

*O reumatologista revisita os:*

## **Elementos básicos da auto-imunidade em Reumatologia**

### **INTRODUÇÃO**

Diversas doenças reumatológicas têm como substrato fisiopatológico a auto-imunidade, os eventos chaves no seu desenvolvimento são o reconhecimento de antígenos próprios por linfócitos auto-reativos, a ativação destas células para proliferarem e se diferenciarem em células efetoras e o dano tecidual causado pelas células efetoras e seus produtos (Quadro 1).

A auto-imunidade resulta em uma falha ou interrupção em um dos mecanismos normalmente responsáveis para manter a autotolerância em células B, células T ou em ambas. A perda da autotolerância pode resultar em seleção ou regulação anormal dos linfócitos auto-reativos e por anormalidades no modo pelo qual os antígenos próprios são apresentados ao sistema imunológico.

Os principais fatores que contribuem para o desenvolvimento de auto-imunidade são a suscetibilidade genética e os desencadeantes ambientais, como as infecções. Todavia, a etiologia da maioria das doenças auto-imunes permanece desconhecida.

Vários mecanismos podem ser responsáveis pelo dano tecidual em diferentes doenças auto-imunes. Estes incluem: complexos imunes, linfócitos T auto-reativos e auto-anticorpos circulantes.

As reações auto-imunes iniciadas contra um antígeno próprio podem lesar tecidos resultando na liberação e alterações de outros antígenos teciduais, com exacerbação da doença, justificando a possibilidade da progressão e sua cronificação. Isso é caracterizado como propagação de epítipo.

### **GENÉTICA NA AUTO-IMUNIDADE**

A maioria das doenças auto-imunes é poligênica, e os indivíduos afetados herdam múltiplos polimorfismos genéticos que contribuem para a suscetibilidade a doenças, alguns destes polimorfismos são associados a diversas doenças auto-imunes, sugerindo que os genes causadores influenciam mecanismos gerais da imunorregulação e autotolerância. Entre os genes, a associa-

### **Carina Mori Frade Gomes**

*Médica especializanda (E1) do Serviço de Reumatologia do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo - Francisco Morato de Oliveira (HSPE-SP "FMO").*

### **Glauce Leão Lima**

*Médica residente (R3) do Serviço de Reumatologia do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo (HSPE-SP "FMO").*

ção mais forte ocorre com MHC, principalmente os da classe II.

Alguns estudos mostram que alguns dos alelos do HLA ocorrem com frequência mais alta nesses pacientes de que com a população em geral. Como exemplos, podemos citar a artrite reumatóide (associada ao HLA DR4), o lúpus eritematoso sistêmico (ao HLA DR2 e DR3) e a espondilite anquilosante (ao HLA B27).

A mais forte dessa associação seria com o HLA B27 com artropatias soronegativas, com destaque para a espondilite anquilosante. Entretanto, a expressão de um gene HLA em particular, não é por si só, como fator preponderante ao desenvolvimento de tal patologia, uma vez que a maioria dos indivíduos que o possuem, não desenvolverão a doença, se observados de forma prospectiva.

Existem mutações que predispõem a mudanças no sistema imune e desenvolvimento de doenças reumatológicas, estudados em camundongos. Os mesmos que portam mutações homocigóticas do gene *fas* ou ligante do *fas* forneceram a informação que a falha da morte celular programada-apoptose resulta na auto-imunidade, provavelmente provocada por acúmulo de células B auto-reativas. Esse camundongos apresentam proliferação de auto-anticorpos e nefrite. A deficiência de interleucina-2 (IL2) da cadeia  $\alpha$  ou  $\beta$  desenvolvem anemia hemolítica auto-imune com auto anticorpos anti-DNA positivos. Deficiências genéticas das proteínas C1q, C2 e C4 se associam a doenças como o LES. A artrite reumatóide é associada a variantes da proteína tirosina fosfatase (PTPN22), sendo este o gene mais comum associado a auto-imunidade.

