

Teoria Imunológica da Endometriose: O Papel das Citocinas

Endometriosis Immune Theory: The Role of Cytokines

Mauro Fernando Kürten Ihlenfeld

Rogério Dias

Daniel Spadoto Dias

Nilton José Leite

Waldir Modotte

Gilberto Uemura

Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP- Departamento de Ginecologia e Obstetrícia

Resumo

Há várias teorias para explicar a patogênese da endometriose. Recentemente, a hipótese da participação do sistema imunológico na etiopatogenia da endometriose tem contribuído para preencher as lacunas existentes nas demais teorias vigentes. Atualmente, grande parte das pesquisas em endometriose, são fundamentadas na capacidade do peritônio para reagir ao endométrio ectópico por meio de sua destruição e remoção. As principais células envolvidas no desenvolvimento e perpetuação da endometriose são provenientes da linhagem monocítico-macrófágica. Estas agem associadas à produção de várias citocinas, com função imuno-reguladora, ativadora ou supressora. Entre as principais citocinas envolvidas na patogênese da endometriose e que apresentam concentração elevada no soro ou no líquido peritoneal de portadoras da doença, podemos citar: o fator de necrose tumoral, as interleucinas, o fator de crescimento endotelial vascular, as metaloproteases de matriz extracelular, a proteína quimiotática dos monócitos, o fator inibidor de migração de macrófagos, o peptídeo epitelial ativador de neutrófilos e a leptina. A utilização *in vivo* dessas substâncias tem sido estudada na propedêutica laboratorial da endometriose, por meio de sua identi-

ficação no soro e no líquido peritoneal de portadoras da doença.

PALAVRAS-CHAVE: Endometriose. Imunologia. Citocinas.

A endometriose é definida como a presença de implante ectópico, extra-uterino, de glândulas e estroma endometriais (Abrão, 2000). É considerada uma das doenças ginecológicas benignas mais comuns na idade reprodutiva da mulher. Estudos sugerem uma prevalência de 0,5 a 5% nas mulheres férteis e de 25 a 40% nas inférteis (Child & Tan, 2001).

Várias teorias têm sido propostas para explicar a endometriose. Sua etiologia ainda está distante de ser explicada, embora inúmeros trabalhos tenham sido realizados nas últimas décadas (Abrão, 2000; Viscomi et al., 2002).

A teoria do refluxo menstrual foi proposta por Sampson, 1927, que observou células endometriais regurgitadas através das trompas durante a menstruação. As condições que reforçam esta teoria são representadas por: distribuição de lesões dentro da cavidade peritoneal, demonstração da viabilidade do endométrio menstrual em cultura de tecido, características imuno-histoquímicas do endométrio retrógrado e sua similaridade com o

endométrio *in situ*, células endometriais na cavidade peritoneal antecedendo a menstruação, capacidade de aderência e proliferação das células obtidas do líquido peritoneal durante a fase folicular precoce, alta prevalência de endometriose tanto em mulheres com obstrução congênita do fluxo menstrual como em animais de experimentação nos quais a endometriose foi induzida pela criação de fistulas útero-pélvicas (Viscomi et al., 2002).

No início da década de 80 foram iniciadas várias pesquisas sobre o tecido ectópico e sobre a endometriose propriamente dita. Alguns autores propuseram que o tecido endometrial ectópico reagia de forma cíclica, semelhante ao endométrio normal. No entanto, em recente e ampla revisão, observou-se que a endometriose difere em várias características do endométrio eutópico, incluindo-se a origem clonal das células, a atividade enzimática, a expressão protéica, além de características histológicas e morfológicas (Redwine, 2002). Embora a teoria do refluxo seja a mais aceita para explicar a patogênese da endometriose, nem todos os aspectos da doença podem ser por ela explicados.

A hipótese da metaplasia celômica foi proposta por Meyer, 1919. Ele propôs que a membrana celômica original sofre metaplasia formando glândulas endometriais e estroma. A teoria metaplásica pode explicar os casos de endometriose em que a teoria do refluxo não se aplica, como na síndrome de Rokitansky-Küster-Hauser e em homens com câncer de próstata submetidos a tratamento estrogênico. A teoria do desenvolvimento da endometriose peritoneal através do processo metaplásico é consistente pelo conhecido potencial mülleriano do peritônio. A metaplasia endometrial da serosa do peritônio pode ser uma explicação adicional sem se opor à teoria do refluxo. Células endometriais ou produtos destas podem estimular a metaplasia depois de terem sido transportadas para um local suscetível dentro da cavidade abdominal (Viscomi et al., 2002).

