

Aspectos imunogenéticos de doenças neuropediátricas: o papel dos antígenos de histocompatibilidade humanos

Immunogenetic aspects of neuropediatric disorders: the role of the human histocompatibility antigens

Crésio Alves¹, Sâmia Veiga², Thaisa Souza³, Maria Betânia P Toralles⁴

RESUMO

Objetivo: Atualizar a associação do sistema de histocompatibilidade humano (HLA) com doenças neuropediátricas e descrever seus possíveis mecanismos patogênicos. Fontes dos dados: Pesquisa bibliográfica através da busca de artigos científicos nos bancos de dados MEDLINE e LILACS no período de 1990 a 2005. Os artigos foram selecionados de forma que abordassem a associação do HLA com doenças neuropediátricas. Percebida a relevância, também foram selecionadas através de busca manual as referências indicadas nos artigos selecionados pelas bases de dados. **Síntese dos dados:** Esse trabalho se organiza em tópicos, nos quais são discutidos e apresentados prováveis mecanismos pelos quais a estrutura e função das moléculas de histocompatibilidade influenciam o desenvolvimento de enfermidades neurológicas da criança. **Conclusão:** A associação do sistema HLA com algumas doenças neurológicas da infância está bem estabelecida, a exemplo da miastenia grave. Em outras doenças, contudo, mais estudos são necessários para confirmar dados preliminares sugestivos dessa associação. O estabelecimento de associações de susceptibilidade e proteção mais fortes permitirá o uso do sistema HLA na avaliação do risco individual que o portador de determinado alelo ou haplótipo em particular tem de vir a desenvolver uma doença e assim contribuir para um melhor entendimento da sua patogenia.

Unitermos: HLA, Complexo principal de histocompatibilidade, Criança, Adolescente.

Citação: Alves C, Veiga S, Souza T, Toralles MBP. Aspectos imunogenéticos de doenças neuropediátricas: O papel dos antígenos de histocompatibilidade humanos. Rev Neurocienc 2007; 15(1):76-82.

SUMMARY

Objective: Update the human histocompatibility antigens (HLA) associations with neuropediatric disorders and describe its possible pathogenic mechanisms. Data research: Bibliographic search was made using the MEDLINE and LILACS data base between 1990 and 2005. The articles approaching the association of HLA and neurological diseases were selected. Additional references were selected by manual search from the previous selected articles. **Results:** This paper is organized in topics that describe and discuss the possible mechanisms of how structure and function of HLA molecules influence the development of neurological diseases in children. **Conclusion:** The association of HLA system with some childhood neurological diseases is well established such as in myasthenia gravis. However, more studies are necessary to confirm preliminary data suggestive of this association with other neurological disorders. The establishment of stronger associations may allow the use of the HLA system to evaluate the risk that a person who carries an allele or haplotype have to develop a specific disease and contribute to a better understanding of its pathogenic mechanisms.

Keywords: HLA antigens, Major histocompatibility complex, Child, Adolescent.

Citation: Alves C, Veiga S, Souza T, Toralles MBP. Immunogenetic aspects of neuropediatric disorders: The role of the human histocompatibility antigens. Rev Neurocienc 2007; 15(1):76-82.

Trabalho realizado na Faculdade de Medicina, Universidade Federal da Bahia, Salvador – Bahia, Brasil.

1. *Professor de Pediatria, Faculdade de Medicina, Universidade Federal da Bahia – UFBA. Coordenador da Residência em Endocrinologia Pediátrica, Hospital Universitário Professor Edgard Santos, UFBA.*

2. *Acadêmica de Medicina, Universidade Federal da Bahia – UFBA.*

3. *Acadêmica de Medicina, Universidade Federal da Bahia – UFBA.*

4. *Professora de Genética, Faculdade de Medicina, Universidade Federal da Bahia – UFBA. Diretora do Laboratório de Genética, Hospital Universitário Professor Edgard Santos, UFBA.*

Agência financiadora: Esse trabalho foi parcialmente financiado pela FAPESB (Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado da Bahia).

Endereço para Correspondência: Dr. Crésio Alves, Rua Plínio Moscoso, 222, Apto 601. CEP 40.157-190. Salvador – Bahia. Telefone: (71) 9975-8220.
E-mail: cresio.alves@uol.com.br

Trabalho recebido em 23/03/2006 • Revisão: de 24/03/2006 a 13/08/2006 • Aprovado em 14/08/2006 • Conflito de interesses: não

INTRODUÇÃO

As moléculas de HLA (Human Leukocyte Antigens) têm importante papel na resposta imune humana. Elas são codificadas numa região do braço curto do cromossomo⁶ humano denominada complexo principal de histocompatibilidade (MHC: Major Histocompatibility Complex). Mais de 200 genes estão situados nessa região cromossômica e cerca de 20% deles são responsáveis pela codificação e síntese de antígenos de superfície celular¹. Os genes deste complexo envolvidos na resposta imune são divididos em três classes, I, II e III, distintos em estrutura, função e localização nos tecidos do corpo humano¹. Destes três grupos, os HLA classe I e II são responsáveis pela codificação de moléculas clássicas de histocompatibilidade². A região de classe I contém três loci principais: HLA-A, -B e -C. Na região do HLA de classe II, estão situados os loci -DR, -DQ e -DP⁽²⁾. Além das moléculas clássicas, a região de classe I é composta por outros genes que codificam as moléculas ditas não clássicas, HLA-E, -F e -G, que não são encontradas em todos os tipos de tecidos. Os HLA-E e -F são expressos normalmente em células fetais enquanto o HLA-G é expresso em tecido placentário³.

