

*Contribution of T lymphocytes in the pulmonary sarcoidosis immunopathology*

**Pedro Duques<sup>1</sup>, Cristine H. Monteiro<sup>2</sup>**

1 - Monitor de Imunologia do Depto. de Fisiologia e Patologia da Universidade Federal da Paraíba; 2 - Doutora em Imunologia pela Universidade Federal de Minas Gerais. Professora Adjunta do Depto. de Fisiologia e Patologia da Universidade Federal da Paraíba. Universidade Federal da Paraíba (Campus I), Centro de Ciências da Saúde, Depto. de Fisiologia e Patologia.

**Resumo**

**Introdução:** A sarcoidose é uma doença multissistêmica caracterizada pelo desenvolvimento de granuloma com necrose não caseosa, acometendo principalmente indivíduos jovens entre 20 e 40 anos de idade. O comprometimento pulmonar na sarcoidose ocorre em 90% dos casos, isoladamente ou associado a manifestações extra-torácicas. Apresenta-se, principalmente, sob forma de adenopatia hilar bilateral com infiltrados pulmonares e lesões cutâneas e oculares.

**Objetivos:** Buscamos aqui, revisar os prováveis mecanismos imunológicos relacionados à etiologia da doença, bem como a participação de citocinas produzidas pelos linfócitos T auxiliares envolvidas com a compartimentalização da resposta imunológica pulmonar.

**Metodologia:** Utilizamos, como fonte de dados, material científico divulgado em periódicos relacionados.

**Resultados:** Provavelmente uma reatividade imunológica estimulada por antígenos, mantida por um perfil de citocinas TH1, está associada à atividade da doença compartimentalizada no pulmão.

**Conclusão:** A complexidade das interações envolvidas na sarcoidose pulmonar nos estimula na continuidade do estudo, visando o entendimento dos mecanismos imunopatológicos na sarcoidose pulmonar.

*Rev. bras. alerg. imunopatol.* 2002; 25(2):51-60 sarcoidose pulmonar, imunidade celular, citocinas, receptor para antígeno da célula T alfa/beta, receptor para antígeno da célula T gama/delta.

---

**Abstract**

**Introduction:** Sarcoidosis is a multisystemic disease characterized by the development of granuloma with non-caseous necrosis affecting mainly young individual between 20 and 40 years of age. The pulmonary involvement, isolated or associated with extra-toracic manifestations, occurs in 90% of the cases. Generally, it appears under the form of bilateral hilar adenopathy presenting pulmonary infiltration with skin and ocular lesions.

**Objective:** Here we looking for review probable immunological mechanisms correlated to the etiology of the disease, as well as the participation of cytokines produced by helper T lymphocytes involved with the compartmentalization of the pulmonary immune response.

**Methods:** We did use, like as data bank, scientific material available on periodic papers.

**Results:** Probable an antigen-stimulated immune reactivity maintained by a TH1 cytokine profile is associated with the activity of the lung-compartmentalized disease.

**Conclusion:** The complexity of the interactions involved in the pulmonary sarcoidosis incite us to further studies in order to understanding the immunopathological mechanisms in pulmonary sarcoidosis.

## Introdução

O primeiro caso de sarcoidose foi descrito em 1869 por Hutchinson em um paciente com tume-fação das pernas e antebraços, lesões cutâneas e aumento do volume dos dedos indicadores. Entre-tanto, o termo sarcoidose foi utilizado pela primeira vez em 1897 por Boeck, devido às seme-lhanças observadas entre as células epitelióides da lesão sarcóide e as células sarcomatosas (sarcox = carne; eidos = semelhante)<sup>1</sup>.

A sarcoidose é uma doença granulomatosa e multissistêmica de etiologia indefinida, com distribuição mundial, e que afeta indivíduos de ambos os sexos e de todas as idades. Existe preferência por indivíduos jovens (<40 anos) e certos grupos étnicos e raciais<sup>2</sup>. Os casos de sarcoidose são mais frequentes no inverno e primeiros meses da primavera<sup>3</sup>. Estima-se que a doença atinja um indivíduo a cada 40 por 100.000 habitantes. Nos EUA atinge uma incidência de 10,9 por 100.000 habitantes para população branca e 35,5 por 100.000 habitantes entre a população negra<sup>4-6</sup>. A doença acomete de forma mais aguda e intensa indivíduos negros do que de outras raças<sup>6-13</sup>.

## Patogênese

A doença caracteriza-se pela presença de granuloma não caseoso<sup>14,15</sup> com acúmulo de células mononucleares inflamatórias no órgão acometido. Os macrófagos se diferenciam em células epitelióides gigantes multinucleadas<sup>16</sup>. Fibroblastos, mastócitos, fibras colágenas e proteoglicanos são detectados no sítio granulomatoso e a resposta fibrocítica desenvolvida no órgão-alvo pode levar à destruição e disfunção irreversível em estágios mais avançados<sup>15-18</sup>. Grande número de linfócitos T CD4+ está presente no granuloma sarcóide<sup>16,18</sup>.

Acredita-se que existam três eventos básicos para que a sarcoidose se desenvolva: 1) exposição ao antígeno; 2) desenvolvimento de imunidade celular contra este antígeno e 3) presença de células efectoras que promovam uma resposta inflamatória<sup>19-20</sup>. A lesão inicial dentro do sistema pulmonar é uma alveolite por linfócitos T CD4+, seguida do desenvolvimento do granuloma. Este, pode envolver sem seqüelas ou evoluir para fibrose obliterativa, resultante de uma resposta imune mediada por células contra antígeno(s) ainda não identificado(s)<sup>16,18</sup>.

