

## Febre Reumática. Avanços no Estudo da Patogênese nas Últimas Décadas

Fernando Antibas Atik, Emerson Barchi Cordts, Jairo do Carmo, Abel Pereira de Souza Jr

São Paulo, SP

A febre reumática (FR) é complicação tardia não supurativa de infecção de via aérea superior, pelo estreptococo  $\beta$ -hemolítico do grupo A de Lancefield. Caracteriza-se por inflamação do tecido conjuntivo, especialmente do coração, articulações, sistema nervoso central e pele.

Constitui, há séculos, tema de grande interesse, sendo modelo intrigante e enigmático de inflamação do tecido conectivo, uma vez que um microorganismo desencadeia uma série de transformações moleculares nos órgãos-alvo envolvidos. Tal mecanismo patogênico foi proposto para diversas doenças, incluindo as colagenoses<sup>1,2</sup>. A implicação da estreptococcia no início do processo inflamatório, foi observado por Collins<sup>3</sup>, na década de 40, e teve inequívoca concretização com o trabalho de Wannamaker e col<sup>4</sup>, demonstrando eficácia do uso de antibióticos na profilaxia da FR. Além disso, a maior incidência da doença é coincidente com o pico das infecções estreptocócicas (5 a 15 anos de idade).

Apesar da relação da FR com o agente etiológico estar configurada, seus mecanismos patogênicos mantêm-se ainda obscuros. As teorias que implicavam na toxicidade direta pelo estreptococo<sup>5</sup> foram desconsideradas pela não demonstração de estruturas, tanto intra quanto extracelulares deste agente nos tecidos comumente afetados<sup>6</sup>. Contudo, muitas evidências têm levado a acreditar que mecanismos imunológicos estejam envolvidos<sup>7,8</sup>: período latente de aproximadamente 3 semanas entre a infecção de orofaringe e o aparecimento de anticorpos circulantes; resposta imunológica exacerbada contra antígenos estreptocócicos nos portadores de FR, comparados a grupos controle; elevada taxa de recorrência de infecções estreptocócicas nos indivíduos afetados; quadro clínico exibindo várias reações de hipersensibilidade, semelhantes à doença do soro; ocorrência rara antes dos 3 anos de idade, onde o sistema imunológico não se apresenta completamente desenvolvido; na anatomia patológica, o aspecto de uma doença generalizada dos vasos e interstício; ocorrência de anticorpos de reação cruzada contra vários componentes da fibra cardíaca e de estruturas neuronais superiores.

Embora neste século, a pesquisa clínica e bacterio-

lógica tenha evoluído significativamente, na área da biologia molecular, muitas dúvidas carecem de explicação. Estudos epidemiológicos têm contribuído neste sentido. Encontra-se intensa diversidade de padrões epidemiológicos, sendo que as áreas endêmicas exibem íntima relação com fatores ambientais e individuais de transmissibilidade das infecções estreptocócicas: grandes aglomerados de pessoas em moradias, pobreza, desnutrição, más condições de higiene e de saúde pública<sup>9</sup>. Daí a colocação da questão: pode a FR ser considerada índice de subdesenvolvimento, de precariedade de atendimento médico-sanitário? Tal suposição é a incidência decrescente de FR nos países desenvolvidos, atribuída inicialmente a melhoria das condições de vida<sup>10</sup> e intensificada posteriormente com a introdução de antibióticos na erradicação das infecções estreptocócicas<sup>11,12</sup>.

Contudo, diversos autores não acreditam que os fatores citados sejam totalmente responsáveis pelo declínio da FR, sugerindo ainda alteração da virulência do agente etiológico<sup>13</sup> ou até aumento da resposta imune individual<sup>14</sup>. Esta última hipótese esbarra no longo período de tempo necessário para tal, enquanto que as prováveis mudanças da patogenicidade do estreptococo permanecem no conceito popular<sup>15</sup>, porém carente de comprovação científica. Outro fato de relevância é o reaparecimento da FR nos países desenvolvidos, comprovados por surtos que têm ocorrido em populações de baixo nível sócio-econômico<sup>16,17</sup>, nos últimos 5 anos<sup>18-20</sup>. Portanto, as causas dessas transitórias e virtuais quedas da prevalência da doença permanecem desconhecidas<sup>21,22</sup>, caracterizando a FR como modelo peculiar de interação micróbio-hospedeiro.

A complexidade dos mecanismos etiopatogênicos é também explicada pela variabilidade de apresentações clínicas, como observada por Jones<sup>23</sup>. Outro dado é a observação clínica da doença em pacientes adultos<sup>24,25</sup> onde predomina o acometimento articular, com ausência da clássica pancardite aguda. Esta entidade clínica, distinta da FR que ocorre na infância, é denominada pelos reumatologistas ingleses de “poliartrite pós-estreptocócica”<sup>26</sup>. Já quando se considera a faixa etária prevalente, o acometimento cardíaco determina elevada morbidade e mortalidade, seja na fase aguda por falência miocárdica instalada, seja cronicamente por alteração estrutural das valvas cardíacas. Daí a popularização da expressão “a febre reumática lambe as articulações e morde o coração”. Entretanto, estudos clínicos<sup>27-29</sup> têm documentado, há décadas, progressiva queda da severidade do seu quadro clínico, já que os casos de cardite vêm se tornando cada vez mais escassos (diminuição da virulência do estreptococo?).

Nosso objetivo é buscar o melhor entendimento dos mecanismos patogênicos desta doença, fundamental para o seu controle a nível de saúde pública. Avaliaremos a composição do agente etiológico, a resposta imunológica do organismo frente a ele e os fatores genéticos controladores desta resposta.

### Reumatogenicidade do agente etiológico

Os estreptococos  $\beta$ -hemolíticos do grupo A são organismos gram-positivos que nascem em cadeias alongadas. Sua estrutura molecular é complexa e libera vários produtos extracelulares.

### Estrutura da célula bacteriana

A parede e a membrana celulares representam importante foco de atenção, uma vez que estão ligadas tanto à capacidade de sobrevivência do germe, quanto à patogenia da doença reumática.

A célula bacteriana apresenta a seguinte estrutura (fig. 1): **a) cápsula** - envolve toda a célula, sendo constituída por ácido hialurônico, mucopolissacarídeo altamente polimerizado, composto por ácido glicurônico e N-acetilglucosamina. Embora exerça algum papel na virulência do germe devido a sua ação protetora contra a fagocitose, não é antigênica e não parece influenciar de maneira significativa na gênese da doença reumática. Com a intensa proliferação, a cápsula tende a desaparecer; **b) parede celular** - constituída por três camadas de espessura e significação diversas: externa ou protetiva: na sua superfície, encontram-se as proteínas M, T e R que são os fatores considerados de maior virulência da bactéria. A proteína M, tipo específico é a mais importante delas, permitindo a classificação dos estreptococos do grupo A em mais de 50 tipos imunologicamente

distintos. Ela é antifagocitária e de alta virulência: *média ou hidrocarbonada* - é a mais volumosa das camadas, representando 10% do peso da célula. É constituída por carboidratos grupo-específicos, que permitem a classificação do estreptococo em grupos de A a O. Possui estrutura ramificada composta por ramnose e N-acetilglucosamina, sendo esta última responsável pela especificidade sorológica; *interna ou mucopeptídea* - quimicamente constituída por polissacarídeos e peptidoglicanos, responsáveis pela manutenção da forma e rigidez do microorganismo. Quimicamente composta por subunidades de ácido N-acetilmurâmico e N-acetilglucosamina ligados por pontes interpeptídicas; **c) membrana citoplasmática; d) citoplasma; e) núcleo.**

