

ESTADO ATUAL DA PATOGENIA DA DOENÇA REUMÁTICA

ANTÔNIO ALVES COUTO, RAYMUNDO DIAS CARNEIRO, JOSÉ MARCOS GIRARDI, GLÁUCIA MARIA MORAES DE OLIVEIRA

Cheadle foi o primeiro pesquisador a sugerir, em 1889, que a doença reumática, embora causada por um agente infeccioso, o estreptococo beta-hemolítico do grupo A, teria controle genético¹. Com o passar dos anos, prevaleceram teorias como a da infecção persistente e a teoria tóxica ou a injúria tecidual não imune.

De acordo com a teoria tóxica, as exotoxinas produziram a lesão cardíaca, não se sabendo quais seriam exatamente estas toxinas. É difícil afirmar se a lesão produzida num tecido foi por uma toxina conhecida ou por outra ainda não identificada. Porém, sempre fica a dúvida de que lesões histológicas isoladas provocadas por uma toxina devem ser diferentes daquelas produzidas pelo conjunto, no momento da infecção. Ademais, a reação humana pode ser completamente diferente da observada em animais de experimentação. Há, entretanto, formação de lesões semelhantes aos nódulos de Aschoff, quando coelhos recebem repetidas injeções de estreptococos.

A estreptolisina O é a mais conhecida das toxinas e danifica eritrócitos, leucócitos, plaquetas e os lisossomas, donde sua grande importância. As infecções da orofaringe, que produzem altos títulos de anti-estreptolisina O (ASLO), são potencialmente de maior risco como causa de doença. Torna-se difícil, entretanto, entender porque a grande produção de anticorpos não neutralizaria sua toxicidade; admite-se, que a concentração tóxica da estreptolisina O seria decorrente de uma dissociação lenta de complexos imunes ASLO-SO no miocárdio. Embora tenham sido identificadas muitas toxinas, a dificuldade maior reside em encontrar um modelo de reprodução da doença.

“Já a teoria da infecção persistente admite que a forma L do estreptococo (isto é, sem parede celular), existiria e haveria reação cruzada relacionada com antígeno em sua parede celular”. Entretanto, não há nenhum estudo que tenha comprovado sua existência no ser humano, embora demonstrada em camundongos infectados pelo estreptococo do grupo A. É inviável, no momento, materializar essa hipótese, já que as evidências expostas impedem tal conceituação, embora no trato urinário se encontrem formas L de *Streptococcus faecalis*, a despeito de tratamento antibiótico².

Numa hipótese formulada por Tagg e MacGivern, reúne-se a teoria tóxica à imunológica. Os estreptococos libertariam uma substância denominada bacteriocina A, altamente tóxica para o miocárdio, com produção subsequente de antígenos. Essa liberação se faria no orofaringe e chegaria ao miocárdio pelos vasos linfáticos e propiciando uma explicação para a correlação orofaringe/coração na doença reumática. Contudo, a maior agressão na doença reumática se manifesta no ventrículo esquerdo e a maior riqueza de linfáticos se encontra no ventrículo direito³.

Atualmente, prevalece a teoria da auto-imunidade, sobre a qual descrevem-se cada vez mais elementos que estão permitindo elucidar o enigma desta enfermidade que, nos países subdesenvolvidos, alcança mais de 20 milhões de indivíduos por ano²⁻⁴. Os conhecimentos a seguir se somam para o entendimento da complexa teoria imunológica da doença reumática.

Sabe-se que no complexo de histocompatibilidade, situado no braço curto do cromossomo 6, há mais de 60 gens que codificam moléculas reguladoras do sistema imunológico, isto é, os linfócitos B e T e os macrófagos (fig. 1). Estes alelos controlam o reconhecimento antigênico (gens Ir), a produção de anticorpos

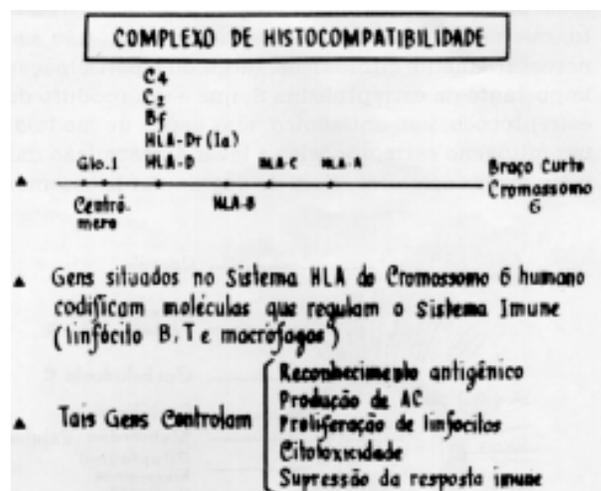


Fig 1—Cromossoma 6 humano e, em particular, o complexo de histocompatibilidade, com ênfase no braço curto e suas funções. (AC = anticorpo).

