

Doenças autoimunes do sistema nervoso

Autoimmune diseases of the nervous system

*Manuel Gonçalves**

Resumo

A evolução recente do conhecimento no campo das doenças do sistema nervoso mediadas imunologicamente tem trazido novas perspectivas nos aspectos de diagnóstico e tratamento. Paralelamente, um melhor conhecimento das especificidades moleculares dos autoanticorpos envolvidos tem também sido possível. Este trabalho pretende rever alguns conceitos actuais nesta área.

Palavras chave: *autoanticorpo, doenças autoimunes, miastenia gravis, neuropatia inflamatória, esclerose múltipla*

Abstract

As a growing number of report suggests that neurologic diseases have a autoimmune basis, physicians are confronted with new issues in diagnosis and treatment. At the same time, our understanding of antibody-induced neurologic disorders as been characterized in the last decade by an increasing knowledge of the molecular specificities of autoantibodies. This review summarizes some current concepts in autoimmune diseases of the nervous system.

Key words: *autoantibody, autoimmune diseases, myasthenia gravis, inflammatory neuropathy, multiple sclerosis*

Introdução

Nos últimos anos, as ciências neurológicas têm assistido ao surgimento de inúmeros trabalhos sobre as bases autoimunes de diversas patologias deste campo, o que por sua vez vem trazer novas perspectivas no âmbito do diagnóstico e da terapêutica. Regra geral, em todas estas doenças o padrão de lesão do sistema nervoso é extremamente selectivo, podendo ser de-

tectados no soro ou líquido cefalo-raquidiano (LCR) destes doentes anticorpos dirigidos a alguns dos componentes dos tecidos ou órgãos envolvidos no processo.

A pesquisa de autoanticorpos constitui, portanto, actualmente, uma investigação habitual na prática clínica do neurologista, visto que têm sido relacionados com diversas patologias do sistema nervoso central (SNC), sistema nervoso periférico e músculo. As vasculites do sistema nervoso que, embora frequentes, constituem uma lesão nervosa secundária ao atingimento primário das estruturas vasculares, não serão abordadas no âmbito deste tema.

Miastenia gravis e síndromas miasténicos

A miastenia gravis (MG) constitui o paradigma da doença neurológica de causa autoimune, sendo a única na qual os mecanismos fisiopatológicos estão relativamente bem esclarecidos. Na MG, a lesão autoimune é dirigida contra o receptor da acetilcolina (AChR) na membrana pós-sináptica da placa neuromuscular^{1,2}. Dá-se, assim, uma diminuição do número de receptores disponíveis, pelo que a mesma quantidade de acetilcolina (Ach) não é tão eficaz na geração dos potenciais de acção muscular, o que se traduz pelo aparecimento da característica fadiga miasténica. Com a manutenção repetida da estimulação há ainda uma diminuição progressiva da quantidade de Ach libertada, sendo este o mecanismo implicado na típica resposta decremental encontrada na estimulação nervosa repetitiva efectuada durante a realização dos estudos electrofisiológicos.

As alterações neuromusculares na MG são devidas a resposta autoimune, mediada pelos anticorpos anti-AChR. Estes autoanticorpos diminuem o número de receptores disponíveis na placa neuromuscular, através de 3 mecanismos^{1,3}.

- 1) aumento da velocidade de degradação dos AChR (por endocitose);
- 2) bloqueio no local de ligação no receptor da Ach;
- 3) lesão directa da membrana pós-sináptica pelo anticorpo, activando o complemento.

O factor responsável pelo aparecimento e manutenção da resposta autoimune não está ainda completamente identificado. No entanto, o timo parece ter um papel importante neste processo, visto estar alterado em cerca de 75% dos doentes com MG^{1,3}. Em 65% apresenta uma hiperplasia, com centros germinativos em actividade no seu interior, e em 10% identifica-se a existência de uma neoplasia do timo (timoma).