### Produtos extracelulares

Os estreptococos do grupo A secretam toxinas e enzimas que, à exceção da estreptolisina S e da esterase, são todas antigênicas. Os anticorpos produzidos por indução desses antígenos são utilizados como marcadores de infecções estreptocócicas recentes. Os principais produtos extracelulares, suas ações e efeitos patogênicos <sup>6,7</sup> são: **a) estreptolisina O**: ação antigênica e hemolisante. É cardiotóxica, letal em animais; **b) estreptolisina S**: efeito leucotóxico, letal em animais; **c) estreptoquinase**: exerce ação lítica no coágulo de fibrina, favorecendo a difusão de germes nos tecidos. Provoca hipersensibilidade; **d) hialuronidase**: despolimeriza o ácido hialurônico da substância fundamental, promovendo difusão do germe com conseqüente linfangite e celulite; **e) desoxirribonucleases A, B, C e D**: a D é espécie-específica, produzindo exsudato purulento; **f) toxina eritrogênica**: responsável pelas manifestações cutâneas da escarlatina; **g) outros**: proteinases, nicotinamida-adenina-dinucleotídeos e estreptocina A.

### Proteína M - importante fator de virulência

Segundo vários pesquisadores, McCarty <sup>30</sup> entre outros, demonstrou-se através da microscopia eletrônica que o estreptococo acopla-se à superfície celular através de fímbrias que irradiam de sua parede e que são constituídas pela proteína M.

Recentemente, encontrou-se que a proteína M tipo específica é uma molécula fibrilar composta por duas cadeias  $\alpha$ -helicoidais protéicas e fusiformes, medindo aproximadamente 600nm. Tal proteína exerce importante papel na imunidade, representando o maior fator de virulência graças às suas propriedades anti-fagocitárias.

As características de virulência das cepas estreptocócicas, responsáveis pelos grandes surtos de FR no passado, mudaram. Tais características pertencem apenas a certos sorotipos M (1,3,5,6,14,18,19,24,27,29), demonstrando assim íntima associação destes sorotipos com os recentes surtos epidêmicos de FR nos Estados Unidos.

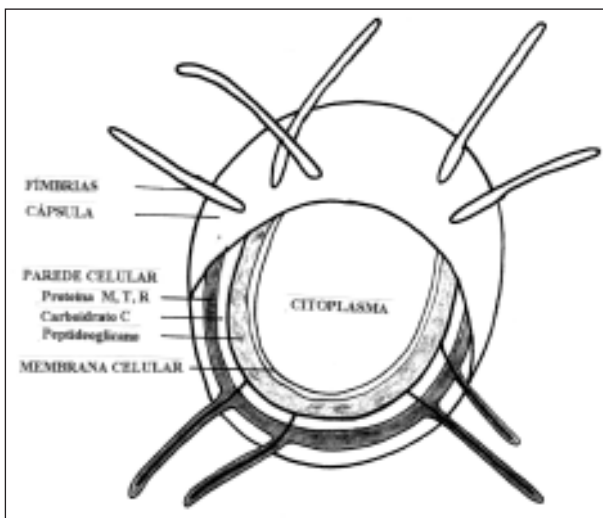


Fig. 1 - Representação esquemática dos componentes celulares do estreptococo  $\beta$ -hemolítico do grupo A.

Stollerman e col<sup>31,32</sup> demonstraram que as diferentes proteínas M estão associadas com variabilidade de virulência e tropismo da doença. Daí é que as cepas associadas ao desenvolvimento de FR pós-infecção de via aérea superior foram designadas reumatogênicas<sup>33-35</sup>, sendo subdivididas em epidêmicas e endêmicas (de menor poder antigênico). Já, as cepas associadas a glomerulonefrite pós-estreptocócica, foram designadas nefritogênicas.

Notou-se ainda que as proteínas M reumatogênicas são estruturalmente peculiares, exibindo um longo terminal antigênico com seqüência de aminoácidos diversa, especialmente na porção aminoterminal da cadeia<sup>36</sup>. Tais cepas são fortemente encapsuladas, multi-resistentes à fagocitose, apresentando maior grau de virulência e imunogenicidade, particularmente na produção de anticorpos anti-M. Apresentam, ainda, epítomos comuns ao tecido cardíaco humano, principalmente as proteínas de membrana do sarcolema e da miosina das fibras cardíacas, o que reforça a teoria da imunopatogenicidade da FR.

### Resposta imunológica humoral – o mimetismo molecular

Embora estudos multicêntricos evidenciem a existência de um mecanismo imunológico na patogênese da FR, as bases fundamentais desse processo não foram elucidadas até o momento.

A resposta imunológica à maioria dos antígenos estreptocócicos é elevada, o que se reflete nos altos níveis de globulinas séricas observadas nos portadores da doença<sup>37</sup>. Segundo Krause<sup>8</sup>, a magnitude da elevação dos níveis de gama-globulina sugere a participação de diferentes anticorpos no processo. A complexidade da resposta imune humoral é corroborada pela quantidade de determinantes antigênicos expressos pela molécula de peptidoglicano da parede celular bacteriana, estimada em 5<sup>38</sup>. Além disso, estudos baseados na epidemia militar da FR durante a II Guerra Mundial demonstrou que a resposta imune e os níveis de anticorpos são muito maiores nos pacientes que desenvolvem a doença quando comparadas a indivíduos controle. Demonstrou-se a existência de mais de 20 determinantes antigênicos extracelulares do estreptococo, encontrando-se títulos elevados de anticorpos contra estreptolisina O, estreptoquinase A e B, hialuronidase, desoxirribonucleases A e D, toxina eritrogênica, proteinase e esterase. Observou-se que o anticorpo contra o carboidrato C está particularmente aumentado naqueles que cursam com cardite reumática, permanecendo elevado por maior tempo que no grupo controle.

Desde a metade do século, demonstrou-se a existência de anticorpos contra o tecido cardíaco no soro de pacientes com FR. Kaplan e col<sup>39</sup> e Dale e col<sup>40</sup>, por meio de estudos com a proteína M sintética, provaram a

existência de epítomos cardíacos que reagem de forma cruzada com antígenos da bactéria, especialmente a própria proteína M. Cunningham e col<sup>41</sup> provaram a produção desses anticorpos que reagem com a cadeia pesada da miosina cardíaca, utilizando para tanto anticorpos monoclonais. Embora esses resultados salientem a importância da proteína M na patogenia da FR, Barnett e Cunningham<sup>42</sup> demonstraram que antígenos não relacionados à proteína M também apresentavam determinantes imunológicos comuns ao tecido miocárdico, e reportaram a existência de uma proteína 60 kDa em extratos de cepas estreptocócicas que reagiram com dois anticorpos monoclonais, sabidamente reagentes, com a miosina e proteína M. Concluíram que o antígeno 60 kDa é um novo componente que reage de forma cruzada com o tecido cardíaco e compartilha epítomos com a proteína M, sendo dela distinto. Desde o advento de técnicas mais sensíveis de detecção desses auto-anticorpos é que se identificou reação cruzada contra o músculo esquelético, músculo liso, linfócitos, timo, pele, rim e sistema nervoso central.

