



ARTIGO ORIGINAL

Análise da resposta autoimune ao BP180 em pacientes chineses com acidente vascular encefálico^{☆,☆☆}



Jing Wang ^{a,b}, Hong Liu ^a, Zhenzhen Wang ^a, Qing Pan ^a e Furen Zhang ^{a,*}

^a Shandong Provincial Hospital for Skin Diseases, Faculdade de Medicina Cheeloo, Shandong University, Jinan, Shandong, China

^b Departamento de Dermatologia e Venereologia, the Second Affiliated Hospital, Anhui Medical University, Hefei, Anhui, China

Recebido em 15 de novembro de 2021; aceito em 7 de janeiro de 2022

PALAVRAS-CHAVE

Acidente vascular encefálico;
Anticorpos;
Penfigoide bolhoso

Resumo

Fundamentos: Foi relatada associação significativa entre penfigoide bolhoso (PB) e acidente vascular encefálico (AVE). Este estudo teve como objetivo avaliar o nível de anticorpos anti-BP180 em pacientes com AVE para investigar a relação entre PB e AVE na patogênese.

Métodos: Amostras de soro foram coletadas de pacientes com AVE e controles pareados entre fevereiro de 2019 e junho de 2020. Os níveis de anticorpos anti-BP180 foram medidos por ensaio imunossorvente ligado à enzima (ELISA, *enzyme-linked immunosorbent assay*).

Resultados: Um total de 1.183 pacientes com AVE, incluindo 970 com isquemia cerebral (IC), 192 com hemorragia intracerebral (HIC), 21 com IC e HIC, e 855 controles foram incluídos neste estudo. Os valores dos autoanticorpos anti-BP180 foram significativamente maiores nos pacientes com AVE do que nos controles ($p < 0,001$). As taxas de positividade para autoanticorpos anti-BP180 foram de 12,51% (148) em pacientes com AVE e 4,68% (40) nos controles ($p < 0,001$; OR = 2,65). Em indivíduos positivos para autoanticorpos anti-BP180, os valores foram significativamente maiores em pacientes com AVE do que em controles ($p < 0,001$). No entanto, apenas dez (6,76%) pacientes com AVE e três controles (7,5%) apresentaram valores elevados (> 100 RU/mL; $p = 0,87$). A análise estratificada mostrou que as taxas de indivíduos positivos para anticorpos anti-BP180 eram independentes de idade, sexo e subtipos de AVE no grupo com AVE. Taxas positivas em pacientes com IC e HIC foram quase duas vezes maiores do que aquelas em pacientes com IC ou HIC isoladamente ($p = 0,11$; OR = 1,94).

Limitações do estudo: Este estudo teve tamanho de amostra limitado e faltaram critérios quantitativos para a gravidade do AVE.

Conclusões: Os valores dos anticorpos anti-BP180 e a taxa de positividade foram maiores nos pacientes com AVE do que nos controles, sugerindo que os pacientes com AVE podem ter maior risco de desenvolver PB.

© 2022 Sociedade Brasileira de Dermatologia. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2022.01.012>

☆ Como citar este artigo: Wang J, Liu H, Wang Z, Pan Q, Zhang F. Analysis of the autoimmune response to BP180 in Chinese stroke patients. An Bras Dermatol. 2023;98:13-6.

☆☆ Trabalho realizado no Shandong Provincial Hospital for Skin Diseases, Faculdade de Medicina Cheeloo, Shandong University, Jinan, Shandong, China.

* Autor para correspondência.

E-mail: zhangfuren@hotmail.com (F. Zhang).