Em 1980, pesquisadores cogitaram a hipótese da participação auto-imune na endometriose, sugerindo que o endométrio ectópico apresenta resposta imune com depósito de C3 e IgG no endométrio tópico de pacientes com endometriose. Em 1984, outros autores relataram a redução da resposta imune contra as células endometriais autólogas. A capacidade de o peritônio reagir ao material regurgitado através de sua destruição e remoção constituiria o mecanismo pelo qual seriam impedidas a implantação de células endometriais e a subsequente evolução para a lesão endometriótica (Abrão, 2000). Atualmente

sugere-se que uma resposta inadequada deste mecanismo seja um fator facilitador para o desenvolvimento da endometriose. Fatores imunológicos tem sido objeto de muitos estudos a esse respeito, embora tenha sido relatado que não há aumento na frequência de desordens imunológicas em pacientes com endometriose (Abrão, 2000).

As células principais envolvidas no desenvolvimento e perpetuação da endometriose são as da linhagem monocítico-macrofágica, cujos efeitos adversos podem ser de citotoxicidade para as células endometriais ou de proliferação das mesmas. Na endometriose há produção de várias citocinas, que são fatores solúveis com função imunoreguladora, ativadora ou supressora (Wu & Ho, 2003).

Entre as principais citocinas envolvidas na patogênese da endometriose e que apresentam concentração elevada no soro ou no líquido peritoneal de portadoras da doença podemos citar: o fator de necrose tumoral (TNF- α), as interleucinas (IL), o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), as metaloproteases de matriz extracelular (MMP), a proteína quimiotática dos monócitos (MCP-1), o fator inibidor de migração de macrófagos (MIF), o peptídeo epitelial ativador de neutrófilos (ENA-78) e a leptina (Wu & Ho, 2003).

O TNF estimula a proliferação de tecidos como o endométrio e ainda pode contribuir para a produção de proteínas da fase aguda inflamatória levando a inflamação ou necrose das lesões endometrióticas (Wu & Ho, 2003; Pizzo et al., 2002). A interleucina-6 (IL-6) promove a diferenciação de linfócitos B em células produtoras de anticorpos, sendo também responsável pela produção de complexos imunes e auto-anticorpos (Wu & Ho, 2003; Khan et al., 2002). O aumento do TNF e a IL-6 no líquido peritoneal estão correlacionados de forma associada com o número e a extensão das lesões vermelhas da endometriose peritoneal (Iwabe et al., 2002). Em recente publicação autores relataram a possibilidade de detectar pacientes com endometriose, mas livres da doença, medindo a IL-6 sérica e o TNF obtido no líquido peritoneal. Entretanto, ainda são necessários estudos com maior número de casos (Bedaiwy et al., 2002).

A interleucina-8 (IL-8) apresenta atividade trombogênica e fortemente angiogênica, Barcz et al., 2002, favorecendo o implante da célula endometrial ectópica; além disso, induz quimiotaxia de neutrófilos, contribuindo para o acúmulo de células inflamatórias nestas lesões (Arici, 2002). Esta citocina está aumentada no líquido peritoneal de portadoras de lesões vermelhas na fase lútea, Calhaz-Jorge et al., 2003, sendo sua concentração diretamente proporcional à severidade das lesões (Arici, 2002).

A IL-8 associada à MCP-1 e à expressão do gene RANTES (secretado e expressado por células T normais reguladas por ativação) estão aumentadas no líquido peritoneal de pacientes com endometriose, Kayisli et al., 2002; no entanto, suas concentrações diminuem nos estágios avançados (Pizzo et al., 2002). A interleucina-1 (IL-1) tem como função principal ativar a resposta imune específica, por meio da iniciação da transcrição do gene RANTES (Lebovic et al., 2004).

As interleucinas 10, 12 e 15 também têm concentrações aumentadas no líquido peritoneal de portadoras de endometriose (Wu & Ho, 2003), sendo esta última inversamente proporcional ao estágio clínico (Arici et al., 2003).

A interleucina-13 (IL-13), por sua vez, é capaz de inibir a síntese de citocinas pró-inflamatórias em monócitos e macrófagos ativadas, além de ser potente reguladora dessas células. A concentração da IL-13 encontra-se diminuída no líquido peritoneal de portadoras de endometriose, justificando a presença de grande quantidade de macrófagos ativados neste meio (Galinelli et al., 2004). Também estão diminuídas as concentrações de IL-2 e IL-18 no líquido peritoneal destas pacientes (Zhang et al., 2004).