Os linfócitos T reconhecem os antígenos apresentados nas células dos diversos tecidos do organismo apenas se eles estiverem ligados a moléculas de HLA⁴. Devido a este papel decisivo na resposta imune, antígenos HLA são associados a diversas doenças, especialmente às de fisiopatologia auto-imune, infecciosa, neoplásica e idiopática. Os mecanismos que explicam tal associação ainda são hipotéticos. As seguintes possibilidades são aventadas³: (1) O HLA poderia funcionar como receptor para alguns agentes causadores de doenças facilitando seu acesso ao organismo, como parece ocorrer no caso de infecção por Epstein-Barr e HIV; (2) A expressão aberrante de antígenos HLA sobre a superfície de células-alvo seria um possível fator no desenvolvimento da auto-imunidade humana; (3) Como o HLA seleciona o repertório antigênico a ser apresentado às células de defesa, ele atuaria como importante determinante de quais moléculas serão reconhecidas e quais desencadearão resposta imune; (4) O HLA poderia se associar a doenças através de mecanismos de mimetismo molecular com certos agentes etiológicos.

Determinados alelos HLA são associados à susceptibilidade às doenças, enquanto outros conferem proteção a quem os possui¹. Devido ao vasto polimorfismo da região HLA, as combinações de alelos existentes nas diversas populações são bastante variáveis.

Este trabalho se propõe a atualizar o conhecimento recente sobre a associação do sistema HLA com doenças neuropediátricas.

Associação do HLA com Doenças Neuropediátricas

Os avanços nas técnicas de genética molecular proporcionaram maior entendimento da influência dos

fatores genéticos no desenvolvimento das doenças neuropediátricas. Conhecem-se as doenças monogênicas clássicas que seguem as leis de Mendel, as cromossomopatias, as enfermidades de origem materna como as mitocondriais e as de herança multifatorial, com fatores poligênicos e ambientais atuantes⁵. Dentre os fatores genéticos atuantes no último grupo, destaca-se o sistema HLA. Pelo seu grande polimorfismo e comprovada associação a doenças de origem multifatorial, ele é usado na investigação dos mecanismos patogênicos dessas enfermidades.

Além dos aspectos genéticos, a relação do sistema HLA com a neuropediatria se baseia na reconhecida relação entre sistema imune e sistema nervoso. Ao contrário do que se pensava há 20 anos, o sistema nervoso não é um "sítio imunoprivilegiado", pois elementos da resposta imune estão presentes na sua composição⁶. Dados recentes mostram a presença de células T em parênquima cerebral intacto e provas da migração das mesmas para o SNC num curso de um estado inflamatório ou degenerativo⁷. Diversos estudos demonstraram que as células da micróglia funcionam como apresentadoras de antígenos, assim manifestando em sua superfície moléculas do MHC classe II. Suspeita-se que os astrócitos também possam exercer tal função, embora os trabalhos sejam inconclusivos⁸. Além disso, proteínas e moléculas contidas nos fluidos intersticiais e cerebrospinal, de intercurso constante com a circulação sanguínea podem ter efeitos na resposta imune⁷. Assim, progressos foram obtidos no estudo de diversos acometimentos do SNC e podem ser fundamentados por reconhecidos mecanismos imunológicos. Assim, pode-se inferir que o sistema HLA está conseqüentemente envolvido no desencadeamento, manutenção, predisposição ou proteção a certas doenças neurológicas^{7,8}. Todas estas descobertas e observações relacionando o sistema imune e neurológico apontam uma promissora área de pesquisa, pois o entendimento da regulação do HLA e das suas moléculas co-estimuladoras poderá ajudar a entender a fisiopatologia de certas doenças auto-imunes neurológicas e atuar no seu controle ou inibição⁸.

Doenças Desmielinizantes

Polineuropatia desmielinizante disseminada aguda (Síndrome de Guillain-Barré):

A síndrome de Guillain-Barré (SGB) é uma polineuropatia desmielinizante aguda que muitas vezes acomete nervos motores, sensitivos e autonômicos de extremidades, musculatura respiratória, face e musculatura ocular. Menos freqüentemente, é representada por neuropatia axonal.

Embora sua etiologia não seja conhecida, sugere-

se uma causa auto-imune pela presença de anticorpos anti-gangliosídeo, provavelmente com resultado de mimetismo molecular entre estruturas de microrganismos infecciosos e gangliosídeos que compõem os nervos periféricos⁹. Apesar disso, a síndrome não possui características comuns a outras doenças auto-imunes clássicas: não é mais freqüente em mulheres, não tem maior incidência no período fértil, não tem um curso de surto/remissão e não é associada a outras doenças auto-imunes⁹.