Os principais tipos de reações cruzadas que ocorrem na FR são: os anticorpos produzidos contra os polissacarídeos da parede celular bacteriana reagem cruzadamente com as glicoproteínas das valvas cardíacas<sup>43</sup>; os antígenos da membrana citoplasmática do estreptococo induzem à formação de anticorpos que reagem cruzadamente contra o sarcolema das células do músculo estriado e liso, presentes no endocárdio e na camada média arterial<sup>8</sup>; cápsula de ácido hialurônico reage cruzadamente com o tecido sinovial e cartilagem<sup>5</sup>; proteína M reage através de epítomo comum já identificado (GLN-LYS-SER-LYS-GLN), com a tropomiosina e miosina determinando a miocardite reumática<sup>41</sup>; membrana citoplasmática reage com os núcleos subtalâmico e caudado, possivelmente levando à coréia<sup>44</sup>.

Existem ainda outras características imunológicas importantes do estreptococo do grupo A<sup>45</sup>, como a ativação de granulócitos desencadeada pela sua cápsula. Os peptidoglicanos, além de reagirem de forma cruzada, são potentes adjuvantes, uma vez que amplificam a resposta imunológica do hospedeiro. Os produtos extracelulares também modificam a resposta imune como ocorre com a estreptolisina S, que é tóxica para linfócitos CD4.

Importante consideração é a persistência de anticorpos contra o carboidrato C entre 1 e 20 anos após o surto inicial da doença nos pacientes com lesões valvares crônicas<sup>46</sup>. Aspecto intrigante é a falta desse resultado nos portadores de glomerulonefrite difusa aguda e de coréia de Sydenham. Contudo, os anticorpos contra o polissacarídeo da parede bacteriana apresentam-se elevados em apenas 61% dos portadores de FR crônica, sendo que em algumas crianças que não desenvolveram lesões valvares, persistiram os títulos elevados de anticorpos<sup>47</sup>. Ayoub e col<sup>48</sup> encontraram elevação prolongada dos níveis de anticorpos antipolis-

sacarídeo nos pacientes com valvopatia mitral reumática, dado não correspondente aos pacientes sem cardite ou com esta transitória. Além disso, os títulos foram decrescentes após a ressecção cirúrgica da valva, embora não o fossem pós-comissurotomia. Esses dados indicam que a gênese da cardiopatia reumática crônica seja conseqüente à persistência local de antígenos bacterianos indutores de inflamação<sup>49</sup>, especialmente os polissacarídeos-peptideoglicanos, que são resistentes à degradação *in vivo*<sup>26</sup>. Entretanto, isto é hipotético já que os fatores que mantêm esta inflamação local não foram ainda encontrados.

Apesar de grandes evidências, a importância dessas reações cruzadas é ainda questionada, uma vez que o mimetismo molecular não é restrito ao estreptococo do grupo A, assim como as bactérias citadas possuem receptores de ligação não específicos para imunoglobulinas, o que complica a técnica de interpretação dos experimentos. Esta concepção tem sido atribuída à detecção de anticorpos contra complexos peptideoglicano-polissacarídeo da parede do *Streptococcus pyogenes* em pacientes com artrite reumatóide<sup>38</sup>. Estas últimas observações questionam a auto-imunidade e o mimetismo molecular como eventos primários da patogênese da FR. E o argumento maior neste sentido é o seguinte: se os auto-anticorpos são responsáveis pelo dano tecidual, como explicar a falta de envolvimento orgânico de alguns portadores de infecção estreptocócicas não complicadas ou de glomerulonefrite difusa aguda, cujo soro apresenta altos títulos de anticorpos contra o tecido cardíaco? Esta dúvida pode indicar que o mecanismo proposto não desempenha papel primário no dano tecidual<sup>5</sup>. Contudo, estudos futuros são fundamentais para definir a participação de cada um dos fatores citados.

Além da ação direta do anticorpo nos tecidos, através de reações cruzadas, verificou-se que a lesão também poderia ser decorrente de um depósito de imunocomplexos, principalmente no coração, sistema nervoso central e cartilagem sinovial<sup>50,51</sup>. Acredita-se que tal mecanismo determine papel dominante na indução da poliartrite que cursa genericamente com as doenças reumáticas. Com relação à FR, postula-se que o *eritema marginatum* e o comprometimento articular da doença sejam assim mediados.

Os determinantes antigênicos do estreptococo, uma vez reconhecidos pelo sistema imunológico, estimulam a produção de anticorpos em excesso, na proporção de 3:2. Dessa forma, formam-se imunocomplexos solúveis contendo, além dos antígenos citados, componentes da via clássica de ativação do complemento (Clq, C4b, C3b) e proteína C reativa. Os complexos se depositam com conseqüente lesão tecidual, um mecanismo de ação alternativo e discutido por Naik e col<sup>52</sup> que encontraram depressão da função fagocitária de polimorfonucleares em pacientes reumáticos. Os autores postulam que os imunocomplexos bloqueariam os receptores para

complemento e a porção Fc de células mononucleares, comprometendo assim a fagocitose. Em decorrência da quebra deste mecanismo de defesa, ocorreria perpetuação do dano tecidual mediado imunologicamente.

## Imunidade celular

O conceito de que provavelmente uma aberração imunorregulatória desencadeada pelo estreptococo seja a base da compreensão da patogenia da FR, requer o estudo da imunidade celular. Há várias evidências de que linfócitos T sensibilizados possam desempenhar envolvimento na patogênese, entre elas o perfil normal das células T nos portadores de faringite estreptocócica não complicada<sup>53</sup>. Isso indica que as perturbações vistas nos pacientes com FR não são meramente respostas inespecíficas à infecção estreptocócica. Contudo, a imunidade celular contra antígenos estreptocócicos recebeu pouca atenção no passado como potencial causa da desregulação imunológica. Somente alguns estudos foram realizados envolvendo na sua maioria populações de baixo número, tendo produzido resultados conflitantes. Estudos iniciais, utilizando anticorpos monoclonais, encontraram redução absoluta de linfócitos CD4 e CD8 (supressor-citotóxico).

Vários trabalhos têm sido publicados, notando linfócitos CD4 normais<sup>54</sup> e reduzidos<sup>55</sup>, linfócitos CD8 e relação CD4/CD8 baixos e elevados<sup>56,57</sup>. Segundo Cairns<sup>45</sup> tais resultados são aparentemente conflitantes, pois há intensa variabilidade destes, de acordo com o período de tempo entre o início dos sintomas até a fase de convalescença. Por exemplo, o número absoluto de linfócitos T está diminuído durante a exteriorização clínica da doença e gradualmente retorna ao normal em 4 a 6 semanas<sup>54,56,58</sup>, o que significa também redução funcional dessas células, já que sua transformação blástica *in vitro* é hiporresponsiva a mitógenos derivados de produtos estreptocócicos<sup>59</sup>. Durante a fase aguda ou nas primeiras semanas da doença há uma redução absoluta e relativa dos linfócitos CD4, os quais retornaram ao normal em 2 a 8 semanas. Com relação aos linfócitos CD8, estão normais ou moderadamente baixos durante a fase aguda, mas há aumento pronunciado de seu número entre 2 a 6 semanas, sendo que excede o número de linfócitos CD4 nessa fase. Subseqüentemente, células CD8 retornam aos seus valores normais nas 4 a 5 semanas posteriores. Daí que a relação CD4/CD8 pode ser baixa, normal ou alta na fase aguda, dependendo de quão deprimido for o nível de CD8. Assim, pela elevação já descrita dos linfócitos CD8, a relação CD4/CD8 cai, retornando ao normal na fase de convalescença. Tais características explicam os resultados dos estudos citados, se as pesquisas ocorreram em épocas distintas na história natural da doença.

É fundamental a interpretação desses dados.