O VEGF é uma das moléculas identificadas como indutoras da angiogênese; além disso, promove o crescimento do endotélio, aumenta a permeabilidade vascular e modula a secreção de enzimas proteolíticas ligadas à angiogênese. No entanto, apesar da atuação do VEGF na implantação de lesões endometrióticas, não há correlação da doença com os níveis séricos deste fator (Gagné et al., 2003).

As MMP são uma família de enzimas dependentes de zinco, capazes de degradar os componentes da matriz extracelular, importante para manter a integridade estrutural, além de orientar o desenvolvimento e morfogênese celular, influenciando na proliferação, migração e adesão celular. Os níveis de MMP plasmático e no líquido peritoneal estão correlacionados positivamente com concentrações de 17- β -estradiol e negativamente com as de progesterona, sugerindo respectivamente a existência de estímulo à formação, e à inibição da formação da endometriose (Huang et al., 2004).

Inicialmente descrita como um hormônio antiobesidade, a leptina é descrita como uma citocina do tipo 1. Demonstrou-se que é capaz de influenciar na hematopoiese, na maturação celular, na termogênese, na reprodução, na angiogênese e na homeostase do sistema imune (Sabogal & Munoz, 2001). Tem correlação com o estado nutricional e com a resposta imune do linfócito pró-inflamatório T-helper 1. Níveis plasmáticos diminuídos durante a privação ali-

mentar prejudicam a função imune (La Cava et al., 2004).

O aumento na concentração de leptina em pacientes com endometriose parece exercer ação antiapoptótica em células endometriais estromais na cavidade peritoneal, estimulando a implantação de células endometriais, além de causar infertilidade inibindo a decidualização estromal (Tanaka et al., 2003). A leptina deve ser induzida pela presença de citocinas inflamatórias no líquido peritoneal e, por sua vez, induz a produção de metaloproteinases. A concentração de leptina está aumentada no líquido peritoneal em mulheres com endometriose, mas inversamente correlacionada com a extensão da doença (Mahutte et al., 2003). No entanto, não foi possível concluir o mesmo com pequeno número de casos estudados (Gogacz et al., 2001).

Várias hipóteses têm sido propostas para explicar como a endometriose leve pode causar infertilidade, especialmente no campo da teoria imunológica. Até o presente momento, não foi evidenciado mecanismo causal entre a endometriose mínima e leve e a infertilidade. Estudos mostram que as alterações imunes na endometriose leve atualmente podem ser essenciais ao processo de eliminação do endométrio ectópico. A carência da citotoxicidade macrófágica parece estar associada com doença mais avançada; sugere-se que o aumento da citotoxicidade macrófágica na endometriose leve pode limitar o crescimento das células endometriais ectópicas.

Portanto, há necessidade de mais pesquisa no campo da patogênese, à luz da teoria imunológica. Com isso, esperamos poder utilizar métodos diagnósticos não invasivos no diagnóstico precoce da endometriose, evitando o atraso na detecção da doença e sua progressão.

Abstract

Several theories were proposed to explain the pathogenesis of endometriosis. Recently immune hypothesis in endometriosis aetiology has contributed to fulfil gaps in other theories. Nowadays in the field of endometriosis, several researches deal with peritoneum ability to react to ectopic endometrium through its clearance and destruction. Monocytic-macrophagic cells are involved in the development of endometriosis. They are associated to cytokines that promote immune regulation through activation or suppression. Tumor necrosis factor, interleukins, vascular endothelial growth factor, extracellular

matrix metalloproteinases, monocyte chemotactic protein-1, macrophage migration inhibitory factor, neutrophil-activating peptide and leptin are the main cytokines involved in the pathogenesis of endometriosis. These cytokines have been studied in endometriosis diagnosis laboratory in serum and peritoneal fluid.

