

" DEPARTAMENTO MATERNO INFANTIL "

" TEORIA IMUNOLÓGICA DA PRÉ-ECLAMPSIA "

" REVISÃO TEÓRICA "

CARLOS FERNANDO AGUSTINI

EDISON TADEU FERREIRA AMARAL WESTARB

EDSON ROBERTO REBELO MALINVERNI

Florinópolis/junho/77

Introdução.

Apesar de muito estudada, a etiologia da pré-eclâmpسيا continua desconhecida.

Como em todos os ramos da medicina, atualmente temos na imunologia, a esperança e a concentração de grande parte dos pesquisadores para a resposta etiológica de patologias / que ainda desconhecemos e, principalmente sobre a pré-eclâmpسيا já que desde os primórdios deste século a teoria de que ela seja decorrente de distúrbios imunológicos vem sendo defendida , embora sem muita base.

Temos com este trabalho o objetivo de analisar mos os prós e contras da provável etiologia imunológica e imuno genética da pré-eclâmpسيا.

Para tanto faremos a seguir uma revisão teórica do assunto, revendo as últimas publicações mundiais sobre a teoria imunológica da pré-eclâmpسيا.

Resumo -

Os autores revem as teorias sobre a etiologia imunológica da pré-eclâmpسيا comparando-as com aspectos pré-estudados e tentando salientar os pontos mais importantes.

Material e Método -

Revisão bibliográfica.

O estado gravídico normal representa o único transplante natural e com sucesso de tecido vivo de uma pessoa para a outra, mas este equilíbrio imunológico nem sempre é perfeito, se olharmos para o caso daquelas gestações complicadas por isoimunizações Rh. Um fator que dificulta a investigação imunológica da pré-eclâmpsia tem sido o incompleto conhecimento da interação dos sistemas imunes maternos e fetais durante a gravidez normal. A unidade feto-placenta possui derivados do pai, / antígenos ABO, Rh e de histocompatibilidade (HL-A), em adição aos antígenos órgão-específicos para a mãe (que funciona aqui como Hospedeiro) e como consequência, é um alvo potencialmente vulnerável aos ataques imunológicos maternos ou por anticorpos, ou por células efetoras linfocíticas. Durante a década passada grande número de pesquisas foram dirigidas para tentar explicar a prosperidade paroxística deste estado parabiótico modificado, mas a variedade de hipóteses avançadas tem quase todas sido refutadas por achados de experiência especificamente planejadas para testá-las. Geralmente acredita-se que os mecanismos que previnem a rejeição feto placentária sejam múltiplos, porém o mais importante no presente parece ser: 1) A antigenicidade funcional do trofoblasto diminuída na junção / materno fetal; 2) Sistema vascular e de drenagem linfática materno fetal, 3) A produção materna e fetal de algum tipo de / bloqueador ou fator de proteção dirigido especificamente aos antígenos fetais.

Há um embotamento generalizado do potencial imunológico nas fêmeas grávidas. Mesmo se o potencial ou o estado imunológico materno esteja alterado de maneira sutil, os sistemas celulares e humorais estão essencialmente intactos, como é evi -

denciado pelas resposta apropriadas a alergen^{os}, infecç^{ões} e rejeiç^{ões} de enxertos de uma maneira normal. Estudos relativos a imunossupressão de uma resposta materna dirigida especificamente a unidade feto-placenta, tem mostrado que embriões antigenicamente estranhos não são lesados in vivo por linfócitos maternos capazes de inibir o crescimento de suas células in vitro , sugerindo a existência de um processo chamado "engrandecedor imunológico". O estímulo para tal engrandecedor materno ou bloqueadores de anticorpos, se presentes in vivo não é conhecido . É possível que o único método pelo qual o transplante de antígenos são apresentados ao hospedeiro em gravidez, possa determinar o tipo de reação a eles. O espermatozóide fagocitado no trato / reprodutor pode causar o estímulo iniciado