(imunoglobulinas), a proliferação dos linfócitos, a citotoxicidade e a supressão da resposta imunológica (linfócitos T supressores⁵).

Em 1977, verificou-se que 16 a 20% das pessoas normais e 72 a 75% dos pacientes reumatológicos têm uma proteína B celular (um aloantígeno) denominado 883 +, que é um marcador genético da suscetibilidade à doença reumática⁶. Tal proteína “monocitária” leva a exagero da resposta imunológica B e T. resultante de características genéticas individuais e do agente deflagrador da doença (estreptococo). Este marcador não é HLA, B nem C ou DR; é uma proteína dimérica, com peso molecular de 33 ou 29 mil daltons, que poderá ter grande importância sob o ponto de vista de saúde pública, já que pacientes que a apresentam têm suscetibilidade para a doença reumática, enquanto que aqueles destituídos de tal proteína não necessitariam de profilaxia penicilínica prolongada¹.

A auto-imunidade tem muito a ver com a estrutura do estreptococo, bem como com seus produtos extracelulares (fig. 2). Assim, a proteína M (há mais de 80 tipos) tem estrutura dotada de reatividade cruzada com a tropomiosina. Há, por outro lado, alguns tipos de proteínas M, como a 5M, que não determinam reação cruzada, sendo protetoras e, conseqüentemente, poderão ser utilizadas como vacina eficaz⁷. Portanto, para um determinado estímulo antigênico, a resposta poderá ser protetora ou com anticorpo-gênese de reação cruzada. A N-acetil-glicosamina e a ramnose do carboidrato C têm determinantes antigênicos comuns com as glicoproteínas do endotélio valvular, a membrana protoplasmática com o sarcolema miocárdico e os núcleos caudatos, talâmicos e subtalâmicos, enquanto o ácido hialurônico da cápsula detém reação cruzada com as articulações (fig. 2). Parece, entretanto, que estes anticorpos de reação cruzada não são necessariamente citotóxicos, surgindo a participação importante da estreptolisina S. que é um produto do estreptococo, não-antigênico, mas capaz de modular um mitógeno estreptocócico e levar à destruição das membranas celulares, além de degranular lisossomas

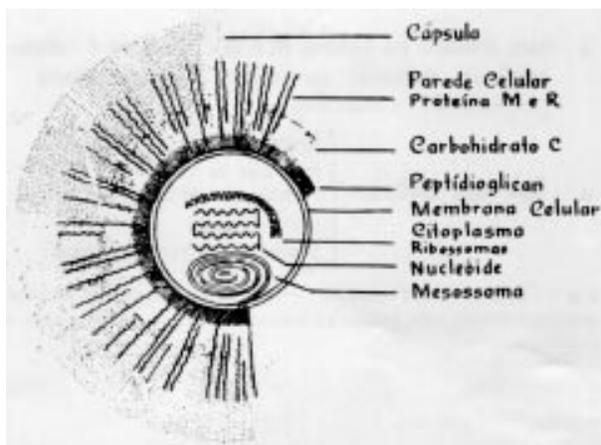


Fig: 2—Constituintes estruturais do estreptococo beta-hemolítico do grupo A de Lancefield.

de fagócitos, culminando com citotoxicidade e reação inflamatória⁸. Não há correlação entre o nível dos anticorpos anticorção e o grau de lesão valvular, mas os pacientes com altos títulos parecem mais suscetíveis a novos surtos.

Em pacientes com doença reumática, a presença de fatores de inibição de macrófagos relaciona-se com as lesões cardíacas.

Nas articulações de pacientes com artrite reumática encontra-se redução de C1q, C3 e C4, sugerindo consumo das mesmas, por via clássica, e sem dúvida representa citotoxicidade; tais casos são mais flagrantes nos pacientes HLA B5 positivos⁹.

