

TEMA DE ACTUALIDADE/CURRENT TOPIC

Imunopatologia da inflamação na asma

A. G. PALMA-CARLOS*

A asma é considerada actualmente uma doença inflamatória com intervenção de várias populações celulares, nomeadamente mastócitos e eosinófilos, mas também basófilos, macrófagos, linfócitos e células epiteliais. O componente inflamatório da asma tem sido considerado o mais relevante nos últimos anos modificando-se o conceito antigo de doença inflamatória aguda reversível para se considerar um processo evolutivo evoluindo para uma inflamação crónica em que intervêm não só células próinflamatórias, mas também as células e tecidos do ambiente, nomeadamente, os epitélios e os próprios músculos lisos brônquicos que libertam citocinas e contribuem para a inflamação crónica e também para a remodelação das vias aéreas, fenómeno comprovado claramente nos últimos anos e que tem relevante importância patogénica na asma. As fases de inflamação crónica correspondem às formas de asma moderada persistente e grave persistente e condicionam a introdução precoce de medidas preventivas, de vacinas específicas, o mais cedo possível, nos casos comprovados de asma com componente alérgica e de

anti-inflamatórios, cromoglicato ou nedocromil, predominantemente nas crianças e adolescentes, corticosteróides inalados, antagonistas dos leucotrienos como zileuton ou dos receptores de leucotrienos como o montelucaste e zafirlucaste e mesmo da "velha" teofilina cujo papel anti-inflamatório é hoje mais utilizado nos esquemas de terapêuticas associadas. Se na asma com componentes alérgicos, a sequência de processos de activação celular levando à inflamação parece estar delineada nas suas linhas gerais, nos casos de denominada asma intrínseca o processo inflamatório embora condicionado inicialmente por mecanismos diferentes evolui para uma situação de inflamação persistente que não se distingue imunopatologicamente da asma de causa alérgica e em que os mecanismos da inflamação são os mesmos, também com intervenção de eosinófilos, mastócitos, macrófagos, citocinas moleculares de adesão e activação dos músculos lisos com ampliação do processo inflamatório, maior libertação de citocinas (2) e remodelação das vias aéreas condicionando modificações irreversíveis da árvore brônquica (2,3).

* Professor Catedrático de Medicina Interna, Imunologia e Imunoalergologia
Director da I Clínica Médica Universitária
Faculdade de Medicina de Lisboa

Recebido para publicação: 99.7.30

Aceite para publicação: 99.8.10

A inflamação na asma alérgica decorre em 2 fases que correspondem às fases I e IV-A da classificação das reacções de hipersensibilidade, introduzida por GELL e COOMBS e actualizada por A.B.KAY (1) Na fase I a estimulação dos mastócitos pela ligação do antígeno-alérgico a 2 moléculas de IgE fixas aos mastócitos pelos receptores de alta afinidade FcER1, leva à libertação dos mediadores préformados ou neoformados, mas também à libertação de citocinas capazes de auto-regular ou perpetuar a reacção alérgica. A inflamação aguda destas reacções de hipersensibilidade imediata depende dos efeitos da histamina, das proteases, incluindo triptase e quimase, dos mediadores fosfolipídicos como os leucotrienos, as prostaglandinas e o factor activador das plaquetas (PAF) e caracteriza-se, como descrito classicamente, por vasodilatação, espasmo dos músculos lisos, edema da mucosa e hipercrinia com discrinia. Esta primeira fase de inflamação leva a broncoespasmo e obstrução brônquica pelo edema e hipercrinia e à dispneia expiratória que caracteriza a asma, ou, em fases menos marcadas apenas a tosse. Na perpetuação da reacção inflamatória os mediadores libertados pelos mastócitos vão ter efeito quimotático sobre eosinófilos e basófilos e as citocinas libertadas, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-13 actuam sobre as próprias populações mastocitárias e igualmente sobre linfócitos e eosinófilos e monócitos macrófagos. A expressão de receptores de alta e baixa afinidade para a IgE é essencial para o início da reacção inflamatória da asma alérgica. Os receptores de alta afinidade FcER1 encontram-se, além dos mastócitos também em basófilos, nos eosinófilos em fase precoce de diferenciação, nas células monócito-macrófagicas e nas células dendríticas apresentadoras de antígenos. Os receptores de baixa afinidade FcER2 correspondendo a CD23, na sua forma β , são muito semelhantes à forma A deste marcador que funciona como uma molécula de activação dos linfócitos β , ligando do CD21. Os receptores FcER2 encontram-se nos linfócitos, eosinófilos em fase de activação, monócitos, macrófagos e mesmo nas plaquetas e a sua forma solúvel CD23-sol/CD23 no soro. O aumen-

to de expressão dos receptores FcER2 leva à ampliação da reacção inflamatória pela activação das células que os expressam ao reagirem com IgE circulante (2,3).

