

Imunopatologia do líquen plano oral – parte I Antígeno leucocitário humano (HLA) e as células apresentadoras de antígeno (APC)

Immunopathology of oral lichen planus – part I – Human leukocyte antigen (HLA) and antigen - presenting cells (APC)

Resumo

Este artigo faz parte de um estudo sobre líquen plano na cavidade oral e suas reações imunológicas, desenvolvido em duas partes. Na parte I, analisam-se os possíveis mecanismos imunológicos envolvidos no aparecimento e perpetuação do líquen plano oral, abordando-se o antígeno leucocitário humano (HLA), as células apresentadoras de antígeno (APC). Na parte II, estudam-se as moléculas de adesão, as citocinas e a imunidade humoral. Sugere-se, nesta revisão, uma associação do líquen plano oral com as reações de hipersensibilidade mediada por células ou do tipo IV.

Palavras-chave: imunologia, patologia, líquen plano oral.

Introdução

O líquen plano oral é uma doença mucocutânea inflamatória crônica comum, com múltiplos aspectos clínicos na cavidade oral, tornando-se, por isso, de grande interesse para o cirurgião-dentista. Das doenças dermatológicas é a que mais afeta a cavidade oral, sendo acompanhada ou não do aparecimento das doenças cutâneas.

Segundo Karagouri et al.(1994), ainda que vários estudos imunoistoquímicos sobre o líquen plano oral tenham caracterizado as células T no infiltrado inflamatório da mucosa, provando a sua ativação, a etiologia dessa doença permanece desconhecida. Esse posicionamento é também definido por Laskaris (1998), ao mencionar que o fenômeno auto-imune mediado pelas células T está envolvido na patogênese do líquen plano, e por Porter et al.(1997), ao sugerirem que os mecanismos imunológicos são fundamentais à iniciação e perpetuação do líquen plano.

Este trabalho tem por objetivo fazer uma revisão de literatura sobre os mecanismos imunológicos associados ao líquen plano oral e levar à classe odontológica

Fernanda Ferreira Lopes ¹
Maria Carmen F. Nogueira Cutrim ²

informações sobre imunopatologia, visando esclarecer a associação entre as reações do sistema imunológico e o aparecimento do líquen plano na cavidade oral.

Dessa forma, para estudar a imunopatologia do líquen plano oral, devem-se investigar todos os elementos envolvidos no mecanismo imunológico. Nesta primeira parte do trabalho, são abordados o antígeno leucocitário humano (HLA) e as células apresentadoras de antígeno (APC); na segunda parte, a imunidade humoral, as moléculas de adesão e as citocinas.

Considerações iniciais

O líquen plano oral tem sido assunto de inúmeras investigações imunológicas. Yamamoto et al. (1990) mencionam que o líquen plano é considerado um distúrbio imunológico e pode ser classificado como uma doença auto-imune, uma vez que pode ser visto como uma manifestação clínica da resposta do infiltrado de células T e células acessórias epiteliais modificadas. O ataque das células T citotóxicas contra o epitélio e as ações do infiltrado, incluindo as

¹ Especialista em Imunologia Básica e Aplicada pela UFMA e mestre em Clínica Odontológica pela FOP/Unicamp, professora Assistente do departamento de Odontologia II da Universidade Federal do Maranhão.

² Mestre em Patologia Oral pela UFRN, professora Assistente do departamento de Odontologia II da Universidade Federal do Maranhão.

células dendríticas às células epiteliais, são considerados os mais prováveis na patogênese do líquen plano oral.

Para Kirby et al. (1995), o líquen plano oral é caracterizado por uma alteração na distribuição das células de Langerhans no epitélio e pela presença de uma quantidade bem definida de leucócitos, principalmente linfócitos T, abaixo da camada basal. O dano às células epiteliais basais e a outros ceratinócitos está associado com este infiltrado; portanto, sugere-se que os linfócitos T são os mediadores imunológicos primários desses danos.

Os autores acrescentam que as interações entre os linfócitos T e outras células, incluindo as células apresentadoras de antígeno, como as células de Langerhans, são mediadas por uma variedade de moléculas de adesão, que desempenham importante função no acúmulo de células T no líquen plano oral. Mencionam ser o HLA-DR o marcador na regulação do líquen plano oral, uma vez que mais de 90% do infiltrado de linfócitos é HLA-DR+, além das células de Langerhans e alguns ceratinócitos.

