

MARCADOR D8-17

IMPLICAÇÕES PARA A NEUROPSIQUIATRIA

JULIANA DINIZ ; PEDRO GOMES DE ALVARENGA* ; ANA HOUNIE** ; EURIPEDES C. MIGUEL****

RESUMO - Estudos recentes sugerem uma associação entre febre reumática (FR) e transtornos do espectro obsessivo-compulsivo, o que levou à hipótese de que alterações na resposta imune pudessem ter um papel na etiologia destes últimos. Um marcador biológico que talvez identifique maior susceptibilidade para o desenvolvimento de FR e desses transtornos neuropsiquiátricos tem causado grande interesse na literatura. Trata-se do D8/17, um anticorpo monoclonal contra um antígeno de membrana de linfócitos B. Neste artigo introduzimos conhecimentos sobre o D8/17 e discutimos suas implicações como um possível marcador biológico de transtornos neuropsiquiátricos associados ou não à FR.

PALAVRAS-CHAVE: febre reumática, coreia de Sydeham, transtorno obsessivo-compulsivo, síndrome de Tourette, D8/17.

D8/17 marker: implication to neuropsychiatry

ABSTRACT - Recent studies suggest that there is a relationship between rheumatic fever (RF) and some neuropsychiatric disorders. Thus, it has been thought that autoimmune mechanisms might be related to the etiology of these neuropsychiatric disorders. It has also been demonstrated that a B cell alloantigen associated to RF is also abnormally overexpressed in patients with such neuropsychiatric disorders. This alloantigen is recognised by a monoclonal antibody known as D8/17. The aim of this article is to introduce the recent work done about D8/17 and its possible implications to the study of neuropsychiatric disorders related or not to RF.

KEY WORDS: rheumatic fever, Sydeham chorea, obsessive-compulsive disorder, Tourette syndrome, D8/17.

Na ausência de conhecimentos sobre a etiologia da maior parte dos transtornos neuropsiquiátricos e de exames laboratoriais diagnósticos, o marcador D8/17, aparece como instrumento de grande valor heurístico para a prática clínica. Nos próximos parágrafos apresentamos os conceitos sobre o D8/17 e discutimos suas possíveis implicações como possível marcador biológico de alguns transtornos neuropsiquiátricos associados ou não à febre reumática (FR).

Acredita-se que a FR, uma sequela da faringite causada por um estreptococco beta hemolítico do grupo A (SBHGA), possua etiologia auto imune, possivelmente associada a um mimetismo

*Estudante de Medicina, **Pós-graduando, ***Professor Assistente Doutor do Departamento de Psiquiatria da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Este estudo foi financiado em parte pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) (processos: 95/5012-7; 95-5013-3; 96/11991-0; 96/7425-0; 97/5815-8) e pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) (processos: 201282/92-5, 521369/96-7) para EDM; processos FAPESP 98/15013-9 para AH; e processo FAPESP (98/9895-9) para o PGA. Aceite: 7-dezembro-1999.

Juliana Diniz - PROTOC, Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da FMUSP - Rua Ovídio Pires de Campos s/nº - 05430-010 São Paulo SP - Brasil. Fax: 11 280 0842. E-mail: ecmiguel@usp.br

molecular entre a proteína M dos estreptococos e tecidos humanos^{1,2}. É possível, ainda, que essa bactéria possa interferir na resposta imune com a produção de superantígenos³. Como apenas 3% dos indivíduos acometidos pela faringite estreptocócica desenvolvem FR, acredita-se que a susceptibilidade para o indivíduo apresentar esta resposta imune alterada seja geneticamente transmitida. Ao procurar um marcador genético para a FR, Patarroyo et al.⁴ observaram a presença aumentada de um antígeno de membrana de linfócitos B (LB) em portadores de FR. Esse antígeno (batizado 883) estava presente em aproximadamente o mesmo número de pacientes com FR estudados na Colômbia ou nos Estados Unidos sugerindo uma distribuição mundial desse antígeno⁵. Segundo Patarroyo, o risco de desenvolver FR era 12 vezes maior em indivíduos 883 positivos do que no resto da população. Continuando os estudos de Patarroyo, Zabriskie et al.⁶ produziram anticorpos monoclonais com a imunização de camundongos com LB de pacientes com FR tanto 883+ como 883-. Em conjunto, esses anticorpos reconheciam aproximadamente 92% dos pacientes com FR. Imunizações posteriores⁷ levaram ao isolamento de um terceiro anticorpo monoclonal denominado D8/17. Este último parece reconhecer um antígeno de LB presente na maioria da população mas que aparece de forma aumentada em pacientes com FR e seus familiares.