Na reacção imediata de tipo I libertam-se além da histamina e de outros mediadores préformados e neoformados também citocinas a partir dos mastócitos que tendem a ampliar ou eventualmente a perpetuar a reacção alérgica. A IL-4 libertada entre outras células pelos mastócitos aumenta não só a síntese de IgE, mas também a expressão de receptores de baixa afinidade e para a própria IgE, FcER2-CD23 que vão implicar outras células no processo inflamatório. A IL-5 que também pode ser de origem mastocitária tem uma acção de activação dos eosinófilos, levando à diferenciação e activação destes a passagem de eosinófilos normodensos a hipodensos, o que corresponde de forma geral à activação e à libertação de mais mediadores. A IL-6 pode activar globalmente as fases iniciais de síntese de anticorpos e também em conjunto com factores de crescimento como o GM-CSF sobre a própria medula óssea levando a uma hematopoiese de tipo alérgico que seria segundo os conceitos de DENBURG um mecanismo fundamental de asma alérgica. A IL-13 também libertada pelos mastócitos tem um papel semelhante à IL-4 embora sem capacidade de activação dos leucócitos. As propriedades comuns das citocinas, a multicelularidade, a redundância e a promiscuidade condicionam uma complexa rede de interacções entre todas as células activadas que se auto-regular nomeadamente pela acção intracelular dos denominados SHIPS que bloqueiam a transmissão intracelular dos estímulos transmitidos pelos receptores para a IgE através dos ITAMS ou pela acção no meio ambiente de citocinas inibitórias como a TGF α ou a IFN γ que limitam a activação de populações celulares ao serem libertadas por células T1. A interleucina 1 tem também um papel de relevo na manutenção da inflamação persistente. A passagem à inflamação persistente é devida à acção dos mediadores que não só actuam sobre as estruturas brônquicas, mas também têm acção quimotática para outras células e aumentam a expressão de moléculas de

adesão, das quais depende a adesão de células intravasculares aos endotélios, nomeadamente eosinófilos, e sua migração para os tecidos. Esta fase persistente é devida, na asma alérgica, à acção de linfócitos T₂, maioritariamente TH₂, CD4 positivos, mas também TC₂, CD8 positivos cuja acção leva à produção de mais IgE e à chamada de células próinflamatórias para o brônquio, processo em que intervêm também as pequenas citocinas e os seus receptores (2,3). Entre aquelas são particularmente relevantes os anteriormente denominados factores libertadores de histamina -HRF- por terem a capacidade de libertar histamina e outros mediadores de mastócitos e basófilos, mas também acção quimotáctica sobre os basófilos e eosinófilos.

São activos sobre os basófilos, especialmente as quimocinas MCP-1 e MCP-3 e também o RANTES e sobre os eosinófilos a eotaxina (2,3).

Todavia citocinas de origem celular TH₂ como a IL-10 podem pelas suas múltiplas acções anti-inflamatórias limitarem também a rede da inflamação. Factores genéticos e ambientais contribuem para a inflamação na asma. Os factores genéticos estão ligados a múltiplos cromossomas controlando a síntese global de IgE, a síntese de IgE específica a hiperreactividade brônquica a síntese de citocinas nomeadamente pelo CLUSTER do cromossoma 5 que controla a produção de IL-4, IL-5, IL-13. Factores dependentes de ambiente são a via de sensibilização a natureza e a intensidade da ligação aos TCR pelos epitópos alérgicos e, talvez, embora de forma discutível, uma baixa incidência de infecções na infância. Esta associação de factores genéticos e de ambiente pode levar tanto à produção ou actividade reduzida de IFN-Gama e IL-12 como à produção aumentada de IL-4, IL-5, IL-13 aumentando a produção de citocinas e mediadores e consequentemente a inflamação alérgica. No modelo de perpetuação das inflamações alérgicas correspondendo ao TIPO IV-a da classificação actual das reacções de hipersensibilidade intervêm inicialmente as células apresentadoras de antígeno-monócito macrófagos ou células dendríticas que transmitem informação das células