Como cerca de 60% dos casos são precedidos por algum tipo de doença infecciosa, especialmente as trato respiratório e gastrointestinal, e o sistema HLA participa da resposta imune contra infecções, propôs-se um papel do polimorfismo desses genes na susceptibilidade à síndrome. A partir dessas hipóteses, muitos trabalhos tentaram mostrar associação entre HLA e susceptibilidade à doença. A maioria não conseguiu demonstrá-la e aqueles que conseguiram mostraram uma associação fraca e não reprodutível em trabalhos subseqüentes⁹. Não houve diferença na freqüência de alelos HLA-DQA1, -DQB1 e -DRB em chineses com SGB associada ou não a infecção pelo *Campylobacter jejuni*¹⁰. Um aspecto da doença, entretanto, foi associado ao HLA; o encontro de maior freqüência do alelo HLA-DRB1*01 em pacientes que precisaram de ventilação mecânica⁹.

Diante de informações tão diversas, percebe-se a necessidade de novos trabalhos, com subgrupos populacionais homogêneos e bem definidos, para atestar a participação dos genes do HLA na patogênese da doença^{9,11}.

Esclerose múltipla

A esclerose múltipla (EM) é uma doença crônica inflamatória que cursa com períodos de surtos e remissões de distúrbios sensitivos, fraqueza muscular em membros, déficit visual, ataxia, entre outros. Acredita-se que esses sintomas são resultado da destruição da mielina do sistema nervoso central por um processo auto-imune¹². No entanto, não se sabe ao certo quais eventos iniciam o processo patológico¹³. Essa origem auto-imune é forte, porém não definitiva, já que também são encontradas lesões em locais em que não há mielina, como por exemplo, na retina¹².

A participação de fatores genéticos no seu desenvolvimento é bem estabelecida¹³. A primeira associação com um fator genético foi apresentada em 1972 com antígenos do sistema HLA classe I, HLA-A3 e -B7¹². Em seguida, foram mostradas associações de susceptibilidade com HLA-Dw2 e -DR2¹². A maioria dos trabalhos atuais mostra de forma consistente a participação do HLA na susceptibilidade à esclerose múltipla e alguns, o associam a aspectos específicos

da doença: o HLA-DR15, por exemplo, é mais freqüente em pacientes do sexo feminino e que tinham uma idade de início dos sintomas mais precoce¹⁴. Alelos HLA-DR e -DQ não parecem estar relacionados ao curso ou à severidade da doença e sim à sua susceptibilidade¹³. Estudos de biologia molecular mostraram associação positiva com os alelos HLA-DRB1*0301, -DRB1*0405¹², -DRB1*17, -DRB1*15¹⁵ e haplótipo HLA-DRB1*1501-DQA1*0102-DQB1*0602¹² e associação negativa com alelo HLA-DRB1*14¹⁵. No Brasil, pesquisa em população afro-descendente mostrou associação com o haplótipo HLA-DQB1*0602-DQA1*0102, que difere do haplótipo anteriormente citado por não conter o alelo HLA-DRB1*1501¹⁶. Estudos recentes mostram que são os alelos e haplótipos HLA de classe II que determinam a suscetibilidade e proteção ao desenvolvimento de esclerose múltipla^{15,17}.

Distúrbios da transmissão neuromuscular

Miastenia Grave

Miastenia Grave

A miastenia grave (MG) é uma doença auto-imune caracterizada por fraqueza muscular. Sua ocorrência é freqüentemente associada à hiperplasia do timo, timoma e outros distúrbios auto-imunes. Na MG, o hospedeiro desenvolve anticorpos contra o receptor da acetilcolina causando interrupção da transmissão nervosa através de formação de imunocomplexos e ativação do complemento¹⁸. As evidências que suportam essa explicação se baseiam em 5 critérios: (1) presença de anticorpos anti-receptor de acetilcolina em 80-90% dos portadores; (2) interação comprovada deste anticorpo em estudos de imunohistoquímica; (3) injeção destes anticorpos reproduz a doença em cobaias; (4) imunização com antígenos dos receptores de acetilcolina reproduzem a doença; e (5) redução nos níveis séricos destes anticorpos amenizam a doença. Além disso, a associação da miastenia grave com doenças auto-imunes e a melhora clínica associada à administração de terapia imunomoduladora (plasmaférese, corticóide, imunoglobulina intravenosa, outros imunossupressores e timectomia) corroboram sua etiopatogenia auto-imune¹⁹.

Existem relatos que a composição genética individual é importante na gênese desse distúrbio²⁰. Sabe-se da associação entre genótipos HLA e miastenia grave desde a década de 70 do século passado e que esta relação varia de acordo com a raça, achados clínicos, histologia tímica, idade de início da doença e etnia^{19,21}.

Na miastenia de início precoce (antes dos 40 anos) os pacientes são geralmente do sexo feminino, com aumento do timo, portadores de doenças auto-imunes e cerca de 60% são portadores de HLA-B8 e -DR3¹⁸. Na

miastenia de início tardio, há certo predomínio masculino, não ocorre aumento do timo e percebe-se associação positiva com o HLA-B7 e -DR2¹⁸. A variante tardia corresponde a 60% de todos os casos de miastenia.

