

ASPECTOS IMUNOLÓGICOS DA ARTRITE REUMATÓIDE

MAURO KEISERMAN *

S I N O P S E

O autor comenta os elementos mais importantes dos aspectos imunológicos encontrados na Artrite Reumatóide. Enfatiza os mecanismos produtores das lesões articulares e demonstra, à luz dos conhecimentos atuais, a natureza auto-imune da doença se não como uma causa inicial pelo menos como um coadjuvante importante.

São demonstrados o significado, origem e implicações patogênicas do fator reumatóide.

Como uma consequência da compreensão destes conceitos são feitas algumas conotações sobre diagnóstico, evolução e terapêutica.

CONCEITO

A Artrite Reumatóide (AR) é uma doença articular (geralmente poliarticular) sub-aguda ou crônica, não supurativa, afetando principalmente as articulações periféricas e de uma maneira simétrica, com curso prolongado de exacerbações e remissões e acompanhada de sinais de envolvimento sistêmico sendo os mais

comuns anemia, perda de peso e VSG elevada.

PATOLOGIA

A lesão básica da doença é uma inflamação crônica da sinóvia que se torna hipertrofiada, espessada, como resultando de edema, congestão vascular e um rico infiltrado celular inicialmente polimorfonuclear e mais tarde predominantemente linfoplasmocitário. Os linfócitos dispostos a princípio difusamente aglomeram-se podendo formar centros germinativos. Há também, proliferação fibroblástica, acompanhando o crescimento dos vasos sanguíneos e o aparecimento de maior número de células sinoviais superficiais com características normais quando estudadas à microscopia eletrônica (1). Fibroblastos, vasos sanguíneos e células inflamatórias crônicas formam o tecido de granulação invasivo conhecido como «pannus»; é devido ao seu crescimento junto à superfície articular que em estágios posteriores ocorre a lise da cartilagem articular e erosão óssea subjacente (cistos ósseos). Estão bem definidos os

* Residência Médica em Reumatologia e Medicina Interna no Hospital dos Servidores do Estado (IPASE) — Rio de Janeiro, 1967-1969.

poderes destrutivos das enzimas produzidas pelos leucócitos e células sinoviais e os fatores mecânicos contribuindo em parte como causa das erosões osteocartilaginosas. O envolvimento dos ligamentos estabilizantes, bainhas e tendões levam às deformidades e incapacidade funcional. Anquilose fibrosa e óssea podem ocorrer num processo final.

Nódulos Reumatóides — São patognomônicos da doença. Encontram-se em geral nas áreas de pressão e atrito tais como face extensora dos cotovelos e couro cabeludo junto à zona de apoio ao traveseiro em pacientes incapacitados e acamados há muito tempo.

Histologicamente observam-se três zonas: uma central de necrose cercada por outra altamente celular que contém fibroblastos e células multinucleadas dispostas radialmente em forma de paliçada e, externamente, a terceira zona que consiste numa camada de tecido de granulação. A zona central necrótica contém restos de fibras colágenas e reticulares, células e um material que se cora semelhantemente à fibrina. Tanto arterite como venulite foram observadas em fases precoces da formação do nódulo reumatóide.

Vasculite — Há dois tipos histológicos mais freqüentemente vistos na AR.

1. — Uma **poliarterite inflamatória** que afeta pequenas artérias em qualquer local do corpo; compromete todas camadas do vaso e é a mais comum. Em geral é subaguda ou crônica mas pode aparecer subita-

mente de modo disseminado e severo. É responsável pelo desenvolvimento de neuropatia periférica, úlceras de perna e perfuração, intestinal. As vénulas também podem ser atingidas.

2. — **Hipertrofia não inflamatória da íntima** obliterando o lúmen das pequenas artérias digitais; ocorrem do em vasos pulmonares pode provocar hipertensão pulmonar.

ASPECTOS IMUNOLÓGICOS

É sabido que na AR desenvolvem-se numerosos fenômenos imunológicos; entre outros, citamos:

1. — As imunoglobulinas séricas estão quase sempre elevadas;

2. — Há altas concentrações de linfócitos e células plasmáticas nas lesões sinoviais;

3. — Identificação de imunoglobulinas e complemento no tecido sinovial;

4. — Níveis de complemento diminuídos no líquido sinovial quando comparados com líquido sinovial normal;

5. — As células do exsudato sinovial contém inclusões constituídas, em parte, de imunoglobulinas;

6. — Anticorpos antigamaglobulina (RP) estão presentes no soro da maioria dos pacientes com AR;

Alguns, provavelmente, são muito importantes na patogênese da doença mas sua gênese ainda permanece desconhecida.

Há três principais hipóteses acerca da etiologia da AR em estudo atualmente; são:

1. — Hipótese auto-imune (ou auto-alérgica);

2. — Hipótese genética;
3. — Hipótese infecciosa.

