

ANTICORPOS ANTI-RETICULINA EM ESQUISTOSSOMOSE CRÔNICA *

Roberto A. Pinto PAES **
Mirthes UEDA ***
Roselisa Silva GORDINHO ****

RIALAG/482

PAES, R. A. P.; UEDA, M. & GORDINHO, R. S. — Anticorpos anti-reticulina em esquistossomose crônica. *Rev. Inst. Adolfo Lutz*, 39(2):121-125, 1979.

RESUMO: Pela técnica de imunofluorescência indireta em cortes de fígado, rim, estômago, coração e diafragma de camundongo, foi pesquisada a presença de anticorpos anti-reticulínicos em 40 soros de pacientes com esquistossomose crônica. Concomitantemente, foram utilizados 40 soros de pacientes com sorologia positiva para infecção chagásica, e outros controles. Alguns autores afirmam que a presença destes anticorpos teria valor diagnóstico significativo na doença de Chagas. Neste trabalho não foi evidenciada qualquer diferença entre padrões de fluorescência dos soros de pacientes esquistossomóticos e de chagásicos.

DESCRITORES: esquistossomose mansônica; anticorpo anti-reticulina; anticorpo fluorescente, técnica.

INTRODUÇÃO

O emprego da técnica de imunofluorescência indireta demonstra em alguns soros humanos a presença de anticorpos que reagem com estruturas do tecido conjuntivo, tais como fibras e componentes citoplasmáticos das células reticuloendoteliais. Este tipo de anticorpo, chamado de anti-reticulina, foi descrito por SEAH *et alii*¹, em 1971, e relacionado com doença celiaca, em adultos, e dermatite herpetiforme. No mesmo ano, foi verificada, pelos mesmos autores², a presença destes anticorpos na doença celiaca em crianças. Ainda, em 1971, este achado foi confirmado por ALP & WRIGHT³ que estenderam suas observações descrevendo a incidência destes anticorpos também em casos de doença de Crohn. Estas observações foram confirmadas por von ESSEN *et alii*⁴, em 1972. Em 1973, SEAH *et alii*⁵ estudaram 434 soros de pacientes

portadores de várias doenças, demonstrando a presença de anticorpos anti-reticulina em frequência insignificante, quando se tratava de doenças diferentes das anteriormente mencionadas.

Em 1973, RIZZETTO & DONIACH⁶, examinando vários soros de pacientes com doença celiaca e dermatite herpetiforme, demonstraram cinco diferentes padrões de anticorpos anti-reticulina, que podem reagir com antígenos diferentes de componentes extra e intracelulares do mesênquima.

Em 1974, COSSIO *et alii*⁷ descreveram a presença de anticorpos no soro de pacientes chagásicos que reagem com estruturas vasculares, endoteliais e intersticiais de tecidos de camundongos. Estes mesmos autores, ainda em 1974⁸, e posteriormente em 1978⁹, insistem na importância de suas observações em relação ao valor diagnóstico. Por outro lado,

* Realizado no Departamento de Ciências Patológicas da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, SP, e na Seção de Sorologia do Instituto Adolfo Lutz, São Paulo, SP.

** Da Divisão de Patologia do Instituto Adolfo Lutz e do Departamento de Ciências Patológicas da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo.

*** Da Seção de Sorologia do Instituto Adolfo Lutz.

**** Do Departamento de Ciências Patológicas da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo.

SZARFMAN *et alii*¹⁸, em 1975, demonstraram este anticorpo em casos de calazar e malária, obtendo resultados negativos em pacientes com hidatidose, amebíase, toxoplasmose e triquinose.

Na literatura especializada não encontramos qualquer referência sobre a presença destes anticorpos em casos de esquistossomose, razão pela qual o objetivo do presente trabalho é pesquisar a presença de anticorpo anti-reticulina nesta infecção parasitária.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram utilizados 40 soros de pacientes adultos com esquistossomose mansônica, obtidos na Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, cujo diagnóstico da parasitose foi confirmado por informações clínicas e laboratoriais (exame coproparasitológico, biópsias retal ou hepática).

Como referência ou controles positivos foram utilizados 40 soros de pacientes encaminhados ao Instituto Adolfo Lutz, com sorologia positiva para infecção chagásica através das reações de imunofluorescência indireta, fixação de complemento e hemaglutinação passiva.

Como controle negativo empregaram-se soros de indivíduos sabidamente normais, além de 40 soros reagentes para sífilis nas reações de flocculação — VDRL e de fixação de complemento, obtidos de pacientes encaminhados ao Instituto Adolfo Lutz.