Shinomiya et al. observaram maior frequência de heterozigose para HLA DR9/DR1³ em japoneses com início da miastenia na infância e que apresentavam a forma ocular da doença²¹. A predisposição ao subtipo generalizado e de início precoce foi associada aos haplótipos HLA-DRB1*1302-DQA1*0102-DQB1*0604 e HLA-DRB1*0901-DQA1*0301-DQB1*0303.

Em relação a possíveis fatores desencadeantes ou causais, chama atenção a neoplasia tímica. A miastenia associada ao timoma é mais comum aos 60 anos e não há associação bem definida com o HLA¹⁸. Em pacientes com hiperplasia tímica, há relato de maior frequência dos alelos HLA-B*08, -DRB1*03, -DQA1*05 e -DQB1*0201, exceto em mulheres com início precoce da doença¹⁹.

Garcia-Ramos et al. estudaram a associação do genótipo HLA de classe II com doença tímica associada a miastenia grave em população mexicana mestiça²⁰. O HLA-DR1¹ foi mais freqüente nos pacientes com timoma sugerindo que ele pode vir a ser um marcador deste subgrupo de pacientes²⁰. Neste mesmo estudo, o antígeno HLA-DR4 foi associado negativamente ao timoma. Esses resultados diferem de outros estudos na população caucasiana, chamando a atenção de que diferenças raciais exercem papel na predisposição genética à doença.

Cerca de 1-2% dos casos são relacionados ao uso de penicilamina e este subgrupo de pacientes parece ter frequência significativa do HLA-DR1, um alelo não usualmente visto em outros casos de miastenia grave. O quadro clínico é similar às outras formas e remete com a suspensão do medicamento¹⁸.

Fernandez-Mestre et al., estudando população miscigenada na Venezuela, encontraram associação positiva com os alelos HLA-A*31, -B*08, -B*39, -B*40, -C*15, -C*17, e -DRB1*09. Já os alelos HLA-DQB1*06 e -DQA1*02 foram associados negativamente à doença¹⁹. Em pacientes com hiperplasia tímica foram observadas maiores frequências dos alelos HLA-A*31, -B*08, -C*17, -DRB1*03, -DQA1*05 e -DQB1*02. Análise em separado do grau de contribuição dos alelos HLA-B para o desenvolvimento da doença no total dos pacientes indicou que o alelo HLA-B8 possuía a maior força de associação, seguido por HLA-B39 e -B40.

Doenças infecciosas

Coréia de Sydenham

A coréia de Sydenham é um dos sinais maiores para o diagnóstico de febre reumática. Talvez por isso, sua

freqüência tenha aumentado em países subdesenvolvidos e diminuído nos desenvolvidos²². Ela é causada por um distúrbio auto-imune de tecido conectivo caracterizado por movimentos involuntários, rápidos e sem propósito mais proeminentes em face e membros.

A causa desse tipo de movimento involuntário ainda não é conhecida, mas sabe-se da participação de anticorpos contra antígenos dos estreptococos do grupo A, que reagem de forma cruzada com os neurônios dos núcleos caudados e subtalâmico. Portanto, é razoável se pensar numa possível participação do HLA nesse processo patológico, já que é através dessa molécula que os antígenos bacterianos são apresentados às células imunes produtoras de anticorpos. A associação com o HLA constitui alvo de alguns estudos, no entanto, é possível se encontrar resultados diversos, desde sua não associação ao HLA22, à sua correlação com os alelos HLA-DQB1*0401 e -DQB1*0402²³.

HTLV-1

O vírus linfotrópico de células T humano tipo I (HTLV-1) é comprovadamente relacionado com duas doenças: o linfoma/leucemia de células T do adulto e a paraparesia espástica tropical, uma mielopatia crônica neurodegenerativa. A transmissão ocorre por via sexual, parenteral e por aleitamento materno. Nos casos adquiridos pelo aleitamento materno, a latência pode ser de 20 até 40 anos. Determinantes fisiopatológicos não são bem esclarecidos, mas suspeita-se que o substrato genético participe da fisiopatologia. Cerca de 5% dos portadores desenvolverão sintomas. O desenvolvimento de manifestações clínicas se associa com estados de imunodeficiência. O alelo HLA-DRB1*0101 parece estar associado à susceptibilidade, enquanto o -A*02 parece ter efeito protetor.

Com relação ao risco de transmissão do vírus por aleitamento materno, foi observada que essa transmissão não era influenciada por nenhum alelo HLA classe I específico, no entanto, havia um aumento do risco de transmissão proporcional à concordância HLA classe I entre mãe e filho. Esse achado pode sugerir que interações entre células imunológicas de mãe e filho influenciam no risco de infecção por aleitamento materno, de modo que quando há semelhança entre HLA classe I materno e do filho, os antígenos maternos apresentados às células imunológicas da criança são reconhecidas como próprias (self)²⁴.