Há uma tendência, hoje em dia, em se comprometer os três mecanismos no complexo processo etiopatogénico não só da AR como de todas as doenças que se costuma englobar no título «doenças difusas do tecido conjuntivo».

O Fator Reumatóide (FR)

O soro dos pacientes com AR, na sua maioria, contém imunoglobulinas que reagem como anticorpos contra a gamaglobulina; são os fatores reumatóides ou fator reumatóide. O FR reage contra a gamaglobulina do próprio paciente e por isto é chamado de auto-anticorpo; mas ele também pode reagir com gamaglobulinas de outras espécies.

— **Propriedades físico-químicas:** O FR é uma imunoglobulina geralmente da classe IgM mas também pode ser IgG ou IgA.

A IgM, com constante de sedimentação 19S, é capaz de ligar-se a cinco moléculas de (IgG) (7S) formando um complexo solúvel com constante de sedimentação 22S.

FR IgG ligando-se a IgG (antígeno) parecem ser encontrados em pacientes com altos títulos de FR.

Pode ser determinado em laboratório de várias maneiras. Na prática médica são utilizados o Teste de fixação do Látex e a reação de Waaler-Rose.

No teste do látex, as partículas deste material são absorvidas com IgG humana. O soro do paciente com AR em contato com a IgG e sendo

portador do anticorpo anti IgG (o FR), aglutinará as partículas. Este teste tem alta porcentagem de positividade.

Em um número menor de casos, os pacientes tem FR com propriedade de reagir com IgG de outras espécies de mamíferos. Na reação de Waaler-Rose a partícula marcada é hemácia de carneiro que tem aderida à sua parede IgG de coelho.

— Origem do Fator Reumatóide:

Um aspecto morfológico marcante da AR ativa são células imunologicamente competentes dispostas difusamente ou em grupos na membrana sinovial (MS).

A partir de estudos realizados em material de sinovectomia (2) foram encontradas evidentes sugestões de que a MS assim constituída tem capacidade de sintetizar anticorpos. Em 100% dos 58 casos do sinovite reumatóide ativa verificou-se utilizando-se métodos imuno-histoquímicos, a presença de IgG, IgA e IgM na MS. As imunoglobulinas estão, principalmente, dentro das células plasmáticas sendo mais freqüentes IgM e IgG. As células plasmáticas referidas são tanto as dispostas difusamente como as dos centros germinativos e estão bem estabelecidas suas especificidades como FR (3).

A luz dos conhecimentos atuais, acredita-se que as imunoglobulinas encontradas nas células plasmáticas tenham sido produzidas por elas; e estudos comparativos entre líquidos sinoviais normais, de osteoartrite e de AR mostram um significativo aumento nos valores de IgG, IgM e IgA

nesta última, sendo proporcional à intensidade da inflamação (2).

Algumas células plasmáticas parecem produzir um FR com especificidade para IgG humana enquanto outras produzem FR que reage com IgG de coelho e outras produziram ambos tipos de FR. Desta maneira teríamos uma explicação para a diversificação de achados quando se pesquisa o FR com a reação de Waaler-Rose ou com o teste do Látex. Raramente encontram-se pacientes com teste do Látex negativo e reação de Waaler-Rose com títulos elevados; em geral, ocorre o contrário: o «Látex» é positivo. Mas convém lembrar que há as reações falsamente positivas e costuma-se dizer que a reação de Waaler-Rose, apesar de menos vezes positiva, é mais fiel em seu resultado.

— Evidências de implicações patogênicas do FR:

No soro — Nas formas mais severas de AR os títulos de FR sempre são mais elevados; isto é verificado e enfatizado nos em que há nódulos sub-cutâneos, erosões ósseas e vasculite.

— Nos pacientes com vasculite necrosante da AR o uso de D-Penicilamina (que tem a propriedade de cindir a molécula de IgM) produz melhoras significativas e os títulos de FR inicialmente muito elevados sofrem redenção importante (5).

No líquido sinovial — Os complexos imunes formados entre o FR e a imunoglobulina são fagocitados por leucócitos. Posteriormente há a rup-

tura dos lisossomas e a liberação de enzimas proteolíticas nas articulações, desenvolvendo-se o dano tecidual e inflamação. Uma possível evidência da realidade deste conceito é a observação de que os leucócitos encontrados no líquido sinovial de AR contém lisossomas identificados como inclusões citoplasmáticas (RA cells) nos quais foram encontrados IgG, IgM e C (complemento).

Na membrana sinovial — Em relação ao significado patogênico das imunoblogulinas da MS, a detecção de fixação de Complemento a este nível parece ser um elemento decisivo para confirmá-lo. Há estudos a este respeito em que se encontrou Complemento demonstrado por métodos imuno-histoquímicos na parede de uma pequena artéria: vasculite com fixação de C na MS.