Parece que as imunoglobulinas só se ligam às fibras miocárdicas que tenham sua permeabilidade alterada. Nas válvulas cardíacas, não há IgA nem IgM e há pouco complemento, enquanto se observa riqueza do IgG, mesmo no conjuntivo em que não há miofibras¹⁰.

Os portadores de doença reumática são geralmente secretores na saliva, com relação ao sistema ABH e, conseqüentemente, os níveis de IgA nas mucosas são menores, facilitando a penetração de toxinas e germes. Os estreptococos do grupo A aderem-se a receptores de mucosa contendo ácido lipoteicóico e tal penetração é normalmente dificultada pela IgA. Assim, os pacientes poderiam beneficiar-se com vacinas que contivessem anticorpos antiadesivos, como a IgA⁷. A nutrição deficiente torna-se relevante na predisposição à doença reumática, por aumentar a suscetibilidade à infecção⁸.

As células T não-sensibilizadas, ao se depararem com o Ag, levam à produção de células de memória, linfócitos T “helper”, T “killer” e síntese de linfocinas (interleucinas), enquanto que a célula B. diante de estímulo antigênico com macrófagos (região Ia) ou linfócito T “helper”, leva à formação de plasmócitos produtores de anticorpos e células de memória (fig. 3). Em adição, certos clones celulares são bloqueados por linfócitos T “killer”. Trabalhos recentes demonstraram que pacientes com FR têm menos antígenos no sistema HLA, o que conferiria aos mesmos menor heterogeneidade de respostas imunológicas⁸.

Deve-se assinalar que os pacientes com doença reumática têm menos células “killer”, o que exacerba os linfócitos T4 “helper”, facilitando clones “proibidos” e, portanto uma hiperreatividade linfocitária com conseqüente desbloqueio das reações cruzadas Ag-Ac (fig. 4). Há, portanto, evidência de hiperreatividade humoral e celular na doença reumática ativa, encontrando-se nos sítios de lesão histológica linfócitos T4 “helper” e gamaglobulina. Estas lesões são particularmente encontradas ao redor dos vasos e entre as fibras musculares. As células de Anitschkow dos nódulos de Aschoff representam, em verdade, macrófagos. Deve-se ressaltar, entretanto, que o efeito citotóxico dos linfócitos é bloqueado por soro homogêneo do paciente, sugerindo que o anticorpo anticorção não seja citotóxico, porém, protetor, o que, na

verdade se constitui até certo ponto, em fenômeno paradoxal. Os corticosteróides usados no tratamento da doença reumática com cardite diminuem a interação dos macrófagos com os linfócitos, por reduzirem a liberação de interleucina (IL) 1 e, com isto, há menor liberação de IL 2 do linfócito T e, em consequência, menor liberação clonal T4 “helper”, o que se constitui numa explicação lógica dos benefícios desta terapêutica (fig. 4). Por outro lado, com os corticóides, as Ig aumentadas na doença reumática ativa diminuem (catabolismo aumentado), o que sugeriria, a nosso ver, que as Ig não sejam com certeza “protetoras”. Inclusive, o título desses anticorpos, além de ser mais alto na doença reumática do que na glomerulonefrite, é ainda maior nos pacientes com cardite ativa do que naqueles sem afecção cardíaca. Assim, embora contestado por alguns, achamos lógico que a injúria do miocárdio possa também correlacionar-se com os AC ou complexos imunes danificadores do tecido cardíaco. A lesão tecidual em humanos tem, certamente, participação celular decorrente de mitógeno estreptocócico, e esta participação é nitida com o nódulo de Aschoff (embora este não seja lesivo), que apresenta característica de resposta de origem celular^{11, 12} (fig 5).

Em biopsia de cardite reumática encontram-se linfócitos T, macrófagos, linfócitos B e mastócitos, com relação T citotóxico/T “killer” maior do que 2,0, enquanto na miocardite viral ativa essa relação é menor do que 1,0¹².

Demonstrou-se que a bacteriocina S produzida pelo estreptococo pode influenciar a capacidade do mesmo em sobreviver no trato respiratório superior^{13, 14}.

