

<p>Faculdades Integradas de Patos Curso de Medicina v. 3, n. 2, abr./jun 2018, p. 1000-1004 ISSN: 2448-1394</p>	 <p>Journal of Medicine and Health Promotion</p>
---	---

ASPECTOS IMUNOGENÉTICOS DA ARTRITE REUMATÓIDE: UMA REVISÃO DA LITERATURA

IMMUNOLOGICAL ASPECTS OF RHEUMATOID ARTHRITIS: A REVIEW OF THE LITERATURE

Albert Eduardo Silva Martins

Faculdades Integradas de Patos – FIP – Patos – Paraíba - Brasil

martinsaes1@hotmail.com

Wesley Michael Almino dos Santos

Faculdades Integradas de Patos – FIP – Patos – Paraíba - Brasil

maiconwesley1@gmail.com

RESUMO

Objetivo: Revisar as características da participação dos alelos HLA na patogênese da artrite reumatoide.

Métodos: Este estudo trata-se de uma revisão da literatura mediante a busca eletrônica de artigos científicos indexados nas bases de dados Scientific Electronic Library Online (SCIELO), National Library of Medicine (PUBMED).

Resultados: A artrite reumatoide é uma doença autoimune que afeta até 1% da população mundial, está relacionada ao fator genético que tem sua susceptibilidade de até 60%, o diagnóstico precoce se dar através da técnica molecular PCR.

Conclusões: Com base no estudo, pode se concluir que a etiologia ainda é desconhecida, e realça a importância para o diagnóstico precoce para melhorar a qualidade de vida das pessoas com forma agressiva da doença.

Palavras-Chave: Artrite reumatoide. Doença reumática. Genética do HLA.

ABSTRACT

Objective: Review the characteristics of the participation of HLA alleles in the pathogenesis of rheumatoid arthritis.

Methods: Methods: This is a review of the literature through the electronic search of scientific articles indexed in the Scientific Electronic Library Online (SCIELO), National Library of Medicine (PUBMED) databases.

Results: Rheumatoid arthritis is an autoimmune disease that affects up to 1% of the world population, is related to the genetic factor that has its susceptibility of up to 60%, the early diagnosis if given through the molecular PCR technique.

Conclusions: Based on the study, it can be concluded that the etiology is still unknown, and stresses the importance for early diagnosis to improve the quality of life of people with aggressive form of the disease.

Keywords: Rheumatoid arthritis. Rheumatic disease. HLA genetics.

1. Introdução

A artrite reumatoide é uma doença sistêmica crônica autoimune definida pela agressão do sistema imunológico na membrana sinovial das articulações, levando à destruição óssea e cartilaginosa¹, apresenta sua incidência começando normalmente entre quarenta a sessenta anos, e é duas a três vezes mais frequente no sexo feminino do que no sexo masculino².

A etiologia dessa doença é desconhecida, porém muitos fatores de risco já foram achados, pessoas com potenciais fatores genéticos podem ativa-los com influência do humor, respostas celulares e do sistema imunológico³.

O diagnóstico da artrite reumatoide dependera de uma série de sinais e sintomas clínicos, achados laboratoriais e radiográficos, tais como: rigidez matinal, rigidez articular durando pelo menos uma hora. Artrite de três ou mais áreas: pelo menos três áreas articulares com edema de partes moles ou derrame articular, observado pelo médico. Artrite de articulações das mãos. Artrite simétrica. Nódulo reumatóide. Fator reumatóide (FR) sérico. Alterações radiográficas: erosões ou descalcificações localizadas em radiografias de mãos e punhos⁴. Para o diagnóstico laboratorial é utilizado o fator reumatoide (FR) porém o mesmo possui uma baixa especificidade devido a fatores como doenças reumáticas infecções e em indivíduos idosos. O anticorpo anti-peptídico citrulinado cíclico (anti-CCP) possui uma sensibilidade similar ao do FR, é bastante específico e pode ser solicitado em uma incerteza diagnóstica, principalmente em casos de FR negativo⁵.

