



REVISTA BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA

www.reumatologia.com.br



Artigo de revisão

Atualização na etiopatogênese da esclerose sistêmica

Adriana Fontes Zimmermann^{a,*}, Marcia Margaret Menezes Pizzichini^b

^aDivisão de Reumatologia, Departamento de Clínica Médica, Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina, Santa Catarina, SC, Brasil.

^bDivisão de Pneumologia, Departamento de Clínica Médica, Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina, Santa Catarina, SC, Brasil.

INFORMAÇÕES

Histórico do artigo:

Recebido em 24 de junho de 2012

Aceito em 28 de fevereiro de 2013

Palavras-chave:

Esclerose sistêmica

Etiopatogênese

Sistema imune

Angiopatia

Matriz extracelular

RESUMO

A Esclerose Sistêmica (ES) é uma doença autoimune de etiologia multifatorial, desencadeada pela combinação de fatores genéticos e ambientais. Sua variada expressão clínica resulta da complexa interação fisiopatogênica de três elementos principais: a vasculopatia proliferativa, a desregulação imunológica e a deposição e remodelamento anormais da matriz extracelular (MEC), da qual resulta a fibrose característica da doença. Eventos fisiopatogênicos precoces parecem ser a lesão endotelial e o desequilíbrio no reparo vascular, com a ativação de células endoteliais, do sistema imune e das plaquetas, com a liberação de múltiplos mediadores, como as citocinas próinflamatórias TH2 e os fatores de crescimento, desencadeando uma sequência de eventos simultâneos ou em cascata que envolve diversas vias de sinalização intracelular. O resultado mais importante desses eventos é a hiperativação dos fibroblastos, as principais células efetoras da fibrose, as quais passam a produzir grandes quantidades de constituintes da MEC e a secretar múltiplos fatores de crescimento e citocinas que perpetuam o processo. Neste artigo apresentamos uma revisão dos principais fatores potencialmente implicados na etiologia da ES e revisitamos os conhecimentos atuais sobre os mais importantes mecanismos envolvidos no desenvolvimento das lesões características da doença. O melhor entendimento desses mecanismos fisiopatogênicos possibilita identificar potenciais alvos terapêuticos, o que pode resultar em avanços no manejo dessa complexa e debilitante doença.

© 2013 Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

Update on etiopathogenesis of systemic sclerosis

ABSTRACT

Systemic Sclerosis (SSc) is an autoimmune disease of multifactorial etiology, triggered by a combination of genetic and environmental factors. Its varied clinical expression results from the complex physiopathogenic interaction of three main elements: proliferative vasculopathy, immune dysregulation and abnormal deposition and remodeling of the extracellular matrix (ECM), of which the characteristic disease fibrosis is the result. Early physiopathogenic events appear to be endothelial injury and imbalance in vascular repair with the activation of endothelial cells, the immune system and platelets, with the release of multiple mediators such as TH2 proinflammatory cytokines and growth factors, triggering

Keywords:

Systemic sclerosis

Etiopathogenesis

Immune system

Angiopathy

Extracellular matrix

* Autor para correspondência.

E-mail: adrianareumato@gmail.com (A.F. Zimmermann).

a sequence of simultaneous or cascading events that involve several intracellular signaling pathways.

The most important result of these events is the hyperactivation of fibroblasts, the main effector cells of fibrosis, which will then produce large amounts of ECM constituents and secrete multiple growth factors and cytokines that perpetuate the process. In this article we review the main factors potentially involved in the etiology of SSc and reexamine the current knowledge about the most important mechanisms involved in the development of lesions that are characteristic of the disease. A better understanding of these physiopathogenic mechanisms will help identify potential therapeutic targets, which may result in advances in the management of this complex and debilitating disease.

© 2013 Elsevier Editora Ltda. All rights reserved.

