

Febre reumática: modelo de auto-imunidade

A febre reumática é considerada o protótipo de doença auto-imune, pois é desencadeada após uma infecção pelo estreptococo do grupo A, em indivíduos jovens com suscetibilidade genética e que desenvolvem reações imunes mediadas por anticorpos e linfócitos T contra proteínas de vários órgãos e tecidos.

ESTREPTOCOCO BETA HEMOLÍTICO DO GRUPO A

Rebecca Lancefield classificou os estreptococos em grupos sorológicos distintos (A, B, C, D, E, F e G), sendo o *S. pyogenes* classificado como do grupo A. Estruturalmente o *S. pyogenes* é composto por uma camada de ácido hialurônico, que auxilia na resistência à fagocitose, considerado um importante fator de virulência.

A parede celular contém a proteína M, principal componente antigênico e fator de virulência, auxilia na evasão da fagocitose através do bloqueio da produção da proteína C3 do Sistema Complemento, impedindo a opsonização da bactéria. Estruturalmente a proteína M se apresenta em módulos de sete aminoácidos, dispostos em α -hélice, que se projetam na superfície da bactéria em forma fibrilar dupla. Contêm aproximadamente 450 resíduos de aminoácidos, dispostos em quatro regiões (A, B, C e D), que apresentam repetições de alguns resíduos de aminoácidos. A porção N-terminal é a mais polimórfica e diferenças no bloco A permitem classificar as diferentes cepas do estreptococo. As regiões C e D são conservadas, localizadas na região C-terminal.

A proteína M apresenta similaridades com proteínas fibrilares do tecido humano como miosina, tropomiosina, proteínas valvulares e outras proteínas.

SUSCETIBILIDADE GENÉTICA

Apesar da alta prevalência da faringite estreptocócica na população, apenas 3% a 4% dos indivíduos acometidos pela infecção bacteriana desenvolvem a febre reumática aguda. Este fato mostra que, além da infecção fatores ambientais, socioeconômicos e genéticos devem estar envolvidos na suscetibilidade à doença.

Desde 1889 já havia relatos de casos de agregação

Luiza Guilherme

Professora livre-docente em Imunologia pelo Instituto de Ciências Biomédicas da USP. Pesquisadora II do InCor do Hospital das Clínicas da FMUSP

familiar na FR aguda. No entanto, estudos com gêmeos idênticos mostraram uma concordância limitada no aparecimento da doença, provavelmente por baixa penetrância dos genes envolvidos.

A descrição dos alelos do sistema HLA do Complexo Principal de Histocompatibilidade mostrou associação de alelos HLA-DR e DQ com FR (Tabela 1).

Dentre os alelos associados a FR/DRC, o DR7 foi observado em vários países, independentemente da origem étnica. Em pacientes brasileiros, caracterizados como mulatos escuros e claros, verificamos a associação dos antígenos HLA-DR7 e DR53 nos pacientes com FR. Estudo mais recente com uma população do Sul do Brasil de origem caucasóide confirmou a associação com HLA-DR7. Através de métodos moleculares para definição alélica, também foi observada associação do haplótipo DRB1*0701/DQA1*0201 na população egípcia e do haplótipo DRB1*07/DQB1*0302 e DQB1*0401-2 na população da Látvia. Estas associações foram frequentes em pacientes com lesões valvulares múltiplas e regurgitação de valva mitral.

O estudo da associação de outros genes, em especial dos envolvidos na resposta imune, tem se mostrado importante na definição de marcadores genéticos de suscetibilidade à FR. O polimorfismo do gene que codifica a citocina TNF- α (do inglês, "Tumor necrosis factor- α ") mostrou associação do alelo TNFA-308, localizado na região que promove aumento de transcrição (região promotora do gene), nos pacientes com DRC quando comparados a indivíduos saudáveis. O gene que codifica para alelos do TNF-alfa está localizado no cromossomo 6, na região dos antígenos HLA, entre os loci B e DR, o que sugere que estes genes possam ser herdados em desequilíbrio de ligação. A citocina TNF- α tem um papel pró-inflamatório e está aumentada no soro e no tecido cardíaco em diversas cardiopatias e em particular na DRC.