Manns et al., em estudo de pacientes africanos infectados por HTLV-1, observaram que os antígenos HLA-DR15 e -DQ1 apareciam em alta frequência nos portadores do vírus em relação aos controles sadios²⁵. Pacientes com linfoma/leucemia de células T do adulto e portadores assintomáticos possuíam distribuição do

HLA de classe II parecidas. A frequência dos alelos HLA-DRB1*1501, -DRB1*1101 e -DQB1*0602 foi maior que a observada nos pacientes apresentando paraparesia espástica tropical. Além disso, haplótipos HLA-DRB1*1101-DQB1*0301 e -DRB1*1501-DQB1*0602 foram mais presentes em pacientes com neoplasia que com o acometimento neurológico, havendo assim sugestão que certos tipos de HLA podem influenciar na manifestação clínica da infecção. O HLA-DQB1*0602 foi o único alelo -DQB1 mais frequentemente associado a portadores da paraparesia espástica tropical²⁵.

Jeffery et al., estudando possíveis influências das moléculas de HLA na carga viral e no desenvolvimento da paraparesia espástica tropical, encontraram que pacientes com os alelos HLA-A*02 tinham metade do risco de desenvolver este acometimento neurológico²⁶. O desenvolvimento de paraparesia espástica tropical estava mais associado com o alelo HLA-DRB1*0101, chegando a dobrar o risco desta manifestação na ausência do "fator protetor" HLA-A*02²⁶. Com isso, o autor sugere que a resposta de células T citotóxicas mediadas pelo HLA classe I possa exercer papel de controle, reduzindo a carga viral e evitando complicações. Esses mesmos autores, em 2000, mostraram que o alelo HLA-Cw*08 foi associado com proteção à doença e baixa carga viral em portadores assintomáticos²⁷. A presença dos alelos HLA-A*02 e -Cw*08 preveniam 36% dos potenciais casos de paraparesia espástica tropical. O alelo HLA-B*5401 foi associado a maior risco de doença, atribuindo-se a ele cerca de 17% dos casos de paraparesia espástica tropical²⁶.

Neurotoxoplasmose

A neurotoxoplasmose resulta da infecção do sistema nervoso central pelo protozoário intracelular obrigatório *Toxoplasma gondii*. É também denominada encefalite toxoplásmica²⁸. Normalmente ocorre em indivíduos imunodeprimidos, podendo se apresentar com diversas manifestações clínicas, incluindo crises convulsivas, déficits motores focais, anormalidades em nervos cranianos, mudança do estado mental, achados psiquiátricos, entre outros²⁹. Em sua forma latente e mais comum, o *T. gondii* forma cistos no sistema nervoso central, o que ocorre com maior frequência em indivíduos soropositivos para o vírus da imunodeficiência humana (HIV), evidenciando a participação do sistema imune na resistência cerebral a esse microrganismo²⁸.

Antígenos HLA-DQ3 parecem estar associados a uma maior susceptibilidade à encefalite toxoplásmica em pacientes caucasianos soro-positivos, enquanto antígenos HLA-DQ1 parecem ter efeito protetor. O antígeno HLA-DQ3 também demonstrou associação com a evolução da doença sendo mais freqüente em

crianças portadoras de hidrocefalia do que naquelas sem essa complicação e nos controles sadios³⁰.

Neurocisticercose

A neurocisticercose é causada pela infecção do parênquima cerebral, espaço subaracnóide, sistema ventricular ou medula espinhal pelas larvas do helminto *Taenia solium*. A presença dos cistos desse cestódeo no tecido nervoso pode provocar vários sintomas, sendo cefaléia, convulsões, vômitos e mudanças do comportamento os sintomas mais frequentemente relatados pelos pacientes.

Cada organismo reage de forma diferente à presença do parasita no sistema nervoso, e a maneira como as lesões de desenvolvem e evoluem dependem da resposta inflamatória e imune do organismo afetado. Como o sistema HLA faz parte desse mecanismo de defesa do corpo humano, sua participação no processo foi estudada.

A associação da neurocisticercose com o HLA foi relatada em alguns estudos populacionais que mostraram resultados contrastantes. Num grupo de indivíduos infectados no México, o antígeno HLA-A*28 foi associado à suscetibilidade à doença com risco relativo de 3,55³¹. Já estudo realizado no Brasil não conseguiu demonstrar uma diferença estatisticamente significativa entre as frequências de alelos HLA em pacientes portadores da parasitose e em controles saudáveis³². Os poucos estudos sobre a participação do sistema HLA na patogênese da neurocisticercose não permitem conclusões sobre como o sistema imune responde a esse parasito.

Doenças neoplásicas

Gliomas/Glioblastomas

O glioma/glioblastoma é um tipo de câncer que acomete o sistema nervoso e tem as células gliais como precursoras. Pode ser subdividido em astrocitoma, oligodendroglioma e glioma maligno (ou glioblastoma), a depender do tipo de célula glial da qual teve origem. Pode ser de baixo ou alto grau de malignidade. Todos os subtipos de glioma são raramente diagnosticados em sua fase inicial de evolução, sendo normalmente descobertos quando já provocam sintomas como crises epilépticas, cefaléia e alterações psíquicas.

O glioblastoma humano é conhecido por ser um tumor altamente letal e por ser capaz de suprimir uma resposta imune anti-tumoral efetiva. Essa imunossupressão é conseguida pela liberação de citocinas, especialmente o TGF- β (fator de crescimento tumoral beta) e de outros fatores como o CD95 L (Ligando do CD95)³³.

