

INTERVENȚIA IMUNITĂȚII ÎN PATOLOGIA CARDIACĂ

G. Simu, Ileana Pușcașiu

Disciplina de morfopatologie
Universitatea de Medicină și Farmacie din Tirgu-Mureș

Utilizarea unor metode sensibile de imunologie și imuno-microscopie, în special a anticorpilor monoclonali, a mărit numărul bolilor cardiace în care se demonstrează sau se presupune intervenția unor factori imuni, în special a autoanticorpilor. Pe lângă cardita din reumatismul acut, imunitatea pare să aibă un anumit rol și în alte boli cu patogeneză mai puțin clară, în special în cazul cardiomiopatiilor. De asemenea, inima se resimte din cauza dereglărilor imunologice caracteristice bolilor țesutului conjunctiv, dar și a unor reacții alergice induse de diferite medicamente. O anumită predispoziție a țesutului miocardic pentru reacție autoimună, similară celei a glandelor endocrine, ar fi urmarea secreției de către fibrele atriale a unor substanțe cu proprietăți hormonale în genul peptidului atru-retic (8).

Imunopatologia reumatismului acut

Prin anul 1953, Ștefan Hărăguș, pe atunci "copilul teribil" al Clinicii Medicale nr. I din Cluj, oferea premiul Nobel celui care ar reuși să izoleze streptococul hemolitic din vegetațiile endocardice ale copiilor și tinerilor decedați în urma insuficienței cardiace produse de reumatism. De curind, Griffith (24) caracterizase reumatismul acut ca urmarea infecției faringiene cu streptococi hemolitici, opinie împărtășită și de măștrii noștri, Goia, Rubin Popa și Moga, în contrast cu Danielopolu care continua să incrimineze o etiologie virală. Argumentele majore constau în izolarea curentă a microbului din faringele bolnavilor dar mai ales în importanta creștere în ser a anticorpilor față de antigenele streptococice, în special a antistreptolizinelor, pe care tocmai începusem să le determinăm în clinică, la îndemnul profesorului Moga și sub îndrumarea profesorului Badenski și a Coraliei Baldovin (44).

Observații recente sugerau însă că infecția streptococică faringiană produce leziunile cardiace și articulare printr-un mecanism imun, probabil autoimun, confirmând lucrările experimentale ale lui Cavelli (10). Ulterior s-a demonstrat că boala este expresia unei reacții autoimune indusă de identitatea structurală dintre anumite antigene ale streptococilor reumatogeni (proteina M, antigenul polizaharidic parietal de grupa A, antigene de membrană protoplasmică).

antigene extracelulare) și unele componente ale fibrelor musculare cardiace, scheletice și netede, ca și ale țesutului conjunctiv din endocard, pericard sau capsulele articulare. Peste 80% din bolnavi prezintă anticorpi față de fibrele miocardice sau celelalte structuri. Există în general o corelație între intensitatea reacției serologice și importanța simptomelor și leziunilor cardiace. Prin imunofluorescență s-a putut demonstra depunerea de imunoglobuline ca și de complement la nivelul sarcolemii și sarcoplasmei subsarcolemice din fibrele miocardice: aceste depozite erau în special masive la copii care muriseră în urma unor forme grave de cardită reumatică (27, 28). Depozite similare au fost puse în evidență și la nivelul pericardului (37).

Mai rar acești anticorpi lipsesc la unii bolnavi, după cum pot fi prezenți și la unele persoane fără semne de reumatism și fără leziuni cardiace. De asemenea nu există totdeauna corelație semnificativă între titrul anticorpilor și importanța simptomelor sau a leziunilor cardiace. S-a remarcat și faptul că serul bolnavilor cu cardită reumatică nu este toxic pentru culturile de fibre miocardice, chiar în prezența complementului, sugerind existența unui proces patologic anterior care ar determina apariția și depunerea anticorpilor.

Ultimele observații au îndreptat atenția asupra unei posibile intervenții a imunității de tip celular: leziunile caracteristice din miocard sînt constituite predominant din limfocite, care se regăsesc și în leziunile valvulare și în nodulii subcutanați (43). Experimental, s-a demonstrat că limfocitele T de cobai sensibilizate față de antigene ale streptococilor de grup A sînt citotoxice pentru fibrele miocardice ale speciei respective, în culturi de țesuturi (47). De asemenea, există modificări ale numărului celulelor T, a proporției dintre diferitele lor categorii, scăderea indicelui de transformare blastică la ftohemaglutinină și dimpotrivă reactivitate crescută la antigene miocardice sau streptococice; reacțiile de hipersensibilitate cutanată sînt de multe ori alterate la bolnavii cu reumatism. Se poate afirma că cele mai multe observații subliniază rolul important al reacției autoimune, determinată de identitatea structurală dintre țesutul cardiac și unii streptococi hemolitici, implicînd reacții de tip umoral sau celular.