Neste trabalho discutiremos a etiologia da sarcoidose pulmonar, tipo mais frequente da doença, seus padrões de resposta por citocinas e células envolvidas.

## Achados clínicos na sarcoidose pulmonar

Os pacientes podem apresentar manifestações clínicas decorrentes do acometimento de vários órgãos do trato respiratório isoladamente ou concomitantemente a outros órgãos<sup>1</sup>. A maioria dos pacientes apresenta sintomas sistêmicos como fadiga, anorexia, perda de peso e febre. Muitos referem dispnéia, dor retro-esternal e tosse. Vinte a 50% dos pacientes com apresentações mais agudas da doença apresentam a tríade: eritema nodoso, linfadenopatia pulmonar hilar bilateral e poliartralgias, conhecida como a síndrome de Löfgren<sup>2</sup>.

## Diagnóstico clínico

Atualmente não existe qualquer diagnóstico específico para a sarcoidose pulmonar fazendo com que esta doença seja diagnosticada por exclusão, após extensa avaliação.

Muitas vezes diante de uma radiografia simples do tórax, sugestiva (presença de adenopatia hilar bilateral) associada às manifestações clínicas compatíveis com a sarcoidose pulmonar, recomenda-se a realização de uma biópsia para excluir infecções ou doenças malignas<sup>2</sup>. A biópsia transbrônquica tem sido o procedimento de escolha<sup>21</sup>.

Outros testes imunológicos e microbiológicos têm sido empregados para excluir condições clínicas que não a sarcoidose: teste de proliferação celular induzida pelo Berilo (berilose)<sup>22</sup>; testes para detecção de anticorpos específicos para neutrófilos (granulomatose de Wegener e vasculites correlatas)<sup>23</sup>; teste para detecção de anticorpos específicos para mitocôndrias

(cirrose biliar primária) ; testes sorológicos e de pele para micoses (histoplasmose) e infecções bacterianas (tuberculose) .

Embora antes considerados como testes específicos para a sarcoidose, a cintilografia de captação de Gálio radioativo ( $Ga^{67}$ ) e a reatividade da enzima sérica de conversão da angiotensina (SACE) têm contudo, pouco valor diagnóstico devido à sua inespecificidade<sup>26</sup>. O teste cutâneo de Kveim-Siltzbach também apresenta suas limitações, não sendo largamente empregado, principalmente devido ao tempo de reação e à dificuldade de padronização do antígeno empregado<sup>27</sup>.

As análises do fluido e das células do lavado broncoalveolar (BAL) têm contribuído muito para o entendimento da patogênese da doença, mas como não fornecem informações específicas para a sarcoidose para serem usados isoladamente como teste diagnóstico<sup>15</sup>. Uma relação de linfócitos T CD4+/CD8+ menor do que 1,0 tem valor preditivo negativo de 100%<sup>28</sup>. A tríade CD4+/CD8+ > 4:1, percentual de linfócitos = 16% e uma biópsia transbrônquica com granuloma não-caseoso constituem o teste mais específico para a sarcoidose<sup>2</sup>.

## Tratamento

Ainda não se sabe ao certo porque alguns pacientes têm em remissão espontânea, enquanto outros evoluem para quadros graves da doença. Neste sentido, o caráter multissistêmico desta patologia, o seu curso e prognóstico incertos e os potenciais efeitos colaterais das drogas empregadas no tratamento compõem o principal desafio ao controle clínico da sarcoidose<sup>29</sup>.

Apesar da falta de estudos bem controlados, a corticoterapia com prednisona continua sendo a melhor opção para os pacientes com sarcoidose<sup>30</sup>. Entretanto, o tratamento deve ser iniciado apenas após um período de observação onde não se verifique a remissão espontânea da doença<sup>31</sup>. O metotrexato tem sido promissor no tratamento de pacientes refratários aos corticosteróides ou naqueles pacientes que não toleram os efeitos colaterais dos corticosteróides<sup>32,33</sup>. Experiências com ciclos-porina, azatioprina, clorambucil e ciclofosfamida têm tido suas limitações, pois os efeitos colaterais superam os benefícios<sup>2</sup>.

## Etiologia

Várias têm sido as abordagens no sentido de se esclarecer a etiologia da sarcoidose<sup>32-38</sup>. A tentativa de identificação de ácido nucléico microbiano, DNA ou RNA, no tecido sarcóide para verificar a associação com patógenos conduziu alguns pesquisadores a evidenciar o envolvimento do *Myco-bacterium tuberculosis*<sup>31,34</sup>. Entretanto, estes resultados não são conclusivos<sup>25,37</sup>. Em outras frentes de investigação já se pensou na sarcoidose como uma doença auto-imune contra o colágeno<sup>39</sup> onde a desorganização do sistema imunológico predispõe o organismo inclusive ao aparecimento de linfomas<sup>40</sup>.

O tecido sarcóide padronizado utilizado no teste dérmico de Kveim-Siltzbach possui um fator granulomatogênico capaz de estimular os pacientes com sarcoidose em grau comparável à atividade da doença<sup>41</sup>. Este avalia uma resposta de hipersensibilidade tardia e, como tal, é antígeno-dirigido e cessa quando o estímulo se dissipa<sup>42</sup>.

Muitas são as razões que nos levam a pensar em uma resposta imunológica dirigida por um antígeno, mesmo que, até aqui, desconhecido. Os linfócitos T infiltrados no granuloma sarcóide pulmonar, no fluido bronco-alveolar e no parênquima pulmonar, por exemplo, são células T CD4+<sup>42,52</sup> ativadas<sup>44-51</sup>.