Tabela 1 - Antígenos HLA de classe II associados com o desenvolvimento da febre reumática e doença reumática cardíaca

País	População	HLA classe II	Quadro clínico
África Sul	Africanos	DR1, DR6	FR/DRC
Brasil	Mulato	DR1	Coréia Sydenham
EUA	Negro	DR2,	FR/DRC
EUA	Caucasóide	DR4, DR9	FR/DRC
Arábia Saudita	Árabes	DR4	FR/DRC
Índia	Índiano	DR3, DQW2	FR/DRC
Turquia	Turcos	DR11	FR/DRC
Turquia	Turcos	DR3, DR7	DRC
Brasil	Mulato	DR7, DR 53	FR/DRC
Brasil	Caucasóide	DR7	FR/DRC
Egito	Egípcio	DRB1* 0701 DQ A1* 02 01 DRB1* 13 DQ A1* 0501, DQ A1* 0301	DRC - insuficiência mitral DRC
Latvia	Latviano	DRB1* 0701 DQB1* 03 02 DRB1* 0701 DQB1* 04 01	FR/DRC – lesões valvulares múltiplas RF/ insuficiência mitral, Coréia Sydenham
Japão	Japonês	DQA1* 0104, DQB1* 05031	DRC - estenose mitral
México	Mestiço	DRB1*1602, DQA1* 0501, DQB1* 0301	DRC

FR - febre reumática; DRC - doença reumática cardíaca.

A RESPOSTA IMUNE NA PATOGÊNESE DA FR/DRC

Em indivíduos predispostos, a resposta imune contra antígenos do estreptococo pode levar ao reconhecimento cruzado de proteínas próprias, por reação de auto-imunidade, com dano tecidual. As manifestações clínicas decorrentes da auto-imunidade resultam em *poli-artrite* com acometimento da sinóvia nas articulações, *cardite*, que ataca pericárdio, miocárdio e valvas, coréia de Sydenham, acomete o sistema nervoso central, eritema marginado e nódulos subcutâneos acometem a pele.

O mecanismo que desencadeia o reconhecimento cruzado de proteínas humanas e do estreptococo é chamado de mimetismo molecular e foi pioneiramente descrito por Kaplan nos anos 60, que mostrou a presença de anticorpos de reatividade cruzada entre o estreptococo e proteínas do tecido cardíaco em soros de pacientes com FR e em modelos experimentais de coelhos.

Posteriormente, vários investigadores aprofundaram e mostraram que a proteína M do estreptococo era capaz de induzir anticorpos que reconheciam cruzadamente proteínas cardíacas, tais como a miosina, tropomiosina, vimentina e laminina. Esta reatividade cruzada se deve, em parte, à estrutura em alfa hélice dupla comum a estas proteínas, o que confere grande homologia conformacional e/ou similaridade de carga.

O carboidrato da parede do estreptococo (N-acetilglucosamina) também está presente nas valvas cardíacas, sendo um componente alvo da reatividade cruzada com o carboidrato de parede do estreptococo. Anticorpos contra N-acetilglucosamina presente no soro de pacientes com coréia de Sydenham apresentam reação cruzada com gangliosídeos de células neuronais. Estes anticorpos levam a ativação da enzima cálcio/calmodulina quinase II responsável pelo desequilíbrio na liberação de neurotransmissores, provavelmente principal mecanismo patogênico na coréia.

Na cardite reumática resultados experimentais com cardiomiócitos de ratos mostraram que anticorpos anti-miosina obtidos do soro de pacientes com FR causam aumento da incorporação e retenção de cálcio, ocasionando disfunção e morte celular quando aplicados diretamente sobre os cardiomiócitos. Este achado sugere um papel direto dos anticorpos de reatividade cruzada na diminuição da função cardíaca.

