

RITUXIMAB: NOVA PERSPECTIVA PARA O SÍNDROME DE SJOGREN

Susana Braga; Tatiana Cardoso; Teresa Duarte

Alunas de Medicina Dentária

Faculdade de Ciências da Saúde – UFP

15147@ufp.pt, 15754@ufp.pt, 15693@ufp.pt

Abstract

Sjogren`s syndrome (SS) is a chronic autoimmune disease that affects mainly the lacrimal and salivary glands. With a poorly known aetiology the immunological features of this pathology include the presence of an excessive number of T and B cells in the exocrine glands and hyperactive B cells. New treatment approaches, especially in individuals with SS and other systemic diseases include Rituximab, a monoclonal antibody anti-CD20 which causes B cell depletion and can be associated with corticosteroid therapy.

Key-words

Sjogren`s syndrome, Rituximab antibody, B cells, Immunotherapy, Autoimmunity

Resumo

O Síndrome de Sjogren (SS) é uma doença crónica autoimune que afecta, principalmente, as glândulas lacrimais e salivares. De etiologia mal conhecida as suas características imunológicas incluem um infiltrado linfocitário B e T nas glândulas exócrinas e a presença de um elevado número de linfócitos B hiper reactivos. Novas terapias, especialmente em casos de associação de SS com outras doenças autoimunes, incluem o Rituximab, um anticorpo monoclonal anti-CD20 que causa depleção celular B e pode ser associado à terapia com corticosteroides.

Palavras-chave

Síndrome de Sjogren, Rituximab, Células B, Imunoterapia, Autoimunidade

1. INTRODUÇÃO

O Síndrome de Sjogren (SS) é uma doença crónica autoimune que afecta as glândulas exócrinas principalmente as lacrimais e salivares (2) Pode ser definido como primário, quando ocorre isoladamente, ou secundário quando associado a outras doenças auto-imunes, como por exemplo, artrite reumatóide (AR), esclerose múltipla, lupus eritematoso sistémico (LES).

A etiologia desta patologia é multifactorial, como na maioria das doenças auto-imunes, inter cruzando-se factores genéticos, ambientais e hormonais.

Associadas ao SS estão as frequências aumentadas de determinados antigénios humanos leucocitários, tais como HLA-DR3, HLA-B8 e o HLA-DW3, particularmente relevantes no SS primário, o HLA/DR2 no SS secundário e o alelo HLA-DQA1 que é o mais frequentemente detectado (6).

Relativamente a infecções virais prévias potencialmente causadoras do SS podem-se apontar o vírus de Epstein-Barr (EBV), o Citomegalovírus (CMV), o vírus da Hepatite C (VHC) e os retrovírus.(4) (2)

O sexo feminino na faixa etária entre os 40 e os 50 anos é o grupo mais afectado por esta patologia. (4) (2)

1.1. QUADRO IMUNOLÓGICO DO SS

O SS é caracterizado por uma infiltração linfocitária T e B nos tecidos afectados e por produção de anticorpos contra os antigénios das células epiteliais das glândulas afectadas Se surge associado a manifestações sistémicas, estas podem ser pulmonares, hepáticas, renais e nervosas, com um elevado risco de desenvolvimento de linfomas.

O quadro clínico do SS é bastante variável e apresenta um impacto negativo na qualidade de vida dos seus portadores, sendo as características mais marcantes a secura dos olhos (xerofthalmia) e a secura bucal (xerostomia). As células T, juntamente com as células B, infiltram-se nas glândulas mencionadas, acabando por destruí-las e impedindo a produção de saliva e lágrimas : *sicca*.

As células linfocitárias têm um papel inquestionável na génese desta doença. De facto, a sua presença é assinalável nas glândulas sob a forma de linfócitos TCD4+ no seu estado de memória ou activados; as células B constituem uma população menor, contudo a sua activação é considerada a anomalia mais frequente nos mecanismos reguladores do sistema imune. São também detectados auto-anticorpos circulantes específicos (anti-Ro e anti-La) e não - específicos, como o FR.