Introdução

O penfigoide bolhoso (PB) é doença bolhosa autoimune crônica caracterizada por bolhas subepidérmicas, acometendo principalmente pessoas idosas. A incidência de PB aumenta com a idade, e 190 a 312 casos por milhão de pessoas com mais de 80 anos são observados a cada ano.¹ BP180 e BP230 são os dois antígenos principais do PB. O domínio NC16A de BP180 desempenha papéis cruciais na patogênese do PB em decorrência de sua ligação direta ao autoanticorpo.²

BP180 é expresso na pele e no sistema nervoso.³ A associação entre PB e doença neurológica (DN) tem sido relatada, principalmente acidente vascular encefálico (AVE). Cordel et al. descobriram que 35% dos pacientes com PB apresentavam DN concomitante, dos quais 55% apresentavam demência e 42% apresentavam AVE.⁴ O estudo conduzido pelo Departamento de Dermatologia da Central European University indicou que a taxa de prevalência de DN no PB foi de 27,66%, e o AVE foi o mais comum.⁵ A exposição do epítipo antigênico neurais e reatividade cruzada de autoanticorpos na DN podem explicar a relação entre PB e AVE.⁶

Entretanto, até o momento, apenas um estudo com uma pequena amostra encontrou anticorpos anti-BP180 em 14% (14/100) dos pacientes com AVE e 5% (5/100) dos controles utilizando ensaio imunossorvente ligado à enzima (ELISA, *enzyme-linked immunosorbent assay*; $p < 0,05$).⁷ Portanto, para explorar melhor as correlações entre PB e AVE, é importante investigar a prevalência de anticorpos anti-BP180 em pacientes com essa condição. Aqui, os autores analisam a prevalência do anticorpo anti-BP180 em 1.183 pacientes com AVE e 855 controles em uma população chinesa de etnia Han.

Materiais e métodos

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do hospital. Todos os indivíduos forneceram consentimento informado por escrito. Todas as amostras foram coletadas em um hospital da Faculdade de Medicina entre fevereiro de 2019 e junho de 2020. Foi coletado sangue venoso (2 mL) e o soro foi separado.

Um kit ELISA comercialmente disponível (EUROIMMUN, Alemanha) foi utilizado para detectar autoanticorpos IgG anti-BP180 no soro dos pacientes e controles saudáveis (domínio NC16A do BP180 humano). A avaliação foi baseada no valor de corte de 20 RU/mL: ≥ 20 era positivo; < 20 era negativo. Os dados foram analisados pelo *software* SPSS 22. Os dados qualitativos, como sexo (masculino/feminino), anticorpo BP180 (positivo/negativo) foram analisados estatisticamente pelo teste do Qui-Quadrado. Os dados quantitativos, como idade, que tiveram distribuição gaussiana, foram analisados estatisticamente pelo teste *t* de Student, não pareado e bilateral. Os dados quantitativos, como os valores do anticorpo BP180, que não estavam de acordo com a distribuição gaussiana, foram analisados estatisticamente pelo teste U de Mann-Whitney bilateral.

Resultados

Dos 1.183 pacientes com AVE (717 homens, 466 mulheres, média de idade de $64,85 \pm 13,08$ anos), 970 tiveram isquemia cerebral (IC), 192 tiveram hemorragia intracerebral (HIC) e 21 tiveram ambos IC e HIC. Os 855 controles saudáveis incluíram 523 homens e 332 mulheres, com média de idade de $63,99 \pm 13,03$ anos. Não houve diferença significativa na distribuição de idade e sexo entre o grupo AVE e o grupo controle (tabela 1).

Os valores de autoanticorpos anti-BP180 foram significativamente maiores no grupo AVE do que no grupo controle ($p < 0,001$; tabela 1; fig. 1A). A taxa de positividade para autoanticorpos anti-BP180 foi de 12,51% (148) nos pacientes com AVE e 4,68% (40) nos controles, com diferença significativa ($p < 0,001$; OR = 2,65; tabela 1). Em indivíduos positivos para autoanticorpo anti-BP180, os valores também foram maiores no grupo AVE (37,55 RU/mL, intervalo 20,56-209,90 RU/mL) em comparação com o grupo controle (32,18 RU/mL, intervalo 20,25-191,33 RU/mL; $p < 0,001$; tabela 1; fig. 1B). É digno de nota que apenas dez (6,76%) pacientes com AVE e três (7,5%) controles apresentaram valores elevados (> 100 RU/mL), mas sem diferença significativa entre eles ($p = 0,87$; OR = 1,01; tabela 1).

A análise estratificada da taxa de positividade para os anticorpos anti-BP180 no grupo AVE não mostrou diferença significativa em termos de idade, sexo e subtipos de AVE ($p > 0,05$). Houve taxa de positividade semelhante entre os três subtipos de AVE ($p = 0,11$; tabela 2).