Conclusões:

1) as imunoglobulinas encontradas na MS de pacientes com AR ativa são originárias de células imunologicamente competentes;

2) pertencem às classes IgM, IgG e IgA;

3) parte delas têm características de FR;

4) foram observadas em conjunto com Complementos isto indicando a presença de complexos Ag-Ac com fixação de C.

5) deste modo, pode-se supor com bases bem fundamentadas que estes complexos imunes têm significado patológico no que se refere à inflamação ativa da AR.

Entretanto, apesar de existirem fortes indicações creditando aos fatores imunológicos papel importante na etiopatogenia da AR há, igualmente, uma série de argumentos contrários e que devem ser apreciados (4):

- 1) indivíduos portadores de FR sem manifestações clínicas;
- 2) a existência de AR soro-negativa;
- 3) a existência de uma doença igual a AR em portadores de agamaglobulinemia;
- 4) a transfusão de FR em indivíduos sãos não provoca a doença.

Tem-se tentado combater estes argumentos mas não se saiu do terreno especulativo ou teórico:

- 1) métodos mais refinados tendem a demonstrar cada vez mais a diminuição dos casos soro-negativos;
- 2) a existência de AR em pacientes com agamaglobulinemia pode ser explicada aceitando-se estar a gênese da doença relacionada mais à hipersensibilidade retardada do que aos anticorpos circulantes ou então a agamaglobulinemia seria um índice de esgotamento do sistema sintetizador de anticorpos sujeito a estimulação permanente;
- 3) FR em indivíduos assintomáticos pode ser explicado como um prenúncio de doença futura do mesmo modo como falsa sorologia para lues pode anteceder em anos as manifestações clínicas do Lupus Eritematoso Sistêmico.

—ooOoo—

Até este ponto foram apresentados dois aspectos lesivos da resposta imunológica:

- 1) **reações citotóxicas provocadas pelos anticorpos circulantes** (localizados preferentemente na MS — mas não unicamente — provocando sinovite)
- 2) **distúrbios causados pelos complexos imunes** (presentes nas células sinoviais e líquido sinovial e fagocitados pelos leucócitos do doente).

Um terceiro elemento a ser considerado é o da evidência de **danos teciduais secundários à resposta à imunidade mediada por células (hipersensibilidade retardada)**. Trabalhos desenvolvidos no campo experimental demonstram a obtenção de artrite através da injeção intra-articular de fibrina em coelhos previamente sensibilizados com fibrina heteróloga em adjuvante de Freund. Desenvolvem-se fenômenos de hipersensibilidade retardada a um ou mais produtos da inflamação estabelecendo um ciclo vicioso. Os mecanismos imunes teriam um elevado grau de sensibilidade (ou defeito? diátase?) a ponto de considerar como «não próprio» uma modificação de suas próprias proteínas cronificando o processo.

Assim, a **tendência atual** é supor-se que a partir de uma ação lesiva inicial (infecção em primeiro plano, não se podendo excluir, porém, qualquer outra como p. ex., traumática) que alteraria a IgG, esta tornar-se-ia autoantigênica com conseqüente formação de um autoanticorpo. Havendo a reação AgxAc o complexo resul-

tante ativaria o Complemento iniciando-se o mecanismo da inflamação. Fagocitose do material protéico. rotura lisossomial e difusão de enzimas proteolíticas dentro das articulações provocam lesão tecidual e mais resposta inflamatória. Os produtos da inflamação, principalmente a fibrina, seriam reconhecidos como «não próprios» determinando uma situação de auto-sensibilização perpetuando o processo inflamatório graças à propriedade do sistema imunológico do portador de AR de reconhecer como «não própria» (componente genético da etiopatogenia da doença) a modificação de sua própria proteína.

APLICAÇÕES PRÁTICAS

As noções de imunopatologia em doença auto-imune já não podem ser consideradas recentes e já saíram do escopo eminentemente de pesquisa ou experimental. O que há, como em qualquer ramo científico, é o acréscimo de novos elementos que possibilitam cada vez mais uma melhor compreensão do assunto com evidentes vantagens para a prática médica diária.

No diagnóstico — Estão bastante difundidos os critérios diagnósticos propostos pela ARA (American Rheumatism Association) (4) mas convém salientar, à luz do que foi exposto, não ser indispensável a presença de FR principalmente em fases iniciais da doença. Biópsia de nódulo ou de sinóvia demonstrando as alterações imunocitológicas características por vezes é o elemento decisivo em quadros clínicos obscuros. Uma

noção que pode ser útil é a verificação de quantidades normais de Complemento no soro em contraposição a sua baixa concentração no líquido sinovial. A pesquisa de FR no líquido sinovial é uma prática que deve ser adotada rotineiramente.