A ativação dos linfócitos T no pulmão sarcóide segue um modelo antígeno-específico, pois na membrana destas células a expressão do complexo TCR-CD3 está diminuída<sup>50,51</sup> e a expressão de receptor para IL-2 está aumentada<sup>44,46,47</sup>, caracterizando seu estágio de ativação<sup>43</sup>. Podemos, ainda, comprovar este estado de ativação pela presença de CD45RO na membrana dos LT do pulmão sarcóide<sup>49</sup>. A importância destes linfócitos T CD4+ no sítio da sarcoidose vem sendo confirmada através do perfil de moléculas de membrana e de secreção de citocinas nos diferentes pacientes compatíveis com uma resposta granulomatosa<sup>42,44,52-56</sup>.

Os genes envolvidos na codificação dos receptores de antígeno da célula T (TCR) utilizados nos linfócitos do pulmão sarcóide seguem padrão de expressão oligoclonal<sup>47,49</sup>. O TCR é uma glicoproteína heterodimérica expressa única e exclusivamente na membrana de linfócitos T<sup>57</sup>. É constituída pelas cadeias  $\alpha$  e  $\beta$  ou  $\gamma$  e  $\delta$ . Na construção da molécula de TCR, cada cadeia apresenta 2 domínios semelhantes aos da imunoglobulina. O TCR-1 ( $\gamma\delta$ ) é encontrado em linfócitos T intraepiteliais do tecido linfóide difuso associado às diferentes mucosas do organismo que correspondem a 5% da população dos

linfócitos T do nosso organismo<sup>58</sup>. O TCR-2 ( $\alpha\beta$ ) é encontrado em 95% dos LT de todo o organismo. Os domínios amino-terminais de ambas as cadeias ( $\alpha\beta$  ou  $\gamma\delta$ ) são bastante polimórficos para ambos os tipos de TCR, por isso são chamados de domínios variáveis. Este polimorfismo surge do rearranjo gênico que acontece durante o amadurecimento dos linfócitos T ao longo do trajeto pelo timo. Os domínios carboxi-terminais, mais próximos da membrana plasmática, são chamados constantes, pois seus segmentos gênicos não sofrem tal rearranjo. Para construir o gene final, que será transcrito, fragmentos gênicos codificadores dos domínios variáveis (V) precisam ser selecionados e reagrupados formando o gene final. São necessários até três tipos de segmentos, V, D e J, dependendo do gene<sup>59</sup>. A especificidade do TCR-2, e conseqüentemente do linfócito T que o expressa na membrana, está codificada exatamente neste rearranjo que define o domínio amino-terminal variável das cadeias  $\alpha$  e  $\beta$  ( $V\alpha$  e  $V\beta$ ).

Alguns genes  $V\beta$  têm sido preferencialmente escolhidos durante a seleção de antígeno-específica durante a fase de proliferação celular da resposta imunológica, frente a doenças auto-imunes e estimulação por mitógenos, sugerindo que a especificidade ali codificada se correlaciona com o tipo de antígeno. Quando muitas famílias  $V\beta$  estão envolvidas na resposta, se diz ativação policlonal, quando o número é reduzido, oligoclonal, e quando há apenas uma família temos uma ativação monoclonal. Em doenças auto-imunes, onde o LT é o causador da lesão tecidual ocorre ativação oligoclonal sugerindo que algum componente próprio ou auto-Ag seja o agente estimulante<sup>61</sup>. Em contrapartida, mitógenos e superantígenos<sup>62</sup>, levam a comprometimento inespecífico, ocorrendo ativação policlonal onde os LT portadores de todo e qualquer TCR, independente de sua especificidade, proliferam. Em alguns tumores linfóides observa-se proliferação monoclonal e, neste caso, a transformação maligna, ocorrida apenas em uma célula, gera um clone onde todas as células compartilham a mesma especificidade.

Quando passamos a analisar a expressão dos vários genes que codificam o TCR dos linfócitos ativado no pulmão sarcóide, notamos uma frequência aumentada de determinadas famílias gênicas:  $V\beta 8$ <sup>45,63-65</sup>,  $V\alpha 2.3$ <sup>66</sup> e  $V\delta$ <sup>67-69</sup>. Isto aponta para uma resposta antígeno-específica voltada para um número limitado de determinantes antigênicos. Uma outra possibilidade para a seleção pre-dominante das famílias de domínios variáveis na sarcoidose seria a associação com os haplótipos de HLA evidenciados como marcadores da doença: HLA-A1, B8 e DR3 associados positivamente, HLA-B12 e DR4, negativamente<sup>70</sup>.

É interessante notar que este perfil de expressão preferencial de famílias gênicas não é acompanhado por alterações no repertório de LT sistêmico ou do sangue periférico. A hipótese de haver um recrutamento de células do sangue para o pulmão deve ser descartada, já que não há detrimen-to no sangue dos LT portadores daqueles TCR. Parece sim, haver uma proliferação daqueles LT já residentes no pulmão mediante algum estímulo específico, justificando o aumento na expressão de algumas famílias  $V\beta$  apenas no pulmão<sup>63-65</sup>, entretanto, em pacientes orientais com sarcoidose, foi observado que, em diferentes indivíduos, LT expressando famílias  $V\beta$  diferentes são relacionados no pulmão. Tal observação mostra um perfil diferenciado para cada indivíduo quanto à família  $V\beta$  selecionada. Este perfil sugere contribuição pessoal de cada indivíduo para se formar a resposta imunológica<sup>71</sup>.

Nos parece mais consistente, contudo, aceitar uma predisposição genética por múltiplos fatores que incluem o HLA e estímulo antigênico ainda desconhecido correlacionados à evidente compar-timentalização da resposta no pulmão afetado.