O HLA também parece estar associado à imunos-

supressão conseguida pelas células tumorais que compõem o glioblastoma humano. Foi sugerido que parte das células que compõem esse tipo de tumor expressam o HLA-G em sua superfície^{33,34}. A expressão dessa molécula de histocompatibilidade não clássica torna as células tumorais menos vulneráveis ao ataque de células citolíticas do sistema imune³³. As informações disponíveis indicam que mesmo a expressão do HLA-G em uma pequena parte das células neoplásicas pode ser o bastante para uma supressão da resposta imune³³. Acredita-se que o HLA-G interage diretamente com receptores das células imunes, como linfócitos T CD4+ e CD8+, induzindo uma supressão da resposta dessas células, além de inibir a sua proliferação sem causar apoptose³³.

Foi também observada uma regulação negativa (downregulation) das moléculas HLA de classe I e II em células migrantes *in vitro* e células invasoras tumorais *in vivo*, o que pode indicar que o processo de invasão tumoral está associado a uma diminuição da expressão dessas moléculas na superfície das células tumorais do glioma³⁵.

Machulla et al.³⁶ relataram que alelos HLA-A*25, -B*27, -DRB1*15 e o haplótipo HLA-DRB1*15/DRB5*(51) combinado com -DRB1*11 predispõem ao desenvolvimento de glioma. Já os alelos HLA-DRB1*07 e o haplótipo HLA-Cw*6/DRB1*07 se associaram a risco negativo para esta neoplasia³⁶. Os alelos HLA-B*13 e o haplótipo HLA-B*07/Cw*07 foram encontrados em maior frequência em pacientes com glioblastoma multiforme do que em controles, enquanto o alelo HLA-Cw*01 foi relatado como fator protetor a essa neoplasia³⁷. O alelo HLA-A*32 foi associado a progressão mais lenta para morte e o -B*55 a uma progressão mais rápida³⁷.

Neuroblastoma

O neuroblastoma é o tumor sólido mais comum em crianças menores de 15 anos, com frequência estimada de 1-3 casos em 100.000. Trata-se de tumor maligno composto de células neuroectodérmicas indiferenciadas provenientes da crista neural embrionária. Sua caracterização clínica é difícil porque pode ocorrer em diferentes locais do corpo, dar metástase para vários sítios e provocar síndromes paraneoplásicas com secreção de hormônios.

A presença de moléculas de histocompatibilidade na superfície de células neoplásicas foi estudada e alguns resultados mostraram a ausência do HLA classe I. Sugeriu-se que a não expressão dessas moléculas fosse um dos mecanismos pelos quais essas células escapam do sistema imune^{38,39}. A regulação negativa (downregulation) das moléculas de classe I parece dificultar a ação de linfócitos T citotóxicos³⁸ e de células natural killers³⁹.

Com relação ao neuroblastoma, pesquisas indicaram que os complexos HLA classe I³⁸⁻⁴¹ e classe II^{40,41} não são expressos, ou são pouco expressos, na superfície dessas células, principalmente naqueles tumores com comportamento mais agressivo⁴¹.

Doenças convulsivas

Epilepsia Mioclônica Infantil

A epilepsia mioclônica infantil é um tipo de epilepsia generalizada idiopática que normalmente tem início na adolescência. Manifesta-se clinicamente por abalos mioclônicos irregulares, acometendo principalmente os membros superiores, ocorrendo mais frequentemente pela manhã, após o despertar. Acredita-se que seja uma doença geneticamente determinada, mas não se conhece como essa herança é passada de uma geração para a outra⁴². Estudos mostraram que um locus gênico, denominado locus EJM-1, localizado próximo ao complexo HLA está associado ao desenvolvimento da doença⁴³. Entretanto, esta associação foi contestada em outros estudos⁴⁴. Descobrir se esse tipo de epilepsia está realmente associado ao locus EJM-1 será muito importante, pois a doença pode estar associada a alelos/haplótipos específicos do HLA44. Alguns trabalhos mostraram associação do distúrbio aos antígenos HLA-DR6 em população alemã e HLA-DR13 numa população árabe⁴⁴. O haplótipo DRB1*1301/*1302-DQB1*0603/*0604 foi encontrado em maior frequência em indivíduos com epilepsia mioclônica infantil quando comparados a indivíduos com outros tipos de epilepsia⁴³. No entanto, não foi encontrada uma associação estatisticamente significativa entre esse haplótipo e a doença quando pacientes foram comparados a controles sadios⁴⁴.

O complexo HLA pode estar realmente associado à epilepsia mioclônica infantil⁴⁵, mas essa associação só será considerada definitiva se novos estudos forem realizados com populações compostas de maior número de indivíduos, mais homogêneas com relação aos sintomas da doença e com grupo controle composto de parentes de primeiro grau dos pacientes (estudo de base familiar).

CONCLUSÃO

Os dados apresentados corroboram com a idéia de que o sistema HLA tem uma participação importante na etiologia de doenças neurológicas de interesse pediátrico. Apesar de não ser o único fator atuante, o HLA influencia no desenvolvimento dessas doenças provavelmente por ser peça fundamental na resposta imune do corpo humano. Além disso, os diferentes alelos/haplótipos do HLA influenciam no quadro clínico, gravidade e prognóstico de várias neuropatologias, sendo a miastenia grave e esclerose

múltipla as mais estudadas.

