

ANTICORPO ANTIENDOCÁRDIO E INVERSÃO DO MECANISMO DE AUTOIMUNIDADE NA FASE CRÔNICA DA FEBRE REUMÁTICA

EDUARDO ARGÜELES
Rio de Janeiro, RJ

A impropriamente denominada fase inativa da Febre Reumática (FR) está longe de constituir situação de fato inativa, ou estável. Os portadores de um vício valvular crônico estão sujeitos a inúmeras intercorrências e complicações capazes de alterar o curso clínico e hemodinâmico da enfermidade.

Vários fenômenos intercorrentes, dependentes ou não do vício reumático, além da inadequação ou abolição de mecanismos fisiológicos de adaptação à lesão valvular prévia podem se transformar em mecanismos de falência. Elevação da resistência periférica, aumento do volume circulante, elevação da velocidade circulatória, aumento sustentado da frequência cardíaca, redução da distensibilidade atrial e ventricular esquerda, disfunção contrátil do ventrículo esquerdo, abolição da sístole atrial e até mesmo dilatação excessiva dos anéis mitral e aórticos podem originar condições hemodinâmicas críticas, levando à intervenção medicamentosa, e à cirúrgica, pacientes cujas lesões valvulares permitam, até então, curva clínico estável. O mesmo ocorre quando se instalam complicações diretamente dependentes do vício valvular, como rotura de cordoalha, endocardite infecciosa e as decorrentes de congestão pulmonar crônica e da hiper-resistência pulmonar.

Imprudente, porém, atribuir apenas às intercorrências e às complicações citadas toda a instabilidade que pode caracterizar a evolução da fase crônica da F.R. Certamente que, em muitos pacientes, se estabelece agravamento verdadeiro e progressivo das condições anatômicas da própria válvula lesada. Em alguns casos, a deformidade imposta pela FR e a calcificação maciça de válvulas estenóticas podem promover estreitamento adicional e secundário da área mecânica de fluxo e alterar seu comportamento dinâmico durante a atividade cardíaca. É sabido, neste particular, que a alteração do perfil de fluxo através de uma válvula com abertura limitada pode promover a lenta deposição de sais de cálcio em sua superfície, propiciando, com isto, complicações associadas como degeneração amilóide, ulceração da placa, fissura e trombos²⁻⁵. Não se deve duvidar, no entanto, que mecanismos íntimos lesionais, não-mecânicos, genuinamente reumáticos e auto-ímmunes em sua origem, possam persistir atuantes após a remissão clínica do pro-

cesso agudo da enfermidade reumática. Em certo número de pacientes, inclusive, todo o processo lesivo das estruturas ocorre sem que se tenha notícia sequer da fase aguda da enfermidade reumática.

Talvez as primeiras elocubrações a respeito da existência de um estado crônico ou permanente de “atividade histológica”, sem expressão clínica ou laboratorial, que acompanharia a evolução dos pacientes reumáticos após o(s) episódio(s) agudo(s), tenham decorrido do encontro de nódulos de Aschoff em biópsias de auricleta esquerda, ainda na fase da comissurotomia mitral pelo método digital. Os nódulos de Aschoff seriam assim a mais fiel, patognomônica e específica expressão histológica de atividade reumática persistente, em especial os nódulos “jovens” ou “ativos”, que, claramente, tinham aspecto diverso dos velhos ou senescentes, exteriorização tecidual de um processo semelhante, mas superado no tempo⁶. Ainda que os nódulos de Aschoff não tivessem evidenciado correlação histológica com áreas de deposição de imunoglobulinas no tecido miocárdico de reumáticos estudados por Kaplan e col⁷, Edward e col⁸ foram enfáticos em relação à sua representatividade. Consideraram-nos como expressão de miocardite ativa reumática e definiram correlação entre sua presença no miocárdio, e a existência de valvulite ativa reumática, através de critérios histológicos convencionais, como edema, infiltração leucocitária e vegetação reumática, além da eventual necrose fibrinóide, estando ausentes, no próprio tecido valvular, os nódulos de Aschoff.