Bhatnagar e col<sup>56</sup> acreditam que a depressão do número de linfócitos T é conseqüente à retenção desproporcional destas células no sítio de inflamação, o que concordam Raizada e col<sup>60</sup> e Kemeny e col<sup>61</sup>, mostrando predominância de linfócitos CD4 sobre CD8 no infiltrado mononuclear (70 a 80% das células T) que ocorre no tecido valvar cardíaco dos portadores de lesões crônicas. Durante a fase aguda, os linfócitos *helper* elevados determinam estimulação de linfócitos B, traduzidos por intensa síntese de imunoglobulinas e anticorpos. Além disso, ocorre estimulação da resposta imune celular. A atividade supressora reduzida nesta fase, característica por diminuição dos níveis de interleucina-2<sup>57</sup>, pode ser o defeito primário desencadeador das alterações citadas, embora desempenhe apenas papel potencializador do processo patológico. Bhatia e col<sup>53</sup> acreditam que vários fatores sejam responsáveis pela queda de supressão imunológica: dano tóxico direto por produtos estreptocócicos, imunocomplexos circulantes, anticorpos antilinfocitários, reações cruzadas entre o estreptococo, linfócitos e células alvo e cofatores virais.

Salientamos que a elevação da atividade de linfócitos *helper* observada na fase aguda pode resultar em desvio de mecanismos regulatórios normais que previnem a auto-imunidade. Tal desvio pode levar a reações cruzadas entre antígenos estreptocócicos e tecidos-alvo, além de defeitos nas células apresentadoras de antígeno<sup>62</sup>, sendo que todas estas funções são controladas geneticamente. O aumento de linfócitos B nesta situação pode ser tanto de importância primária quanto um fenômeno meramente secundário. Além de seu papel óbvio na imunidade humoral, os linfócitos B podem alterar a imunorregulação, afetando a expressão e a função de células supressoras através de imunocomplexos circulantes e anticorpos antilinfocitários.

Com relação à fase de convalescença, a elevação do número de linfócitos CD8 encontrados traduz-se funcionalmente por supressão exacerbada de produção de anticorpos por linfócito B. Contudo, Alarcon-Riquelme e col<sup>57</sup> não descartam a possibilidade de que estas diferenças da função de linfócitos durante as fases aguda e de convalescença sejam inespecíficas, podendo representar alterações que ocorrem em qualquer doença infecciosa.

### Suscetibilidade do hospedeiro

Estudos epidemiológicos revelaram que o desenvolvimento de FR em portadores de faringo-amigdalite estreptocócica ocorre em cerca de 3% dos casos. Além disso, tal proporção eleva-se para 50% quando são considerados pacientes com história prévia de FR<sup>63,64</sup>. Estas observações sugerem ser necessário um hospedeiro suscetível para o desenvolvimento da doença. Em decorrência disso, o estudo da suscetibilidade da FR,

especialmente a referência dos processos genéticos envolvidos, constitui tema de maior interesse por parte dos investigadores da doença, sendo considerado por alguns, a chave do enigma que envolve sua patogênese.

A proposição de um modelo de suscetibilidade para a FR iniciou-se em 1889 com Cheadle<sup>65</sup>, que observou mais de um membro de sua própria família acometida pela doença. Desde então, vários estudos têm demonstrado incidência familiar elevada, sugerindo uma relação hereditária<sup>66-68</sup>. Contudo, nenhum modelo de herança nem de sua expressão foi ainda bem definido. O modelo autossômico recessivo<sup>68,69</sup> e o padrão mendeliano<sup>70</sup> constituem meras tentativas neste sentido. Contestando a importância da herança recessiva, Taranta e col<sup>71</sup> revelaram incidência maior de FR em gêmeos monozigóticos que em dizigóticos. Propondo um padrão de herança ligada ao sistema ABO e ao estado secretor, Jhinghan e col<sup>72</sup> observaram frequência reduzida do grupo sanguíneo O e o padrão não-secretor nas crianças reumáticas.

Desde a descoberta do complexo de histocompatibilidade principal que há tentativa de relacioná-la a diversas doenças, especialmente àquelas consideradas idiopáticas. Daí a clássica relação da espondilite anquilosante com o HLA-B27<sup>73</sup>. Tal avanço científico determinou, principalmente nas duas últimas décadas, grande progresso no estudo da suscetibilidade da doença reumática, cuja ênfase é corroborada pelo padrão da resposta imunológica à infecção estreptocócica, desencadeadora do processo reumático.

Estudos iniciais examinaram a frequência de antígenos de histocompatibilidade da classe I (HLA-A, HLA-B, HLA-C) em pacientes com FR. Os resultados obtidos foram controversos, não se encontrando associação consistente. Falk e col<sup>74</sup>, pioneiros dessa pesquisa, encontraram frequência reduzida de HLA-A3 numa população branca. Caughey e col<sup>75</sup>, preocupados com diferenças étnicas e geográficas das populações estudadas, reportaram elevação de HLA-A3 e B8 e redução de A10 em Maoris, enquanto que numa população europeia encontraram elevação de B17 e redução de A28. Outros autores<sup>76,77</sup>, em diversos estudos, reportaram elevação de A29, A30, A31 e Bw22. Leirisalo e col<sup>78</sup> constataram frequência alta de B35 e B18, enquanto que Murray e col<sup>79</sup> não encontraram associação alguma entre a FR e os antígenos de classe I e do HLA. Greenberg e col<sup>80</sup> constataram associação de HLA-B5 à resposta imunológica exacerbada aos antígenos estreptocócicos *in vitro*. Yoshinoya e Pope<sup>81</sup> associaram este mesmo antígeno à presença de imunocomplexos em crianças reumáticas, porém nos familiares apresentava frequência reduzida.

Estudos mais recentes com esta classe de antígenos não têm demonstrado resultados promissores. Ayoub e col<sup>82</sup> relataram, de maneira não significativa, depressão de A2 em negros e elevação de A23 em brancos.

Monplaisir e col <sup>83</sup>, estudando 88 portadores de FR na Martinica, constataram que B14 e Bw42, encontrados em baixa frequência, são antígenos relativamente específicos da população negra controle da ilha <sup>84</sup>.

A despeito dos primeiros estudos realizados com os antígenos de histocompatibilidade de classe II também levarem a resultados conflitantes, criou-se entusiasmo com a indicação da suscetibilidade ser HLA classe II mediada. Jhinghan e col <sup>72</sup> estudaram uma população do norte da Índia e constataram associação positiva com HLA-DR3 e negativa com DR2. Anastasiou-Nana e col <sup>85</sup> encontraram frequência elevada de DR4 e reduzida de DRw6 em americanos brancos. Ayoub e col <sup>82</sup> encontraram com grande significância estatística DR2 e DR3 em negros e brancos, respectivamente. Masharaj e col <sup>86</sup> associaram DR1 e DRw6 aos negros sul-africanos. Rajapakse e col <sup>87</sup> definiram DR4 como marcador genético da FR na Arábia Saudita.

Alguns autores <sup>72</sup> consideram a possível relação da FR com o HLA de classe II, de alguma forma esperada já que, provavelmente, há uma anormalidade de apresentação de antígenos <sup>62</sup>. Outros especulam que a resposta anti-estreptocócica seja determinada por alteração dos gens do HLA, ou ainda, que haja uma reação imunológica cruzada entre certos antígenos estreptocócicos e os pertencentes ao sistema HLA.

Recentemente, Guilherme e col <sup>88</sup> estudaram portadores de doença reumática no nosso meio e definiram HLA-DR7 e DRw53 como marcadores de suscetibilidade no Brasil. Os autores sugeriram uma correlação com cada uma das manifestações clínicas clássicas e encontraram de maneira não significativa associação de HLA-DR7 com cardite em 10 de 21 pacientes e com coréia em 2 de 4 pacientes. Ayoub e col <sup>82</sup>, em investigação semelhante, encontraram relação significativa de HLA-DR2 e DR4 com as duas manifestações clínicas consideradas mais específicas da FR (cardite e coréia) <sup>89</sup>, não obtendo tal resultado com a artrite, a inespecífica.