Uma das hipóteses referenciada por alguns autores⁴ é a de que um grupo celular específico, as células mióides, intratímicas, com características semelhantes às

*Interno do Internato Complementar de Neurologia Serviço de Neurologia do Hospital de Santo António dos Capuchos. Lisboa

Recebido para publicação a 20.11.95

Quadro 1 - Autoanticorpos nas doenças do sistema nervoso

Doença	Anticorpo
Miastenia gravis	anti-AChR; AMA
Síndrome miastênica de Eaton-Lambert	anticanais de cálcio
Neuropatia com IgM monoclonal	anti-MAG
Doença do neurónio motor com IgM monoclonal	anti-gangliósidos (GM1, GD1B)
Neuropatia motora	anti-GM1
Neuropatia sensitiva paraneoplásica	anti-Hu
Acidentes vasculares trombóticos	anti-fosfolípidos
Degenerescência cerebelosa paraneoplásica	anti-Yo
Esclerose múltipla	anti-MBP; anti-PLP

das células musculares e apresentando AChR na sua superfície, possa constituir a fonte de autoantígeno e desencadear a reacção autoimune a nível da glândula tímica. Outros autores², no entanto, apontam para que apenas nos casos associados a timoma haverá uma reacção cruzada entre os antígenos partilhados pelo tumor e pelas estruturas periféricas, enquanto nos outros uma alteração primária da reactividade imunológica poderá ser a causa (também em indivíduos sem MG foram identificados linfócitos T reactivos ao AChR).

Os anticorpos anti-AChR podem ser encontrados no soro de 80-90% dos doentes com MG^{1,4} (em apenas 50% nas formas miasténicas oculares). A positividade destes anticorpos é praticamente diagnóstica de MG, mas a sua ausência não permite excluir o diagnóstico. Os seus níveis não podem também ser relacionados com o grau de actividade da doença, mas a sua diminuição ou desaparecimento num doente após a terapêutica correlaciona-se geralmente com a melhoria clínica da situação.

Nestes doentes foi ainda demonstrada a existência de outros anticorpos, embora com menor especificidade que os anti-AChR; trata-se dos anticorpos anti-músculo esquelético^{2,5-7}, fortemente relacionados com a ocorrência dos primeiros, mas aparentemente não dependentes, e cuja importância no mecanismo patogénico não é ainda bem conhecida. Mais recentemente, foram também descritos anticorpos anti-retículo sarcoplásmico², que poderão por si interferir com a função muscular.

No que diz respeito ao síndrome miasténico de Eaton-Lambert, este está geralmente associado com neoplasia, na maior parte dos casos com carcinoma de pequenas células do pulmão². Constitui também ele uma situação de lesão autoimune, por atingimento dos canais de cálcio a nível da membrana pré-sináptica da placa neuromuscular, pelo que podem ser frequentemente encontrados anticorpos anticanais de cálcio⁴.

Neuropatias autoimunes

Muitas das neuropatias inflamatórias adquiridas são

formas de neuropatia desmielinizante⁸. O síndrome de Guillain-Barré (SGB) e a neuropatia desmielinizante inflamatória crónica (NDIC) são exemplos de um processo desmielinizante difuso. A sua etiopatogenia parece ser do tipo autoimune, não tendo ainda sido identificados os antígenos responsáveis pela lesão.

No entanto, em alguns tipos de neuropatia crónica tem sido des-

crita a existência de um anticorpo dirigido a uma estrutura antigénica própria^{8,9}. Estes antígenos são frequentemente glicoconjugados encontrados no nervo periférico, sejam eles glicolípidos (especialmente os diversos gangliósidos-GM₁, GD_{1a}, GD_{1b}, GT_{1b}, GQ_{1b}, LM₁) ou glicoproteínas (glicoproteína associada à mielina — MAG — e glicoproteína Po da mielina). Noutras situações, o antígeno (Hu) apresenta uma reacção cruzada com as células neoplásicas do tumor de pequenas células do pulmão; este antígeno está expresso no núcleo e citoplasma neuronais, e a sua função habitual parece ser a de uma proteína reguladora da neurogénese e da estabilidade neuronal.

O anticorpo anti-Hu está relacionado não só com um quadro de neuropatia sensitiva, mas também com um processo de encefalomyelite, dois síndromas paraneoplásicos que, por vezes, se expressam interligados.