Manifestação histológica característica da fase aguda da FR, condição em que devem ser observados em grande número no tecido miocárdico, em menor quantidade no endocárdio valvular e só raramente na adventícia dos vasos coronarianos, o encontro dos nódulos de Aschoff na fase crônica da FR é, no mínimo, instigante, permitindo supor que os mecanismos lesivos que os originaram na fase aguda—degeneração fibrinóide das fibras colágenas e proliferação do tecido conjuntivo mesenquimal—mantém-se fora dela. Tal suposição é particularmente plausível quando se sabe que os nódulos de variadas “idades” sugerem existir um processo contínuo de desenvolvimento, maturidade e senescência. Podem, entretanto, os nódulos de Aschoff ser considerados como expressão de processo ativo reumático ao nível do miocárdio em plena fase crônica da doença. Apesar disto, no entanto, por sua baixa incidência e por não provocarem sequelas (a

Correspondência: Eduardo Argüelles
Rua Candido Gafreé, 47, apt. 101, 22291—Rio de Janeiro—RJ.

não ser o próprio envelhecimento e fibrose), os nódulos de Aschoff observados no miocárdio de portadores de valvulopatia crônica reumática não têm participação nas disfunções da contratilidade ou da distensibilidade observadas nesta fase da enfermidade. Nada têm, também, a ver com o processo inflamatório crônico descrito em nível valvular, ainda que, quando encontrados, permitiram supor, por sua especificidade, a origem reumática do processo inflamatório inespecífico do endocárdio valvular.

Os aspectos que caracterizam a fase aguda da FR como enfermidade mediada por mecanismos imunonitários predominantemente humorais, de reação cruzada e auto-agressão, são bastante conhecidos. Vale lembrar alguns trabalhos de Kaplan e col⁹⁻¹⁰ que, de forma memorável, comprovaram, através de complexo ciclo de evidências diretas acerca da capacidade antigênica do tecido miocárdio, sadio e doente, a indução de auto-imunidade através de reações cruzadas entre este mesmo tecido e componentes antigênicos da célula estreptocócica, terminando por demonstrar, através da imunofluorescência direta, a deposição maciça de imunoglobulinas no miocárdio e nas válvulas de crianças falecidas em conseglência de FR⁷. No decorrer de tais estudos, Kaplan descreveu, em 1959, o aparecimento de anticorpos circulantes anti-coração (ACCAC) no decorrer da fase aguda da FR⁹. Apesar da demonstração de ACCAC em crianças acometidas de infecção estreptocócica não seguidas de FR¹¹, observou-se que, nestes pacientes, os anticorpos em questão só eram encontrados em soros diluídos até 1:10, além do que tendiam a desaparecer do sangue circulante em poucas semanas ou meses após o surto de estreptococcia^{12,13}. Acresce que entre os pacientes reumáticos, ACCAC foram demonstrados muito mais freqüentemente entre crianças e jovens com cardite do que nos que evoluíram sem cardite, observando-se também maior positividade e títulos mais elevados de tais anticorpos nos indivíduos com cardite recidivante. Como depois se comprovou nas crises de rejeição ao coração transplantado¹⁴, nos reumáticos ocorria elevação significativa de anticorpopogênese anti-coração imediatamente antes da exteriorização clínica das recidivas de FR. Mais importante, no entanto, foi a observação de ACCAC entre crises recidivantes, detectados, no sangue circulante, em todo o decorrer da fase crônica da enfermidade^{11,12}. Tal fenômeno, aliado à demonstração de gam aglobulina fixada em fragmentos de auriculetta esquerda retirados durante cirurgia corretiva da valvulopatia crônica reumática¹⁵, talvez tenha sido a mais importante evidência a favor de um estado imunitário anômalo de provável auto-agressão e reação cruzada na fase crônica da FR.

Aspecto primordial a ser considerado em relação ao verdadeiro valor dos anticorpos circulantes é