Quadro 1 - Classificação das doenças Imunológicas <sup>(2)</sup>		
Tipo de hipersensibilidade	Mecanismos imunológicos	Mecanismos de lesão tecidual e doença
Hipersensibilidade imediata. Tipo I	Anticorpo IgE	Mastócitos e seus mediadores (aminas vasoativas, mediadores lipídicos, citocinas)
Mediada por anticorpo: Tipo II	Anticorpos IgM e IgG contra antígenos da superfície celular ou da matriz extracelular	Opsonização e fagocitose de células. Recrutamento e ativação de leucócitos (neutrófilos, macrófagos) mediados por complemento e receptor a Fc. Anormalidades em funções celulares, p.ex., sinalização por receptores hormonais
Mediada por complexos imunes	Complexos imunes de antígenos circulantes e anticorpos IgM ou IgG	Recrutamento e ativação de leucócitos mediados por complemento e receptor a FC
Mediada pelas células T: Tipo IV	1. Células T CD4+ (hipersensibilidade de tipo tardio) 2. CTLsCD8+ (citólise mediada por células T)	1. Ativação de macrófagos, inflamação mediada por citocinas 2. Destruição direta de células-alvo, inflamação mediada por citocinas

(Abbas A.K. e cols. 2007)

## INFECÇÕES E AUTO-IMUNIDADE

Há evidências que infecções virais e bacterianas contribuem para o desenvolvimento e exacerbação de uma doença auto-imune. Em pacientes é comum o aparecimento dessas patologias ser associado a quadros infecciosos e, em modelos animais, a lesão tecidual relacionada a auto-imunidade melhorar após a extinção do foco infeccioso.

As infecções podem produzir respostas naturais que recrutam leucócitos para resposta imune local, podendo ocorrer ativação de células inespecíficas para determinado patógeno, com a denominação de ativação espectadora.

De outra forma, microrganismos podem conter antígenos que reagem de maneira cruzada com antígenos próprios, podendo resultar em reações contra os mesmos. Este fenômeno é denominado de simulação molecular. Como exemplo, pode-se citar a febre reumática, causada por anticorpos antiestreptocócicos com as proteínas miocárdicas.

Além disso, podem ser ativadas as células "toll like", levando a produção de citocinas ativadoras de linfócitos, demonstrados em modelos murinos de lúpus eritematoso sistêmico (LES).

Tais relações ainda precisam ser mais estudadas e

avaliadas para serem melhor estabelecidas na patogênese das doenças auto-imunes.

## INFLUÊNCIA HORMONAL

Em algumas patologias, a influência hormonal parece desempenhar um papel significativo. Por exemplo, o LES acomete muito mais mulheres do que homens. Essas mulheres geralmente no início do quadro são jovens, em idade fértil. Entretanto, não há ainda uma correlação bem estabelecida se essa doença tem como fator o gênero feminino ou a presença maior de hormônios sexuais.

## DOENÇAS CAUSADAS POR ANTICORPOS

As doenças mediadas por anticorpos são produzidas por anticorpos que se ligam a antígenos em células, ou em tecidos extracelulares; ou por complexos antígeno-anticorpo que se formam na circulação e são depositados nas paredes dos vasos

## ANTICORPOS CONTRA CÉLULAS E ANTÍGENOS TECIDUAIS

Os anticorpos contra antígenos celulares ou matriz

**Quadro 2 - Exemplo de doenças causadas por anticorpos celulares ou teciduais específicos<sup>(2)</sup> (Abbas AK e cols., 2007)**

Doença	Antígeno-alvo	Mecanismos de doença	Manifestações clinicopatológicas
Anemia hemolítica auto-imune	Proteínas da membrana dos eritrócitos (antígenos de grupos sanguíneos RH, antígeno)	Oponização e fagocitose dos eritrócitos	Hemólise, anemia
Púrpura trombocitopênica auto-imune	Proteínas da membrana das plaquetas (integrina gplIb:IIIa)	Oponização e fagocitose das plaquetas	Sangramento
Pênfigo vulgar	Proteínas nas junções intercelulares das células epidérmicas (caderina epidérmica)	Ativação de proteases mediada por anticorpo, ruptura de adesões intercelulares	Vesículas (bolhas) na pele
Vasculite causada por ANCA	Proteínas dos grânulos dos neutrófilos presumivelmente liberadas de neutrófilos ativados	Desgranulação dos neutrófilos e inflamação	Vasculite
Síndrome de Goodpasture	Proteína não colagenosa nas membranas basais dos glomérulos renais e véolos pulmonares	Inflamação mediada por complemento e receptor a Fc	Nefrite, hemorragia pulmonar
Febre reumática aguda	Antígeno da parede celular estreptocócica; anticorpo reage cruzadamente com antígeno miocárdico	Inflamação, ativação dos macrófagos	Miocardite, atrite
Miastenia grave	Receptor a acetilcolina	Anticorpo inibe ligação de acetilcolina, modula para baixo os receptores	Fraqueza muscular, paralisia
Doença de Graves (hipertireoidismo)	Receptor a TSH	Estimulação mediada por anticorpo dos receptores ao TSH	Hipertireoidismo
Diabetes insulino-resistente	Receptor a insulina	Anticorpo inibe ligação de insulina	Hiperglicemia, cetoacidose
Anemia perniciosa	Fator intrínseco das células parietais gástricas	Neutralização do fator intrínseco, absorção diminuída de vitamina B12	Eritropoiese anormal, anemia