Existem, portanto, já diversos processos patológicos do nervo relacionados com autoanticorpos específicos (Quadro 1).

No que diz respeito ao SGB e à NDIC, a diversidade das alterações patológicas traduz não uma entidade homogénea, mas sim uma diversidade de formas clínicas que se estende desde a neuropatia desmielinizante pura até à degenerescência axonal franca⁸. A natureza complexa do processo autoimune subjacente traduz-se pela variedade de mecanismos implicados, envolvendo processos imunológicos humorais e celulares.

Autoanticorpos para diferentes gangliósidos têm sido encontrados no soro de doentes com SGB^{10,12}, nomeadamente reagindo com o antígeno LM1, um gangliósido que, no adulto, apenas se exprime no nervo periférico, ao contrário dos restantes que se encontram, quer nas estruturas periféricas, quer nas centrais. No entanto, os resultados não têm sido satisfatórios, visto que os títulos referenciados são geralmente baixos, estando ausentes em muitos doentes.

A importância de imunidade humoral neste processo patológico é realçada ainda pela resposta terapêutica, quer à plasmáfereze, quer à administração endovenosa de imunoglobina. Em relação a esta última, o

mecanismo terapêutico mais provável é o do bloqueio de anticorpos desmielinizantes, provavelmente por efeito anti-idiótipo⁸.

No que diz respeito à imunidade celular, os níveis aumentados de interleucina-2 nos doentes com SGB e em alguns casos de NDIC sugerem uma proliferação acentuada de linfócitos T nestas patologias. Em estudos animais, foi identificado um antigénio *major* para linfócitos T na mielina do sistema nervoso periférico, a proteína P2⁸. Nos ratos Lewis, a transferência passiva deste proteína dá origem a uma neuropatia inflamatória crónica recidivante. Se este constitui um mecanismo importante nos doentes com SGB ou NDIC não foi ainda demonstrado.

Em relação à NDIC, naquelas relacionadas com gamapatia monoclonal a IgM, cerca de 50% dos casos apresentam um autoanticorpo anti-MAG. Diversos autores referem mesmo que esta situação apresenta características clínicas, patológicas e imunológicas únicas^{8,9,13}.

Trata-se de uma neuropatia desmielinizante primária onde, ao contrário das situações ligadas a uma paraproteinemia IgA ou IgG, a imunoglobina é identificada na mielina na biópsia do nervo (este facto é ainda mais frequente nos doentes com anticorpo anti-MAG positivo). A diminuição marcada da espessura das lamelas de mielina que se identifica é também quase patognomónica desta situação.

Do ponto de vista clínico, alguns factos diferenciam esta situação das restantes paraproteinemias⁸:

- 1) maior frequência de alterações sensitivas e de ataxia;
- 2) maior frequência de alterações da condução nervosa;
- 3) maior frequência na dispersão do potencial de acção muscular.

Do ponto de vista imunológico, foi ainda identificado que a IgM monoclonal se liga nesta situação, quer com a MAG, quer ainda com o antigénio Po ou com dois outros compostos glicosfingolípídios presentes no nervo periférico⁹.

A NDIC ligada a paraproteinemia IgM com autoanticorpos anti-MAG parece, portanto, um processo imunologicamente mediado, e a sequência lesional pode ser iniciada pela ligação dos anticorpos aos antigénios MAG e Po⁴. Um modelo experimental por transferência passiva de anticorpos foi já possível em animais de laboratório.

Esclerose múltipla

As doenças desmielinizantes ocupam um lugar importante no campo das ciências neurológicas, quer devido à sua frequência, quer à tendência habitual para afectar indivíduos jovens. Estas patologias ainda hoje

levantam diversos problemas no que diz respeito aos aspectos neurobiológicos, imunológicos, virológicos e genéticos envolvidos. A sua evolução pode ser crónica (esclerose múltipla — EM) ou aguda (encefalomielite disseminada aguda, leucoencefalite hemorrágica aguda), apresentando estas patologias em comum a lesão inflamatória selectiva do SNC, geralmente sem atingimento periférico¹⁴.