a sua especificidade. Assim, por exemplo, a organoespecificidade dos ACCAC deve ser comprovada através de negatização do soro positivo após a absorção dos anticorpos pelo tecido cardíaco. Em contrapartida, o soro deve permanecer positivo, como substrato o tecido hepático ou outros tecidos orgânicos¹⁵. A organoespecificidade dos ACCAC detectados durante as fases aguda e crônica da FR podem ser demonstradas através da negatização do soro reativo após absorção com homogeneizados de coração humano. Inversamente, a reação de precipitação não é afetada pela absorção do soro com tecido renal, fígado, pulmão, útero, baço, músculo esquelético e parede da aorta. Dado transcendental de sua importância e possível efeito patogênico na FR é que os ACCAC, observados na fase aguda ou crônica da enfermidade, apresentam reação cruzada contra antígenos da parede celular do estreptococo¹⁷. Importante assinalar que os ACCAC, evidenciados em normais ou cardiopatas com outras condições mórbidas que não a FR, não estão relacionados aos anticorpos de reação cruzada observados entre os reumáticos. Como exemplo, os ACCAC demonstrados por imunofluorescência, utilizando-se o soro de pacientes com Síndrome pós-cardiotomia, não reagem com antígenos estreptocócitos, permanecendo a positividade do soro após a sua absorção com estes substratos^{10,18}.

Entre todos os argumentos utilizados para descartar a participação dos ACCAC na fase crônica da FR, talvez o mais difícil de replicar seja a natureza dos próprios anticorpos. É sabido que apesar de reagir com o músculo liso das tunicas valvulares dos cortes de coração utilizados como substrato, os ACCAC são evidenciados, primordialmente, no sarcolema, na região subsarcolêmica, no sarcoplasma e no material intermiofibrilar, o que demonstra que os anticorpos são de natureza múltipla e que incluem constituintes contra várias estruturas, em especial as do tecido miocárdico¹⁰.

Qual a importância, portanto, da persistência de tais constituintes na fase crônica da FR, em que, sabidamente, inexitem lesões significativas do miocárdio? É provável que, no caso específico da FR, a persistência dos constituintes antimiocárdio dos ACCAC dependa de estímulos antigos, deflagrados ainda na fase aguda da enfermidade, expressando, assim, fenômenos de memória imunitária, sem qualquer participação no processo lesivo crônico valvular.

Na realidade, a natureza múltipla dos ACCAC observados na FR torna necessária a exclusão de constituintes não relacionados com o tecido endocárdico, este sim, o único a sofrer lesões significativas sob a ação dos mecanismos íntimos lesionais atuantes na fase crônica da enfermidade. Dentro desta linha de pensamento, procuramos avaliar a presença específica de anticorpos circulantes

antiendocárdio em reumáticos crônicos, utilizando a técnica da hemaglutinação passiva e, como substrato, tecido valvular obtido de feto O Rh negativo¹⁹. Observou-se positividade em 30% de todo o grupo estudado, percentual que se elevou a 37,6% quando analisados apenas os enfermos com valvulopatia mitral reumática. Não se conseguiram demonstrar, no entanto, anticorpos ou complemento fixados em válvulas cardíacas recém-extraídas de cinco desses pacientes operados por ocasião da investigação. Tal constatação poderia sugerir que, a exemplos dos anticorpos antiendocárdio, os anticorpos circulantes antiendocárdio constituíssem apenas resquício de estímulo antigênico já ultrapassado, resultando, portanto, de mero fenômeno de memória imunitária. Alternativamente, porém, a ausência de anticorpos fixados nas válvulas estudadas poderia depender de um estágio avançado de fibrose e esclerose valvular, secundárias a lento e sutil processo de autoagressão, não suscetível de ser detectado pela sensibilidade atual da técnica de imunofluorescência direta, mas cujos vestígios originais permanecem no sangue circulante. Compatível com esta hipótese foi o aspecto da histologia convencional, que revelou esclerose e fibrose maciças associadas a áreas esparsas de neoproliferação vascular e discreta infiltração linfoplasmocitária.

Esta experiência, utilizando como substrato o endocárdio humano, de certa forma complementa, pela outra ponta, os trabalhos desenvolvidos por alguns autores, que empregaram como substrato um componente antigênico da parede do estreptococo, e fortalece a hipótese de que mecanismos de reação cruzada devem persistir para além da fase aguda da FR. Assim, Dudding e col²⁰ demonstraram, em indivíduos com valvulopatia crônica reumática, a persistência de anticorpo contra o carboidrato da parede do estreptococo beta-hemolítico do grupo A (anticorpo A). A evidênciação do anticorpo A em reumáticos crônicos pode ser relacionada à descrição de resposta anticorpo-gênica anômala a antígenos estreptocócicos em crianças com valvulopatia crônica reumática²¹, assim, como complementa a demonstração prévia, por Goldstein e col^{22,23} e Halpern e col²⁴, da relação imunitária e da existência de reação cruzada entre o carboidrato da camada média da parede do estreptococo beta-hemolítico do grupo A e um glicopeptídeo extraído da válvula cardíaca do homem. Ayoub e col²⁵ confirmaram a presença de elevado título de anticorpo A em reumáticos crônicos, e sua queda significativa a partir da 8ª semana após a retirada cirúrgica da válvula lesada pela FR. Importante salientar que os títulos do anticorpo A sempre se elevaram logo após o procedimento cirúrgico, provavelmente como decorrência da manipulação da válvula, desaparecendo, posteriormente, entre os que a tinham ressecada, mas persistindo, nos níveis prévios à cirurgia, nos submetidos apenas à