A deposição de anticorpos de reatividade cruzada no tecido cardíaco, na fase aguda da doença, parece ser o componente inicial para o desencadeamento do processo inflamatório local e recrutamento celular. Observou-se que a deposição de anticorpos no tecido valvular de pacientes com DRC ocasiona aumento na expressão da molécula de adesão VCAM-1. Esta molécula de adesão interage com o ligante VLA-4, expresso em linfócitos T

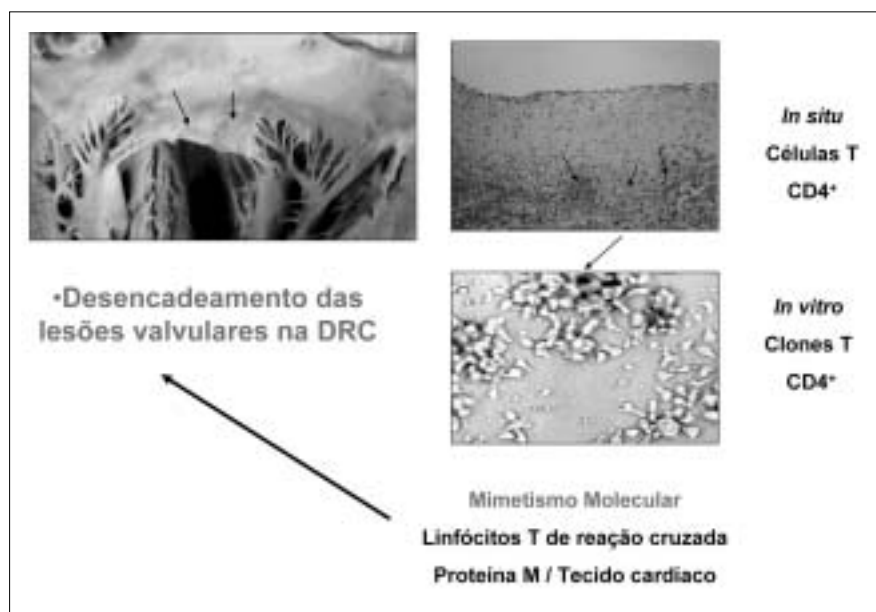


Figura 1: Linfócitos T CD4⁺, infiltrantes do tecido valvular, reconhecem proteína M do estreptococo.

(CD4⁺ e CD8⁺). Desta forma a interação entre VCAM-1 e VLA-4 leva ao recrutamento e infiltração celular no tecido valvular, particularmente de linfócitos T CD4⁺, que são os principais mediadores das lesões reumáticas.

O papel funcional dos linfócitos T CD4⁺ infiltrantes do tecido cardíaco foi descrito através da análise da reatividade de clones de linfócitos T isolados diretamente das lesões cardíacas e permitiu a identificação de segmentos da proteína M do estreptococo de reação cruzada com proteínas do tecido cardíaco. Este trabalho foi o primeiro a mostrar em humanos a participação do mecanismo de mimetismo molecular mediado por células T no desenvolvimento das lesões cardíacas da DRC.

Os segmentos da proteína M mais reconhecidos pelos clones de linfócitos infiltrantes das lesões foram os epitopos M5(81-96), M5(83-103). Estes segmentos apresentaram reação cruzada com várias proteínas do tecido cardíaco (Figura 1).

O epitopo M5(81-96) também foi preferencialmente reconhecido por linfócitos de sangue periférico de pacientes com doença reumática cardíaca. Destes pacientes 70% apresentavam o alelo de suscetibilidade HLA-DR7. Como mencionado, as moléculas HLA-DR apresentam peptídeos antigênicos ao receptor do linfócito T e desta forma ativam a resposta imune. Neste caso, aparentemente a seleção do epitopo do estreptococo apresentado aos linfócitos T, gerou linfócitos T de memória, no tecido cardíaco, que posteriormente reconheceram proteínas cardíacas por reação cruzada e desencadearam o processo auto-imune.