Embora sua causa continua desconhecida⁶, diversos estudos propõem que há uma combinação de fatores genéticos e ambientais envolvidos, O componente genético na AR está associado a uma susceptibilidade de 60%⁷ em alguns indivíduos apesar de que o papel da hereditariedade não estar totalmente compreendido. Nos pacientes com AR, o componente genético parece estar ligado ao antígeno leucocitário humano (HLA, do inglês, *human leukocyte antigen*)⁸.

O HLA encontra se no complexo de histocompatibilidade (MHC do inglês, *major histocompatibility complex*) presente no braço curto do cromossomo 6⁸. Há um grupo de alelos de locus HLA-DRB1, que codificam uma sequência de aminoácidos que vai da origem a uma molécula chamada de Epítipo compartilhado (EC)⁹.

É sugerido que o EC pode desempenhar algum papel na patogênese da AR, por servir de local de ligação do processamento da apresentação dos peptídeos artritogênicos para as células T CD4 envolvidas na resposta imunoinflamatória dessa doença. Além do mais, o EC pode estar envolvido no processo de várias células B a se diferenciarem em plasmócitos, levando a formar anticorpos anti-peptídeos citrulinados (ACPA, do inglês, *anti-citrullinated peptides antibody*), além de ter o seu papel em suscetibilidade para AR, os alelos que tem as sequências do AC estão relacionadas as formas graves das doenças e manifestações extra articulares¹⁰.

Nesse contexto, pretende-se avaliar a participação dos alelos HLA com o desenvolvimento da artrite reumatoide.

2. Métodos

Trata-se de uma revisão de literatura, baseada na busca eletrônica de artigos científicos indexados nas bases de dados: *Scientific Eletronic Library Online* (SciELO), Pubmed. Para a pesquisa dos artigos foram utilizadas as seguintes palavras-chaves: Artrite reumatóide, Doença reumática, Genética do HLA. Com isso, foram discutidos os resultados das citações bibliográficas com o intuito de enriquecer as informações com base científica no tema.

3. Resultados e Discussão

Segundo a literatura encontrada foi visto que a artrite reumatoide é uma doença autoimune que afeta até 1% da população mundial, apresenta sua incidência começa entre 40 a 60 anos, é três vezes mais frequentes em mulheres e está relacionada ao fator genético que tem sua susceptibilidade de 60% e está ligada ao antígeno leucocitário humano (HLA), ele encontrasse no complexo de histocompatibilidade (MHC), é um grupo de alelos de *locus* HLA-DRB1, o diagnóstico precoce se dar através da técnica molécula PCR, para saber se o indivíduo pode apresentar a doença no futuro.

Já se passaram 35 anos desde a descoberta da associação do HLA-DR4 com susceptibilidade para AR, mas o mecanismo exato que define a predisposição é desconhecido. Foi observado também que os alelos HLA-DRB1 com EC que é uma região hipervariável da molécula que codificam uma sequência de aminoácidos que são fatores de risco para a susceptibilidade e progressão da doença¹¹.

A presença do EC insinua que os alelos HLA que contem se unem ao mesmo antígeno, requerem a apresentação de auto peptídeos artritogênicos ou imitam a molécula com antígenos estranhos e/ou adaptar o repertorio de linfócitos T-antígeno¹². Com isso os alelos HLA-DRB1 com EC estão fortemente relacionados a AR ACPA-positivo. Ao passo que os alelos HLA-DRB1 com EC contribuem com 18% para hereditariedade da AR¹³. Enquanto que AR com ACPA-negativo só contribuem com 2,4% para hereditariedade. Então a relação da molécula HLA-DRB1 com EC e os ACPA na patogênese da AR tem total relação com a consequência de ativação dos linfócitos TCD4 e a polarização para células Th17, os alelos HLA-DRB1 junto com o EC estão presentes em 64 a 70% dos pacientes com AR e em 55% dos seus parentes de primeiro grau¹⁴. Essa relação dos fatores de risco genéticos e a presença de auto anticorpos aumenta o risco dos parentes de primeiro grau desenvolver AR¹⁵.

A hipótese dos EC permanece em uma controversa, porque insinua a existência de um peptídeo auto antigênico que ainda não foi identificado, com isso relatou-se que os alelos de *Journal of Medicine and Health Promotion*. 2018; 3(2):1000-1004.

epítopo compartilhados no locus HLA-DRB1 não explicam completamente a associação da região de MHC com a doença ¹⁶.