comissurotomia mitral. Tais fatos sugerem que o anticorpo A sofra variações quantitativas na dependência da maior ou menor intensidade do estímulo antigênico e que seja formado e degradado de forma rápida e contínua. Sugerem também que a redução de frequência ou a ausência de recorrência das crises da cardite, em pacientes submetidos à troca valvular talvez tenha relação íntima com o desaparecimento de um dos componentes do ciclo vicioso embutido no mecanismo anômalo de reação cruzada. Nos que persistem com as suas válvulas lesadas, permitem supor que, através de reação anamnética e da existência de um determinante genético de hipersensibilidade ao estreptococo^{26,27}, níveis baixos de um anticorpo antiválvula de reação cruzada sofra rápidas e desproporcionais elevações no decorrer de estímulos antigênicos apenas discretos, justificando a recorrência da valvulite ou o progressivo e sub-clínico agravamento da lesão crônica valvular em pacientes sem surto de estreptococcia. Poder-se-ia, também, supor que talvez o próprio estímulo antigênico representado pelo estreptococo seria já dispensável, devido a um tipo peculiar de inversão no mecanismo de reação cruzada, ao passar o paciente da fase aguda à fase crônica da FR. **Na fase aguda, a válvula seria atingida por anticorpos primariamente desenvolvidos contra o estreptococo. Na crônica, a válvula lesada seria a responsável pela estimulação antigênica e a produção de auto-anticorpos capazes de reagir secundariamente contra a própria válvula e contra o carboidrato da camada média da parede do estreptococo.**

Qualquer que seja o mecanismo atuante, deve-se ter em mente que os pacientes reumáticos em fase crônica, além das ameaças constantes à sua estabilidade hemodinâmica de adaptação e das intercorrências ligadas ou não à própria valvulopatia, estão sujeitos a outros mecanismos íntimos lesionais provavelmente de caráter auto-imune, capazes de acentuar as deformidades originadas na fase aguda da enfermidade. Talvez a descoberta definitiva de tais mecanismos signifique a chave para se começar a atuar em um processo até aqui indevidado e inatingido pelos mais modernos e sofisticados recursos terapêuticos.

REFERÊNCIAS

1. Argüelles E, Fiszman P, Fakoury L—Febre Reumática e Doenças Valvulares do Coração. Revinter. Rio de Janeiro, 1989.
2. Goffin Y—Microscopic amyloid deposits in the heart valves: a common local complication of chronic damage and scarring. J. Clin. Path., 1980; 33: 262-8.
3. Chopra P, Tandon HD, Raizada V, Butler O and Williams Jr, RC—Apparent chronic immune reaction associated with mitral valves calcification in rheumatic heart disease. Clin. Res., 1982; 30: 5A.
4. Cooper JH—Localized dystrophic amyloidosis of heart valves. Hum. Path., 1983; 14: 649.
5. Assis RVC, Grinberg M, Lopes EA, Décourt LV, Corbett CEP, Pileggi F e Janete AD—Amiloidose e inflamação em valvas mitrais