Capacitatea de reacție imună a diferitelor organisme pare responsabilă și de unele aspecte mai puțin clare ale bolii cum sînt discrepanța dintre marea număr de persoane care poartă streptococul în faringe și cei care se îmbolnăvesc de reumatism, cam 1-3%, ca și predilecția bolii pentru copii și tineri. Pe lângă incidența semnificativ crescută a bolii în medii cu nivel economic scăzut, ea este mai frecventă și printre membrii anumitor familii și la gemeni, sugerînd o predispoziție genetică legată de antigenele de histocompatibilitate. S-a investigat în special incidența antigenului HLA-B5, întrucît limfocitele purtătorilor acestui antigen reacționează intens cu antigenele streptococice dar nu s-au obținut totdeauna rezultate semnificative (34, 36). În ce privește predilecția bolii și a leziunilor cardiace pentru copii, se presupune o mascare, în funcție de vîrstă, a antigenelor cardiace sau faptul că la copii ele sînt mai asemănătoare antigenelor streptococice (3).

În ciuda unor aspecte încă insuficient clarificat de patogeneză, descoperirea etiologiei streptococice și a patogenezei imune ale reumatismului acut a permis importante succese profilactice și terapeutice și controlul eficient al

bolii: în Statele Unite mortalitatea a scăzut de la 20,6 la 100000 locuitori în 1944 la 6,1 în 1978. Boala continuă să se întâlnească în toate țările la copii și adulți tineri, producând în continuare leziuni cardiace între 5 și 15 ani, cu incidență maximă între 6 și 10 ani, în special în populația cu nivel de trai scăzut (41).

Boli prin reacții imune induse de lezarea țesutului cardiac

În 1955, Dressler (16) a descris *sindromul miocardic postinfarct* constând din febră, junghi toracic, pericardită, uneori și pleurezie și pneumonie, care survine în primele 2 până la 6 săptămâni (cu limite extreme între prima săptămână și 3 luni) la 1-3% din persoanele care au prezentat această tulburare de circulație. Sindromul este expresia reacției imune indusă de necroza țesutului cardiac, putându-se demonstra cum titrul anticorpilor față de antigenele cardiace crește progresiv devenind maxim la 3-4 săptămâni după infarct (2); s-au putut pune în evidență și complexe imune capabile să activeze complementul. Numărul limfocitelor T din sânge scade în prima săptămână, crescând apoi în a doua și a treia. Antigenele miocardice produc inhibiția migrării leucocitelor în aceeași perioadă, intensitatea reacției fiind mai mare la cei cu infarcte extinse sau complicate cu sindrom Dressler (42). Observații experimentale sugerează că reacția celulară este în primul rând responsabilă de producerea leziunilor, care au putut fi reproduse la șobolani sensibilizați la antigene cardiace (11).

Asemănător ca simptomatologie și patogeneză dar mai frecvent este *sindromul* care apare în primele 6 săptămâni după pericardiectomie la aproximativ 20% din bolnavii care au suferit intervenții pe cord. Simptomele dispar după 2-3 săptămâni, dar în următorii ani se pot produce recidive. Există variații importante ale intensității simptomelor la diferiți bolnavi, ele fiind mai atenuate la copiii sub 2 ani probabil datorită imaturității imunologice (49). Prin imunofluorescență s-a demonstrat o creștere masivă de anticorpi antifibre miocardice la 84% din cei cu acest sindrom, nu și la alți operați sau la martori (32). Titrul anticorpilor este și în aceste cazuri, în general, proporțional cu intensitatea simptomelor. Ei sînt diferiți de cei întâlniți în reumatismul acut, nereacionînd cu antigenele streptococice. Întrucît nu li s-a putut demonstra citotoxicitatea în culturi de fibre miocardice, se presupune o intervenție a imunității de tip celular. Se presupune și o posibilă interferență a tuburilor de nailon utilizate în circulația extracorporală, care activează complementul seric cu eliberare de anafilatoxină și activarea neutrofilelor; acestea ar putea avea rol în declanșarea sau potențarea reacției imune (11).

Deși în cele două sindroame există unele diferențe, ele sînt mai cîmpă asemănătoare, fiind rezultatul unei reacții imune induse de lezarea inimii. În același complex patologic trebuie încadrat și sindromul de *exudat pericardiac recidivant* care se întâlnește rar la cei care au suferit traumatisme toracice cu lezarea inimii.