Métodos sorológicos

As reações foram realizadas empregando-se a técnica da imunofluorescência indireta em cortes não fixados de fígado, rim, estômago, coração e diafragma de camundongo, de 4 µm de espessura, obtidos em criostato.

Os soros dos pacientes foram testados a partir da diluição a 1:10. Para a demonstração dos anticorpos anti-reticulina foi empregado o soro de carneiro antigamaglobu-

lina total humana, conjugado com isotiocianato de fluoresceína*.

Para a leitura, foi utilizado o microscópio Zeiss com condensador de campo escuro e lâmpada OSRAM HBO 200 com filtro primário BG 12 (excitador) e filtro barreira de 520 nm.

Na execução desta reação, empregou-se a técnica descrita anteriormente por outros autores⁹.

RESULTADOS

Dos 40 soros de pacientes com reações sorológicas positivas para doença de Chagas, 36 (90%) apresentaram fluorescência positiva para estruturas reticulínicas intersticiais e endoteliais.

Entre os 40 soros provenientes de pacientes comprovadamente esquistossomóticos, 29 (72,5%) apresentaram igualmente o mesmo padrão de fluorescência, embora em menor intensidade de coloração.

Dos 40 soros de pacientes com sorologia positiva para sífilis, 37 foram negativos e apenas 3 apresentaram fluorescência semelhante àquela observada nos casos de esquistossomose. Os demais soros, de pacientes normais, foram sempre negativos (vide tabela).

O padrão de fluorescência intersticial e vascular foi observado nos seguintes locais:

Fígado: fluorescência positiva ao redor do espaço porta delineando sinusóides ou formando fino reticulado portal, não se estendendo aos lóbulos (fig. 1).

Estômago: fluorescência positiva ao redor das estruturas glandulares ou com aspecto de 'colmeia' nas túnicas musculares (fig. 2).

Rim: fluorescência positiva ao redor dos túbulos e tecido perivascular (fig. 3).

Coração: fluorescência positiva no interstício miocárdico e endocárdio (fig. 4).

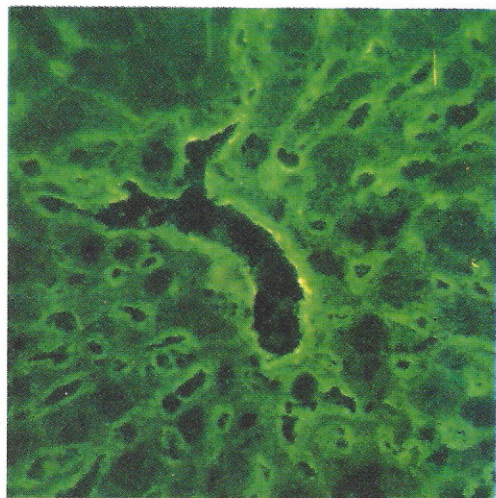
Diafragma: fluorescência positiva no endomísio.

Estes padrões correspondem aos tipos R₁, R₂ e R₃ descritos por RIZZETTO & DONIACH⁹.

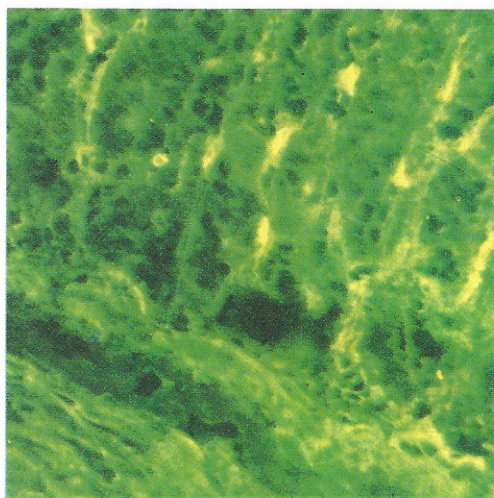
Resultados de pesquisa de anticorpos anti-reticulínicos em pacientes com infecções esquistossomótica, chagásica, luética e outras, através da reação de imunofluorescência indireta

Infecções	Soros examinados N.º	Soros positivos	
		N.º	%
Esquistossomótica	40	29	72,5
Chagásica	40	36	90,0
Luética e outras	46	3	6,5

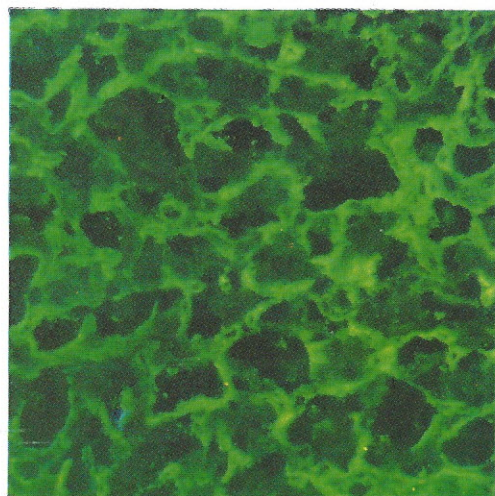
* Hyland Laboratories, Los Angeles, Ca., E.U.A.