Janeway Jr. e Travers (1997) esclarecem que a ativação de células T virgens requer o reconhecimento de um fragmento peptídico estranho ligado a uma molécula de MHC própria, porém isso não é suficiente para a ativação. Exige também a presença simultânea de moléculas superficiais co-estimuladoras, que atuam como sinal co-estimulador, pelas células apresentadoras de antígenos profissionais para a expansão clonal das células T virgens e sua posterior diferenciação em dois tipos de células: as células efetoras armadas ao antígeno e as células T de memória instruídas. Acrescentam que os três principais tipos de células apresentadoras de antígeno especializadas presentes nos órgãos linfóides periféricos são os macrófagos, células dendríticas e células B.

Acredita-se que a auto-imunidade, iniciada por uma resposta

envolvendo as células T e a ativação inadequada dos macrófagos, pode causar grandes danos aos tecidos. As respostas auto-imunes são uma consequência natural da diversidade dos receptores das células B e T, as quais permitem que eles reconheçam não só os patógenos, como também auto-antígenos. As células T imune-específicas para os complexos peptídeos MHC próprios podem causar inflamação local, pela ativação de macrófagos, ou danificar diretamente as células do tecido com a utilização de todos os mecanismos da resposta imune adaptativa (Janeway Jr. e Travers, 1997).

Convém recordar que, segundo Shafer et al. (1985), o aspecto microscópico do líquen plano é característico e patognomônico. Para Boraks (1996), o dado histológico mais característico é a degeneração da camada basal, e Ishikawa et al. (1989) acrescentam que o tecido conjuntivo se encontra infiltrado por numerosos linfócitos, predominantemente linfócitos T.

Antígeno leucocitário humano (HLA)

Segundo Watanabe et al. (1986), os antígenos HLA são codificados pelo complexo de histocompatibilidade principal (MHC), localizado no braço curto do cromossomo 6, e consistem de moléculas de classe I (HLA-A, -B e -C), classe II (HLA-DR, -DP e -DQ) e classe III (fatores complemento e 21-OH).

Sampaio et al. (1998) esclarecem que os antígenos HLA de classe I têm seus produtos expressos em praticamente todas as células imunocompetentes, como macrófagos, células dendríticas, linfócitos T ativados e linfócitos B. A apresentação linfocitária de peptídeos exógenos, provenientes da degradação das proteínas da própria célula, é possibilitada pela estrutura característica das moléculas HLA, em cuja fenda os peptídeos se alojam, as quais apresentam enorme diversidade genética (acima de 300 alelos descritos de classe I e mais de 250 alelos para classe II).

Segundo Watanabe et al. (1986) e Yamamoto et al. (1990), a freqü-

ência de antígeno HLA-DR estava significativamente aumentada em pacientes com líquen plano oral, sugerindo associação desse antígeno com a suscetibilidade ao líquen plano oral. Por sua vez, Lin e Sun (1990) concluíram que o risco de pacientes HLA-DRw9 apresentarem líquen plano oral foi 4.1 vezes maior do que os que não carregam o alelo, porém esse não é o único fator responsável pela doença.

De acordo com Porter et al. (1997), nenhuma mudança significativa na freqüência de antígeno HLA foi observada quando realizaram comparações entre grupos de pacientes com diferentes tipos de líquen plano oral; porém, em relação ao grupo-controle, houve aumento significativo em HLA-Bw57 e diminuição no HLA-DQ1 em pacientes brancos europeus.

Janeway Jr. e Travers (1997) esclarecem que, na maioria das doenças auto-imunes, a suscetibilidade está ligada mais intimamente aos alelos MHC classe II, mas, em alguns casos, está ligada aos alelos MHC classe I, porém ainda não foi comprovado como o genótipo MHC determina a suscetibilidade à doença auto-imune. A associação do genótipo MHC é avaliada, inicialmente, pela comparação da freqüência, nos pacientes, dos diferentes alelos com a freqüência na população normal.