## Citocinas

Diferentes respostas imunológicas são obtidas de acordo com o tipo de desafio que o sistema imunológico recebe. Para que ocorra uma comunicação eficiente e harmônica entre os mais variados tipos celulares, que compõem esta resposta, são produzidas moléculas solúveis que agem como verdadeiros hormônios: as citocinas. Estas moléculas têm a capacidade de modular a resposta imunológica através da estimulação de receptores presentes na superfície das células<sup>72</sup>.

Diversos padrões de secreção de citocinas podem ser descritos para as diferentes células que as produzem<sup>73</sup>. Existe uma população de linfócitos T portadora do marcador celular CD4+ cuja principal função é a produção de citocinas reguladoras das funções celulares. De acordo com o tipo de citocina secretada, estes LT auxiliares (LTH – do inglês “helper”), podem ser divididos em várias subpopulações das quais duas, polares, chamam a atenção pelo efeito antagonista de suas citocinas: TH1 e TH2. O primeiro tipo produz citocinas como IL-2 e IFN- $\gamma$ , responsáveis pelo direcionamento da resposta imunológica para uma resposta celular. Já o perfil de citocinas TH2 envolve IL-4, IL-5, IL-6 e IL-10, dirigindo uma resposta imunológica humoral. Em verdade, estes são perfis extremos, existindo inúmeras combinações intermediárias.

TH1 e TH2 atuam se autorregulando. Quando uma resposta imunológica desenvolvida pelo organismo gera linfócitos TH2 produtores de IL-10, esta citocina agirá de maneira a reduzir a produção das citocinas TH1. De modo semelhante, quando houver estimulação da produção de IFN- $\gamma$  por linfócitos TH1, haverá regulação negativa da população de linfócitos TH2,

diminuindo a síntese de suas citocinas<sup>74</sup>.

O evento que marca a diferenciação do LTH em célula secretora de um ou outro perfil de citocinas passa pela apresentação do antígeno. Este processo é feito pelas células apresentadoras de antígeno, chamadas genericamente de APC (do inglês "antigen presenting cells") e que incluem macrófagos, células dendríticas, células interdigitantes, células endoteliais, dentre outras. Os peptídeos antigênicos são apresentados na superfície das APC inseridos em glicoproteínas de membrana codificadas pelos genes do MHC (do inglês: "major histocompatibility complex"). Durante a apresentação propriamente dita, além da interação Ag-MHC/TCR, a APC e o LTH trocam citocinas e co-interagem inúmeras moléculas de membrana. É este o contexto que define, então, o perfil de citocinas que será secretado<sup>74</sup>.

As citocinas do tipo TH1 agem ativando células efectoras como os macrófagos e os linfócitos T citotóxicos. Contrariamente, as citocinas do tipo TH2 agem positivamente sobre outra variedade de células como os linfócitos B, mastócitos e eosinófilos.

A atividade imunológica das células T e suas citocinas em pacientes com sarcoidose pulmonar têm sugerido uma compartimentalização da resposta imunológica no pulmão. Este órgão parece funcionar como um microambiente imunológico onde o principal tipo celular são os linfócitos TH1 produtores de IL-2 e IFN- $\gamma$ <sup>55,56</sup>. A análise das citocinas produzidas por células obtidas do BAL confirma a predominância do perfil TH1<sup>55</sup>. Têm sido observados níveis elevados de RNA mensageiro para IFN- $\gamma$  em células do BAL de pacientes com sarcoidose, assim como níveis protéicos elevados de IFN- $\gamma$  no fluido do BAL sarcóide. Estes níveis elevados são acompanhados por baixos níveis de mRNA e proteína IL-4<sup>55</sup>.

Os mecanismos imunorregulatórios que direcionam para o perfil TH1 envolvem as citocinas IL-12 e IL-10<sup>76</sup>. A IL-12 é produzida pelas APCs do sangue periférico, basicamente por fagócitos mononucleares. Sua produção é induzida por parasitas intracelulares, bactérias e produtos bacterianos como o LPS<sup>77-79</sup>. Sua ação se dá através da estimulação de células NK (do inglês "natural killer"), levando à produção aumentada de IFN- $\gamma$  por estas células.

O TGF- $\beta$  (fator de crescimento tumoral  $\beta$ ) é uma citocina com funções inibitórias que também pode estar envolvida na imunopatogênese da sarcoidose pulmonar. Salez *et al*<sup>80</sup>, estudaram os níveis desta citocina no BAL de 73 pacientes com sarcoidose pulmonar, correlacionando-os com os achados dos parâmetros de provas de função destes pacientes. Encontraram níveis elevados do TGF- $\beta$  nos pacientes com alteração da função pulmonar em relação aos controles. Esta citocina tem a propriedade de promover o acúmulo de matriz extracelular nos locais onde age. Estes achados indicaram que o TGF- $\beta$  poderá estar contribuindo com a deposição de fibrose na sarcoidose e conseqüente piora clínica dos pacientes.

O VEGF (fator de crescimento do endotélio vascular) foi encontrado em altas concentrações em macrófagos alveolares, células epitelióides e multinucleadas de pacientes com sarcoidose<sup>81</sup> e é uma citocina que tem sido indicada como importante no recrutamento de células para o granuloma sarcóide.