Em um ovo fertilizado há somente uma diminuta quantidade de material antigenico estranho ao hospedeiro, e a exposição d/ destes antígenos não é somente gradual, como o crescimento do / tecido fetal, mas é estendido sobre um longo período de tempo . Se o desdobramento trofoblástico na circulação materna possa / ter algum papel também permanece uma pergunta. É sabido que o / trofoblasto é demonstrável na circulação materna tão precocemente quanto 10 a 14 dias após a implantação, e que estes fragmentos são aparentemente digeridos pelas enzimas proteolíticas. / Desde que a via intravenosa seja a maneira mais eficiente de induzir tanta sensibilização como tolerância, ela faria este processo desmascarar os antígenos, estimulando assim os anticorpos bloqueadores maternos ou complexos antígeno-anticorpo que cobriam os sitios fetais ou placentários, protegendo-os de ataques de linfócitos maternos ou anticorpos convencionais? Recentes evidencias tem fortificado esta hipótese, desde que imunoglobulinas IgG não fixadas ao complemento dirigidas contra os antígenos do pai tenham sido encontradas sobre a superfície de células trofoblásticas.

Devido a manipulações experimentais de componentes celulares ou humorais de respostas imunes maternas pode alterar / tais parametros como a morfologia dos linfonodos maternos drenado o útero e placenta e o peso fetal segue-se que alterações ocorrendo normalmente há resposta imune materna deve estar envolvida em alguns estados gravídicos patológicos como na pré-eclâmpsia.

Uma predisposição herdada para esta desordem tem sido ² suspeitada desde que Chesley e associados mostraram uma incidência aumentada de pré-eclâmpsia em irmãs e filhas de mulheres / que tiveram eclâmpsia. Embora uma sabida tendencia familiar / tenha sido confirmada por muitos mas não todos ⁵ os estudiosos é difícil separar múltiplas ⁴ condições sócio-econômicas, nutricional e outras, dos fatores hereditários que devem estar envolvidos nestas famílias. Demonstrações de associações estatísticas entre o grupo sanguíneo A e o carcinoma gástrico, grupo sanguíneo O e úlcera duodenal, bem como correlação com antígenos e / Histocompatibilidade específicas e uma predisposição para certos estados mórbidos tendo uma etiologia auto-imune presuntiva ou supeita, tem levado a investigação similares destes antígenos geneticamente herdados na pré-eclâmpsia. Associações com / os Antígenos geneticamente herdados digo detectados sorológicamente são identificados por relativo aumento na frequência de grupos sanguíneos particulares ou tipos de tecidos em individuos doentes quando comparados com controles. Nos casos de / antígenos HL-A, associações podem ser interpretadas em termos dos efeitos dos genes na região HL-A que controla as respostas imunes criticas para a suceptibilidade das doenças.

Se uma mulher destinada a desenvolver pré-eclâmpsia ou eclâmpsia demonsttar uma distribuição incomum de eritrócitos / ou de antígenos HL-A, sua tipagem de rotina seria um teste cli

nico potencialmente útil para predizer que primigesta estão em risco para o desenvolvimento da doença. Uma comunicação recente salientou um risco aumentado para o desenvolvimento da pré-eclâmpsia em pacientes com grupo sanguíneo A, mas outros³ / autores não encontraram tais associações. Não tem sido encontrada qualquer relação entre os antígenos HL-A em mulheres com pré-eclâmpsia ou eclâmpsia quando comparadas com população de controle. Portanto as evidências atuais indicam que a pré-eclâmpsia não está geneticamente associada a ABO nem a HL-A .

Um tema recente na literatura tem sido a tese que a inabilidade das primíparas em lutarem imunologicamente contra a / antigenicidade da unidade feto placentária especialmente uma disparidade imunogenética aumentada entre o hospedeiro e seu / enxerto deva ser um componente essencial para o desenvolvimento da pré-eclâmpsia. Diferenças qualitativas na incompatibilidade feto materna podem se investigadas em mulheres por - 1) - Estudando a incidência de toxemia em populações aparentadas intimamente. 2) - Comparando diferenças nos antígenos ABO, Rh e HL-A e resultados de culturas mistas de linfócitos entre mães e filhas em gravidezes com pré-eclâmpsia e normais. 3) - Determinando a importância dos antígenos de histocompatibilidade ligados a Y, analisando a proporção de sexo das crianças nascidas de mães com pré-eclâmpsia.

