

ANTÍGENO DE HISTOCOMPATIBILIDADE E DOENÇA DE CHAGAS

MÁRCIO JANSEN DE OLIVEIRA FIGUEIREDO, LUIZ ANTONIO KANNEBLEY BITTENCOURT, EROS ANTONIO DE ALMEIDA.

Há vários tipos de resposta imunitária do *Trypanosoma cruzi* pelo hospedeiro vertebrado. Nas aves, há resistência natural, que parece ser devida principalmente à lise celular pelo sistema de complemento¹. No homem, esse tipo de resposta não é tão eficaz. As imunidades humoral e celular, da mesma forma, não são capazes de livrar o homem do parasita. Do lado da imunidade humoral, há produção de anti corpos contra o parasita detectáveis por reações sorológicas sendo a resposta do *T. cruzi* amplamente variável².

Além da imunidade humoral pelos linfócitos B e da celular pelos T, há ainda importante participação de outros mecanismos imunes, como interferon e macrófagos. Parece, porém, que estes elementos, estariam mais relacionados com a patogenia da doença do que com a defesa em si. Da mesma forma, a imunidade celular tem papel obscuro na defesa do organismo.

Nos primeiros relatos, a patogênese das lesões encontradas foi imputada à lesão direta pelo *Trypanosoma cruzi*, tanto de fibras cardíacas quanto de neurônios do trato gastrointestinal, com fibrose miocárdica, infiltrado inflamatório e lesão dos gânglios nervosos do trato gastrointestinal. Essa teoria explica apenas as lesões agudas no miocárdio onde realmente se vê parasitismo importante, com intensa reação inflamatória e destruição celular. Nas formas crônicas, porém, a lesão persiste e até aumenta, mesmo sem parasitismo importante e com pequena quantidade de ninhos de amastigotas.

Para Koeberle³, a lesão principal ocorreria durante a fase aguda da doença, com lesão neuronal difusa no sistema nervoso autônomo, originando alterações tanto cardíacas (arritmias e cardiomegalia) quanto gastrointestinais (disperistalse e conseqüentemente os megas). A destruição neuronal seria devida ou a uma neurotoxina — ainda não identificada — ou à agressão direta das formas amastigotas. Porém, essa teoria não explica todos os casos e também não foi totalmente comprovada. A presença do parasita parece irrelevante nas formas crônicas da doença. Estudos recentes demonstraram presença de parasitas em veias centrais de adrenais de pacientes chagásicos

crônicos⁴, achado não homogêneo e, portanto, pouco conclusivo quanto a sua importância na patogênese da doença.

Estudos mais recentes, demonstraram que as lesões ocorrem mesmo em ausência do protozoário na célula e que há baixa parasitemia nas formas crônicas, surgindo a hipótese da lesão auto-imune². Nesta, haverá, após a fase aguda da exposição do organismo ao parasita, agressão contínua pelo seu próprio sistema imune, através tanto de anticorpos como de imunidade celular.

As teorias sobre auto-imunidade na patogênese da doença de Chagas foram sintetizadas por Carvalho⁵ a partir desta desproporção entre a lesão continuada e a quase ausência de parasitas.

Os primeiros achados que trouxeram à luz a teoria da lesão auto-imune foram a demonstração de anticorpos que apresentam reação cruzada com diversos tipos de tecidos do hospedeiro⁶, assim como a de ativação da resposta imune celular contra células não parasitadas⁷. Segundo Keszenhan⁸ nenhuma teoria sobre a patogênese das formas crônicas da doença está devidamente esclarecida. Considera a resolução deste impasse fundamental para desenvolver meios efetivos de controle, cura e erradicação da doença de Chagas. Se a auto-imunidade for realmente importante, o desenvolvimento de vacina contra o *Trypanosoma cruzi* seria difícil, e as medidas anti-parasita de eficácia duvidosa na forma crônica.

Não está definido como ocorreria a ativação do sistema imune do organismo contra si. Carvalho⁵ considera com possibilidades, antígenos próprios do organismo alterados pelo *Trypanosoma cruzi*; reação cruzada simples contra antígenos do hospedeiro semelhantes a antígenos do parasita; liberação de antígenos “sequestrados” com a reação inflamatória e, a partir daí, agressão contínua. Nenhuma destas teorias têm sido demonstrada ser realmente a mais importante.

Não se sabe, também porque pessoas expostas a mesma infestação desenvolvem, umas, formas predominantes ou puras gastrointestinais, e outras, formas cardiovasculares; porque pessoas que desenvol-

Trabalho realizado no Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas (FCM) da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP).

vem mesma forma clínica, fazem-no em intensidade variada. Admite-se, para isso, que mesma forma clínica, fazem-no em intensidade variada. Admite-se, para isso, que haja fatores do parasita e do hospedeiro.