No que diz respeito à EM, esta doença constitui hoje, do ponto de vista epidemiológico, nos EUA, a maior causa não traumática de disfunção neurológica no adulto jovem. Em relação à sua etiopatogenia, existem evidências que apontam para uma etiologia autoimune, provavelmente desencadeada por uma infecção viral num indivíduo geneticamente susceptível.

Esta susceptibilidade genética no homem tem sido estudada, existindo uma associação marcada entre EM a alguns haplótipos HLA, nomeadamente com os DR15, DQ6 e Dw2^{15,16}.

A investigação sobre a autoimunidade da EM tem estado nos últimos anos centrada na importância dos linfócitos T na sua patogénese. Este conceito é derivado da evidência de que linfócitos T reactivos contra alguns antigénios da mielina, nomeadamente a proteína básica da mielina (MBP) e a proteína proteolípídica da mielina (PLP) são mediadores do processo inflamatório na encefalomielite alérgica experimental (EAE), um modelo laboratorial de doenças desmielinizantes. Esta hipótese tem sido sustentada pela possibilidade de transferência passiva de linfócitos sensibilizados que vão desencadear a doença no animal receptor, desde que este seja geneticamente susceptível^{14,17}.

As evidências de que os linfócitos T têm um papel importante na patogénese da EM são, pois, indirectas, e baseadas em observações clínicas e experimentais. Assim, a frequência do aparecimento de linfócitos T reactivos à MBP parece estar aumentada no sangue periférico destes doentes, apresentando estas células uma alta frequência de mutações, o que é sugestivo de uma estimulação crónica *in vivo*. Outros dados revelam ainda que linfócitos sensibilizados para MBP e PLP são encontrados nos doentes com EM em concentrações significativamente superiores no LCR, se comparadas com a sua frequência no sangue periférico¹⁴. O processo lesional na EM tem sido inferido através dos dados obtidos no estudo da EAE. Trata-se de um processo faseado, que comporta as seguintes etapas¹⁷:

- passagem da barreira hematoencefálica pelas células T activadas, um passo não dependente da estimulação antigénica;
- reconhecimento das células T do antigénio para o qual estão sensibilizadas, e que se expressa em diver-

sas células do SNC, nomeadamente a nível da microglia perivascular;

- após reestimulação local, são produzidas pelas células T diversas citocinas e mediadores inflamatórios, incluindo o interferão gama (IFN- γ) e o factor de necrose tumoral alfa (TNF- α). Estes mediadores vão induzir a expressão de antígenos do complexo *major* de histocompatibilidade por um maior número de células, funcionando, assim, como amplificador da reacção inflamatória;

- finalmente, a lesão da mielina dá-se pela combinação de diversos factores, como sejam as citocinas, os autoanticorpos, a activação do complemento e as células T citotóxicas.

Segundo tem sido também demonstrado, existem diversos outros autoantígenos com importância neste processo, para além da MBP e da PLP, como sejam a MAG, a glicoproteína oligodendrocítica da mielina (MOG) e uma proteína derivada do astrócito, a S-100B^{15,17}.

A importância dos mecanismos humorais autoimunes na EM é menos conhecida, embora se reconheça

que uma das características principais desta patologia é a síntese de IgG intratecal. Têm sido identificadas no LCR destes doentes autoanticorpos anti-MBP e, menos frequentemente e em títulos inferiores, anti-PLP^{15,18}. Um estudo recentemente publicado deixa mesmo antever a hipótese de estes autoanticorpos poderem vir a caracterizar formas distintas de EM, visto que não têm sido identificados em conjunto no mesmo doente¹⁸.

A importância desta investigação reflecte-se obviamente nas estratégias terapêuticas que poderão ser seguidas futuramente com estes doentes. Assim, o interferão beta (IFN- β) pode ser considerado como um protótipo de um imunomodulador biológico, parecendo a sua acção consistir em¹⁹:

- activação das células supressoras;
- diminuição da activação periférica dos linfócitos T;
- diminuição da produção de IFN- ψ , TNF- α e de outras citocinas.