A descoberta de fatores genéticos, como o HLA, pode ajudar no entendimento da fisiopatologia das enfermidades neurológicas e ajudar, no futuro, a prever o risco que uma pessoa portadora de determinado

haplótipo ou alelo tem de desenvolver determinada doença. Por isso, a importância de novos estudos para confirmar os dados apresentados e para investigação de outras doenças neuropediátricas prevalentes, porém ainda não pesquisadas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Klein J, Sato A. The HLA System. First of two parts. *N Engl J Med* 2000; 343(10): 702-709.
- Alves C, Souza T, Veiga S, Alves CA, Toralles MB, Lemaire D. Importância do sistema de histocompatibilidade humano (HLA) em Pediatria. *Pediatria (São Paulo)* 2005; 27(4): 274-286.
- Donadi EA. Aspectos moleculares do complexo principal de histocompatibilidade: como entender a associação entre o sistema HLA e as doenças reumáticas. *Rev Bras Reumatol* 2001; 41(4): 225-235.
- Probst CM, Bompeixe EP. HLA Polymorphism and evaluation of European, African, and Amerindians contribution to the white and mulatto population from Paraná, Brazil. *Hum Biol* 2000; 72(4): 597-617.
- Castro-Cago M. Neurología pediátrica y genética: introducción. *Rev Neurol* 2002; 35(2): 145-148.
- Almeida SM. O sistema nervoso central é um sítio imunologicamente privilegiado? *Rev Bras Neurol* 1999; 35(4): 81-86.
- Bradl M, Hohfeld R. Molecular pathogenesis of neuroinflammation. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2003; 74: 1364-1370.
- Collawn JF, Benveniste EN. Regulation of MHC class II expression in the central nervous system. *For Immunol* 1999; 893-902.
- Geleijns K, Schreuder GM, Jacobs BC, Sintnicolaas K, van Koningsveld R, Meulstege J, et al. HLA class II alleles are not a general susceptibility factor in Guillain-Barré syndrome. *Neurology* 2005; 64(1): 44-49.
- Li H, Yuan J, Hao H, Yan Z, Wang S. HLA alleles in patients with Guillain-Barré syndrome. *Chin Med J (Engl)* 2000; 113(5): 429-432.
- Ma JJ, Nishimura M, Mine H, Kuroki S, Nukina M, Ohta M, et al. HLA and T-cell receptor gene polymorphisms in Guillain-Barre syndrome. *Neurology* 1998; 51(2):379-384.
- Dyment DA, Ebers GC, Sadovnick AD. Genetics of multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2004; 3(2): 104-110.
- Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M, Weinschenker BG. Multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2000; 343(13): 938-952.
- Hensiek AE, Sawcer SJ, Feakes R, Deans J, Mander A, Akesson E, et al. HLA-DR 15 is associated with female sex and younger age at diagnosis in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2002; 72(2): 184-187.
- Dyment DA, Herrera BM, Cader MZ, Willer CJ, Lincoln MR, Sadovnick AD, et al. Complex interactions among MHC haplotypes in multiple sclerosis: susceptibility and resistance. *Hum Mol Genet.* 2005; 14(14): 2019-2026.
- Caballero A, Alves-Leon S, Papais-Alvarenga R, Fernandez O, Navarro G, Alonso A. DQB1*0602 confers genetic susceptibility to multiple sclerosis in Afro-Brazilians. *Tissue Antigens* 1999; 54(5): 524-526.
- Lincoln MR, Montpetit A, Cader MZ, Saarela J, Dyment DA, Tiislar M, et al. A predominant role for the HLA class II region in the association of the MHC region with multiple sclerosis. *Nat Genet* 2005; 37(10): 1108-1112.
- Vincent A, Palace J, Hilton-Jones D. Myasthenia gravis. *Lancet* 2001; 357: 2122-2128.
- Fernández-Mestre MT, Vargas V, Montagnani S, Cotúa M, Ogando V, Layrisse Z. HLA class II and class I polymorphism in Venezuelan patients with myasthenia gravis. *Hum Immunol* 2004; 65: 54-59.
- García-Ramos G, Téllez-Zenteno JF, Zapata-Zúñiga M, Yamamoto-Furusho JK, Ruiz-Morales JA, Villarreal-Garza C, et al. HLA class II genotypes in Mexican Mestizo patients with myasthenia gravis. *Euro J Neurol* 2003; 10: 707-710.
- Shinomiya N, Nomura Y, Segawa M. A variant of childhood-onset myasthenia gravis: HLA typing and clinical characteristics in Japan. *Clin Immunol* 2004; 110: 154-158.
- Donadi EA, Smith AG, Louzada-Junior P, Voltarelli JC, Nepom GT. HLA class I and class II profiles of patients presenting with Sydenham's chorea. *J Neurol* 2000; 247(2):122-128.
- Stanevicha V, Eglite J, Sochnevs A, Gardovska D, Zavadska D, Shantere R. HLA class II associations with rheumatic heart disease among clinically homogeneous patients in children in Latvia. *Arthritis Res Ther* 2003; 5(6):340-346.