Numa população turca onde a consanguinidade era comum, Stenvenson e associados⁸ encontraram que as mulheres com toxemia eram menos frequentes relacionadas com seus maridos que aquelas sem sinais de toxemia. Relatos recentes implicaram a incompatibilidade de eritrócitos entre a mãe e o feto como um fator etiológico como um fato comum, mas estudos subsequentes revelaram que as distribuições diferentes entre grupos Rh e ABO no feto e na mãe são similares em pré-eclâmpsia, eclâmpsia, eclâmpsia e gravidez normal. Contra a histoincompatibilidade / per si como o único fator precipitante, esta o fato de que as /

principais diferenças entre os antígenos HL-A na mãe e no feto são a regra ao contrário da excessão em todas as gravidez. A imunização definitiva das mulheres por antígenos de seus fetos durante a gestação normal é evidenciada pela percentagem de mulheres grávidas com anticorpos HL-A demonstráveis. Contudo não há diferença significativa na incidência destes anticorpos leucocitários no soro materno, ou reatividade de culturas mistas de linfócitos entre células fetais e maternas das mulheres com / pré-eclâmpsia comparadas com gravidezes normais de controle.

Tem sido apresentadas evidências mostrando que o comportamento de trofoblastos transplantados é influenciado pelas diferenças de sexo e a razão de crianças masculinas ou femininas nascidas de mães com toxemia gravídica parecem estar aumentadas, aumentando a possibilidade de que a histoincompatibilidade causada por um antígeno depende do cromossoma Y e funcione na patogênese da doença. Estes achados não foram confirmados por alguns autores e embora a maioria das crianças diga ache um pequeno desvio aumentado a relação masculino-feminino das crianças de mães com pré-eclâmpsia ou eclâmpsia, ele não / foi estatisticamente significativo.

É muito difícil quantificar as diferenças antigênicas entre a mãe e o feto quando tomamos em consideração todos os / possíveis fatores imunogenéticos em gravidezes individuais. Há também uma falta de conhecimento a cerca do efeito da interação entre os vários antígenos entre si. Por exemplo, é sabido que a incompatibilidade materno fetal de ABO protege contra uma / resposta imune para o antígeno Rh, mas são disponíveis poucos dados com relação as influências similares entre eritrócitos e antígenos de histoincompatibilidade. Apesar disto foia achado uma mulher eclâmpica que tinha ABO e Rh compatível e dividia

dois antígenos HL-A com seu feto feminino, insinuando que grandes diferenças antigênicas aparentemente não foram a causa da desordem neste caso. Embora não haja evidência clara para incompatibilidade materno fetal, uma resposta imune materna anormal ou alterada aos antígenos órgão-específicos ou herdados do pai, podem ser ainda importantes na patogenese desta doença. Por exemplo, subfrações de glicoproteínas ácido solúveis de proteínas séricas que alteram certas respostas imunes mediadas por células, são significativamente mais altas em mulheres com pré-eclâmpsia ou eclâmpsia do que pacientes normais.