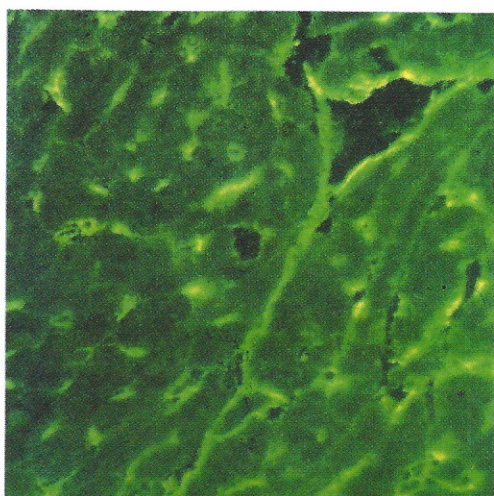
1



2



3



4

Fig. 1 — Microfotografia de fluorescência de corte de fígado de camundongo, com $4\ \mu\text{m}$ de espessura, tratado com soro de esquistossomótico. Coloração positiva ao redor do espaço porta, com delineamento dos sinusóides (280 x).

Fig. 2 — Microfotografia de fluorescência de corte de estômago de camundongo com $4\ \mu\text{m}$ de espessura, tratado com soro de esquistossomótico, apresentando coloração positiva ao redor das estruturas glandulares e nas túnica musculares (280 x).

Fig. 3 — Microfotografia de corte de rim de camundongo com $4\ \mu\text{m}$ de espessura, tratado com soro de esquistossomótico, apresentando fluorescência positiva ao redor dos túbulos e tecido perivascular (280 x).

Fig. 4 — Microfotografia de corte de coração de camundongo com $4\ \mu\text{m}$ de espessura, tratado com soro de esquistossomótico. Coloração positiva no interstício miocárdico (280 x).

DISCUSSÃO

A presença de anticorpos anti-reticulina foi inicialmente relacionada à doença celíaca, à dermatite herpetiforme e à doença de Crohn, sendo raramente correlacionada com outras afecções do tecido conjuntivo^{1, 4, 8, 9, 10, 11}.

Em outros estudos, foi relatado um padrão de fluorescência em que os soros de pacientes chagásicos reagiam com endocárdio, endotélio e interstício da musculatura estriada. Estes anticorpos foram denominados pelos autores pela sigla E.V.I., tendo sido sugerido que seriam de natureza auto-imune, relacionados diretamente com as lesões crônicas de cardiopatia chagásica e que seriam de grande valor diagnóstico^{2, 3, 5, 7}.

Em nosso estudo, observou-se padrão de fluorescência que reage com as estruturas reticulínicas intersticiais do estômago, fígado, rim, coração e diafragma, de modo semelhante aos tipos R₁, R₂ e R₃ descritos por RIZZETTO & DONIACH⁸, tanto nos casos de esquistossomose, como nos soros de pacientes chagásicos. Embora com menor intensidade de coloração e com frequência discretamente mais baixa na esquistossomose que em chagásicos, o nível de 72,5% de frequência naqueles é digno de consideração.

Não verificamos qualquer diferença histológica, por ocasião dos exames dos soros de esquistossomóticos e de chagásicos, o que nos leva a acreditar que os anticorpos descritos por COSSIO *et alii*^{2, 3} são comparáveis ou semelhantes aos descritos por RIZZETTO & DONIACH⁸.

Das nossas observações e resultados, não pudemos concluir qual seria a causa da menor intensidade de fluorescência em soros de pacientes com esquistossomose, nem tampouco, sua menor frequência, quando comparados à infecção chagásica. Em relação aos três soros reagentes para sífilis que apresentaram fluorescência positiva, não podemos chegar a qualquer conclusão, devido a falta de dados clínicos completos destes casos, pois desconhecemos se os mesmos seriam portadores de outras afecções próprias do tecido conjuntivo ou outras doenças auto-ímmunes.

Em conseqüência dos nossos achados, podemos inferir que a presença de anticorpos reagentes com estruturas endoteliais, vasculares e intersticiais, não devam ser considerados como patognomônicos desta ou daquela doença, e a afirmação de que sua presença tem valor diagnóstico diferencial é relativa. A presença de anticorpos anti-reticulina possivelmente resulta de alteração qualitativa do mesênquima em casos de afecções crônicas, embora estudos posteriores sejam necessários para se verificarem as características mais precisas destes anticorpos.