1.3. DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DO SS

Mediante os Critérios Europeus faz-se o diagnóstico diferencial do SS, sendo os médico dentista e oftalmologista dos primeiros profissionais de saúde a defrontar-se com a patologia:

esta exocrinopatia provoca um aumento do número de cáries, doença periodontal, aftas e úlceras na mucosa labial assim como de infecções bucais, nomeadamente candidíase (4) O tratamento da mucosa oral é feito de forma a aliviar a sintomatologia e a limitar os efeitos locais causados pela xerostomia crónica, através de fluidos de substituição ou da estimulação da produção de saliva.

Como em outras doenças autoimunes, o uso tópico de corticosteroides é aconselhado principalmente para redução da inflamação local, mas devido à sua acção inespecífica cada vez mais se caminha para terapias alternativas de acção específica e dirigida.

2. RITUXIMAB: DEFINIÇÃO E MECANISMO DE ACÇÃO

O rituximab é um anticorpo monoclonal quimérico anti-CD20, que tem vindo a ser usado no tratamento de doenças autoimunes e alguns linfomas, tendo já sido aprovado pela Federal Drug Administration (FDA) como fármaco suplementar de quimioterapia em indivíduos com AR, Tiroidite autoimune, nomeadamente Doença de Grave, LES ou com outras patologias (3)

O CD20 é uma fosfoproteína transmembranar presente à superfície de células B (pré-B e células maduras) e apesar da sua função específica não ser muito bem conhecida, estudos bioquímicos evidenciam que pode, estar envolvida na maturação das células B (8)

Do ponto de vista imunológico, o fragmento Fab do rituximab forma um complexo com a epítope péptido do CD20, isto é, a molécula CD20 associa-se ao CDR do rituximab estabelecendo, assim, uma ligação: a célula pode, "a posteriori", ser destruída por processos de apoptose, citotoxicidade dependente de anticorpos (ADCC) ou citotoxicidade dependente do complemento. (3)

O infiltrado linfocitário das glândulas salivares no SS, como já referido, é constituído por células T (cerca de 80%) e células B (cerca de 20%), sendo estas últimas mais intimamente relacionadas com a patogénese da doença. Isto torna-se relevante no tratamento com rituximab, uma vez que actua de modo a promover a depleção de células CD20+ e a induzir a sua apoptose. (7) (5)

Os efeitos colaterais do rituximab não apresentam gravidade. Nos pacientes com SS, os sintomas mais comuns consistem em febre, dor de cabeça, fadiga, rubor, inchaço da língua e dos lábios. (8)

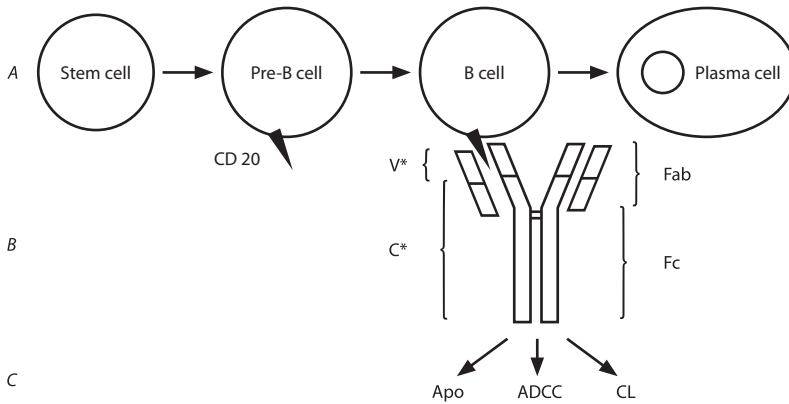


Figura 1 - Rituximab é um anticorpo monoclonal quimérico anti-CD20 que reconhece células B em diferentes estádios de maturação, através das suas regiões Fab. A sua região Fc ou efetora vai ser responsável pelos mecanismos da depleção B como apoptose (Apo), citotoxicidade dependente de anticorpos (ADCC) ou lise mediada por complemento (CL) (5)

2.1. RITUXIMAB E SS: ESTUDOS REALIZADOS

Os primeiros estudos realizados com rituximab em pacientes com SS reportam a 2005, e abrangem indivíduos que apresentavam SS e outras conectivopatias, designadamente LES e linfoma.