A caracterização das populações linfocitárias envol-

vidas no reconhecimento de regiões específicas da proteína M do estreptococo e proteínas do tecido cardíaco, foi realizada através do estudo do receptor da célula T (RCT) e possibilitou a caracterização das populações T que estão expandidas no local da lesão cardíaca.

O RCT é um heterodímero, consistindo de duas cadeias polipeptídicas glicosiladas, designadas α e β , que estão ligadas covalentemente entre si por pontes de dissulfeto. Existe ainda um outro tipo de RCT, menos comum, encontrado num pequeno subgrupo de linfócitos T, composto pelas cadeias γ e δ .

Os genes que codificam as cadeias α e β do RCT consistem

de uma região variável (V), elementos de junção (J) e de uma região constante (C), sendo que o *locus* da cadeia β também contém segmentos gênicos de diversidade (D). Nas regiões variáveis do RCT existem domínios hipervariáveis que são denominados CDR (do inglês – “Complementarity-Determining Regions”). Estas regiões formam os pontos de contato para a ligação com os peptídeos antigênicos e as moléculas do MHC. Tanto as cadeias alfa como a beta do RCT apresentam três regiões hipervariáveis: CDR1, CDR2 e CDR3. As regiões CDR1 e 2 fazem o contato com a molécula do MHC, enquanto que a região CDR3, que apresenta maior grau de diversidade, interage com os peptídeos antigênicos reconhecidos pela célula T. A região do CDR3 é criada pela junção dos segmentos V, D e J. Modificações nesta região afetam o reconhecimento do complexo peptídeo antigênico / molécula HLA.

O estudo do RCT, através da caracterização das famílias VB e JB, tem grande interesse em doenças de origem auto-imune, uma vez que muitas destas doenças são decorrentes da expansão de células T em resposta a um auto-antígeno específico, levando conseqüentemente a um desvio no repertório de linfócitos T. Análises das seqüências de aminoácidos da região do CDR3 podem elucidar os mecanismos pelos quais clones de linfócitos T reconhecem preferencialmente certos antígenos.

Na doença reumática cardíaca se observou a presença de expansões clonais linfocitárias na valva mitral e miocárdio. Estas populações de linfócitos T também foram encontradas no sangue periférico, o que sugere