O método primariamente utilizado para análise de D8/17 contava com técnicas da microscopia de fluorescência e pode ser encontrado no estudo descrito por Herdy et al.⁸. Este método foi, recentemente, adaptado para o uso de citometria de fluxo por Chapman et al.⁹. A obtenção dos anticorpos monoclonais foi descrita por Zabriskie et al.⁶.

D8/17 na população normal, na FR e em outras doenças autoimunes

Estudos com imunofluorescência demonstraram que 80-90% das pessoas saudáveis apresentavam de 0 a 5% dos LB marcados com D8/17. Ao mesmo tempo, 10% dos indivíduos não afetados apresentavam LB marcados até um desvio padrão (DP) acima do normal (média=12%). Finalmente, nos pacientes com FR, as porcentagens de LB marcados com D8/17 estavam aumentadas em pelo menos dois DP (>20%). Foi estabelecido, então, um valor limite de linfócitos marcados de até 12%⁵ e valores acima desse são considerados positivos. Considerando a relação entre a FR e a infecção pelo SBHGA, levantou-se a hipótese de que porcentagens aumentadas de LB marcados com D8/17 estivessem associadas à reatividade ao SBHGA e não necessariamente à FR. Para estudar essa hipótese, os níveis de LB marcados com D8/17 foram analisados em pacientes com glomerulonefrite difusa aguda (GNDA), ou seja, pacientes que desenvolveram uma grande reatividade ao SBHGA (formação de imunocomplexos) mas que não produziram anticorpos ou resposta citotóxica contra tecidos do próprio organismo como ocorre na FR. Nesses pacientes ou seus familiares não foram encontrados valores aumentados de D8/17 mesmo que neles os níveis de anticorpos antiestreptocócicos estivessem elevados^{7,10}. Além disso, os valores de LB marcados com D8/17 mantêm-se estáveis por muito tempo mesmo na ausência de novas infecções (Zabriskie, comunicação pessoal, 1999).

Estudos com pacientes portadores de outros transtornos autoimunes tais como lupus eritematoso sistêmico (LES), artrite reumatóide e esclerose múltipla também não detectaram aumento de LB marcados com D8/17⁵. Apesar da função desse antígeno ainda ser desconhecida, as evidências acima indicam que este deve estar de alguma forma relacionado à FR.

D8/17 em transtornos neuropsiquiátricos

A pesquisa de LB marcados com o D8/17 pode ser útil em certos casos para o diagnóstico diferencial de pacientes com coreia de Sydenham (CS), uma manifestação neurológica tardia da FR. Feldman et al.¹¹ descreveram dois casos isolados de coreia em que precisaram descartar a hipótese de LES e, para tanto, pesquisaram anticorpos antifosfolípedes (normalmente positivos no LES) e a expressão do D8/17. O resultado negativo do primeiro teste e a alta expressão do segundo, juntamente com a história clínica, foram eficientes em esclarecer o diagnóstico.

Tabela 1. Critérios clínicos de diagnóstico.

 Febre Reumática (FR) (critérios segundo Jones*, modificado: American Heart Association, 1984)

Sinais Maiores:

1. cardite;
2. poliartrite;
3. coréia;
4. eritema marginado;
5. nódulos subcutâneos.

Sinais Menores:

1. Febre reumática anterior ou doença cardíaca reumática
2. Atralgia
3. Febre;
4. Alterações das provas de fase aguda;
5. Aumento do espaço P-R no ECG

Evidência de infecção estreptocócica anterior:

- aumento dos títulos de anticorpos anti-estreptocócicos (ASLO e outros).
- cultura de orofaringe positiva para estreptococos do grupo A.
- escarlatina recente.

· São necessários pelo menos dois sinais maiores ou um maior e dois menores para se estabelecer o diagnóstico clínico de FR

Transtorno obsessivo-compulsivo (TOC)

- A. Obsessões ou compulsões.
- B. Reconhecimento que as obsessões ou compulsões são excessivas ou irracionais.
- C. As obsessões ou compulsões causam acentuado sofrimento, consomem tempo ou interferem significativamente na rotina.