Células apresentadoras de antígenos (APC)

Takewchi et al. (1988) observaram que, em todos os líquens planos orais, os ceratinócitos expressam antígenos HLA-DR, concluindo que essas células podem ter um papel importante não só na resposta imune, mas, também, na indução de algumas reações citotóxicas.

Rich e Reade (1989) fizeram uma avaliação qualitativa das células de Langerhans no líquen plano da mucosa oral e verificaram um aumento significativo das células dendríticas suprabasais estendendo-se entre as células basais, o que sugere ser o líquen plano uma reação de hipersensibilidade, já que as células de Langerhans têm por função a apresentação de

determinantes imunogênicos aos linfócitos T.

De acordo com Pitigala-Arachchi et al. (1989), os ceratinócitos HLA-DR+ não só facilitam o movimento das células de Langerhans dentro do epitélio como ativam o sistema imune através da apresentação antigênica e, de modo alternativo, a expressão de MHC classe II influencia o potencial dos linfócitos auto-reativos.

Nos achados de Farthing et al. (1990), o número de células de Langerhans não está aumentado no líquen plano oral, mas, quando comparadas com a mucosa normal, há evidências do aumento na expressão de HLA-DP e -DQ por tais células.

Walsh et al. (1989) mencionam, sobre a associação numérica entre a densidade de células T e células de Langerhans no LP, que a relação entre as populações é de, aproximadamente, 1:2 no LPO; já, na pele normal, a relação aproximada é de 1:10.

Segundo Porter et al. (1997), as células de Langerhans no líquen plano oral apresentam um significativo aumento na expressão de HLA-DP e HLA-DQ, o qual está geralmente associado a áreas com infiltrado inflamatório.

As células de Langerhans são células dendríticas dos epitélios, que são fagocíticas ativas para antígenos e que não possuem atividade co-estimuladora. Essas células dendríticas podem ser estimuladas a migrar através da linfa para os órgãos linfóides, onde se diferenciam em células dendríticas, que não podem fagocitar antígeno, mas possuem potente atividade co-estimuladora. As células dendríticas que se concentram nos tecidos linfóides expressam elevados níveis de moléculas MHC de classe I e de classe II, assim como de moléculas co-estimuladoras e de moléculas de adesão, sendo ativadoras potentes de células T virgens (Janeway Jr. e Travers, 1997).

Discussão

Walsh et al. (1989), Kirby et

al. (1995) e Porter et al. (1997) enfatizam o papel das células T no líquen plano oral, caracterizando que a sua patogênese é um processo mediado por células.

Verifica-se que a maioria dos autores observaram um aumento na expressão de antígenos MHC de classe II. Lin e Sun (1990) sugerem uma associação entre o líquen plano oral com HLA-DR, ao passo que Farthing et al. (1990) observaram aumento na expressão de HLA-DP e -DQ. Apenas Porter et al. (1993) divergem dos autores citados mencionando que há diminuição na expressão de MHC de classe II (HLA-DQ1) e aumento na expressão de MHC de classe I (HLA-Bw57).

De acordo com Rich e Reade (1989) e Pitigala-Arachchi et al. (1989), há aumento na população de células dendríticas no epitélio do LPO; já Walsh et al. (1989) observaram um aumento quantitativo nas células de Langerhans no LPO. Segundo Farthing et al. (1990) e Porter et al. (1997), não há aumento no número das células de Langerhans, mas, sim, um aumento na expressão de HLA-DP e -DR, respaldando o posicionamento de Takewchi et al. (1988), no qual os ceratinócitos HLA-DR+ têm um papel importante na resposta imune citotóxica.

Conclusão

Verifica-se que as reações imunológicas estão associadas à patogênese do líquen plano, fato caracterizado histologicamente pela degeneração da camada basal e infiltrado inflamatório rico em linfócitos T, porém a imunopatogênese precisa ainda se manter obscura. Parece haver grande contribuição da imunidade mediada por células, havendo associação entre o LPO e a expressão de MHC de classe II, além da atuação das células de Langerhans e dos ceratinócitos. Um aumento na expressão de antígenos de classe II pelas LC sugere que essas células estão imunologicamente ativas, sendo provável que iniciem ou potencializem a reação imune local.