A utilização de anticorpos monoclonais na pesquisa determinou nova perspectiva no estudo dos mecanismos genéticos envolvidos na doença. A produção destes anticorpos é realizada através de hibridomas de ratos previamente imunizados com células B de pacientes reumáticos. Patarroyo e col <sup>90</sup> utilizaram este método e descobriram uma proteína de superfície de linfócitos B denominada aloantígeno 883, que foi detectada em populações amplamente distribuídas pelo mundo numa proporção de aproximadamente 75% para os indivíduos reumáticos e de 16% para a população controle. Um fato importante deste marcador é a aparente não relação com nenhum dos antígenos conhecidos do HLA. Observou-se ainda que o aloantígeno 883 está localizado adjacente, com distinção física do receptor dos antígenos estreptocócicos no linfócito B <sup>91</sup>. Isto tem sido interpretado como indicativo de que o aloantígeno 883 possa ser similar a um produto genético que comande a resposta

imune (DR ou Ia). Desde que esteja uniformemente presente nos pacientes reumáticos, ele pode permitir a reação de epítomos dos antígenos estreptocócicos compartilhados pelos tecidos alvo. A reação desses epítomos presumivelmente não ocorre em pelo menos 85% dos casos de faringite estreptocócica porque há persistência de mecanismos de tolerância imunológica.

Este trabalho determinou verdadeira revolução na pesquisa da suscetibilidade da FR, tendo sucedido outros que permitiram o desenvolvimento de outros anticorpos monoclonais, reconhecendo antígenos similares ou correlacionados ao original. Nesse sentido, Zabriskie e col <sup>92</sup> produziram dois novos clones pela mesma técnica desenvolvida no estudo original. O 1º, denominado 83s19.23, apresenta especificidade idêntica ao já descrito antígeno 883. O 2º, 256s10, identificou a maioria dos previamente descritos 883 negativos. Os autores, utilizando os dois anticorpos conjuntamente, identificaram 92% dos pacientes, comparado com aproximadamente 21% de indivíduos controles. O achado desses antígenos de superfície reacendeu o conceito de que há uma aderência exacerbada das células faríngeas de crianças reumáticas a certas cepas estreptocócicas <sup>93,94</sup> e que tal propriedade provavelmente seja determinada geneticamente, ligada ao HLA <sup>95</sup> ou relacionada aos marcadores citados <sup>92</sup>. Os estudos que analisam a última hipótese têm encontrado resultados interessantes: 50% dos controles apresentaram o marcador na amígdalas, enquanto que nenhum dos 21 indivíduos reumáticos do estudo o expressaram, sendo que no sangue desses pacientes, o marcador esteve presente em grande porcentagem. Gray e col <sup>96</sup> interpretaram estes achados, postulando que indivíduos de alto risco para FR não apresentam os marcadores nos tecidos linfóides faríngeos, pelo menos antes e durante os episódios de infecção estreptocócica. Estudos futuros com populações maiores possivelmente resolverão esta questão.

Recentemente, Khanna e col <sup>97</sup> desenvolveram um 3º anticorpo monoclonal, D8/17, que reconheceu um marcador de superfície celular comum a ambos os pacientes 883 positivos e negativos em 90 a 100% dos casos e que apareceu em somente 13,9% dos controles. O marcador foi identificado em um grande grupo de indivíduos de diversas origens étnicas, enfatizando novamente sua distribuição universal. Além disso, o marcador esteve presente em baixa frequência em outras doenças presumivelmente auto-imunes: lúpus eritematoso sistêmico (9%); artrite reumatóide (4%) e esclerose múltipla (4%). Embora estes resultados possam dar a impressão de que estamos diante de um "marcador perfeito" para FR, um estudo realizado no norte da Índia por Taneja e col <sup>98</sup> ofuscou esta concepção. Os autores encontraram a presença de D8/17 em apenas 62% dos pacientes comparados com 12,5% dos controles. Outro fato a respeito deste marcador é a não associação com os antígenos do HLA observada por Zabriskie e col <sup>92</sup> e a

relação do mesmo ao HLA-Dqw2 encontrada por Taneja e col<sup>98</sup>. Embora estudos com maior número de pacientes sejam necessários para estabelecer esta conexão, é possível que haja algum grau de homologia molecular entre os dois sistemas citados.

Outras considerações a respeito do marcador D8/17 têm sido feitas<sup>99</sup>: primeiro, trata-se de um antígeno exclusivo de linfócitos B e segundo, não parece ser marcador de ativação de linfócitos B, já que não se apresenta elevado na glomerulonefrite difusa aguda pós-estreptocócica, além de persistir expresso por mais de 20 anos após o episódio agudo. Uma possibilidade diante destes fatos é a de que a infecção de via aérea superior responsável pela FR induza um marcador de linfócitos B único para esta doença e não nas infecções estreptocócicas que causam nefrite.

Qual a natureza deste antígeno e o seu papel na suscetibilidade? Apesar da sua exata função ser incerta, os estudos citados sugerem que o anticorpo D8/17 reconheça uma estrutura helicoidal na superfície do linfócito B. Além disso, reação cruzada com outras moléculas helicoidais têm sido observadas, como a miosina e a tropomiosina do tecido cardíaco<sup>99</sup>. Experimentos preliminares sugerem que a adição do anticorpo D8/17 em pacientes reumáticos parece inibir a resposta proliferativa de células mononucleares a antígenos estreptocócicos<sup>99</sup>. Deve-se determinar portanto se esta inibição deve-se à ligação do anticorpo aos antígenos estreptocócicos ou às células apresentadoras de antígenos. É importante que a interpretação desses dados seja à luz do conceito de que os linfócitos B são requisitos para uma resposta proliferativa de linfócitos T contra algum produto estreptocócico<sup>100</sup>, não podendo a presença do marcador nos linfócitos B excluir a participação de mecanismos de imunidade celular já descritos. A figura 2 mostra os principais mecanismos da FR.

Do ponto de vista de saúde pública, a questão mais importante é quando este marcador é preditivo da suscetibilidade para a FR. Neste sentido, o único estudo que analisa tal aspecto é de Regelman e col<sup>101</sup> que analisaram 284 parentes e contactos de pacientes reumáticos e encontraram um indivíduo não doente com alta taxa de linfócitos B marcados (13%) durante o estudo inicial. Em 6 meses a criança desenvolveu a doença. Embora seja um único caso isolado, sugere que indivíduos que exibam altas porcentagens de células D8/17 positivas, possam ser definidas como alto risco para FR.