Outras estratégias estão, no entanto, em estudo, dirigidas sobretudo ao controlo da produção de mediadores inflamatórios pelas células T activadas.

Bibliografia

1. Drachman D. Myasthenia Gravis. In Isselbacher, Braunwald, Wilson, Martin, Fauci, Kasper, eds, *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 13th edition, pp 2393-2396, McGraw-Hill, Inc, 1994.
2. Oosterhuis H, Kuks J. Myasthenia Gravis and Myasthenic Syndromes. *Curr Opin Neurol Neurosurg* 1992; 5: 638-644.
3. Eymard B, Berrich AS. Rôle du Timus dans la Physiopathologie de la Myasthenie. *Rev Neurol* 1995; 151: 6-15.
4. Steck A. Antibodies in the Neurology Clinic. *Neurology* 1990; 40: 1489-1492.
5. Kuks J, Limburg P, Horst G, et al. Antibodies to Skeletal Muscle in Myasthenia Gravis. Part 1. Diagnostic Value for the Detection of Timoma. *J Neurol Sci* 1993; 119: 183-188.
6. Kuks J, Limburg P, Horst G, Oosterhuis H. Antibodies to Skeletal Muscle in Myasthenia Gravis. Part 2. Prevalence in non-Thymoma Patients. *J Neurol Sci* 1993; 120: 78-81.
7. Kuks J, Limburg P, Horst G, Oosterhuis H. Antibodies to Skeletal Muscle in Myasthenia Gravis. Part 3. Relation With Clinical Course and Therapy. *J Neurol Sci* 1993; 120: 168-173.
8. Steck A: Inflammatory Neuropathy. Pathogenesis and Clinical Features. *Curr Opin Neurol Neurosurg* 1992; 5: 633-637.
9. Steck A, Kappos L. Gangliosides and Autoimmune Neuropathies. Classification and Clinical Aspects of Autoimmune Neuropathies. *J Neur Neurosurg Psych* 1994; (Suppl.) 57: 26-28.
10. Ilyas A, Mithen F, Chen Z, Cook S. Search for Antibodies to Neural Glycolipids in Séra of Patients with Guillain-Barré Syndrome. *J Neurol Sci* 1991; 102: 67-75.
11. Fredman P, Vedeler C, Nyland H, et al. Antibodies in Séra from Patients with Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy React with Ganglioside LM1 and Sulphatide of Peripheral Nerve Myelin. *J Neurol* 1991; 238: 75-79.
12. Simone I, Annunziata P, Maimone D, et al. Serum and CSF anti-GM1 antibodies in Patients with Guillain-Barré Syndrome and Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy. *J Neurol Sci* 1993; 114: 49-55.
13. Steck A, Murray N, Dellagi K, et al. Peripheral Neuropathy Associated with Monoclonal IgM Autoantibody. *Ann Neurol* 1987; 22: 764-767.
14. Hauser S. Multiple Sclerosis and other Demyelinating Diseases. In Isselbacher, Braunwald, Wilson, Martin, Fauci, Kasper, eds, *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 13th edition, pp 2287-2295, McGraw-Hill, Inc, 1994.
15. Olsson T. Immunology of Multiple Sclerosis. *Curr Opin Neurol Neurosurg* 1992; 5: 195-202.
16. Ransohoff R, Tuohy V, Lehmann P. The Immunology of Multiple Sclerosis: New Intricacies and New Insights. *Curr Opin Neurol* 1994; 7: 242-249.
17. Hohlfeld R, Meinl E, Weber F, et al. The Role of Autoimmune T Lymphocytes in the Pathogenesis of Multiple Sclerosis. *Neurology* 1995; 45 (suppl 6): S33-S38.
18. Warren K, Catz I, Johnson E, Mielke B. Anti-Myelin Basic Protein and Anti-Proteolipid Protein Specific Forms of Multiple Sclerosis. *Ann Neurol* 1994; 35: 280-289.
19. Faulds D, Benfield P. Interferon beta-1b in Multiple Sclerosis. An Initial Review of its Rational Use and Therapeutic Potential. *Clin Immunother* 1994; 1: 79-87.