**Abreviações:** ANCA, anticorpos citoplasmáticos antineutrófilos; TSH, hormônio tireoestimulante.

causam doenças que afetam especificamente células ou tecidos em que estes antígenos estão presentes. Na maioria dos casos, tais anticorpos são auto-anticorpos, mas podem ocasionalmente ser produzidos contra um antígeno estranho que reaja imunologicamente de forma cruzada com um componente dos tecidos próprios.

Os anticorpos contra antígenos teciduais causam

doenças por três mecanismos principais:

1. Podem oponizar células ou ativar o sistema complemento, resultando na produção de proteínas do complemento que oponizam células, esse é o mecanismo principal de destruição celular na anemia hemolítica auto-imune e na púrpura trombocitopênica auto-imune;

**Quadro 3 - Exemplos de doenças humanas mediadas por complexos imunes<sup>(2)</sup>**

Doença	Antígeno envolvido	Manifestações clinicopatológicas
Lúpus eritematoso sistêmico	DNA, nucleoproteínas, outros	Nefrite, artrite, vasculite
Poliarterite nodosa	Antígeno de superfície do vírus da hepatite B	Vasculite
Glomerulonefrite pós-estreptocócica	Antígeno(s) da parede celular estreptocócica; pode(m) ser "semeado(a) na membrana basal glomerular	Nefrite
Doença do soro	Várias proteínas	Artrite, vasculite, nefrite

- Os anticorpos depositados nos tecidos recrutam neutrófilos e macrófagos, que se ligam aos anticorpos ou proteínas do complemento anexadas por Fc e receptores do complemento, ativando leucócitos gerando uma inflamação aguda e lesão tecidual; esse é o mecanismo da febre reumática, síndrome de Goodpasture, vasculites associadas ao ANCA (anticorpos citoplasmáticos antineutrófilos);
- Os anticorpos se ligam a receptores celulares normais ou a outras proteínas podendo interferir com a função desses receptores ou proteínas e causar doença sem inflamação ou dano real ao tecido.

### COMPLEXOS IMUNES

As patologias associadas à formação de imunocomplexos podem ser compostas por antígenos próprios ou estranhos com anticorpos ligados. As características refletem o local de depósito dos imunocomplexos, portanto tais patologias tendem a ser sistêmicas.

Os complexos antígeno-anticorpo são produzidos durante a resposta imune normal e só causam doença quando são produzidos em quantidades excessivas, quando são removidos inadequadamente e se depositam nos tecidos.

A quantidade é determinada pela natureza dos complexos e as características dos capilares. Pequenos imunocomplexos tendem a ser depositados dentro dos vasos, pois não são fagocitados. Antígenos catiônicos se ligam a superfícies negativas como a membrana basal de vasos e glomérulos.

Os capilares dos glomérulos e na sinovia são vasos em que o plasma é ultrafiltrado, atravessando o capilar com pressão hidrostática alta e estão entre os locais mais comuns de depósitos de imunocomplexos. Os complexos imunes também podem se ligar a receptores Fc das células produzindo citocinas, intensificando a reação tecidual.

O protótipo de tais alterações é o lúpus eritematoso sistêmico, onde os complexos imunes formados a partir de auto-anticorpos e seus antígenos específicos são responsáveis pela glomerulonefrite, artrite, vasculite. Os anticorpos patogênicos na doença são dependentes de células T auxiliares de alta afinidade específicos para componentes nucleares. Não se sabe se o defeito patogênico primário é a falha na tolerância central ou periférica nos linfócitos B, nos linfócitos T auxiliares ou em ambos. Um modelo atual da patogenia da doença é que as células apoptóticas não são removidas eficientemente, resultando na persistência de antígenos nucleares. Juntamente com falha da autotolerância, isso resulta na produção de anticorpos contra proteínas nucleares e formação de complexos imunes.