5. Conclusão

Pode-se concluir que a AR é uma doença autoimune, que a etiologia ainda permanece desconhecida, necessitando de empenho científico para um melhor entendimento de sua etiopatogenia. Na sua forma mais agressiva realça a importância de exames para diagnósticos precoce, e com isso dar qualidade de vida as pessoas com a forma agressiva da doença.

Referências

1. Senna, E. R., Barros, A. L. P., Silva, E. O., Costa, I. F., Pereira, L. V. B., ciconelli R, M. & Ferraz, M. B. (2004). Prevalence of rheumatic diseases in Brazil: a study using the COPCORD approach. *The Journal of Rheumatology*, 31(3), 594-597.
2. Pinheiro, G.R.C. (2009). Artrite reumatoide. In: Moreira C, Pinheiro GRC, Marques Neto JF (eds.). *Reumatologia Essencial*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 338-54.
3. Anaya, J. M., Pineda-Tamayo, R., Gómez, L. M., Galarza, M. C., Rojas-Villaraga, A., Martín, J. (2006). Artritis reumatoide: bases moleculares, clínicas y terapéuticas. *Medellín: CIB*, Universidad del Rosario, FUNPAR.
4. Arnett, F. C., Edworthy, S. M., Bloch, D, A., Mcshane, D. J., Fries, J. F., Cooper, N. S. ...& Medsger, T. A. (1998). The American Rheumatism Association revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatology*, 31(3), 315-324.
5. Van, V. W. J., Van, P. L. B. (2005). Is assaying autoantibodies useful for diagnosing early rheumatoid arthritis?. *Nature Clinical Practice Rheumatology*, 1(1), 4-5.
6. Hochberg, M.C., Silman, A. J., Smolen, J. S., Weinblatt, M. E., Weisman, M. H. (2008). *Rheumatology*. 4ed. Philadelphia: Mosby.
7. Macgregor, A. J., Snieder, H., Rigby, A. S., Koskenvuo, M., Kaprio, J., Aho, K., ... & Silman, A. J. (2000). Characterizing the quantitative genetic contribution to rheumatoid arthritis using data from twins. *Arthritis & Rheumatism*, 43, 1, 30.
8. Bowes, J., Barton, A., (2008). Recent advances in the genetics of RA susceptibility. *Rheumatology*, 47(4), 399-402.
9. Gregersen, P. K., Silver, J., Winchester, R. J. (1987). The shared epitope hypothesis. An approach to understanding the molecular genetics of susceptibility to rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatology*, 30(11), 1205-1213.
10. Weyand, C. M., Xie, C., Goronzy, J. J. (1992). Homozygosity for the HLA-DRB1 allele selects for extraarticular manifestations in rheumatoid arthritis. *The Journal of clinical investigation*, 89(6), 2033-2039.

11. Gregersen, P. K., Silver, J., Winchester, R. J. (1987). The shared epitope hypothesis. An approach to understanding the molecular genetics of susceptibility to rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatology*, 30(11), 1205-1213.
12. La Cava, A., Nelson, J. L., Ollier, W. E., Macgregor, A., Keystone, E. C., Thorne, J. C., & Albani, S. (1997). Genetic bias in immune responses to a cassette shared by different microorganisms in patients with rheumatoid arthritis. *The Journal of clinical investigation*, 100(3), 658-663.
13. Bhayani, H. R., Hedrick, S. M. (1991). The role of polymorphic amino acids of the MHC molecule in the selection of the T cell repertoire. *The Journal of immunology*, v. 146(4), 1093-1098.
14. Arend, W, P., Firestein, G. S. (2012). Pre-rheumatoid arthritis: predisposition and transition to clinical synovitis. *Nature Reviews Rheumatology*, 8(10), 573.
15. Van Venrooij, W. J., Van Beers, J. J. B. C., Pruijn, G. J. M. (2011). (Anti-CCP antibodies: the past, the present and the future. *Nature Reviews Rheumatology*, 7(7), 391.
16. De Almeida, D. E., Ling, Song., Holoshitz, J. (2011). New insights into the functional role of the rheumatoid arthritis shared epitope. *FEBS letters*, 585(23), 3619-3626.