A IL-12 é encontrada em concentrações elevadas na sarcoidose, Tahara *et al*<sup>82</sup> encontraram alto grau de expressão do receptor da IL-12 (IL-12R) no BAL de pacientes com sarcoidose ativa, com diferença estatística significativa em relação aos pacientes controles. Comparando com células pulmonares de indivíduos normais, níveis elevados de mRNA para IL-12, mas não de mRNA para a IL-10, foram detectados em células do BAL de pacientes sarcóides. No fluido do BAL sarcóide também foram identificados níveis protéicos elevados de tal subunidade da IL-12, comparando-se a indivíduos normais. Esta superprodução de IL-12 no microambiente pulmonar poderá estar relacionada com a resposta a um estímulo infeccioso ou ambiental e ao subseqüente desvio da produção de citocinas para o perfil TH1, responsável pelo recrutamento de células e formação do granuloma sarcóide. O aumento da taxa de proliferação de células T no pulmão sarcóide, em comparação com o normal, e a expansão de populações oligoclonais de células T são consistentes com a proposição da participação da IL-12 neste processo<sup>64-66, 83-85</sup>. A sarcoidose seria, portanto, uma patologia mediada por linfócitos TH1 dirigidos por uma produção crônica e desregulada de IL-12 no microambiente pulmonar. A IL-15 parece ter um importante papel na resposta TH1-dirigida na sarcoidose pulmonar, pois a estimulação *in vitro* com esta citocina das células do BAL leva a um aumento da proliferação específica de linfócitos TH1<sup>86</sup>.

Além disso, o padrão de secreção de citocinas dos linfócitos T isolados de diferentes pacientes é do tipo TH1<sup>42,43,52,53</sup>, ou seja, os linfócitos T provenientes do pulmão de pacientes com sarcoidose secretam IL-2 e IFN- $\gamma$  compatíveis com uma resposta granulomatosa<sup>42-54</sup>. Outras citocinas relacionadas ao perfil TH1 estão envolvidas na formação e manutenção do granuloma sarcóide como evidenciado pela expressão de seus mRNAs e receptores específicos: a IL-12<sup>55</sup> e a IL-15<sup>56</sup>. Níveis de citocinas produzidas pelos linfócitos de pacientes com sarcoidose pulmonar, obtidos do sangue periférico, do parênquima pulmonar e do lavado broncoalveolar (BAL) foram analisados a partir da expressão gênica de 167 clones de

células T derivadas desses compartimentos. No sangue periférico desses pacientes a maioria das células CD4+ e CD8+ exibiam um padrão intermeditário de citocinas, sem predominância de qual-quer perfil. No parênquima pulmonar, houve predominância do padrão celular TH1 (26,5% das células era TH1 ou intermediário, entre TH1 e TH0, contra 8,1% das células TH2 ou intermediário, entre TH0 e TH2). No BAL de pacientes sarcóides, tanto células TH1 como TH2 puderam ser identificadas mas apenas as células TH1 estavam ativadas. Estas evidências mostram que, no local de formação do granuloma sarcóide, existe um acúmulo de células TH1 e seus intermediários, entre TH1 e TH0, enquanto que no lúmen alveolar, representado pelo BAL, grande quantidade de células TH1 e TH2 podem ser encontradas.

Esta compartimentalização da resposta imune no microambiente pulmonar, com predomínio de citocinas dos linfócitos TH1, caracteriza uma resposta granulomatosa localizada onde antígenos específicos devam estar envolvidos. A população de LT CD4+ e CD8+ no sangue periférico não apresenta esta polarização enquanto que no parênquima pulmonar a maioria dos clones apresentou perfis TH1 ou intermediários entre TH1 e TH0. Dos clones obtidos, somente aqueles produtores de citocinas TH1 estavam ativados<sup>53</sup>.

Apesar da etiologia da sarcoidose ainda não estar definida, a formação do granuloma sarcóide parece ser consequência de uma resposta imuno-lógica exagerada contra um antígeno específico indefinido que persiste nos diferentes locais de desenvolvimento da doença<sup>43,87,88</sup>.

### Referências bibliográficas

1. Tarantino AB, Correa LC. Sarcoidose. In Tarantino AB, ed. Doenças pulmonares. 4ª ed. Guanabara Koogan. Rio de Janeiro. 1997; p. 783-806.
2. Newman LS, Rose CS, Maier LA. Sarcoidosis. N Eng J Med. 1997;336(17):1224-1234.
3. Bardinas F, Morena J, Fite E, Plasencia A. Sea-sonal clustering of sarcoidosis. Lancet. 1989;2: 455-456.
4. Bresnitz EA, Storm BL. Epidemiology of sarcoidosis. Epidemiol Rev. 1983;5:124-156.
5. Henke CE, Henke G, Elveback LR, Beard CM, Ballard DJ, Kunlud LT. The epidemiology of sarcoidosis in Rochester, Minnesota: a population-based study of incidence and survival. Am J Epidemiol. 1986;123:840-845.
6. Rybicki BA, Major M, Popovick JJ, Maliarik MJ, Fannuzzi MC. Racial differences in sarcoidosis incidence: a 5-year study in a health maintenance organization. Am J Epidemiol. 1997;145:234-241.
7. Mayock RL, Bertrand P, Morrison CE, Scott JH. Manifestations of sarcoidosis: analysis of 145 patients, with a review of nine series selected from literature. Am J Med. 1963;35:67-89.
8. Reisner D. Observations on the course and prognosis of sarcoidosis: with special consideration of its intrathoracic manifestations. Am Rev Respir Dis. 1967;96:361-380.
9. Keller AZ. Hospital, age, racial, occupational, geographical, clinical and survivorship characteristics in the epidemiology of sarcoidosis. Am J Epidemiol. 1971;94:222-230.
10. Siltzbach LE, James DG, Neville E, Turiaf J, Battisti SP, Sharma OP, et al. Course and prognosis of sarcoidosis around the world. Am J Med. 1974; 57:847-852.
11. Mitchell DN, Scadding JG. Sarcoidosis. Am Rev Respir Dis. 1974;110:774-802.
12. McNicol MW, Luce PJ. Sarcoidosis in racially mixed community. J R Coll Physicians Lond. 1985;19:179-183.
13. Edmondstone WM, Wilson AG. Sarcoidosis in Caucasians, black and Asians in London. Br J Dis Chest. 1985;79:27-36.
14. James DJ. Clinical picture of sarcoidosis. In Schwartz MI, King TE Jr, eds. Interstitial lung disease. 2ª ed. Mosby-Year Book Inc, St Louis, Mo. 1993; p. 159-178.
15. Thomas PD, Hunninghake GW. Current concepts of the pathogenesis of sarcoidosis. Am Rev Respir Dis. 1987;135:747-760.
16. Hunninghake GW, Crystal RG. Pulmonary sarcoidosis: a disorder mediated by excess helper T-lymphocyte activity at sites of disease activity. N Eng J Med. 1981;305:429-434.
17. Inoue Y, King TE Jr, Tinkle SS, Dockstader K, Newman LS. Human mast cell basic fibroblast growth factor in pulmonary fibrotic disorders. Am J Pathol. 1996;149:2037-2054.
18. Agostini C, Adami F, Semenzato G. New pathogenic insights into the sarcoid granuloma. Curr Opin Rheumatol. 2000;12(1):71-76.
19. Fearon DT, Locksley RM. The instructive role of innate immunity in the acquired immune response. Science. 1996;272:50-53.
20. Lecossier D, Veleyre D, Loiseau A, Cadranet J, Tazi A, Battesti JP, et al. Antigen induced proliferative response of lavage and blood T lymphocytes: comparison of cells from normal subjects and patients with sarcoidosis. Am Rev Respir Dis. 1991;144:861-868.