- calcificadas de pacientes reumáticos crônicos. *Arq. Bras. Cardiol.*, 1988; 51: 433-6.
6. Tedeschi CG, Wagner BM and Pani KC—Studies in rheumatic fever. 1. The clinical significance of the Aschoff body based on morphologic observation, *A.M.A. Arch. Pathol.*, 1955; 60: 408-22.
 7. Kaplan MH, Bolande R, Rakita L and Blair J—Presence of bound immunoglobulins and complement in the myocardium in acute rheumatic. *N Engl J Med*, 1964; 271: 637-45.
 8. Edwards WD, Peterson K and Edwards JE—Active valvulitis associated with chronic rheumatic valvular disease and active myocarditis. *Circulation*, 1978; 57, 181-5.
 9. Kaplan MH—Autoantibodies to heart tissue in the sera of certain patients with rheumatic fever. *Fever. Fed. Proc.*, 1959; 18: 576.
 10. Kaplan MH—Autoantibodies to heart rheumatic fever. The induction of autoimmunity to heart by streptococcal antigens cross-reactive with heart. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1965; 124: 904-15.
 11. Zabriskie JB, HSU KC and Seggal BC—Heart-reactive antibody associated with rheumatic fever: Characterization and diagnostic significance. *Clin. Exp. Immunol.*, 1970; 3: 147.
 12. Burgio GR and Vaccaro R—Immunological remarks on rheumatic fever in children reference to heart reactive serum factors, immunoglobulins and B1C—globulin levels. *Helv. Paediat. acts.*, 1972; 27: 315-20.
 13. Hess EV, Fink CW, Taranta A and Ziff M—Heart muscle antibodies in rheumatic fever and other diseases. *J. Clin. Invest.*, 1964; 43: 886-93.
 14. Anderson JL, Fowles RE, Stinson EB, Yuge C, Bieber CP and Harrison DD—Occurrence of circulating heart-reactive antibodies in a population of cardiac transplant recipients. Correlation with cardiac rejection and subsequent course. *Circulation*, 1979; 60: 629-37.
 15. Kaplan MH and Dallenbach FD—Immunologic studies of heart disease. III. Occurrence of bound gammaglobulin in auricular appendages from rheumatic hearts. Relationship to certain histopathologic features of rheumatic heart disease. *J. Exp. Med.*, 1961; 113: 1-15.
 16. Trezza E, Tucci PJF, Buffolo E e Montenegro MRG—Anticorpos antimiocárdio na doença de Chagas crônica. Correlação entre a sorologia e a eletrocardiografia. *Arq. Bras. Cardiol.*, 1975; 28: 327.
 17. Kaplan MH and Suchy ML—Immunologic relation of streptococcal and tissue antigens. II. Cross-reaction of antisera to mammalian heart tissue with a cell wall constituent of certain strains of group A streptococci. *J. Exp. Med.*, 1964; 199: 643-50.
 18. Van Der Geld H—Anti-heart antibodies in the post-pericardiotomy and the post-myocardial infarction syndromes. *Lancet*, 1964; 2: 617-21.
 19. Araújo F° R—Aspectos imunológicos da febre reumática crônica: Tese para obtenção do título de Mestre em Cardiologia pela Universidade Federal do Rio de Janeiro, 1976.
 20. Dudding BA and Ayoub EM—Persistence of streptococcal group A antibody in the patients with rheumatic valvular disease. *J. Exp. Med.*, 1986; 128: 1081-98.
 21. Schulman ST, Ayoub EM, Victorica BE and Gessner IH—Difference in antibody response to streptococcal antigens in children with rheumatic and non-rheumatic mitral valve disease. *Circulation*, 1974; 50: 1244-51.
 22. Goldstein I, Halpern B and Robert L—Immunological relationship between streptococcus A polysaccharide and the structural glycoproteins of heart valve. *Nature*, 1967; 213: 444-7.
 23. Goldstein I, Rebeytrotte P, Parlebas J and Halpern B—Isolation from heart valves of glycopeptides which share immunological properties with streptococcus haemolyticus group A polysaccharides. *Nature*, 1968; 219: 866-8.
 24. Halpern B, Parlebas J and Goldstein I—Isolament a partir de cytoplasme du streptocoque A d'une glycoprotéine qui present une parenté immunologique avec des glycoprotéines des valves. *C. R. Acad. Sci.*, 1971; 273: 995-8.
 25. Ayoub EM, Taranta A and Bastley TD—Effect of valvular sugary on antibody to the group A streptococcal carbohydrate. *Circulation*, 1974; 50: 144-50.
 26. Patorroyo M—Pathogenesis and immunogenetics of rheumatic fever *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 1983; 13 (suppl. 1): 102.
 27. Zabriskie JB—Rheumatic fever: a model for the pathological consequences of a microbial-host mimicry. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 1968; 4: 65-73.