- Biggar RJ, Ng J, Kim N, Hisada M, Li HC, Cranston B, et al. Human leukocyte antigen concordance and the transmission risk via breast-feeding of human T cell lymphotropic virus type I. *J Infect Dis* 2006; 193(2): 277-282.
- Manns A, Hanchard B, Morgan OS, Wilks R, Cranston B, Nam JM, et al. Human leukocyte antigen class II alleles associated with human T-cell lymphotropic virus Type I infection and adult T-cell leukemia/lymphoma in a Black population. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90(8): 617-621.
- Jeffery KJ, Usuku K, Matsumoto W, Matsumoto W, Taylor GP, Procter J, et al. HLA alleles determine human T-lymphotropic virus-I (HTLV-I) proviral load and the risk of HTLV-I-associated myelopathy. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96(7): 3848-3853.
- Jeffery KJ, Siddiqui AA, Bunce M, Lloyd AL, Vine AM, Witkov AD, et al. The influence of HLA class I alleles and heterozygosity on the outcome of human T cell lymphotropic virus type I infection. *J Immunol* 2000; 165: 7278-7284.
- Suzuki Y. Host resistance in the brain against *Toxoplasma gondii*. *J Infect Dis* 2002;185(Suppl 1):S58-S65
- Montoya JG, Liesenfeld O. Toxoplasmosis. *Lancet* 2004; 363(9425): 1965-1976.
- Mack DG, Johnson JJ, Roberts F, et al. HLA-class II genes modify outcome of *Toxoplasma gondii* infection. *Int J Parasitol* 1999; 29:1351-1358.
- Del Brutto OH, Granados G, Talamas O, Sotelo J, Gorodezky C. Genetic pattern of the HLA system: HLA A, B, C, DR, and DQ antigens in Mexican patients with parenchymal brain cysticercosis. *Hum Biol* 1991; 63(1):85-93.
- Bompeixe EP, Costa SMCM, Arruda WO, Petzl-Erler ML. Lack of association between parenchymal neurocysticercosis and HLA Class I and Class II antigens. *Genet. Mol Biol* 1999; 22(1): 7-11.
- Wiendl H, Mitsdoerffer M, Hofmeister V, Wischhusen J, Bornemann A, Meyerermann R, et al. A functional role of HLA-G expression in human gliomas: an alternative strategy of immune escape. *J Immunol* 2002; 168(9):4772-4780.
- Maier S, Geraghty DE, Weiss EH. Expression and regulation of HLA-G in human glioma cell lines. *Transplant Proc* 1999; 31(4): 1849-1853.
- Zagzag D, Salnikow K, Chiriboga L, Yee H, Lan L, Ali MA, et al. Downregulation of major histocompatibility complex antigens in invading glioma cells: stealth invasion of the brain. *Lab Invest* 2005; 85(3): 328-341.
- Machulla HK, Steinborn F, Schaaf A, Heidecke V, Rainov NG. Brain glioma and human leukocyte antigens (HLA): Is there an association? *J Neurooncol* 2001; 52(3): 253-261.
- Tang J, Shao W, Dorak MT, Li Y, Miike R, Lobashevsky E, et al. Positive and negative associations of human leukocyte antigen variants with the onset and prognosis of adult glioblastoma multiforme. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14(8): 2040-2044.
- Corrias MV, Occhino M, Croce M, De Ambrosio A, Pistillo MP, Bocca P, et al. Lack of HLA-class I antigens in human neuroblastoma cells: analysis of its relationship to TAP and tapasin expression. *Tissue Antigens* 2001; 57(2): 110-117.
- Raffaghelto L, Prigione I, Airoldi I, et al. Mechanisms of immune evasion of human neuroblastoma. *Cancer Lett* 2005; 228(1-2): 155-61.
- Prigione I, Corrias MV, Airoldi I, Raffaghelto L, Morandi F, Bocca P, et al. Immunogenicity of human neuroblastoma. *Ann N Y Acad Sci* 2004; 1028: 69-80.
- Wolff M, Jungbluth AA, Garrido F, Cabrera T, Meyen-Southard S, Spitz R, et al. Expression of MHC class I, MHC class II, and cancer germ line antigens in neuroblastoma. *Cancer Immunol Immunother* 2005; 54(4): 400-406.
- Renganathan R, Delanty N. Juvenile myoclonic epilepsy: under-appreciated and under-diagnosed. *Postgrad Med J* 2003;79(928):78-80.
- Greenberg DA, Durner M, Shinnar S, Resor S, Rosenbaum D, Klotz I, et al. Association of HLA class II alleles in patients with juvenile myoclonic epilepsy compared with patients with other forms of adolescent-onset generalized epilepsy. *Neurology* 1996; 47(3):750-755.
- Le Hellard S, Neidhart E, Thomas P, Feingold J, Malafosse A, Tafti M. Lack of association between juvenile myoclonic epilepsy and HLA-DR13. *Epilepsia* 1999; 40(1): 117-119.
- Greenberg DA, Durner M, Keddache M, Shinnar S, Resor SR, Moshe SL, et al. Reproducibility and complications in gene searches: linkage on chromosome 6, heterogeneity, association, and maternal inheritance in juvenile myoclonic epilepsy. *Am J Hum Genet* 2000; 66(2):508-516.