21. Gilman MJ, Wang KP. Transbronchial lung biop-sy in sarcoidosis: na approach to determine the optimal number of biopsies. *Am Rer Respir Dis.* 1980;122:721-724.
22. Mroz MM, Kreiss K, Lezotte DC, Campbell PA, Newman LS. Reexamination of the blood lympho-cytes transformation test in the diagnosis of chro-nic beryllium disease. *J Allergy Clin Immunol.* 1991;88:54-60.
23. Lüdemann J, Utechet B, Gross WL. Anti-neutro-phil cytoplasm antibodies in Wegener's Granu-lomatosis recognize an elastinolytic enzyme. *J Exp Med.* 1990;171:357-362.
24. Kaplan MM. Primary biliary cirrhosis. *N Eng J Méd.* 1996;335:1570-1580.
25. Lyons DJ, Fielding JF. What's in a relationship? Sarcoidosis and tuberculosis. *Ir Med J.* 1990; 83(2):76-79.
26. James DG. Sarcoidosis: milestones to the millen-nium. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 1999; 16(2):174-182.
27. Munro CS, Mitchell DN, Poulter LW, Cole PJ. Early cellular responses to intradermal injection of kvein suspension in normal subjects and those with sarcoidosis. *J Clin Pathol.* 1986;39:176-182.
28. Agostini C, Trentin L, Zambello R, Bulian P, Si-viero F, Masciarelli M, *et al.* CD8 albeolitis in sarcoidosis: incidence, phenotypic characteristics, and clinical features. *Am J Med.* 1993;95(5):466-472.
29. The LS, Coombes GM, MacDonald RH, Prescott RJ, Dietch DM, Jones AK. Acute sarcoidosis: a difficult diagnosis. *Rheumatology (Oxford).* 2000; 39(6):683-685.
30. Du Bois RM. Corticosteroids in sarcoidosis: fried or foe? *Eur Respir J.* 1994;7:1203-1209.
31. Gibson GJ, Prescott RJ, Muers MF, Middleton WG, Mitchell DN, Connolly CK, *et al.* British Thoaracic Society Sarcoidosis study: effects of lung term corticosteroid treatment. *Thorax.* 1996; 51:238-247.
32. Lower EE, Baughman RP. The use of low dose methotrexate in refractory sarcoidosis. *Am J Med Sci.* 1990;299:153-157.
33. Paramothayan NS, Jones PW. Corticosteroids for pulmonary sarcoidosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;(4):CD0011140.
34. Mitchel IC, Turk JL, Mitchell DN. Detection of mycobacterial rRNA in sarcoidosis with liquid-phase hybridization. *Lancet.* 1992;339(8800): 1015-1017.
35. Ang SC, Moscovic EA. Cross-reactive and spe-cies specific Mycobacterium tuberculosis antigens in the immunoprofile of Schaumann bodies: a ma-jor clue to the etiology of sarcoidosis. *Histol His-topathol.* 1996;11(1):125-134.
36. Richter E, Greinert U, Kirsten D, Rusch-Gerdes S, Schluter C, Duchrow M, *et al.* Assesment of my-cobacterial DNA in cells and tissues of myco-bacterial and sarcoid lesions. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;153(1):375-380.
37. Fireman EM, Topilsky MR. Sarcoidosis: an orga-nized pattern of reaction from immunology thera-py. *Immunol Today.* 1994;15(5):199-201.
38. Morhenn VB. Cell-mediated autoimmune diseases of the skin: some hypotheses. *Med Hypotheses.* 1996;49(3):241-245.
39. Karakantza M, Matutes E, Maclennan K, Oconnor NT, Srivastava PC, Catovsky D. Association bet-ween sarcoidosis and lymphoma revisited. *J Clin Pathol.* 1996;49(3):208-212.
40. Holter JF, Park HK, Sjoerdsma KW, Kataria YP. Nonviable autologus bronchoalveolar lavage cell preparations induce intradermal epithelioid cell granulomas in sarcoidosis patients. *Am Rev Res-pir Dis.* 1992;145(4):864-871.
41. Semenzato G, Zambello R, Trentin L, Agostini C. Cellular immunity in sarcoidosis and hypersensi-tivity pneumonitis: recent advances. *Chest.* 1993; 103(2Suppl):139S-143S.
42. Crystal RG, Roberts WC, Hunninghake GW, Ga-dek JE, Fulmer JD, Line BR. Pulmonary sarcoido-sis: a disease characterized and perpetuated by activated lung T-lymphocytes. *Am Intern Med.* 1981;94:73-77.
43. Agostini C, Basso J, Semenzato G. Cells and mo-lecules involved in the development of sarcoid granuloma. *J Clin Immunol.* 1998;18(3):184-192.
44. Trentin L, Sambello R, Facco M, Tassinari C, Sancetta R, Siviero M, *et al.* Selection of T lym-phocytes bearing limited TCR-V beta regions in the lung of hypersensitivity pneumonitis and sar-coidosis. *Am J Respir Crite Care Med.* 1997; 155(2):587-596.
45. Muller-Quernheim J, Kronke M, Starusz J, Schy-kowski M, Ferlins R. Interleukin-2 receptor gene expression by broncoalveolar lavage lymphocytes in pulmonary sarcoidosis. *Am Rev Respir Dis.* 1989;140(1):82-88.
46. Koktysz M, Kiesko R, Dmoszynska A, Milanows-ki J, Rolinski J. Expression of IL-2 receptor in pe-ripheral blood lymphocytes and broncoalveolar la-vage fluid (BAL) in patients with sarcoidosis. *Pol Arch Med Wewn.* 1998;99(1):9-14.
47. Moller DR. Involvement of T cells and alterations in T cell receptor in sarcoidosis. *Semin Respir In-fect.* 1998;13(3):174-183.
48. Petrek M, Pantelidis P, Southcott AM, Lympany P, Safranck P, Black CM, *et al.* The source and role of RANTES in interstitial lung disease. *Eur Respir J.* 1997;10(6): 1207-1216.
49. Moller DR. T-cell receptor genes in sarcooidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 1998;15(2): 158-164.