## Conclusões

A febre reumática é uma complicação de infecção por estreptococos reumatogênicos determinando autoimunidade humoral e celular em indivíduos geneticamente suscetíveis. Os mecanismos intrínsecos imunológicos responsáveis pelo desenvolvimento das

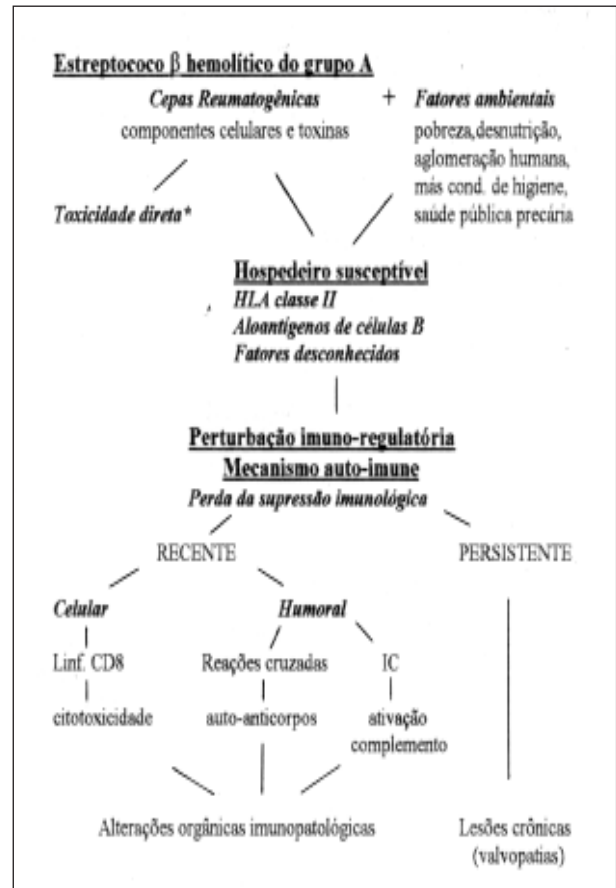


Fig. 2 - Elementos patogênicos da febre reumática. \* mecanismo não aceito atualmente; IC- imunocomplexos circulantes.

manifestações, tanto agudas, quanto crônicas, não são completamente compreendidos, especialmente pela grande quantidade de antígenos estreptocócicos determinando respostas imunológicas distintas.

As diversas apresentações clínicas possíveis sugerem a participação de vários mecanismos ocorrendo simultaneamente, com predomínio de um deles de acordo com a manifestação. Por exemplo, há evidências de que o *eritema marginatum* e a poliartrite sejam causados por deposição de imunocomplexos circulantes e esta ocorreria predominantemente nos pacientes adultos talvez pelo maior período de contacto com estímulo antigênico. Já a cardite e a coréia parecem envolver distúrbio imuno-regulatório complexo com perda da supressão imunológica sobre linfócitos B e linfócitos CD8 citotóxicos. O encontro de determinantes antigênicos comuns entre o estreptococo e tecidos alvo reafirmam o conceito da autoimunidade. Dentre estes, destaca-se em importância a proteína M da parede bacteriana, não desmerecendo o polissacarídeo, peptidoglicano, carboidrato, cápsula de ácido hialurônico, e mais recentemente a proteína 60 kDa. Contudo, os anticorpos contra tecido cardíaco encontrados em portadores de faringites estreptocócicas não complicadas e glomerulonefrite questionam estas reações cruzadas como mecanismo fundamental do

processo. A causa do distúrbio imunológico parece ser genética, caracterizando o hospedeiro como suscetível. A relação com marcadores genéticos tem sido muito estudada. Destaca-se o HLA de classe II que apresentou resultados conflitantes, parcialmente explicado pela diversidade étnico-geográfica das populações estudadas. Outros marcadores, aparentemente distintos do HLA, foram reconhecidos na superfície de linfócitos B e ganharam ênfase por sua distribuição universal e certa especificidade para a FR. Contudo, como eles alteram a

resposta imune é apenas especulativa. O estabelecimento concreto de associação com estes marcadores ou outros não conhecidos poderá ser útil no futuro: na imunização dos suscetíveis com vacinas anti-estreptocócicas, monitorização cuidadosa da estreptococcia nos suscetíveis no sentido de preveni-la racionalmente com uso de antibióticos e valor como método diagnóstico.

Estudos de imunogenética, bioquímica e distribuição tissular destes marcadores permitirão a real caracterização da patogenia da FR.