Discussão

O presente estudo, realizado com amostra relativamente grande de pacientes com AVE, sugeriu que o monitoramento do anticorpo anti-BP180 é crucial para a prevenção prospectiva do PB e fornece novos conhecimentos sobre a relação entre AVE e PB.

PB e AVE são fatores de risco inter-relacionados, mas sua relação sequencial permanece controversa. Uma hipótese é que a DN precede o PB por meses ou anos.⁸ A lesão neural expõe o BP180 do sistema nervoso central ao sistema imunológico, e essa exposição pode induzir autoanticorpos que reagem de maneira cruzada com a zona da membrana basal da pele, causando o PB.⁶ Outra hipótese é que o AVE é diferente da DN em geral, faz parte das doenças cerebrovasculares e ocorre frequentemente após o PB. Devido à inflamação derivada do PB e ao aumento da eosinofilia no sangue e nos tecidos, o estado de alta coagulação dos anticorpos antifosfolípides piora a aterosclerose existente, promovendo a trombose e causando o AVE.⁹

O presente estudo demonstrou que os valores de autoanticorpos anti-BP180 e a taxa de positividade foram maiores em pacientes com AVE do que nos controles. O risco de prevalência dos anticorpos anti-BP180 foi 2,65 vezes maior no grupo AVE do que no grupo controle. Entretanto, para aqueles com anticorpo anti-BP180 positivo nos dois grupos, não houve ocorrência de PB no seguimento de seis meses

Tabela 1 Comparação de sexo, idade e valores de anticorpos anti-BP180 nos pacientes com acidente vascular encefálico (AVE) e nos controles

Item	AVE	Controle	p-valor	OR
n	1183	855		
Sexo, M/F	717/466	523/332	0,80	
Idade	64,85 ± 13,08	63,99 ± 13,03	0,14	
BP180 (RU/mL)	0 (0-209,90)	0 (0-191,33)	< 0,001	
BP180 (≥ 20 RU/mL)	37,55 (20,56-209,90)	32,18 (20,25-191,33)	< 0,001	
BP180 +/- (%)	148/1035 (12,51/87,49%)	40/815 (4,68/95,32%)	< 0,001	2,65
20-100/> 100 RU/mL (%)	138/10 (93,24/6,76%)	37/3 (92,5/7,5%)	0,87	1,01

A idade é dada como média e desvio padrão. Os valores são dados como mediana (intervalo). BP180 +/- representou BP180 positivo (≥ 20 RU/mL)/BP180 negativo (< 20 RU/mL). Os valores de p foram calculados comparando-se os dados entre os dois grupos. Um valor de p > 0,05 indicou ausência de significância. OR, *odds ratio*.

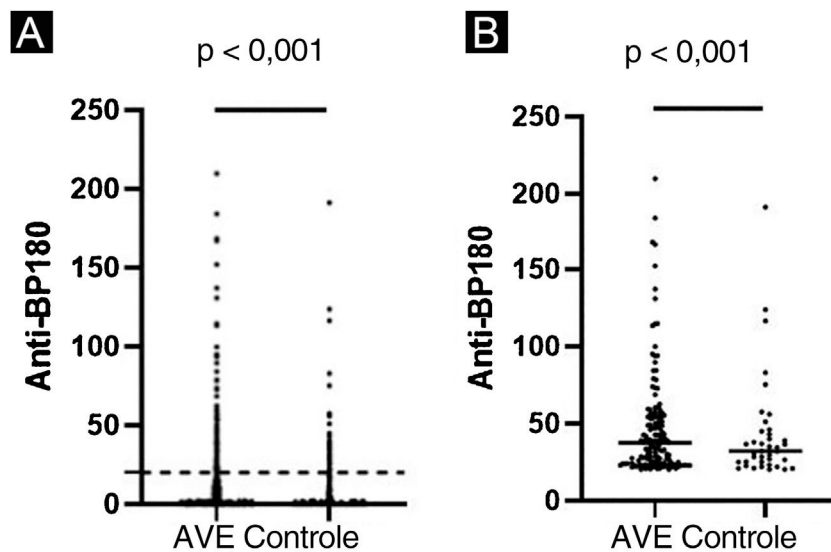


Figura 1 Resultados do teste ELISA nos grupos de acidente vascular encefálico (AVE) e controle. Os pontos indicam o valor do índice de cada amostra. (A) Valores de anticorpos anti-BP180 de 1.183 pacientes com AVE e 855 controles. As linhas pontilhadas representam o valor de corte de 20 RU/mL. (B) Valores positivos para anticorpos anti-BP180 de 148 pacientes com AVE e 40 controles. As linhas pretas representam a mediana.