Transtorno de Tourette (ST)

- A. Presença de múltiplos tiques motores e um ou mais tiques vocais em algum momento durante a doença, embora não necessariamente ao mesmo tempo.
- B. Acentuado sofrimento ou prejuízo significativo no funcionamento social, ocupacional ou em outras áreas importantes da vida do indivíduo, ocasionados pelo transtorno.
- C. O início dá-se antes dos 18 anos de idade.

Transtorno de hiperatividade com déficit de atenção (THDA)

- A. Presença de (1) ou (2):
 - (1) Seis ou mais sintomas de Desatenção.
 - (2) Seis ou mais sintomas de hiperatividade e impulsividade.
 - Deve haver clara evidência clínica de disfunção social, acadêmica ou ocupacional.
-

Recentemente, diversos estudos observaram presença aumentada de transtorno obsessivo-compulsivo (TOC) síndrome de Tourette (ST) ou transtorno de tiques crônicos (TTC) (Tabela 1) em pacientes com FR com ou sem CS^(12, 13). Esses achados geraram nova linha de pesquisa sugerindo que fatores imunológicos associados à infecção estreptocócica pudessem participar na fisiopatologia destes transtornos. Ampliando ainda mais esta hipótese, o grupo do National Institute of Mental Health (NIMH) relatou o surgimento e/ou exacerbação dos sintomas de TOC e ST na vigência de infecção por SBHGA e na ausência de FR, em um grupo de crianças e adolescentes. Este grupo criou então o acrônimo PANDAS - *Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated With Streptococcal Infection*- para designar esse subgrupo de pacientes, que apesar de não apresentarem FR, expressam sintomas neuropsiquiátricos cujo início, exacerbação e melhora se associam com a infecção estreptocócica¹⁴. Na tentativa de buscar maiores evidências neurobiológicas para esta associação Swedo et al.¹⁵ estudaram a expressão do D8/17 em 27 crianças que preenchiam os critérios diagnósticos para PANDAS. Nessas crianças, foi encontrada expressão aumentada do D8/17 em 85% dos casos contra 17% nos controles. Simultaneamente, Murphy et al¹⁶ estudaram pacientes com TOC e ST, sem FR ou CS ou PANDAS, e também encontraram expressão significativamente maior de D8/17 em 100% dos 31 casos analisados comparados a 5% de 21

controles. Assim, a expressão aumentada do D8/17 pode ser um marcador também para a presença de transtornos com o TOC e ST além da CS e da FR.

Considerando que outros transtornos psiquiátricos pudessem estar associados à expressão aumentada de D8/17, Hollander et al.¹⁷ estudaram a expressão desse marcador em 18 crianças autistas e 14 controles. Foram encontrados níveis elevados de D8/17 nos pacientes autistas, relacionando, inclusive, a gravidade do quadro (dos comportamentos repetitivos e compulsões) com a expressão aumentada do D8/17.

DISCUSSÃO

A ausência da expressão aumentada do D8/17 em pacientes com GNDA ou doenças autoimunes⁵ reforça a hipótese do D8/17 funcionar como um marcador para FR, podendo ser um instrumento para o diagnóstico diferencial da CS¹¹. Sua alta positividade em pacientes com TOC e ST, mesmo na ausência de FR, pode sugerir o envolvimento de mecanismos autoimunes na etiologia destes transtornos. Essa compreensão poderá, por sua vez, levar à caracterização de subgrupos de pacientes para os quais tratamentos mais específicos poderão ser desenvolvidos.

No entanto, esses achados devem ser vistos com cautela. Outros transtornos teriam de ser estudados para esclarecer a especificidade desse marcador ou mesmo sua relação com alterações no sistema nervoso central. Outra grande crítica ao estudo do D8/17 é a dificuldade de reprodução do método, que, até agora, foi apenas realizado com sucesso por dois grupos de pesquisa. Nosso grupo está iniciando um estudo em que será avaliada a expressão do D8/17 em pacientes que tiveram FR. Além de estudar a expressão desse marcador a longo prazo, vamos relacionar o diagnóstico de transtornos neuropsiquiátricos e a gravidade de seus sintomas com a expressão de D8/17. Outro estudo terá como alvo familiares de primeiro grau de portadores de FR, verificando, assim, a distribuição do marcador nas famílias dos afetados, o que pode ajudar a levantar hipóteses acerca da sua herdabilidade e da transmissão da susceptibilidade à FR.