Outro fato de grande importância é a propriedade do tecido trofoblástico na possível causa da toxemia, uma vez que a retirada da placenta é geralmente a única terapêutica que se acredita valorosa. O trofoblasto humano possui qualidades únicas de produzir pré-eclâmpsia, mola hidatiforme e coriocarcinoma o que não ocorre em outras espécies de animais. A interação de células imunocompetentes materno-fetal normalmente toma lugar na junção córiondecidual da placenta, onde tecidos maternos e fetais interdigitam-se em uma íntima relação hospedeiro-enxerto, nos linfonodos regionais que drenam do útero e nos mais remotos sítios, resultando da deposição de eritrócitos, leucócitos e células trofoblásticas fetais na circulação materna. O citotrofoblasto invade as artérias espirais maternas precocemente na placentação, formando um revestimento dos leitos venozos placentários. Robertson e cols. acham que as alterações patológicas vasculares nas arteríolas do leito placentário em pacientes com pré-eclâmpsia são análogos daqueles vistos na vasculatura de um órgão rejeitado. Os vasos deciduais representam uma área potencial de íntimo contato imunológico materno-fetal, e Kitzmuller e Benirschke reportaram que a coloração fluorescente antiaglobulina e anticomplemento de vasos deciduais

lesados foram positivos somente com mulheres com pré-eclâmpsia, sugerindo que reações imunes ocorreram nestas pacientes que resultaram em lesões imunes digo demonstráveis impedindo o fluxo sanguíneo. Zeek e Assoli também encontraram lesões teciduais e Hertig descreveu uma severa vasculite na placenta, decídua e outros órgãos maternos em pacientes com pré-eclâmpsia severa e eclâmpsia.

Foi estimada que cem mil células trofoblásticas por dia são desenvolvidas na circulação materna durante a gravidez normal, e a incidência em quantidade de células nas veias uterina e pulmonares estão aumentadas nas pacientes com toxemia. Uma vez que a pré-eclâmpsia é mais comum no início das gestações / das pacientes com mola hidatiforme e em condições como diabete melito, e gestações múltiplas associadas com grandes massas / placentárias, é tentador pensar que a carga antigenica adicional deva ser significativa na patogenese da doença.

O clearance metabólico de sulfato de deidroepiandrosterona uma medida indireta no tamanho da placenta, massa circulatória e portanto possivelmente da massa total antigenica é inicialmente maior em mulheres grávidas destinadas a promover pré eclâmpsia, mas declina tres a quatro semanas antes do desenvolvimento da doença. Além disso, contrário as opiniões mais antigas, estudos recentes tem mostrado que a placenta não é estatisticamente menos pesada em pré-eclâmpsia que comparada com gravidezes normais.

Na maioria das desordens auto-imunes, os componentes / humorais ou celulares da resposta imune parecem estar mais intimamente envolvidos no processo da doença. O caráter, localização e severidade de qualquer injúria anticorpo-induzida são dependentes de especificidade imunológica do antígeno, o tipo de anticorpo envolvido, os mediadores através dos quais a rea-

imunológica do anticorpo é expressa, e as quantidades do anticorpo e antígeno que reagem. Assim anticorpos não fixadores de complemento produzirão dano tecidual relativamente suaves nas quais a participação de leucócitos e outras células inflamatórias são mínimas, enquanto anticorpos fixadores de complemento comumente produzem severo dano com necrose. Com níveis muito / baixos de anticorpos anti-tecido, a reação típica estaria de - desenvolvendo-se gradualmente simulando um tipo de resposta inflamatória. Em tais instâncias ela pode levar meses antes que a / quantidade de tecido destruídos seja suficiente para interferir com a função e a causa doença evidente, nas mulheres grávidas destinadas a desenvolver o estado de pré-eclâmpsia, mas o local da lesão é largamente determinado pela especificidade do anticorpo, isto é o antígeno com que ele reage. Se por exemplo o á antígeno é um componente tecido fixo da placenta, aquê sera onde o antígeno-anticorpo acontecerá e o tecido afetado será a / placenta. Se o antígeno é circulante então a reação antígeno-anticorpo ocorrerá na circulação e a lesão ocorre em múltipls locais. Estes complexos circulantes estarão principalmente localizados e causando dano em estruturas que servem como filtro fisiológicos, tais como os glomérulos.