Ao lado do parasita, o elemento mais estudado é a variedade de cepas do *Trypanosoma*, algumas mais sensíveis a defesas naturais do hospedeiro que outras². Pelo lado do hospedeiro, os antígenos de histocompatibilidade (HLA). Eles foram estudados inicialmente na rejeição de transplante de órgãos de doadores geneticamente não-idênticos. O complexo principal de HLA humano é um grupo de genes localizados no cromossomo seis, que codificam os antígenos que se localizam na superfície de quase todas as células do organismo. O HLA é formado por quatro "loci" gênicos denominados, A, B, C e D/Dr. Cada um dos alelos desse "loci" é identificado por um número e cada indivíduo herda um gene de cada genitor para cada "locus".

Atualmente tem-se analisado a associação entre HLA e doenças, como doenças inflamatórias (notadamente a correlação entre a espondilite anquilosante e o HLA B-27), erros inatos do metabolismo, deficiência do complemento e doenças auto-ímmunes.

Para explicar essa associação, foi proposto um comprometimento da resposta imune (erros na modulação da resposta) ou mesmo participação direta de macromoléculas HLA em doenças, com reação cruzada com antígenos semelhantes entre parasita e hospedeiro, ou funcionando como "receptores" quando as células do organismo serviriam como alvo específico do patógeno.

A interação HLA-doença de Chagas ainda não foi bem estudada. Em trabalho de revisão, Teixeira⁹ correlacionou a doença de Chagas e auto-ímmunidade, apontando os diferentes tipos de anti-corpos anti-estruturas do hospedeiro. Na sua perspectiva, contudo, o HLA seria apenas um determinante antigênico que poderia sofrer reação cruzada com o *Trypanosoma* e não um regulador da resposta imune em si. Considera pouco provável a mediação da reação citotóxica por antígenos de histocompatibilidade, devido à citotoxicidade ser dirigida a células específicas (cardíacas) enquanto outros tecidos (renal, hepático) não são afetados. Comenta, porém, que a base molecular para as reações auto-ímmunes que levam à destruição de células de hospedeiro é desconhecida.

A associação entre HLA e doença de Chagas não deve ser contudo desprezada. Pelo contrário, devido às evidências de sua ligação à auto-agressão (como a desproporção entre a lesão e o parasitismo nas formas crônicas da doença) e da importante correlação entre HLA e auto-ímmunidade (como em doenças como espondilite anquilosante) tal correlação deve ser mais profundamente estudada. Estudos nesse sentido poderiam ser feitos comparando-se a tipagem de HLA de pacientes com diferentes formas clássicas da doença de Chagas, assim como de pacientes com doenças de intensidade variada, para se observar a incidência em cada grupo estudado quando comparado à população em geral. Uma correlação positiva entre um determinado tipo de HLA e a forma clínica da doença poderia ser importante como fator prognóstico dos pacientes com doença de Chagas. Pelo estudo do HLA poder-se-ia tentar prever a forma clínica e a gravidade do comprometimento antes de se manifestar o quadro clínico, além de caracterizar a relação entre auto-ímmunidade e doença de Chagas.

REFERÊNCIAS

1. Neri-Guimarães F — A refrataridade das aves ao *Trypanosoma* (*Schizosomium* cruzi I: Ausência da passagem para o sangue, duração de viabilidade e destruição dos parasitas na pele Mem. Inst. Oswaldo Cruz, 70:37, 1972.
2. Brener Z — Immunity to *Trypanosoma* cruzi. Adv. Parasitol, 10:247, 1980.
3. Koeberle R — Patologia y anatomia de la enfermedad de Chagas. Bol of Sanit Panama, 51: 404, 1961.
4. Teixeira VPA — Parasitismo da veia central da supra-renal em diferentes formas anátomo-clínicas da doença de Chagas, Belo Horizonte, 1985. (Tese de mestrado apresentada à Faculdade de Medicina da UFMG).
5. Carvalhal S — Considerações em torno da patogênese da moléstia de Chagas. Especial ênfase em relação à fase crônica. Rev Assoc Med Bras, 23:139, 1977.
6. Cossio PM, Piez C, Szarfman A, Krentzer E, Candiolo B, Anara RM — Chagasic cardiopathy. Demonstration of a serum gammaglobulin factor which reacts with endocardium and vascular structures. Circulation, 49:13, 1979.
7. Santos-Buch CC, Teixeira ARC — The immunology of experimental Chagas disease. II. Rejection of allogeneic heart cells "in vitro" — J. Exp Med, 140: 38, 1974.
8. Kierszenbaum F — Autoimmunity in Chagas disease J Parasitol, 72: 201, 1986.
9. Teixeira ARL — *Trypanosoma* cruzi e Doença de Chagas — imunopatologia. In Teixeira ARL. Doença de Chagas e outras Doenças por Tripanossomos. Brasília Editora Universidade de Brasília, 1987. p.11.