50. Forrester JM, Wang Y, Ricalton N, Fitzgerald JE, Loveless J, Newman LS, *et al.* TCR expression of activated T-cell clones in the lungs of patients with pulmonary sarcoidosis. *J Immunol.* 1994; 153:4291-4302.
51. Clevers H, Alarcon B, Wileman T. The T-cell receptor/CD3 complex: a dynamic protein en-semble. *Ann Rev Immunol.* 1988;6:629-662.
52. Baumer I, Zissel G, Schlaak M, Muller-Querheim J. Th1/Th2 cell distribution in pulmonary sarcoi-dosis. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 1997;16(2): 171-177.
53. Luckas NW, Boros DL. Cytokine regulation of granuloma formation in murine schistosomiasis mansoni. *Clin Immunol Immunophatol.* 1993; 68:57-63.
54. Moller DR, Foreman JD, Liu MC, Noble PW, Greenlee BM, Vyas P, *et al.* Enhanced expression of IL-12 associated with cytokine profiles in acti-ve pulmonary sarcoidosis. *J Immunol.* 1996; 156(12):4952-4960.
55. Agostini C, Trentin L, Facco M, Sancetta R, Ce-rutty A, Tassinari C, *et al.* Role of IL-15, IL-2 and their receptors in the development of T-cell alveo-litis in pulmonary sarcoidosis. *J Immunol.* 1996; 157:910-918.
56. Bentley GA, Mariuzza RA. The structure of the T cell antigen receptor. *Ann Rev Immunol.* 1996;14: 563-590.
57. Hass W, Pereira P, Tonegawa S. Gamma/delta cells. *Ann Rev Immunol.* 1993;11:637-385.
58. Davis MM, Bjorkman PJ. T-cell antigen receptor genes and T-cell recognition. *Nature.* 1988;334: 395-402.
59. Wong FS, Hibberd ML, Wen L, Millward BA, Demaine AA. The human T-cell receptor V beta repertoire of normal peripheral blood lymphocytes before and after mitogen stimulation. *Clin Exp Immunol.* 1993;92(2):361-366.
60. Moler DR. Etiology of sarcoidosis. *Clin Chest Med.* 1997;18(4):695-706.
61. Cohen IR, Young DB. Autoimmunity, microbial immunity and the immunological homunculus. *Immunol Today.* 1991;12:105-110.
62. Herman A, Kappler JW, Marrack P. Superanti-gens: mechanisms of T cell stimulation and role in immune responses. *Ann Rev Immunol.* 1991;9: 745-772.
63. Forman JD, Klein JT, Silver RF, Liu MC, Green-lee BM, Mollder DR. Selective activation and ac-cumulation of oligoclonal V beta-specific T cells in active pulmonary sarcoidosis. *J Clin Invest.* 1994;94:1533-1542.
64. Moller DR, Konishi K, Kirby M, Balbi B, Crystal RG. Bias toward use a specific T-cell receptor beta-chain variable region in a subgroup of indivi-duals with sarcoidosis. *J Clin Invest.* 1988;82(4): 1183-1191.
65. Silver RF, Crystal RG, Moller DR. Limited hete-rogeneity of biased T-cell receptor V beta gene usage in lung but not blood T cells in active pul-monary sarcoidosis. *Immunology.* 1996;88(94): 516-523.
66. Grunewald J, Janson CG, Eklund A, Ohm M, Ole-rup O, Persson U, *et al.* Restricted V alpha 2.3 ge-ne usage by CD4+ T lymphocytes in bronchial-veolar lavage fluid from sarcoidosis patients cor-relates with HLA-DR3. *Eur J Immunol.* 1992; 22(1):129-135.
67. Forrester JM, Newman LS, Wang Y, King TE Jr, Kotzin BL. Clonal expansion of lung V delta 1+ T cells in pulmonary sarcoidosis. *J Clin Invest.* 1993;91(1):292-300.
68. Fujii T, Kadota J, Mukae H, Kawakami K, Iida K, Kohno S. Gamma-delta T cells in BAL fluid of chronic lower respiratory tract infection. *Chest.* 1997;11(6):1697-1701.
69. Wilher ML, Hallowes M, Birchall NM. Gamma/ delta cells in tissue from patients sarcoidosis. *Tho-rax.* 1996;51(11):1123-1126.
70. Martinelli M, Tinelli C, Kolek V, Cuccia M, Sal-vaneschi L, Pasturenzi L, *et al.* "The sarcoidosis map": a join survey of clinical and immunogenetic findings in two European countries. *Am J Resp Crit Care Med.* 1995;152(2):557-564.
71. Hoshino T, Suzuki R, Tsuruna Y, Matsutani T, Kikuchi M, Kawamoto M, *et al.* Non-restricted T cell receptor (TCR)-V alpha and V beta gene usa-ge in patients with pulmonary sarcoidosis. *Clin Exp Immunol.* 1997;108(3):529-538.
72. Delves PJ, Roitt IM. Advances in immunology: the immune system (second of two parts). *N Eng J Med.* 2000;343(2):108-117.
73. Mosmann TR, Coffman RL. Different patterns of cytokine secretion lead to different functional pro-perties. *Ann Rev Immunol.* 1989;17:138-146.
74. Romagnani S. Biology of human Th1 and Th2 cells. *J Clin Immunol.* 1995;15:121-129.
75. Mosmann TR, Sad S. The expanding universe of T-cell subsets: Th1, Th2 and more. *Immunol To-day.* 1996;17:138-146.
76. Trinchieri G. Interleukin-12 cytokine produced by antigen-presenting cells with immunoregulatory functions in the generation of T-helper cells type I and cytotoxic lymphocytes. *Blood.* 1994;84:4408-4427.
77. D'andrea ADM, Rengaraju NM, Valiante J, Che-himi J, Kubin M, Aste M, *et al.* Production of na-tural killer cell stimulatory factor (interleukin 12) by peripheral blood mononuclear cells. *J Exp Med.* 1992;176:1387-1398.
78. Wolf SF, Sieburth DS, Perussia B, Yetz-Adalpe J, D'andrea A. Cell sources of natural killer stimula-tory factor (NKSF/IL-12) transcripts and subunit expression. *FASEB J.* 1992;6:A1335.
79. Macatonia SE, Hosken NA, Litton M, Vieira P, Hsieh CS, Culppepper JA, *et al.* Dendritic cells produce IL-12 and direct the development of Th1 cells from naive