## Referências

- Bennett JC - Etiology of rheumatic diseases. In: Kelley WN, Harris ED Jr, Ruddy S, Sledge CB. ed - *Textbook of Rheumatology*. 3<sup>th</sup> ed. Philadelphia, WB Saunders 1989: 138-47.
- Smiley JD, Hoffman WL - South Western Internal Medicine Conference: the role of infections in the rheumatic diseases: molecular mimicry between bacterial and human stress proteins? *Am J Med Sci* 1991; 301: 138-49.
- Collins WRF - Acute rheumatism and haemolytic streptococci. *Lancet* 1931; 1: 1341.
- Wannamaker LW, Rammelkamp CH, Denny FW et al - Prophylaxis of acute rheumatic fever by treatment of preceding streptococcal infection with various amounts of depot penicillin. *Am J Med* 1951; 10: 673-95.
- Ayoub EM, Kaplan E - Host-parasite interaction in the pathogenesis of rheumatic fever. *J Rheumatol* 1991; 18: 6-11.
- Décourt LV - *Doença Reumática*. São Paulo, Sarvier 1973.
- Goldenberg J - Febre reumática: etiopatogenia. *Pediatr Mod* 1985; 20: 399-404.
- Krause RM - Acute rheumatic fever: an elusive enigma. *J Allergy Clin Immunol* 1986; 77: 282-90.
- Adanja B, Vljajinac H, Jarebinski M - Socioeconomic factors in the etiology of rheumatic fever. *J Hyg Epidemiol Microbiol Immunol* 1988; 32: 329-35.
- Kaplan EL - Epidemiological approaches to understanding the pathogenesis of rheumatic fever. *Int J Epidemiol* 1985; 14: 499-501.
- Markowitz M - The decline of rheumatic fever: role of medical intervention. *J Pediatr* 1985; 106: 545-50.
- Massell BF, Chute CG, Walker AM, Kurland GS - Penicillin and the marked decrease in morbidity and mortality from rheumatic fever in United States. *N Engl J Med* 1988; 318: 280-5.
- Stollerman GH - The relative rheumatogenicity of strains of group A streptococci. *Mod Conc Cardiovasc Dis* 1975; 44: 35-40.
- Kaplan EL - Group A streptococcal serotypes isolated from patients and sibling contacts during the resurgence of rheumatic fever in the United States in the mid-1980s. *J Infect Dis* 1989; 159: 101-3.
- Denny FW - The mystery of acute rheumatic fever and poststreptococcal glomerulonephritis. *J Lab Clin Med* 1986; 108: 523-4.
- Ferguson GW, Shultz JM, Bisno AL - Epidemiology of acute rheumatic fever in a multiethnic, multiracial urban community. The Miami-Dade County experience. *J Infect Dis* 1991; 164: 720-5.
- Kaplan EL, Hill HR - Return of rheumatic fever: consequences, implications, and needs. *J Pediatr* 1987; 111: 244-6.
- Bisno AL - Acute rheumatic: forgotten but not gone. *N Engl J Med* 1987; 316: 476-8.
- Veasey LG, Wiedmeier SE, Orsmond GS - Resurgence of acute rheumatic fever in the intermountain area of the United States. *N Engl J Med* 1987; 316: 421-7.
- Wallace MR, Garst PD, Papadimos TJ, Oldfield EC - The return of acute rheumatic fever in young adults. *JAMA* 1989; 262: 2557-61.
- Berrios X, Quesney F, Morales A, Blazquez J, Lagomarsino E, Bisno AL - Acute rheumatic fever and poststreptococcal glomerulonephritis in an open population: comparative studies of epidemiology and bacteriology. *J Lab Clin Med* 1986; 108: 535-42.
- Bisno AL - The rise and fall of rheumatic fever. *JAMA* 1985; 284: 538-41.
- Jones TD - The diagnosis of rheumatic fever. *JAMA* 1944; 126: 481.
- Barnet AL, Terry EE, Persellin RH - Acute rheumatic fever in adults. *JAMA* 1975; 232: 925-8.
- Hart FD - Rheumatic fever in adults. *J Rheumatol* 1985; 12: 193-4.
- Inman RD - Acute rheumatic fever in adults - understanding the disease. *J Rheumatol* 1985; 12: 195-8.
- Bland EF - Decline severity of rheumatic fever. A comparative study of the past four decades. *N Engl J Med* 1960; 262: 597-9.
- Eshel G, Bahr E, Azizi E, Aladgem M, Algom M, Mundel G - Acute rheumatic fever in the young: changing prevalence and pattern. *Eur J Pediatr* 1988; 148: 208-10.
- Mayer FE, Doyele EF, Herrera L, Brownell KD - Declining severity of first attack of rheumatic fever. *Am J Dis Child* 1963; 105: 146-52.
- McCarty M - The streptococcal cell wall. *Circulation* 1969; 65: 73.
- Stollerman GH, Markowitz M, Taranta A, Wannamaker LW, Whitmore R - Jones Criteria (revised) for guidance in the diagnosis of rheumatic fever. *Circulation* 1965; 32: 664-8.
- Stollerman GH - Nephritogenic and rheumatogenic group A streptococci. *J Infect Dis* 1969; 120: 258-63.
- Majeed HA, Khuffash FA, Yousof AM et al - The rheumatogenic and nephritogenic strains of the group A streptococcus: the Kuwait experience. *N Z Med J* 1988; 101: 398-401.
- Martin DR - Rheumatogenic streptococci reconsidered. *N Z Med J* 1988; 101: 394-6.
- Williams RC Jr - Hypothesis: rheumatoid factors are anti-idiotypes related to bacterial or viral Fc receptors. *Arthritis Rheum* 1988; 31: 1204-7.
- Khandke KM, Fairwell T, Manjola BN - Difference in the structural features of streptococcal M proteins from nephritogenic and rheumatogenic serotypes. *J Exp Med* 1987; 166: 151-62.
- Martinez RD - Niveles de IgA serica en padecimientos reumaticos asociados a fenomenos autoinmunes. *Alergia* 1983; 30: 61-5.
- Evans HB, Merwe PL, Strachan AF, Johnson DM - Antibodies reactive with streptococcal peptidoglycan - polysaccharide complexes in rheumatic fever, subacute bacterial endocarditis and tuberculosis. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1988; 85: 316-21.
- Kaplan MH, Bolange R, Rakita L, Blair J - Presence of bound immunoglobulins and complement in the myocardium in acute rheumatic fever. *N Engl J Med* 1964; 271: 637-45.
- Dale JB, Beachey EH - Multiple heart cross-reactive epitope of streptococcal M proteins. *J Exp Med* 1985; 161: 113-22.
- Cunningham MW, McCormack JM, Fenderson PG - Human and murine antibodies cross-reactive with streptococcal M protein and myosine recognize the sequence GLN-LYS-SER-LYS-GLN in M protein. *J Immunol* 1989; 143: 2677-83.
- Barnett LA, Cunningham MW - A new heart-cross reactive antigen in streptococcus pyogenes is not M protein. *J Infect Dis* 1990; 162: 875-82.
- Goldstein I, Halpern B, Robert L - Immunological relationship between streptococcus A polysaccharide and the structural glycoproteins of heart valve. *Nature* 1967; 213: 44-7.
- Husby G, Van de Rijn I, Zabriskie JB, Abdin Z, Williams RC Jr - Antibodies reacting with cytoplasm of subthalamic and caudate nuclei neurons in chorea and acute rheumatic fever. *J Exp Med* 1976; 144: 1094-110.
- Cairns LM - The immunology of rheumatic fever. *N Z Med J* 1988; 101: 388-91.
- Dudding BA, Ayoub EM - Persistence of streptococcal group A antibody in patients with rheumatic valvular disease. *J Exp Med* 1968; 128: 1081-98.
- Bahr GM, Majeed HA, Yousof AM, Chedid L, Behbehani K - Detection of antibodies to muramyl dipeptide, the adjuvant moiety of streptococcal cell wall, in patients with rheumatic fever. *J Infect Dis* 1986; 154: 1012-7.
- Ayoub EM, Taranta A, Bartley TD - Effect of valvular surgery on antibody to the