KEYWORDS: *Endometriosis. Immunology. Citokines.*

Leituras Suplementares

1. Abrão MS. Endometriose: Uma visão contemporânea. Rio de Janeiro: Revinter; 2000.
2. Arici A. Local citokines in endometrial tissue: the role of interleukin-8 in the pathogenesis of endometriosis. *Ann N Y Acad Sci* 2002; 955: 101-9.
3. Arici A, Matalliotakis I, Gourmenou A et al. Increased levels of interleukin-15 in the peritoneal fluid of women with endometriosis: inverse correlation with stage and depth of invasion. *Hum Reprod* 2003; 18: 429-32.
4. Barcz E, Rósewska ES, Kaminski P et al. Angiogenic activity and IL-8 concentrations in peritoneal fluid and sera in endometriosis. *Int J Gynaecol Obstet* 2002; 79: 229-35.
5. Bedaiwy MA, Falcone T, Sharma RK et al. Prediction of endometriosis with serum and peritoneal fluid markers: a prospective controlled trial. *Hum Reprod* 2002; 17: 426-31.
6. Calhaz-Jorge C, Costa AP, Santos MC, Palma-Carlos ML. Peritoneal fluid concentrations of interleukin-8 in patients with endometriosis depend on the severity of the disorder and are higher in the luteal phase. *Hum Reprod* 2003; 18: 593-7.
7. Child TJ, Tan SL. Endometriosis: aetiology, pathogenesis and treatment. *Drugs* 2001; 61: 1735-50.
8. Gagné D, Pagé M, Robitaille G et al. Levels of vascular endothelial growth factor (VEGF) in serum of patients with endometriosis. *Hum Reprod* 2003; 18: 1674-80.
9. Galinelli A, Chiossi G, Giannella L et al. Different concentrations of interleukins in the peritoneal fluid of women with endometriosis: relationships with lymphocyte subsets. *Gynecol Endocrinol* 2004; 18: 144-51.
10. Gogacz M, Polak G, Jackowicki J, Kotarski J. Peritoneal fluid leptin concentration in infertile patients. *J Reprod Immunol* 2001; 51: 159-65.
11. Huang HF, Hong LH, Tan Y, Sheng JZ. Matrix metalloproteinase 2 is associated with changes in steroid hormones in the sera and peritoneal fluid of patients with endometriosis. *Fertil Steril* 2004; 81: 1235-9.
12. Iwabe T, Harada T, Terakawa N. Role of cytokines in endometriosis-associated infertility. *Gynecol Obstet Invest* 2002; 53Suppl: 19-25.
13. Kayisli UA, Mahutte NG, Arici A. Uterine chemokines in reproductive physiology and pathology. *Am J Reprod Immunol* 2002; 47: 213-21.
14. Khan KN, Masuzaki H, Fujishita A et al. Association of interleukin-6 and estradiol with hepatocyte growth factor in peritoneal fluid of women with endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002; 81: 764-71.
15. La Cava A, Alviggi C, Matarese G. Unraveling the multiple roles of leptin in inflammation and autoimmunity. *J Mol Med* 2004; 82: 4-11.
16. Lebovic DI, Chao VA, Taylor RN. Peritoneal macrophages induce RANTES (regulated on activation, normal-T cell expressed and secreted) chemokine gene transcription in endometrial stromal cells. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 1397-401.
17. Mahutte NG, Matalliotakis IM, Gourmenou AG et al. Inverse correlation between peritoneal fluid leptin concentrations and the extent of endometriosis. *Hum Reprod* 2003; 18: 1205-9.
18. Pizzo A, Salmeri FM, Ardita FV et al. Behaviour of cytokine levels in serum and peritoneal fluid of women with endometriosis. *Gynecol Obstet Invest* 2002; 54: 82-7.
19. Redwine DB. Was Sampson wrong? *Fertil Steril* 2002; 78: 686-93.
20. Sabogal JC, Munoz L. Leptin in obstetrics and gynecology: a review. *Obstet Gynecol Surv* 2001; 56: 225-30.
21. Tanaka T, Utsonomiya T, Bai T et al. Leptin inhibits decidualization and enhances cell viability of normal human endometrial stromal cells. *Int J Mol Med* 2003; 12: 95-8.
22. Viscomi FA, Dias R, Luca L, Ihlenfeld MFK. Correlação entre os Aspectos Laparoscópicos e as Alterações Histológicas Estromais nas Lesões Endometrióticas Peritoneais, RBGO 2002; 24: 93-9.
23. Wu MY, Ho HN. The role of cytokines in endometriosis. *Am J Reprod Immunol* 2003; 49: 285-96.
24. Zhang X, Lin J, Qian Y, Deng L. Decreased levels of interleukin-18 in peritoneal fluid but not in serum of patients with endometriosis. *Fertil Steril* 2004; 81: 1229-34.