rheum.**, v. 56, p. 614-618.
7. Di SIMONE, N. *et al.* Antiphospholipid antibodies affect trophoblast gonadotropin secretion and invasiveness by binding directly and through adhered β 2-Glicoprotein I. **Arthritis Rheum.**, Atlanta, v.43, p. 140-150, 2000.
8. ZURGIL, N. *et al.* 1993. Detection of antiphospholipid and anti-DNA antibodies and their idiotypes in newborns of mothers with antiphospholipid syndrome and SLE. **Lupus**, Houndmills, v.2, p. 233-237, 1993.
9. TINCANI, A. *et al.* Pregnancy complications of the antiphospholipid syndrome. **Autoimmunity**, Basel, v. 36, p.27-32, 2003.
10. HEALY, C. M. *et al.* Prevalence of pertussis antibodies in maternal delivery, cord, and infant serum. **J. Infect. Dis.**, Chicago, v.190, p. 335-340, 2004.
11. MILLER, M. E. *et al.* Immunology and resistance to infection. In: REMINGTON, J.S.; KLEIN, J. O. **Infectious diseases of the fetus and newborn infant**. 2. ed. Philadelphia: Sanders Co, 1983.
12. SAJI, F. *et al.* Human placental Fc receptors. **Placenta**, London, v.15, p. 453-466,1994.
13. SIMISTER, N. E. Placental transport of immunoglobulin G. **Vaccine**, Kiglington, v.21, p. 3365-3369, 2003.
14. ROTE, N. S. Maternal-fetal immunology. In: SCOTT, J. R.; ROTE, N. S. **Immunology in obstetrics and gynecology**. Norwalk: Appleton, 1985. p.55-75.
15. STORY, C. M. *et al.* 1994. A major histocompatibility complex class I-like Fc receptor cloned from human placenta: possible role in transfer of immunoglobulin G from mother to fetus. **J. Exp. Med.**, New York, v.180, p.2377-2281.
16. JOHNSON, P. M. BROWN, P. J. Review article: Fc γ receptors in the human placenta. **Placenta**, London, v.2, p.355-370, 1981.
17. KRISTOFFERSEN, E. K. *et al.* Fc γ receptor heterogeneity in the human placenta. **Scand. J. Immunol.**, Oslo, v.31, p. 561-564, 1990.
18. BRIGHT, N. A. *et al.* 1994. Ontogeny and distribution of Fc γ receptors in the human placenta. Transport or immunosurveillance? **J. Anat.**, London, v.184, p. 297-308,1994.
19. KRISTOFFERSEN, E.K. *et al.* 1996. Co-localization of b 2-microglobulin and IgG in human placental syncytiotrophoblast. **Eur. J. Immunol.**, Weinheim, v.26, p. 505-507.
20. SIMISTER, N. E. *et al.* An IgG-transporting Fc receptor expressed in the syncytiotrophoblast of human placenta. **Eur. J. Immunol.**, Weinheim, v.26, p.1527-1531, 1996.
21. MOTTA, M. *et al.* Anticardiolipin and anti-beta 2 glycoprotein I in infants born to mothers with and without antiphospholipid antibodies (abstract). **Arthritis Rheum.**, Atlanta, v.50, p. s69, 2004.
22. AVCIN, T. *et al.* 2001. Anticardiolipin and anti-beta 2 glycoprotein I antibodies in sera of 61 apparently healthy children at regular preventive visits. **Rheumatology**, Oxford, v. 40, p.565-573, 2001.
23. BOFFA, M.C. *et al.* Infant perinatal thrombosis and antiphospholipid antibodies: a review. **Lupus**, Houdmills, v.16, n.8, p.634-641, 2007.
24. HANSON, L.A. *et al.* Immunobiology and epidemiology of breastfeeding in relation to prevention of infections from a global perspective. In: OGRA, P. L. (Eds). **Mucosal immunology**. 2. ed. [S.l]:Academic Press, 1999. p. 1501-1510.
25. ISLAM, S. K. N. *et al.* Immune components (IgA, IgM, IgG, immune cells) of colostrum of Bangladeshi mothers. **Pediatr. Internat.**, Carlton, v.48, p. 543-548, 2006.
26. BRANDTZAEG, P. *et al.* Molecular and cellular aspects of the secretory immunoglobulin system. **APMIS**, Copenhagen, v.103, p. 1-19, 1995.
27. BERNT, K. M. *et al.* 1999. Human milk as a carrier of biochemical messages. **Acta Paediatr. Suppl.**, Stockholm, v. 430, p. 27-41.
28. TAKAHASHI, T. *et al.* Reactivity of secretory IgA antibodies in breast milk from 107 Japanese mothers to 20 environmental antigens. **Biol. Neonate**, Basel, v.82, p. 238-242, 2002.
29. RUSSEL, M. W. *et al.* Biological activities of IgA. In: OGRA, P. L. (ed.). **Mucosal immunology**. 2. ed. London: Academic Press, 1999. p. 225-240.
30. GOLDMAN, A.S. *et al.* Anti-infectious and infectious agents in human milk. In: OGRA, P. L. (ed.). **Mucosal immunology**. 2. ed. London: Academic Press, 1999. p. 1511-1521.
31. BRANDTZAEG, P. *et al.* Mucosal B cells: phenotypic characteristics, transcriptional regulation, and homing properties. **Immunol. Rev.**, Copenhagen, v.206, p. 32-63, 2005.
32. BARROS, M.D. *et al.* Study of colostrum of a patient with selective IgA deficiency. **Allergol. Immunopathol.**, Madri, v.13, n.4, p.331-334, July/Aug. 1985.
33. HANSON, L. A. Breastfeeding provides passive and likely long-lasting active immunity. **Ann. Allergy Asthma Immunol.**, St. Paul, v.81, p. 523-537, 1998.

Submetido em: 09/11/2020

Aceito em: 26/11/2020