Introdução

A Esclerose Sistêmica (ES) é uma doença do tecido conectivo de natureza autoimune, caracterizada por alterações vasculares e por fibrose cutânea e visceral progressivas envolvendo principalmente os pulmões, o trato gastrointestinal, o coração e os rins.¹ A enfermidade é extremamente heterogênea em sua expressão fenotípica, sendo seu prognóstico determinado pelas manifestações clínicas predominantes, especialmente no que se refere ao envolvimento visceral.²⁻⁴

Apesar dos avanços nos conhecimentos acerca dos mecanismos responsáveis pelo aparecimento da doença, ainda estamos longe de compreender como o processo patogênico é iniciado e sofre amplificação em cada subgrupo de pacientes, levando às diferentes expressões clínicas. Como nas demais doenças autoimunes, especialmente naquelas não órgão específicas, sabe-se que o processo resulta da interação de múltiplos fatores, tanto do próprio indivíduo quanto do ambiente que o cerca.⁵ No entanto, os mecanismos que desencadeiam a doença no indivíduo geneticamente suscetível ainda não foram elucidados. Neste artigo apresentamos uma revisão dos principais fatores potencialmente implicados na etiopatogênese da ES. Revisitamos os conhecimentos atuais sobre os mais importantes mecanismos envolvidos no desenvolvimento das lesões características da ES e listamos os potenciais tratamentos dirigidos a alvos celulares e moleculares que vêm emergindo de recentes pesquisas.

Etiologia da esclerose sistêmica: fatores ambientais

Na grande maioria dos casos, a ES é considerada uma doença idiopática. Entretanto, em algumas situações, fatores ambientais muito provavelmente exercem papel importante no seu desenvolvimento. Essas associações têm sido reconhecidas há muitas décadas, sendo as mais importantes aquelas relacionadas à exposição à sílica e aos solventes orgânicos. A estimativa de risco relativo combinado (ERRC) para a sílica, calculada em uma metanálise, foi de 3,20 (IC 95% 1,89-5,43) para os homens. Em relação à exposição a solventes orgânicos, a ERRC encontrada em uma metanálise foi de 2,91 (IC 95%:1,60, 5,30),⁶ e, segundo outra metanálise mais recente,⁷ esse último é um fator associado ao risco aumentado de ES em homens.

A possível associação entre implantes mamários de silicone e doenças do tecido conectivo, especialmente a esclerodermia, tem sido motivo de grande controvérsia, gerada por relatos de casos que sugeriram essa associação.⁸ Entretanto, uma metanálise⁹ e uma recente e extensa revisão sistemática¹⁰ das evidências epidemiológicas disponíveis não confirmam tal associação.

Outros fatores ambientais que têm sido implicados na etiologia da ES são as exposições a agentes infecciosos, principalmente os vírus. Entre eles, o parvovírus B19 é um exemplo de infecção muito prevalente em pacientes com ES.¹¹ Em relação ao vírus Epstein-Barr, foi demonstrado que a imunidade adaptativa específica contra ele (ativação de linfócitos T supressores) era deficiente em pacientes esclerodérmicos.¹² O citomegalovírus (CMV) infecta células endoteliais e monócitos, levando à produção de citocinas profibróticas, causando lesões vasculares e ativando fibroblastos, podendo portanto desencadear processos patogênicos relacionados ao desenvolvimento da ES.¹³ Foi relatada uma associação entre positividade aos anticorpos anti-CMV e prevalência de autoanticorpos específicos em pacientes com ES.¹⁴ Esses dados sugerem uma associação entre fatores infecciosos e ambientais, e a doença, sendo ainda necessários mais estudos para determinar o possível papel causal de agentes externos no desencadeamento da ES.

Etiologia da esclerose sistêmica: fatores hormonais e genéticos

Considerando a marcante predominância do acometimento de ES nas mulheres (7:1), levantou-se a hipótese de que fatores hormonais teriam relevância no seu desenvolvimento. Entretanto, tal hipótese não tem sido confirmada pelas pesquisas. Por exemplo, não foi observado aumento de incidência da doença em mulheres que usam contraceptivos orais.¹⁵

Entre os fatores do hospedeiro envolvidos na etiopatogênese das doenças autoimunes, a suscetibilidade genética é talvez o de maior relevância e, portanto tem sido alvo de extensa investigação. Na ES, como em quase todas as demais doenças reumáticas sistêmicas, polimorfismos do sistema principal de histocompatibilidade (HLA, Human Leukocyte Antigen) têm sido ligados ao desenvolvimento da doença, sendo as principais associações com os antígenos HLA de classe II. Um recente estudo que incluiu uma amos-

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3327096>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3327096>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)