Injeção de soro anti-placenta em animais é capaz de induzir dano placentário importante, pois causa aborto ou síndrome semelhante a pré-eclâmpsia, consistindo de hipertensão, proteinúria e renina renal diminuída. Foi descrito um anticorpo / circulante ao polissacarídeo placentário, ligado especificamente ao sinciciotrofoblasto. Os títulos deste anticorpo são altos e aparecem precocemente na parte final de gravidez, ou no período pós parto das mulheres com pré-eclâmpsia. Outros dois antigenos foram descritos nos tecidos conjuntivos da placenta das mulheres com pré-eclâmpsia e que não foram encontradas nas placa

centas normais. Uma coisa muito importante é que o plasma de u ma paciente com pré-eclâmpsia causa um aumento na pressão sanguínea quando auto transfundidos para uma mesma mulher, 6 dias após o parto, mas o sangue de mulheres com pré-eclâmpsia não / tem o efeito pressor em grávidas normais.

A elucidação da natureza e distribuição de antígenos / aparentemente distribuídos em comum pela placenta e rins foi / alvo de numerosos estudos.

Estudos em animais experimentais tem mostrado repeditamente que a reação cruzada entre antígenos renais e placentá-6 rios são nefrotóxicos. Foi demonstrado que os anticorpos de coe⁴ lho produzidos contra glicoproteínas coriônicas humanas e de / rata, não afetava a gravidez quando injetada em ratas durante o 1º trimestre da gravidez, mas causava proteinúria na presença antiglicoproteína e C₃'¹ autólogo nas paredes capilares dos rins e IgG autólogo no glomérulo. Concluiu-se que ao menos um dos / antígenos nefrotóxicos comuns aos rins e placenta é uma glicoproteína da membrana basal do trofoblasto.

Embora os rins de mulheres com pré-eclâmpsi usualmente não lembram as lesões vistas histologicamente em tipos autoimunes de glomerulonefrite, estas diferenças podem resultar das / diferenças quantitativas na severidade do dano renal. Bors e cols. foram capazes de produzir glomerulonefrites em ratos injetando preparações de partículas pesadas da placenta homóloga espécie-específica, mas não com outras frações placentárias. / Comparando as lesões renais de pré-eclâmpsia com aquelas do lupus eritematoso sistêmico e glomerulonefrite aguda, foi no⁹ tado várias características comuns que sugeriam que elas tinham uma patogenese unificada principal responsável pelas alterações patológicas vistas.

É muito importante saber ao certo a etiologia da pré-eclâmpsia, visto a possibilidade de tratamento visando previ-

nir esta patologia. Certamente se a doença for devida a respostas imunológicas maternas, sua cura deve ser relacionada por algum meio de imunossupressão específica. Se os determinantes/antigênícos particulares envolvidos nas presumíveis respostas patológicas celulares ou humorais puder ser identificada, estes determinantes devem ser usados ou para bloquear as reações com anticorpos, ou para induzir tolerância específica. Tal identificação deve portanto abrir caminho para a imunização / profilática contra os antígenos ofensores.

A primeira possibilidade que vem a mente é a imunização ativa de mulheres por antígenos paternos ou placentários antes de sua primeira gestação. É desconhecido por exemplo, se a exposição prolongada do espermatozóide antes da primeira / gravidez tem algum efeito benéfico na prevenção da pré-eclâmpsia. Seria interessante saber se a incidência de pré-eclampsia é maior em pacientes que tornaram-se grávidas logo após sua primeira relação sexual, em relação aquelas mulheres que usaram meios anticonceptivos por meses ou anos antes de tornarem-se grávidas. Foi mostrado que um episódio de gravidez que termina em aborto, parcialmente imuniza contra a pré-eclâmpsia, mas os efeitos protetores não são tão grande / grande quanto uma gravidez a termo. Contudo, atualmente há poucas evidências indicando que a imunização de mulheres / contra espermatozóides ou antígenos paternos de histocomptibilidade preveniriam a concepção ou dano fetal, e de fato há dados mostrando que uma desvantagem reprodutiva é adquirida por estes indivíduos.