CD4+ T cells. J Immunol. 1995; 154:5071.

80. Salez F, Gosset P, Copin MC, Lamblin DC, Ton-nel AB, Wallaert B. Transforming growth factor-beta 1 in sarcoidosis. Eur Respir J. 1998;12(4): 913-919.

81. Tolnay E, Kuhnen C, Voss B, Wiethage T, Muller KM. Expression and localization of vascular endo-thelial growth factor and its receptor flt in pulmo-nary sarcoidosis. Virchows Arch. 1998;432(1):61-65.

82. Tahara RA, Minshall EM, Olivenstein R, Ihaku D, Wallaert B, Tscopoulos A, *et al.* Increased ex-pression of IL-12 receptor mRNA in active pul-monary sarcoidosis. Am J Resp Crit Care. 1999; 160(4):1119-1123.

83. Forrester JM, Wang Y, Ricalton N, Fitzgerald JE, Loveless J, Newman LS, *et al.* TCR expression of activated T-cell clones in the lungs of patients with pulmonary sarcoidosis. J Immunol. 1994; 153:4291-4302.

84. Pinkston PC, Bitterman PB, Crystal RG. Sponta-neous release of interleukin-2 by lung T lympho-cytes in active pulmonary sarcoidosis. N Engl J Med. 1983;308:793-800.

85. Dubois RM, Kirby M, Balbi B, Saltini C, Crystal RG. T-lymphocytes that accumulate in the lung in sarcoidosis have evidence of recent stimulation of the T-cell receptor. Am Rev Respir Dis. 1992;145: 1205-1211.

86. Agostini C, Trentin L, Perin A, Facco M, Siviero M, Piazza F, *et al.* Regulation of alveolar macro-phage-T cell interactions during Th1 – type sar-coid inflammatory process. Am J Physiol. 1999; 277(2Pt1):L240-250.

87. Semenzato G, Agostini C. Immunology of sarcoi-dosis In Schawrs MI, King Jr TE, ed. Interstitial Lung Disease. 2<sup>nd</sup> ed. Mosby Year Book Inc, St Louis, Mo. 1993;p. 127.

88. Agostini C, Cilosi M, Trentin L, Zambello R, Se-menzato G. Pulmonary immune cells in health and disease lymphocytes. Eur Respir J. 1993;6:1378-1401.

## Endereço para correspondência

Cristine Hirsch Monteiro  
R. Antônio Laurentino Ramos, 139  
Bairro Água Fria  
58053-130 - João Pessoa - PB  
Tel.: 0XX-83-235.8337 / 216.7246  
E-mail: chirsch@uol.com.br

[\[Home Page SBAI\]](#) [\[Índice Geral\]](#) [\[Índice do Fascículo\]](#)

**A Revista Brasileira de Alergia e Imunopatologia é publicação oficial da Sociedade Brasileira de Alergia e Imunopatologia.**  
Copyright 2001- SBAI -Av. Prof. Ascendino Reis, 455 - São Paulo - SP - Brasil - CEP: 04027-000