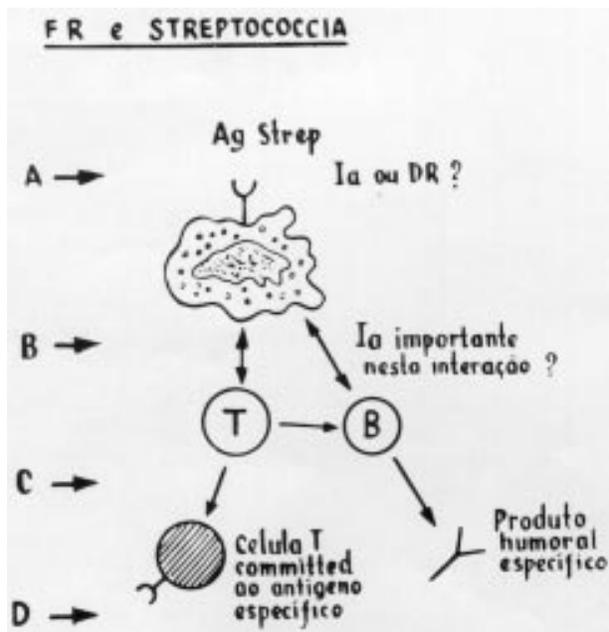


Fig. 3—Relações entre o antígeno estreptocócico (Ag Strep), macrófago, linfócito T (T), B (B) e regiões do cromossoma 6 (Ia ou DR).

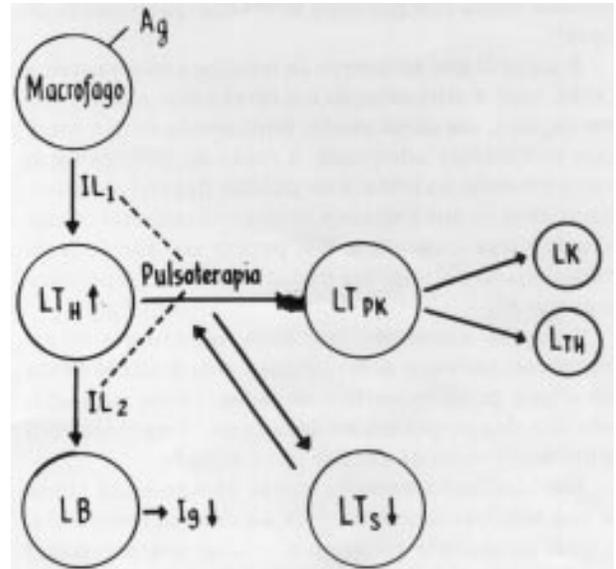


Fig. 4—Relações entre macrófago, linfócito T “helper” (LTH), B (LB), T “killer” (LTK), T pré-killer (LTPK), T killer (LTK) e a pulsoterapia (Ag = antígeno; IL₁ = interleucina 1; IL₂ = interleucina 2; Ig = imunoglobulina).

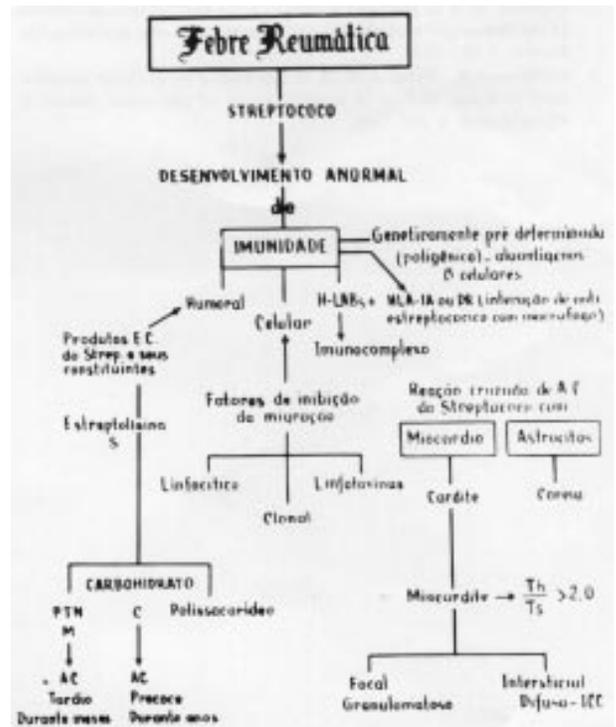


Fig. 5—Mecanismos imunitários envolvidos na patogenia da febre reumática (IA ou DR = regiões do cromossoma 6; EC = extracelular AC = anticorpo; PTN M = proteína M; Th = T “helper”; Ts = T supressor; ICC = insuficiência cardíaca congestiva).