Abstract

This article is part of a study on lichen planus in oral cavity and its immunologic reactions, developed in its parts - I and II. In part I the possible immunologic mechanisms involved in the appearance and perpetuation of oral lichen planus are analysed, and it is also approached the human leukocyte antigen (HLA), the antigen-presenting cells (APC) and the lymphocyte population. In part II, adhesion molecules, cytokine and humoral immunity are studied. It is suggested a possible association between oral lichen planus and cell-mediated or type IV hypersensitivity reactions.

Key words: immunology, pathology, oral lichen planus.

Glossário

LO: líquen oral
LOP: líquen plano oral
MHC: complexo de histocompatibilidade principal
HLA: antígeno leucocitário humano: HLA I A-B-C; HLA II DR-DQ.
APC: célula apresentadora de antígeno
LC: células de Langerhans
TCR: receptor de células T
NK: natural killer
ICAM: molécula de adesão intercelular
LFA: antígeno de função associada a linfócitos
VCAM: molécula de adesão de célula vascular
IL: interleucina
INF: interferon
TNF: fator de necrose tumoral
GM-CSF: fator estimulante de colônias de granulócitos e macrófagos
Th: células T helper
LPSA: antígeno específico de líquen plano

Referências bibliográficas

- BORAKS, Sílvia. *Diagnóstico bucal*. Porto Alegre: Artes Médicas, 1995.242p.
- FARTHING, P.M. et al. The activation of Langerhans cells in oral lichen planus *J Oral Pathol Med. Denmark*, v.19, p.81-85, 1990.
- ISHIKAWA, P.M. et al. *Atlas colorido de patologia oral*. São Paulo: Santos, 1989.193p.
- JANEWAY JR. C.; TRAVERS, P. *Imuno-*

biologia: o sistema imunológico na saúde e na doença. Porto Alegre: Artes Médicas, 1997.

KARAGOURI, E.E. et al. Alteration in peripheral blood mononuclear cell function and serum in oral lichen planus. *J Oral Pathol Med.*, Denmark, v.23, p.28-35, 1994.

KIRBY, A. C. et al. Expression of lymphocyte function-associated antigen 3 in oral lichen planus. *Oral Diseases*, v.1, p.193-197, 1995.

LASKARIS, G. *Pocket atlas of oral diseases*. New York: Thieme Stuttgart, 1998. 227 p.

LIN, Song-Chyr; SUN, Andy. HLA-DR and DQ antigens in Chinese patients with oral lichen planus. *J Oral Pathol Med.*, Denmark, v.19, p.298-300, 1990.

PITIGALA-ARACHCHI, A. et al. Epithelial dendritic cells in pathological human oral tissues. *J Oral Pathol Med.*, Denmark, v.18, p.11-16, 1989.

PORTER, K. et al. Immunologic aspects of dermal and oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.*, St. Louis, v.83, p.358-366, 1997.

RICH, Alison; READE, P.C. A quantitative assessment of Langerhans cells in oral mucosal lichen planus and leukoplakia. *Br J Dermatol.*, London, v.120, p.233-228, 1989.

SAMPAIO, S. et al. Utilização da técnica de reação em cadeia de polimerase (PCR) no estudo do polimorfismo genético do HLA. *LAES & HHAES*, São Paulo, v.4, n.19, p.140-146, set.1998.

SHAFFER, W. et al. *Tratado de patologia bucal*. Rio de Janeiro: Interamericana, 1985. 837p.

TAKEWCHI, Y. et al. Immunohistochemical analysis of cells in mucosal lesions of oral lichen planus. *J Oral Pathol.*, Denmark, v.17, p.367-373, 1988.

WALSH, J. et al. Expression of CDw29 and CD45R antigens on epithelial cells in oral lichen planus. *J Oral Pathol Med.*, Denmark, v.18, p.360-365, 1989.

WATANABE, T. et al. Analysis of HLA antigens in Japanese with oral lichen planus. *J Oral Pathol.*, Denmark, v.15, p.529-533, 1986.

YAMAMOTO, T. et al. Cellular immunosuppression in oral lichen planus. *J Oral Pathol Med.*, Denmark, v.19, p.464-470, 1990.

Endereço para correspondência:

Profa. Dra. Fernanda Ferreira Lopes
Rua das Jaqueiras Qd57 nº19 – Renascença
CEP 65075-220 São Luís – Maranhão