Tabela 2 Resultados do teste ELISA com taxa positiva de anticorpos anti-BP180 no grupo acidente vascular encefálico (AVE)

AVE	BP180+/- (%)	p-valor	X ²	OR	IC95%
Idade					
≤ 60 anos	49/364 (11,86/88,14%)	0,62	0,24	0,92	0,67-1,28
> 60 anos	99/671 (12,86/87,14%)				
Sexo					
Masculino	85/632 (11,85/88,15%)	0,40	0,72	0,88	0,65-1,19
Feminino	63/403 (13,52/86,48)				
Tipo					
IC	121/849 (12,47/87,53%)	0,27	2,65		
HIC	22/170 (11,46/88,54%)				
IC e HIC	5/16 (23,81/76,19%)				
Tipo					
IC e HIC	5/16 (23,81/76,19%)	0,11	2,50	1,94	0,89-4,22
IC ou HIC	143/1019 (12,31/87,69%)				

Os números e porcentagens do anticorpo anti-BP180 pelo teste ELISA são baseados no valor de corte de ≥ 20 RU/mL. Os valores de p, X², OR e IC95% são indicados para cada comparação. Um valor de p > 0,05 foi considerado como não indicando significância estatística. IC, isquemia cerebral; HIC, hemorragia intracerebral; OR, *odds ratio*; IC95%, intervalo de confiança de 95%.

até o momento, o que é consistente com os achados de Kokkonen et al.,¹⁰ que relataram a presença de anticorpos anti-BP180 em 18% dos pacientes com Alzheimer e 3% dos controles, mas sem lesões cutâneas semelhantes ao PB. Existem várias razões possíveis para esse achado. Primeiro, os valores dos anticorpos anti-BP180 em pacientes com AVE eram muito baixos para ativar a resposta imune do sistema complemento e outras citocinas, e não poderiam induzir o PB. No presente estudo, a maioria dos indivíduos positivos para anticorpos anti-BP180 apresentou valores baixos. Em segundo lugar, alguns pacientes podem passar despercebidos por terem lesões atípicas, como prurido ou eritema, sem bolhas. Terceiro, o tempo de seguimento não foi suficientemente longo para o desenvolvimento de PB. Portanto, seria necessário seguimento mais longo para saber se os indivíduos positivos para anticorpos anti-BP180 viriam a desenvolver PB.

Pacientes mais jovens com AVE são significativamente mais propensos a desenvolver autorreatividade sérica para BP180 do que pacientes mais velhos com AVE.⁷ No entanto, neste estudo, a taxa de positividade do anticorpo anti-BP180 não foi significativamente diferente entre pacientes com AVE com idade ≤ 60 e > 60 anos. Outro estudo sobre anticorpos anti-BP180 em populações sem PB descobriu que a incidência dos anticorpos não muda de maneira significativa dependendo da idade ou do sexo.¹¹ Portanto, o AVE tem impacto mais significativo nos anticorpos anti-BP180 do que a idade e o sexo.

Não houve diferença estatisticamente significativa na taxa de anticorpos anti-BP180 positivos entre os três subtipos de AVE. Entretanto, deve-se notar que a taxa de positividade em pacientes com IC e HIC foi quase o dobro daquela em pacientes com IC ou HIC isoladamente (OR = 1,94). Em estudos futuros, os autores planejam aumentar o tamanho da amostra de pacientes com IC complicada com HIC, com o objetivo de avaliar melhor a taxa de positividade do anticorpo anti-BP180 em pacientes com diferentes subtipos de AVE.