### DOENÇAS CAUSADAS POR LINFÓCITOS T (HIPERSENSIBILIDADE DO TIPO TARDIO)

Ocorre lesão tecidual por hipersensibilidade tardia ou por destruição celular direta.

As reações por hipersensibilidade tardia são desencadeadas por linfócitos T CD4 do subgrupo Th1 e de células CD8 com secreção de citocinas que ativam os macrófagos com indução da inflamação, tipicamente crônica. Os linfócitos T CD8 podem eliminar diretamente as células-alvo que possuam antígenos associados ao complexo principal de histocompatibilidade (MHC). As células T que causam lesão aos tecidos podem ser auto-reativas ou específicas para antígenos protéicos.

Como lesão específica contra antígeno, baseado em estudos experimentais com camundongos, suspeita-se que a artrite reumatóide ocorra devido inflamação mediada por células T específicas contra o colágeno articular. Os anticorpos parecem também ter papel como imunomediadores da doença.

Na artrite reumatóide as respostas imunológicas ce-

**Quadro 4 - Doenças imunológicas causadas por linfócitos T<sup>(2)</sup>**

Doença	Especialidade das células T patogênicas	Doença humana	Modelos animais
Diabetes mellitus tipo 1 (insulino-dependente)	Antígenos das células das ilhotas (insulina, ácido glutâmico descarboxilase, outros)	Sim; especialmente das células T não estabelecidas	Camundongo NOD, rato BB, modelos em camundongos transgênicos
Artrite reumatóide	Antígeno desconhecido na sinóvia articular	Sim, especialidade das células T e papel de anticorpo não estabelecidos	Artrite induzida por colágeno, outros
Esclerose múltipla encefalomielite auto-imune experimental	Proteína básica de mielina, proteína proteolípídica	Sim, células T reconhecem antígenos da mielina	EAE induzida por imunização com antígenos de mielina do SNC, modelos com TCRs transgênicos
Doença intestinal inflamatória (de Crohn, colite ulcerativa)	Desconhecida	Sim	Colite induzida por depleção de células T reguladoras, nocaute de IL-10
Neurite periférica	Proteína P2 da mielina dos nervos periféricos	Síndrome de Guillain-Barré	Induzida por imunização com antígenos da mielina dos nervos periféricos
Miocardite auto-imune	Proteínas miocárdicas	Sim (miocardite pós-viral), especificidade das células T não estabelecida	Induzida por imunização com miosina ou infecção por vírus Coxsackie

**Abreviações:** SNC: sistema nervoso central; NOD: diabéticos não obesos; TCR: receptor das células T.

lular e humoral podem contribuir para formação da sinovite. As células T CD4+, os linfócitos B ativados, os plasmócitos e os macrófagos são encontrados na sinóvia inflamada. Numerosas citocinas estão presentes no líquido sinovial (IL-1, IL-8, TNF, IFN). A destruição óssea da artrite reumatóide se deve ao aumento da atividade de osteoclastos na articulação e isso pode estar relacionado à produção do ligante de citocinas RANK (receptor ativador do fator nuclear kB) da família TNF por células T ativadas. Os pacientes frequentemente têm anticorpos circulantes, que podem ser IgG ou IgM. Os fatores reumatóides podem participar da formação de complexos imunes prejudiciais, mas seu papel patogênico não foi estabelecido.

#### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Davidson A, Diamond B. Autoimmune Diseases, *New England J of Medicine*; Agosto 2001; 345:340-350.
2. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. *Imunologia Celular e Molecular*, 6ª edição, Elsevier Saunders, 2007, p.419-439.
3. Delves PJ, Roitt IM. The Immune System - Part I, *New England J of Medicine*; 6 Julho 2000; 343(1):37-49.
4. Delves PJ, Roitt IM. The Immune System Part II, *New England J of Medicine*; 13 Julho 2000; 343(2):108-117.
5. Medzhitov R, Janeway C. Innate immunity, *New England J of Medicine*; 3 Agosto 2000; 343(5):338-344.