Em 2007, têm sido desenvolvidos novos estudos que, embora escassos, se debruçam sobre pacientes apenas com SS.

Num estudo recente sobre SS primário, foi demonstrado que uma dose elevada de rituximab diminui os níveis de células B, não afectando a quantidade das células T e células NK: a depleção de células B foi detectada nas glândulas salivares e medula óssea. (5)

Um outro estudo sobre SS primário, efectuado no Brasil, pretendeu avaliar a eficácia do rituximab em 15 pacientes, 4 dos quais com linfoma. O objectivo principal foi verificar os mecanismos imunológicos, as funções salivares e possíveis reacções adversas após a administração de rituximab. Cerca de 5 a 12 semanas após, concluiu-se que as funções salivares melhoraram significativamente nos pacientes em análise, assim como se verificou depleção de células B; um dado interessante a ressaltar é o facto dos 4 indivíduos com linfoma terem desenvolvido anticorpos anti-rituximab (1)

Segundo um artigo publicado por Valérie *et al*, uma elevada dose de corticosteroides associada ao rituximab diminui o número de células B, no entanto a diversidade clínica dos indivíduos influencia os resultados verificados. (8)

O uso de rituximab abre novas perspectivas terapêuticas, mas com base na pesquisa efectuada, não existem, ainda, estudos aprofundados que a longo prazo relatem a sua utilização em pacientes com SS.

Mais estudos no âmbito da imunologia molecular podem levar ao desenvolvimento de outros anticorpos terapêuticos com elevada afinidade e especificidade para marcadores celulares, de modo a privilegiar uma maior panóplia de doenças autoimunes e, assim, otimizar a qualidade de vida dos pacientes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BORGES, C., Sousa,R. (2005). Atualização do Síndrome de Sjogren *In Act em Reumatol* V 45, Nº 5 323-26
2. DIAS F *et al* (2005) Manifestações de linfoma na síndrome de Sjögren: existe relação? *In Rev Bras Otorrinolaringol*. V.71, Nº 2, 342-5
3. DU, J. *et al* (2007). Structural basis for recognition of CD20 by therapeutic antibody Rituximab *In J B C*. April:1-18
4. ELIAS P. *et al* (2006) Diagnóstico e tratamento da síndrome de Sjögren *In Arq Bras Oftalmol* 69 (6): 959-63
5. FASSI, D. *et al* (2006). The Rationale for B lymphocyte depletion in Graves' disease. Monoclonal anti-CD20 Antibody Therapy as a Novel Treatment Option (Review) *In Eur J Endocrinol*. 154(5):623-32.
6. MANTHORPE, R *et al* (2006) Progress and regression within primary Sjögren's syndrome *In Scan Jour Reumatol* 35: 1-6
7. RING, T. *et al* (2006) Successful treatment of a Patient with Primary Sjogren's Syndrome with Rituximab *In Clin Rheumatol* 25: 891-894
8. VALÉRIE, D. *et al* (2007) Improvement of Sjogren's Syndrome After Two Infusions of Rituximab (Anti-CD20) *In Arthritis & Rheumatism*. 57: 310-317.

AGRADECIMENTOS

Pela profícua ajuda que nos proporcionou, gostaríamos de deixar uma marca especial de gratidão à Profª. Dra. Sandra Clara Soares e o reconhecimento da grande valia científica e profissional com que nos honrou.