TH inocentes ou ingénuas (*naïve*) auto produtoras de IL-4, que também é produzida inicialmente por células CD4NK-1, possivelmente por basófilos e monócitos, levando a passagem a células TH₂, que transmitem as células B produtoras de IgE mensagens condicionantes de produção exagerada desta imunoglobulina implicada na persistência da asma alérgica. As células T₂ e os próprios macrófagos vão produzir também IL-5 que activa eosinófilos libertadores de ECP, EDN, EPO e também citocinas. O resultado final é uma reacção asmática tardia com uma resposta inflamatória rica em basófilos e eosinófilos. O músculo liso brônquico é um factor importante na asma persistente por hipertrofia e hiperplasia importante na asma intervindo não só pela hipertrofia e hiperplasia muscular, mas também por um papel imunomodulatório na inflamação, interacções celulares, expressão de moléculas de adesão, secreção de citocinas e mesmo secreção de matriz.

A proliferação da musculatura lisa que leva a remodelação irreversível das vias aéreas e consequentemente a asma persistente é facultada por factores de crescimento, citocinas agonistas da contractilidade, factores mecânicos ou de distensão, interacções celulares e contactos com a matriz extracelular e contrariada pela acção de cinases e pelos corticosteróides.

O aumento da expressão das moléculas de adesão ICAM-1, VCAM-1 nas. próprias células do músculo liso é um passo fundamental na regulação da inflamação asmática persistente. O próprio músculo liso produz citocinas IL-6, II e quimocinas IL-8, RANTES, MIP-1, MCP-1 que vão ampliar a resposta inflamatória e podem actuar sobre a libertação de mediadores, nomeadamente como factores libertadores de histamina. Na asma não alérgica, chamada asma intrínseca, verificam-se os mesmos mecanismos de activação de eosinófilos, activação de músculo liso, libertação de citocinas e aumento da expressão das moléculas de adesão, sendo o processo inflamatório final igual ao da asma alérgica, mas divergindo os factores iniciais, libertação de citocinas e activação celular não IgE dependentes.

Em resumo, a inflamação persistente na asma é

unívoca nos seus mecanismos imunopatológicos.

A caracterização do processo inflamatório e da subsequente remodelação dos tecidos que leva a uma situação irreversível de inflamação crónica, pode fazer-se pelo estudo das populações celulares obtida por expectoração induzida, *brushing* ou eventual biópsia, e de forma menos invasiva pela avaliação dos parâmetros da sequência do processo inflamatório. Podem ser avaliados nas células ou por paralelismo em lavados nasais menos invasivos do que os brônquicos além da IgE, o CD23 e a sua forma solúvel CD23, os mediadores mastocitários como a histamina, também libertada por basófilos, a triptase e PGD2 exclusivamente de origem mastocitária, os leucotrienos LTC4, LTD4, para os quais a avaliação da excreção urinária pode ser também muito útil, as moléculas de adesão ICAM-1 e VCAM-1 nos tecidos e também por estudo seriados das suas formas solúveis circulantes, sol-ICAM-1, sol-VCAM-1 e os mediadores libertados pelos eosinófilos de que o ECP é o mais correntemente utilizado. As técnicas de

estudo dos RNA mensageiros para citocinas, a nível celular, ou a hibridização *in situ* são mais reservadas a trabalhos de investigação dado o seu carácter invasivo e sua complexidade e custo.

A inflamação é o processo central da asma, tanto na fase inicial e reversível de asma intermitente como na asma persistente e condiciona a passagem de asma leve a moderadas e graves. O combate à inflamação seja etiológico pelo uso das vacinas na asma alérgica, seja patogénico pelo uso de anti-inflamatórios em todas as formas de asma, deve ser precoce, sistemático e correctamente estruturado para evitar os danos irreversíveis que a persistência do processo irá causar (2,3).

A asma persistente é uma doença das células T e embora alguns elos dos mecanismos inflamatórios estejam ainda por esclarecer, a compreensão do processo central de inflamação permite desde já a sua avaliação, a introdução de terapêuticas mais eficazes e mais precoces e abrir vias de investigação para os passos ainda menos claros da inflamação na asma (3).

BIBLIOGRAFIA GERAL

1. NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH. Global Initiative for Asthma. Bethesda, MD, 1995
 2. AMERICAN ACADEMY OF ALLERGY, ASTHMA AND IMMUNOLOGY. Postgraduate Syllabus. Allergic Inflammation, Orlando, Fl. 1999
 3. AMERICAN ACADEMY OF ALLERGY, ASTHMA AND IMMUNOLOGY. How TH-2 Cells cause Asthma, Orlando, Fl, 1999.
-