Embora as faringites estreptocócicas assintomáticas possam complicar-se com doença reumática (0,3%), geralmente são as formas mais graves e repetidas que desencadeiam a doença (3%) e, justificam a

raridade dessa complicação antes dos quatro anos de idade¹⁵.

É natural que anticorpo se relacione com proteína e, esta, com a alimentação e o nível sócio-econômico. Isto explica, até certo ponto, juntamente com a profilaxia antibiótica adequada, a razão da doença estar praticamente extinta nos países desenvolvidos². Acrescente-se que a doença reumática pode ser causada pelo vírus Coxsackie B4, porém seu início seria condicionado pelo agente deflagrador: e estreptococo do grupo A².

Torna-se imperioso, portanto, o combate ao estreptococo, para que se erradique a enfermidade e esta não atinja proporções tão elevadas, como na Índia, onde 70% dos pacientes, na década de 70, sucumbiram no primeiro surto de cardite reumática¹⁶.

Em conclusão, embora não se compreenda ainda em sua totalidade a patogenia da doença reumática, na qual imunidade humoral e celular ocupam papel de relevância muitos aspectos já foram elucidados e estamos cada vez mais perto da solução do enigma.

REFERÊNCIAS

1. Cheadle, W. B.—Harvean lectures on the various manifestations of the rheumatic state as exemplified in childhood and early life. *Lancet*, 1: 821, 1889.
2. Vaishnava, S.; Webb, J. K. G. & Gherian, J.—Juvenile rheumatism in South Indian. A clinical study of 166 cases. *Indian J. Child Health*, 9: 290, 1960.
3. Roy, S. B.; Bhatia, M. L.; Lazaro, E. J.; Ramaligaswami, V.—Juvenile mitral stenosis in India. *Lancet*, 2:1193, 1963.
4. Padmavatis—Epidemiology of cardiovascular disease in India. I. Rheumatic heart disease. *Circulation*, 25: 703, 1962.
5. PatarroyoM.—Pathogenesis and immunogenetics of rheumatic fever. *Seminars in arthritis and rheumatism*, 13(suppl.1): 102, 1983.
6. Yunis, E.—The cellular and humoral basis of the immune response. *Seminars in arthritis and rheumatism*, 13 (supl. 1): 89, 1983.
7. Dale, J. B.; Beachey, E. H.—Protective antigenic determinant of Streptococcal M protein shared with Sarcolemal membrana protein of human heart. *J. Expert Med.*, 156: 1165, 1982.
8. Zabriskie, J. B.—Rheumatic fever—The interplay between host genetics, and microbe. *Circulation*, 71: 1077, 1985.
9. Svartman, M. & Potter, E. V.—Immunoglobulins and complement components in synovial fluid of patients with acute rheumatic fever. *J. clin. Investigation*, 56: 111, 1975.
10. Kaplan, M. H. & Frengley, J. D.—Autoimmunity to the heart in cardiac disease: current concepts of the relation of autoimmunity to rheumatic fever, postcardiotomy and postinfarction syndromes and cardiomyopathies. *Am. J. Cardiol.*, 24: 459, 1969.
11. Raizada, V. & Chopra, P.—Tissue distribution of lymphocytes in rheumatic heart valves as defined by monoclonal anti-T cell antibodies. *Am. J. Med.*, 74: 90, 1983.
12. Senitzer, D. & Freimer, E. H.—Autoimmune mechanism in the pathogenesis of rheumatic fever. *Review of infectious dis*, 6: 832, 1984.
13. Hammond, E. H.; Anderson, J. I.—Cardiac immune complexes and mononuclear cell subsets in myocarditis: an endomyocardial biopsy study. *Circulation*, 68 (suppl. III): III-27, 1983.
14. Ursell, P. C.; Albala, A. & Fenoglio, J. J. H.—Diagnosis of acute rheumatic carditis by endomyocardial biopsy. *Hum. pathol.*, 13: 677, 1982.
15. Colbert, N. & Bernard, A.—Pulse methylprednisolone therapy in angioimmunoblastic lymphadenopathy. *Acta haemat.*, 68: 307, 1982.
16. Ghosh, S. & Mangat, R.—Acute rheumatic fever and rheumatic heart disease in childhood. *Indian Pediatr.*, 1: 226, 1964.