- group A streptococcal carbohydrate. *Circulation* 1974; 50: 144-50.
49. Shastry P, Naik S, Joshi M, Kinare S - Persistence of heart reactive antibodies (HRA) in acute rheumatic fever (ARF) and rheumatic heart disease (RHD) patients. *J Lab Clin Immunol* 1988; 27: 87-90.
50. Baird RW, Bronze MS, Kraus W, Hill HR, Veasey LG, Dale JB - Epitopes of group A streptococcal M protein shared with antigens of articular cartilage and synovium. *J Immunol* 1991; 146: 3132-7.
51. Gupta RC, Badhawar AN, Bisno AL, Berrios X - Detection of C-reactive protein, streptolysin O and anti-streptolysin O antibodies in immune complexes isolated from sera of patients with acute rheumatic fever. *J Immunol* 1986; 137: 2173-9.
52. Naik S, Jambotkar S, Kamat JR, Joshi MK, Kandoth PW, Kinare SG - Polymorphonuclear leucocyte functions in patients with acute rheumatic fever and rheumatic heart disease. *J Clin Lab Immunol* 1987; 24: 189-92.
53. Bathia R, Narula J, Reddy KS, et al - Lymphocyte subsets in acute rheumatic fever, rheumatic heart disease. *Clin Cardiol* 1989; 12: 34-8.
54. Etzioni A, Benderly A, Levy J, Grief Z, Datz R, Pollack S - Transient immunoregulatory perturbation during the acute phase of rheumatic fever. *J Clin Lab Immunol* 1986; 20: 7-9.
55. Williams RC Jr - Rheumatic fever and the streptococcus. Another look at molecular mimicry. *Am J Med* 1983; 75: 727-30.
56. Bhatnagar PK, Nijhawan R, Prakash K - T cell subsets in acute rheumatic fever, rheumatic heart disease and acute glomerulonephritis cases. *Immunol Lett* 1987; 15: 2179.
57. Alarcon-Riquelme ME, Alarcon-Segovia D, Loredó-Abdala A, Alcocervarela J - T lymphocyte subsets, suppressor and contrasuppressor cell functions, and production of interleukin-2 in the peripheral blood of rheumatic fever patients and their apparently healthy siblings. *Clin Immunopathol* 1990; 55: 120-8.
58. Hafez M, El-Shannawy F, El-Salab SH et al - Studies of peripheral blood T lymphocytes in assessment of disease activity in rheumatic fever. *Br J Rheumatol* 1988; 27: 181-6.
59. Bahr GM, Yousof AM, Behbehani K et al - Antibody levels and in vitro lymphoproliferative responses to *Streptococcus pyogenes* erythrogenic toxin A and mitogen of patients with rheumatic fever. *J Clin Microbiol* 1991; 29: 1789-94.
60. Raizada V, Williams RC Jr, Chopra P et al - Tissue distribution of lymphocytes in rheumatic heart valves as defined by monoclonal anti-T cell antibodies. *Am J Med* 1983; 74: 90.
61. Kemeny E, Grieve T, Marcus R, Sareli P, Zabriski JB - Identification of mononuclear cells and T cell subsets in rheumatic valvulitis. *Clin Immunol Immunopathol* 1989; 52: 225-37.
62. Dos Reis GA, Barcinski M - Role of macrophage-dependent determinant selection in induction phase of streptococcal carditis. *Lancet* 1980; 2: 777-9.
63. Bisno AL, Pearce IA, Stollerman GH - Streptococcal infections that fail to cause recurrences of rheumatic fever. *J Infect Dis* 1977; 136: 278-85.
64. Rammelkamp CH Jr - Natural history of streptococcal infections. *Bull New York Acad Med* 1955; 31: 103-12.
65. Cheadle WB - Harvein lectures on the various manifestations of the rheumatic state as exemplified in childhood and early life. *Lancet* 1889; 1: 821-7.
66. Ayoub EM - The search for host determinants of susceptibility to rheumatic fever: the missing link. *Circulation* 1984; 69: 197-201.
67. Bukov K, Atanassov KA - A family study of rheumatic fever. *Folia Med* 1987; 29: 5-7.
68. Wilson MG, Schweitzer MD, Lubschez R - The familial epidemiology in rheumatic fever. *J Pediatr* 1943; 22: 468-72.
69. Wilson MG, Schweitzer MD - Pattern of hereditary susceptibility in rheumatic fever. *Circulation* 1954; 10: 699-704.
70. Uchida IA - Possible genetic factors in the etiology of rheumatic fever. *Am J Hum Genet* 1953; 5: 61-9.
71. Taranta A, Torosdag S, Metrakos JD, Jegier W, Uchida IA - Rheumatic fever in monozygotic and dizygotic twins. *Circulation* 1959; 20: 788-90.
72. Jhinghan B, Mehra NK, Reddy KS, Taneja V, Vaidya MC, Bhatia ML - HLA, blood groups and secretor status in patients with established rheumatic fever and rheumatic heart disease. *Tissue Antigens* 1986; 27: 172-8.
73. Schwimbeck PL, Yu DTY, Oldstone MBA - Antibodies to HLA-B27 in the sera of HLA-B27 patients with ankylosing spondylitis and Reiter's syndrome. *J Exp Med* 1987; 166: 173-81.
74. Falk JA, Fleischmann JL, Zabriski JB - A study of HLA antigen phenotype in rheumatic fever and rheumatic heart disease patients. *Tissue Antigens* 1973; 3: 173-8.
75. Caughey DE, Douglas R, Wilson W, Hassal IB - HLA antigens in Europeans and Maoris with rheumatic fever and rheumatic heart disease. *J Rheumatol* 1975; 2: 319-22.
76. Gorodezky C, Ulloa LS, Escobar-Gutierrez A - HLA antigens and rheumatic heart disease in Mexico. *J Rheumatol* 1977; 4: 112.
77. Ward C, Gelsthorpe K, Doughty RW - A relation between HLA antigens and clinical features in patients with acquired valvular heart disease. *BMJ* 1976; 1: 1449-501.
78. Leirisalo M, Lairinen O, Tilikainen A - HLA phenotypes in patients with rheumatic fever, rheumatic heart disease and *Yersinia* arthritis. *J Rheumatol* 1977; 4: 78-83.
79. Murray GC, Montiel MM, Persellin RH - A study of HLA antigens in adults with acute rheumatic fever. *Arthritis Rheum* 1978; 21: 652-6.
80. Greenberg LJ, Gray ED, Yunis EJ - Association of HLA-B5 and immune responsiveness in vitro to streptococcal antigens. *J Exp Med* 1975; 141: 935-43.
81. Yoshinoya S, Pope RM - Detection of immune complexes in acute rheumatic fever and their relationship to HLA-B5. *J Clin Invest* 1980; 65: 136-45.
82. Ayoub EM, Barrett DJ, Maclaren NK, Krisher JP - Association of class II human histocompatibility leucocyte antigens with rheumatic fever. *J Clin Invest* 1986; 77: 2019-26.
83. Monplaisir N, Valette I, Bach JF - HLA antigens in 88 cases of rheumatic fever observed in Martinique. *Tissue Antigens* 1986; 28: 209-13.
84. Monplaisir N, Valette I, Leadege V et al - Study of HLA antigens of the Martinican population. *Tissue Antigens* 1985; 26: 1-11.
85. Anastasiou N, Nana M, Anderson JL, Carlquist JF, Nanas JN - HLA-DR typing and lymphocyte subset evaluation in rheumatic heart disease: a search for immune response factors. *Am Heart J* 1986; 112: 992-7.
86. Maharaj B, Hammond MG, Appadoo B, Leary WP, Pudifin DJ - HLA-A, B, DR and DQ antigens in black patients with severe chronic rheumatic heart disease. *Circulation* 1987; 76: 259-61.
87. Rajapakse CNA, Halim K, Al-Drainey I, Al-Nozha M, Al-Aska AK - A genetic marker for rheumatic heart disease. *Br Heart J* 1987; 58: 659-62.
88. Guilleme L, Weidebach W, Kiss MH, Snitcowsky R, Kalil J - Association of human leucocyte class II antigens with rheumatic fever or rheumatic heart disease in a Brazilian population. *Circulation* 1991; 83: 1995-8.
89. Stollerman GH, Siegel AC, Johnson EE - Variable epidemiology of streptococcal diseases and the changing pattern of rheumatic fever. *Mod Conc Cardiovasc Dis* 1965; 34: 35-44.
90. Patarroyo ME, Winchester RJ, Vejerano A et al - Association of a B-cell alloantigen with susceptibility to rheumatic fever. *Nature* 1979; 278: 173-4.
91. Williams RC Jr, Raizada V, Prakash K et al - Studies of streptococcal membrane antigen-binding cells in acute rheumatic fever. *J Lab Clin Med* 1985; 105: 531-6.
92. Zabriski JB, Lavenchy D, Williams RC Jr - Rheumatic fever associated B-cell alloantigens as identified by monoclonal antibodies. *Arthritis Rheum* 1985; 28: 1047-51.
93. Reed WP, Selinger DS, Albright EL, Abdin ZH, Williams RC Jr - Streptococcal adherence to pharyngeal cells of children with acute rheumatic fever. *J Clin Invest* 1980; 142: 803-10.
94. Selinger DS, Julie N, Reed WP, Williams RC Jr - Adherence of group A streptococci to pharyngeal cells. *Science* 1978; 201: 455-7.
95. Hafez M, El-Battoty MF, Hawas S et al - Evidence of inherited susceptibility of increased streptococcal adherence to pharyngeal cells of children with rheumatic fever. *Br J Rheumatol* 1989; 28: 304-9.
96. Gray ED, Regelmann WE, Abdin Z et al - Compartmentalization of cells bearing "rheumatic" cell surface antigens in peripheral blood and tonsils in rheumatic heart disease. *J Infect Dis* 1987; 155: 247-52.
97. Khanna AK, Buskirk DR, Williams RC Jr et al - Presence of a non-HLA B cell antigen in rheumatic fever patients and their families as defined by a monoclonal antibody. *J Clin Invest* 1989; 83: 1710-6.
98. Taneja V, Mehra NK, Reedy S et al - HLA-DR/DQ antigens and reactivity to B cell alloantigen D8/17 in Indian patients with rheumatic heart disease. *Circulation* 1989; 80: 335-40.
99. Gibofsky A, Khanna A, Suh E, Zabriski JB - The genetics of rheumatic fever: relationship to streptococcal infection and autoimmune disease. *J Rheumatol* 1991; 18: 1-5.
100. Gray ED, Regelmann WE, Wannamaker LW, Elkholly A, Abdin ZH - Functional alterations in non T cells in rheumatic heart disease. *Clin Exp Immunol* 1982; 49: 488-92.
101. Regelmann WE, Talbot R, Cairns L et al - Distribution of cells bearing "rheumatic" antigens in peripheral blood of patients with rheumatic fever/rheumatic heart disease. *J Rheumatol* 1989; 16: 931-5.