Uma segunda possibilidade é a imunização passiva de primigrávidas após concepção por fatores bloqueadores adicionados ou outros constituintes maternos necessários para proteger a mãe contra efeitos adversos resultando da unidade / feto-placenta antigênica. Isto tecnicamente é muito difícil

devido a impossibilidade de saber quais pacientes terão pré-eclâmpsia, quando pesquisamos no início da gravidez, e quando isto pode ser feito (da 25ª a 34ª semana, dosando ou determinando a angiotensina), a ação dos anticorpos bloqueadores é de pouca ajuda (de 7 pacientes com testes positivos para desenvolverem pré-eclâmpsia, 6 tiveram a doença após receberem injeções intravenosas semanalmente de anticorpos bloqueadores / como demonstraram Scott e Beer). Há evidências de que esta / terapeutica possa a vir ser benéfica, se pudermos como já dissemos saber quais as mulheres que desenvolverão pré-eclâmpsia.

A última possibilidade seria a supressão das respostas imunes maternas aos antígenos feto-placentários, usando agente imunossuppressores inespecíficos, mas a toxicidade das drogas imunosuppressoras disponíveis no presente não permitem avaliar seus possíveis efeitos na pré-eclâmpsia.

Conclusões -

Esta revisão as possíveis manifestações imunológicas materno-fetal que podem levar ou ser responsável pelas características da pré-eclâmpsia. Atualmente parece que qualquer doença de etiologia desconhecida tenha como uma causa presumível como sendo de base imunológica. É óbvio que a evidência em relação a pré-eclâmpsia é ao menos circunstancial e provavelmente não pode atualmente ser responsável por todas as características da doença. O mesmo pode ser dito por todas as outras explicações desta doença. Recentes avanços no campo dos transplantes imunobiológicos estimularão interesses futuros e surgirão elucidações a perguntas e repostas sobre a gravidez normal bem como os estados patológicos como a pré-eclâmpsia.

Referências Bibliográficas -

13

1. Anderson, W. R., and McKay, D.G.; Electron microscope study of the trophoblast in normal and toxemic patients, AM. J. / OBSTET. GYNECOL. 95 - 1134, 1966.
2. Chesley, L.C., Annitto, J. E., and Cosgrove, R. A.; The familial factor in toxemia of pregnancy, Obstet. Gynecol. 32, 303, 1968.
3. Dickens, A.M., Richardson, J. R. E., Pike, L. A., et al.; Further observations on ABO blood group frequencies and toxemia of pregnancy, Br. Med. J. 1; 776, 1956.
4. Gang, N.F., Schwartz, E. S., Majerovics, A., et al.; Studies on the placenta. II. Nephrotoxicity of antibodies produced against a chorionic glycoprotein, AM.L. OBSTET. GYNECOL. 120; 73, 1974.
5. Gordon, H., Huskisson, I. E., Torrington, M., et al.; Genetic and interracial aspects of hypertensive toxemia of pregnancy, AM.J. OBSTET. GYNECOL. 107; 254, 1970.
6. Scott, J. R., and Beer, A. A.; Immunologic aspects of pré-eclampsia, AM. J. OBSTET. GYNECOL. 125; 418, 1976.
7. Smythe, P. M., Schonland, M., Brenrenton-Stiles. G.G., et al.; Thymolympathic deficiency and depression of cell mediated immunity in protein-calorie malnutrition, Lancet 2; 939, 1971.
8. Stevenson A. C., Davison, B. C., Say, B., et al.; Contribution of fetal/maternal incompatibility to aetiology of pre-eclamptic toxemia, Lancet 2; 1286, 1971
9. Vardi, J., and Halbrecht, M.D.; Toxemia of pregnancy. I. Antigens associated with toxemia of pregnancy in placental / connective tissue, AM.J.OBSTET. GYNECOL.118; 552, 1974.

TCC
UFSC
TO
0060

Ex.1

N.Cham. TCC UFSC TO 0060

Autor: Agustini, Carlos F

Título: Teoria imunológica da pré-eclâmp



972816127

Ac. 254205

Ex.1 UFSC BSCCSM