Agradecimentos

Os autores agradecem ao Dr. Luis Florêncio de Salles Gomes pelas valiosas sugestões na elaboração deste trabalho e à Dra. Eliane Tadei pelo fornecimento de vários soros de pacientes esquistossomóticos.

RIALA6/482

PAES, R. A. P.; UEDA, M.; GORDINHO, R. S. — Anti-reticulin antibodies in chronic schistosomiasis. *Rev. Inst. Adolfo Lutz*, 39(2):121-125, 1979.

SUMMARY: The reticulin antibodies in 40 sera from patients with chronic schistosomiasis were studied by indirect immunofluorescent technique on mouse liver, kidney, stomach, heart and diaphragm cryostat sections. Simultaneously, it was examined 40 sera from patients with positive serological tests for Chagas' disease, and other controls. In the present investigation no difference was observed, when the sera from patients with Manson's schistosomiasis and sera from patients with *Trypanosoma cruzi* infection were compared in regarding to their fluorescent pattern.

DESCRIPTORS: Manson's schistosomiasis; antibody, anti-reticulin; fluorescent antibody technic.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ALP, M. H. & WRIGHT, R. — Autoantibodies to reticulin in patients with idiopathic steatorrhea, coeliac disease, and Crohn's disease, and their relation to immunoglobulins and dietary antibodies. *Lancet*, 2:682-5, 1971.
2. COSSIO, P. M.; DIEZ, C.; SZARFMAN, A.; KREUTZER, E.; CANDIOLO, B. & ARANA, R. M. — Chagasic cardiopathy. Demonstration of a serum gammaglobulin factor which reacts with endocardium and vascular structures. *Circulation*, 49: 13-21, 1974.

3. COSSIO, P. M.; LAGUENS, R. P.; DIEZ, C.; SZARFMAN, A.; SEGAL, A. & ARANA R. M. — Chagasic cardiopathy. Antibodies reacting with plasma membrane of striated muscle and endothelial cells. *Circulation*, 50:1252-9, 1974.
4. ESSEN, R. von; SAVIHAHTI, E. & PELKONEN, P. — Reticulin antibody in children with malabsorption. *Lancet*, 1: 1157-9, 1972.
5. HUBSCH, R. M.; SULZER, A. J. & KAGAN, I. G. — Evaluation of an autoimmune type antibody in the sera of patients with Chaga's disease. *J. Parasit.*, 62: 523-7, 1976.
6. JOHNSON, G. D. & HOLBOROW, E. J. — Immunofluorescence. In: WEIR, D. M., ed. — *Handbook of experimental immunology*. 2nd ed. Oxford, Blackwell, 1973. p. 18.1-18.20.
7. KHOURY, E. L.; COSSIO, P. M.; SZARFMAN, A.; MARCOS, J. C.; MORTEO, O. G. & ARANA, R. M. — Immunofluorescent vascular pattern due to EVI antibody of Chaga's disease. *Am. J. clin. Path.*, 69:62-5, 1978.
8. RIZZETTO, M. & DONIACH, D. — Types of "reticulín" antibodies detected in human sera by immunofluorescence. *J. clin. Path.*, 26:841-51, 1973.
9. SEAH, P. P.; FRY, L.; HOFFBRAND, A. V. & HOLBOROW, E. J. — Tissue antibodies in dermatitis herpetiformis and adult coeliac disease. *Lancet*, 1:834-6, 1971.
10. SEAH, P. P.; FRY, L.; ROSSINTER, M. A.; HOFFBRAND, A. V. & HOLBOROW, E. J. — Anti-reticulín antibodies in childhood coeliac disease. *Lancet*, 2:681-2, 1971.
11. SEAH, P. P.; FRY, L.; HOLBOROW, E. J.; ROSSINTER, M. A.; DOE, W. F.; MARGALHAES, A. F. & HOFFBRAND, A. V. — Anti-reticulín antibody: Incidence and diagnostic significance. *Gut*, 14:311-5, 1973.
12. SZARFMAN, A.; KHOURY, E. L.; COSSIO, P. M.; ARANA, R. M. & KAGAN, I. G. — Investigation of the EVI antibody in parasitic disease other than American trypanosomiasis. An anti-skeletal muscle antibody in leishmaniasis. *Am. J. trop. Med. Hyg.*, 24:19-24, 1975.

Recebido para publicação em 18 de janeiro de 1979.