Apesar da hipótese da etiologia autoimune para transtornos como TOC, ST, TTC, e CS ser ainda pura especulação, a conhecida associação entre FR e a infecção estreptocócica e entre FR e esses transtornos geram novas hipóteses sobre a sua fisiopatologia. Assim, o estudo do D8/17 nesses transtornos pode permitir a identificação de subgrupos de pacientes com bases etiológicas comuns, como a imunológica. Nesses, existe a possibilidade de serem desenvolvidas novas alternativas de tratamento. Já existem relatos de casos de pacientes com TOC e/ou ST que responderam a tratamentos de plasmáfereze, gamaglobulinas e corticoterapia¹⁸. Entretanto, uma definição ainda está distante e muitos estudos para verificar a verdadeira relação entre TOC, ST e FR e o D8/17 ainda precisam ser desenvolvidos.

Agradecimentos: John B. Zabriskie, M.D., Laboratory of Immunology and Microbiology, Rockefeller University, NY, USA.

REFERÊNCIAS

1. Zabriskie JB. Rheumatic fever: the interplay between host, genetics and microbe. *Circulation* 1985;71:1077-1086.
2. Guilherme L, Kalil J. Imunologia da febre reumática. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo*, 1993;6:1-6.
3. Schlievert PM, Jhonson LP, Tomai MA, et al. Characterization and genetics of group A streptococcal pyrogenic exotoxins. In Ferreti J, Curtis R (eds). *Streptococcal genetics*. Washington, DC: ASM, 1987:136-142.
4. Patarroyo ME, Winchester RJ, Vejerano A, Gibofskie A, et al. Association of a B-cell alloantigen with susceptibility to rheumatic fever. *Nature* 1979;278:173-174.
5. Gibofsky A, Khanna A, Suh E, Zabriskie JB. The genetics of rheumatic fever: relationship to streptococcal infection and autoimmune disease. *J Rheumatol Suppl*, 1991;30:(Suppl)1-5.
6. Zabriskie JB, Lavenchy D, Willians RC, et al. Rheumatic fever-associated B cell alloantigens as identified by monoclonal antibodies. *Arthritis Rheumat*, 1985;28:1047-1051.
7. Khanna AK, Buskirk DR, Willians RC, et al. Presence of a non-HLA cell antigen in rheumatic fever patients and their families as defined by a monoclonal antibody. *J Clin Invest* 1989;83:1710-1716.
8. Herdy GVH, Zabriskie JB, Chapman F, Khanna A, Swedo S. A rapid test for the detection of a B-cell marker (D8/17) in rheumatic fever patients. *Braz J Med Biol Res*, 1992;25:789-794.

9. Chapman F, Visvanathan K, Carreño-Manjarrez R, Zabriskie JB. A flow cytometric assay for D8/17 cell marker in patients with Tourette's syndrome and obsessive compulsive disorder. *J Immunol Methods*, 1998;219:181-186.
10. Swedo SE. Dr. Swedo replies. *Am J Psychiatry* 1997;154:1630-1631.
11. Feldman BM, Zabriskie JB, Silverman ED, Laxer RM. Diagnostic use of B-cell alloantigen D8/17 in rheumatic chorea. *J Pediatr*, 1993;123:84-86.
12. Mercadante MT, Campos MCR, Marques-Dias MJ, Miguel EC, Leckman JF. Vocal tics in Sydeham's chorea. *J Am Ac Child Psychiatry*, 1997;36:305-306.
13. Swedo SE, Rapaport JL, Cheslow DL. High prevalence of obsessive-compulsive symptoms in patients with Sydeham's chorea. *Am J Psychiatry*, 1989;146:246-249.
14. Swedo SE. Sydeham's Chorea: a model for childhood autoimmune neuropsychiatric disorders. *JAMA* 1994;272:1788-1791.
15. Swedo SE, Leonard HL, Mittleman BB, et al. Identification of children with pediatric autoimmune disorders associated with streptococcal infections by a marker associated with rheumatic fever. *Am J Psychiatry*, 1997;154:110-112.
16. Murphy TK, Goodman WK, Fudge MW, et al.. Lymphocyte antigen D8/17: a peripheral marker for childhood-onset obsessive-compulsive disorder and Tourette's syndrome? *Am J Psychiatry*, 1997, 154:3.
17. Hollander E, DelGiudice-Asch G, Simon L, et al.. B lymphocyte antigen D8/17 and repetitive behaviors in autism. *Am J Psychiatry* 1999;156:317-320.
18. Allen AJ, Leonard HL, Swedo SE. Case study: a new infection-triggered, autoimmune subtype of pediatric OCD and Tourette's syndrome. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1995;34:307-311.