Na evolução — Entendendo-se o aspecto difuso da doença é mais fácil interpretar manifestações extra-articulares que podem surgir e tornarem-se o problema principal a enfrentar num certo período evolutivo. Manifestações gerais como febre, emagrecimento, adinamia são elementos que, a par do comprometimento articular, medem clinicamente o comportamento da doença.

— Síndrome de hiperviscosidade — Hipergamaglobulinemia pode aumentar a viscosidade do soro. Raros pacientes com altos títulos de IgM (FR) desenvolvem quadro clínico que inclui hemorragia de vários locais (nariz, gengivas, retina), manifestações do SNC tais como cefaléia, vertigem, nistagmo, confusão e também insuficiência cardíaca, dores abdominais, infarto intestinal ou mesentérico, neuropatia periférica. A determinação da viscosidade do soro é um procedimento simples e pode esclarecer manifestações clínicas tão complexas em seu conjunto.

No tratamento. A grande dificuldade no tratamento eficaz da AR está na ignorância em relação à sua causa. Entretanto, há uma série de medidas utilizadas que permitem à maioria dos pacientes manter uma atividade diária, apesar de limitada, compatível com suas necessidades e

ansiedades habituais. Naturalmente, não cabe no espírito da comunicação prolongar-se neste item mas é importante salientar àqueles que não estão familiarizados com a doença que há medidas fisiátricas e ortopédicas por vezes indispensáveis e que devem ser indicadas no momento preciso a fim de se obter os melhores resultados.

— **Sinovectomia** — Principalmente articulações grandes como joelhos são ricas em centros germinativos neoformados que concedem à AR capacidade de autopropetuação. A prática de sinovectomias precoces teria duas finalidades: prevenir deformidades retirando-se o material lesivo à articulação e diminuir o potencial de células produtoras de FR.

— **Imunossuppressores** — Estão indicados na AR como uma decorrência lógica da possível etiologia autoimune da doença. Face ao seu elevado potencial tóxico devem ser usados sob critérios bem definidos. De um modo geral, aqueles pacientes que apresentam doença ativa por tempo prolongado e necessitando doses mínimas de 10 mg de prednisona por dia (ou equivalente) e com visível evolução das deformidades e limitações funcionais e que já tenham usado sem resultado sais de ouro e an-

ti-maláricos (ou não os tenham tolerado) devem ser candidatos ao uso de imunossuppressores. Logicamente, casos mais graves tanto do ponto de vista articular como de manifestações sistêmicas iniciarão a terapêutica mais cedo. Também estão indicados em pacientes que não podem usar corticóide ou devem diminuirlo e com isto tem reativação da doença. Os resultados são bons mas não são extremamente animadores; entretanto, os benefícios que oferecem justificam seu uso e é importante que se amplie sua experiência em nosso meio.

S U M M A R Y

The author comments the most important features of the immunopathological aspects found in RA. He stresses the producing mechanisms of the articular lesions and demonstrates in the light of today's knowledge the auto immune nature of the disease, if not as the initial cause at least as an important coadjutor.

The meaning, origin and pathogenic implications of the Rheumatoid Factor are demonstrated. As a consequence of the understanding of these concepts some specific remarks about diagnosis, evolution and therapeutics are done.

BIBLIOGRAFIA CONSULTADA

1. BOYLE, J. A. & BUCHANAN, W. W. Rheumatoid arthritis. In: —. Clinical rheumatology Oxford, Blackwell, 1971, cap. 4. p.74-95.
2. GEILER, G. The antibody synthesis of the synovial membrane in rheumatoid arthritis. In: MULLER, W. Rheumatoid arthritis. London, Academic Press, 1971, cap. 33. p.317-23.

3. KEISERMAN, M. Vasculite reumatóide. Artrite reumatóide maligna. Utilização da D-Penicilina. (Observação pessoal) Trabalho apresentado em Reunião Clínica do Serviço de Clínica Médica do Hospital dos Servidores do Estado, com a colaboração de Luiz Verztman. Rio de Janeiro, 5 mar. 1969.
4. PHILLIPS, J. M. et alii. Experimental arthritis associated with autoimmunization to inflammatory exudates. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 25 (2) :165-74, Mar. 1966.
5. VERZTMAN, L. et alii. Doença reumatóide. In: VERZTMAN, L. & PAOLA, D.de. *Doenças difusas do tecido conjuntivo (colagenoses)*. Rio de Janeiro, Indústria Química e Farmacêutica Schering, 1972. cap. 4. p.67-150.

MAURO KEISERMAN

Rua dos Andradas, n.º 1711 - conj. 604

900000 Porto Alegre, RS - BRASIL

R. Med. atm., Porto Alegre