Uma limitação do presente estudo foi a ausência de critérios quantitativos para a gravidade do AVE. Assim, a relação entre a gravidade do AVE e os níveis de anticorpos anti-BP180 não pode ser avaliada. Mais pesquisas são necessárias para testar se os níveis de anticorpos também estão relacionados à gravidade das manifestações clínicas do AVE.

Em resumo, o presente estudo encontrou valores mais elevados e maior taxa de positividade do anticorpo anti-BP180 em pacientes com AVE em comparação com os controles, indicando que pacientes com AVE podem ter maior risco de desenvolver PB. É necessário um seguimento maior para determinar o desfecho dos pacientes positivos para anticorpos anti-BP180.

Suporte financeiro

O presente estudo recebeu suporte financeiro do programa de promoção acadêmica da Shandong First Medical University (2019LJ002, 2019RC007, 2020RC001), do Projeto de Apoio à Inovação Tecnológica da Juventude da Shandong Colleges and Universities (2019KJL003) e do Projeto de Inovação da Shandong Academy of Medical Sciences.

Contribuição dos autores

Jing Wang: Análise formal; investigação; redação – rascunho original; aprovação do manuscrito final.

Hong Liu: Administração do projeto; supervisão; redação – revisão e edição; aprovação do manuscrito final.

Zhenzhen Wang: Curadoria de dados; metodologia; software; aprovação do manuscrito final.

Qing Pan: Validação; visualização; aprovação do manuscrito final.

Furen Zhang: Conceitualização; aquisição de financiamento; Recursos; aprovação do manuscrito final.

Conflito de interesses

Nenhum.

Agradecimentos

Agradecemos aos pacientes e médicos que apoiaram e participaram deste estudo.

Referências

- Kridin K, Bergman R. Ethnic variations in the epidemiology of bullous pemphigoid in Israel. *Int J Dermatol*. 2018;57:34–9.
- Yancey KB. The pathophysiology of autoimmune blistering diseases. *J Clin Invest*. 2005;115:825–8.
- Seppänen A. Collagen XVII: a shared antigen in neurodermatological interactions? *Clin Dev Immunol*. 2013;2013:240–570.
- Cordel N, Chosidow O, Hellot MF, Delaporte E, Lok C, Vaillant L, et al. Neurological disorders in patients with bullous pemphigoid. *Dermatology*. 2007;215:187–91.
- Pietkiewicz P, Gornowicz-Porowska J, Bowszyc-Dmochowska M, Bartkiewicz P, Dmochowski M. Bullous pemphigoid and neurodegenerative diseases: a study in a setting of a Central European university dermatology department. *Aging Clin Exp Res*. 2016;28:659–63.
- Chen J, Li L, Chen J, Zeng Y, Xu H, Song Y, et al. Sera of elderly bullous pemphigoid patients with associated neurological diseases recognize bullous pemphigoid antigens in the human brain. *Gerontology*. 2011;57:211–6.
- Wang Y, Mao X, Wang D, Hammers CM, Payne AS, Wang Y, et al. Anti-BP180 Autoantibodies Are Present in Stroke and Recognize Human Cutaneous BP180 and BP180-NC16A. *Front Immunol*. 2019;10:236.
- Taghipour K, Chi CC, Vincent A, Groves RW, Venning V, Wojnarowska F. The association of bullous pemphigoid with cerebrovascular disease and dementia: a case-control study. *Arch Dermatol*. 2010;146:1251–4.
- Yang YW, Chen YH, Xirasagar S, Lin HC. Increased risk of stroke in patients with bullous pemphigoid: a population-based follow-up study. *Stroke*. 2011;42:319–23.
- Kokkonen N, Herukka SK, Huilaja L, Kokki M, Koivisto AM, Hartikainen P, et al. Increased Levels of the Bullous Pemphigoid BP180 Autoantibody Are Associated with More Severe Dementia in Alzheimer's Disease. *J Invest Dermatol*. 2017;137:71–6.
- Wieland CN, Comfere NI, Gibson LE, Weaver AL, Krause PK, Murray JA. Anti-bullous pemphigoid 180 and 230 antibodies in a sample of unaffected subjects. *Arch Dermatol*. 2010;146:21–5.