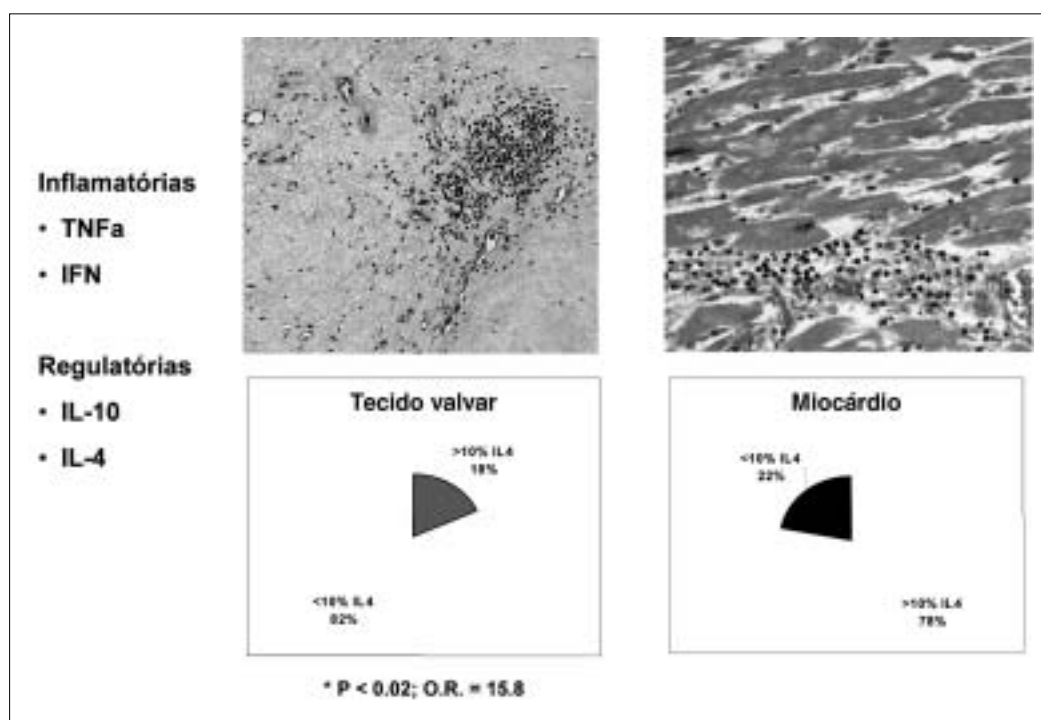


Figura 2: Células mononucleares infiltrantes do miocárdio e do tecido valvular produzem citocinas inflamatórias e no tecido valvular raras células produzem IL-4, citocina regulatória da inflamação.

que populações específicas migram para o tecido cardíaco, no qual respondem a auto-antígenos e contribuem para a progressão da lesão. Nos clones de linfócitos T derivados das populações expandidas na lesão observamos o reconhecimento de múltiplos antígenos, do estreptococo e proteínas cardíacas sugestivo de um padrão degenerado de reconhecimento antigênico.

A ativação das células do sistema imune é mediada principalmente pela produção de citocinas. Na DRC a presença de infiltrado celular mediado por linfócitos T CD4⁺ caracteriza uma reação de hipersensibilidade tardia e é indicativa da participação de células produtoras de citocinas do tipo inflamatório (Th1). A análise por imunistoquímica do perfil de citocinas produzidas por células mononucleares infiltrantes da lesão cardíaca (miocárdio e válvulas) mostrou a produção predominante de TNF- α e IFN- γ . As citocinas IL-10 e IL-4, caracterizadas como reguladoras da resposta imune, foram igualmente produzidas pelas células infiltrantes do miocárdio de pacientes com DRC grave, entretanto, raras células mononucleares infiltrantes das valvas produzem IL-4. Esta baixa produção de IL-4 pelas células infiltrantes das lesões valvares provavelmente contribui para a progressão e manutenção da inflamação local. No miocárdio, em que há maior frequência de células produtoras de IL-4, ocorre cura da miocardite após algumas semanas (Figura 2).

CONCLUSÕES

A patogênese da FR/DRC envolve uma rede complexa de interações genéticas, ambientais e imunológicas. Em indivíduos predispostos, a infecção pelo *S. pyogenes* desencadeia resposta imune exacerbada com ativação de linfócitos T e B. Os linfócitos B produzem anticorpos contra o estreptococo, os quais por reação cruzada com proteínas teciduais se fixam no tecido e iniciam o processo inflamatório e o recrutamento celular. A injúria no endotélio valvular pode levar a exposição de novas estruturas que são reconhecidas pelos linfócitos T infiltrantes, desencadeando reações auto-imunes com destruição tecidual. Citocinas inflamatórias do tipo Th1 (IFN- γ e TNF- α), produzidas pelas células no local da lesão e a baixa produção da citocina reguladora (IL-4), corroboram para a persistência e progressão da valvopatia reumática.

LITERATURA RECOMENDADA

1. Spina S G, Guilherme, L- Imunologia da Febre Reumática. Em Tratado de Cardiologia da SOCESP 2005. Sociedade de Cardiologia de São Paulo – Seção 9. Eds.: Fernando Nobre e Carlos V Serrano Jr, Editora Manole, 889-896, 2005.
2. Cunningham, M.W. 2000. Pathogenesis of group A streptococcal infections. Clin. Microbiol. Rev. 13: 470-511.
3. Guilherme, L., P. Cury, L.M. Demarchi, et al. 2004. Rheumatic Heart Disease: Proinflammatory Cytokines Play a Role in the Progression and Maintenance of Valvular Lesions. Am. J. Pathol. 165(5):1583-1591.
4. Guilherme, L., Kalil J, Cunningham, M.W, 2006. Molecular mimicry in the autoimmune pathogenesis of rheumatic heart disease. Autoimmunity, 39: 31-39.