Reacții similare se întîlnesc și în *transplantul cardiac* în primele trei săptămâni, în serul pacienților putînd fi puși în evidență anticorpi anti-inimă. Existența unei corelații între titrul acestor anticorpi și apariția unor crize de respingere pledează pentru acțiunea lor patogenă; nivelul acestor anticorpi poate fi

scăzut prin terapia imunodepresivă, întreruperea acestei terapii fiind urmată de o nouă creștere a titrului. Experimental apariția lor a putut fi prevenită printr-o desensibilizare preoperatorie cu antigene de streptococi reumatogeni (18). La acești pacienți este foarte utilă executarea unei biopsii de miocard care reprezintă cel mai sensibil criteriu asupra iminenței respingerii. În general, aceste biopsii pun în evidență infiltrate inflamatoare interstițiale predominant perivasculare, constituite din limfocite, ca și focare de necroză a fibrelor miocardice, în jurul cărora se pot întâlni grămezi de polinucleare, inclusiv eozinofile (30).

Billingham (5), în 1979, a formulat o scară de apreciere microscopică a pericolului de respingere a transplantului în funcție de datele furnizate de biopsia de miocard:

-Respingerea timpurie (reversibilă): edem interstițial și endocardic, mici infiltrate perivasculare și endocardice cu limfocite pironinofile cu nucleoli evidenți; pironinofilia celulelor endocardice și endoteliiale.

-Respingerea moderată (reversibilă): infiltrate interstițiale perivasculare miocardice și endocardice cu limfocite pironinofile cu nucleol evident ; mici focare de miocitoliză.

-Respingerea severă (irreversibilă sau greu de împiedicat) : hemoragii și infiltrate interstițiale cu limfocite pironinofile și polinucleare, necroza vaselor și a miocitelor.

-Respingerea fermă: zona de fibroză activă, rare limfocite mici și plasmocite fără pironinofilie, depozite de hemosiderină.

Există și metode de apreciere in vitro a riscului de respingere prin punerea în evidență în serul receptorului a unui factor care inhibă reactivitatea limfocitelor în cultură mixtă (12).

Cardiomiopatiile și imunitatea

În sens restrins, *cardiomiopatiile* sînt boli primitive și specifice ale miocardului de cauză necunoscută putînd duce la insuficiență cardiacă. În acest sens, se exclud leziunile cardiace produse de boala coronariană, de leziuni valvulare, de hipertensiune, de malformații sau de diferite procese distrofice (amiloidoză, glicogenoză, hemosideroză) sau inflamatoare (fibroza consecutivă a miocarditelor) (17, 21, 23).

În *cardiopia congestivă*, cea mai frecventă formă, prezența unor mici focare de degenerescență mucoidă și necroză a fibrelor miocardice, asociată uneori cu discrete infiltrate cu mononucleare și ducînd la procese de fibroză a sugerat o patogeneză infecțioasă sau imună. Rolul infecției cu enterovirusul Cocksackie B în declanșarea și întreținerea bolii a fost subliniat de numeroase observații, începînd cu cele ale lui *Cambridge* și colab. (9). Bolnavii respectivi prezintă de multe ori un titru ridicat de anticorpi față de acest virus. ARN viral a fost pus în evidență în miocard la 30-40% (1, 26) sau chiar la peste 50% (26) din bolnavi cînd se utilizează tehnici sensibile de hibridare moleculară (31, 33). Aceste observații i-au permis lui *Kandolf* (26) să vorbească de boală cardiacă enterovirală. Mai rar și alte virusuri, inclusiv al imunodeficienței umane, au fost incriminate în etiologia bolii (40).

Există două ipoteze cu privire la mecanismul prin care infecția virală duce la constituirea cardiomiopatiei. O alternativă ar fi prezența virusului în fibrele miocardice, unde se multiplică într-o formă anormală, incompletă, lezează funcția acestor structuri fără să le distrugă brusc ci printr-o degenerescență lentă (reproducerea virusului într-o formă deficientă explică dificultatea izolării sale). Cealaltă ipoteză presupune un mecanism autoimun: infecția virală persistentă determină apariția de neoantigene sau ar exista o identitate structurală între virus și fibrele miocardice. Existența unor forme grave de boală autoimună la animale infectate cu enterovirusuri, ca și legătura dintre aceste infecții și dermatomiozită pledează în acest sens (6).

Într-adevăr, 20% din bolnavii cu cardiomiopatie, în contrast cu 2% din persoanele normale, prezintă în ser anticorpi față de antigene miocardice, care pot fi puși în evidență și pe biopsii de miocard (25), anticorpi față de sarcolemă și sarcoplasma subsarcolemică, ca și în transplantele cardiace pe cale de respingere. Există și o deficiență a celulelor T supresoare, similare celei din lupus eritematos (27); această observație coincide cu acțiunea citotoxică a limfocitelor asupra culturilor de miocard la 30% din acești bolnavi. Recent, pe biopsii miocardice din cazuri de infecții virale, s-a putut studia la microscopul electronic acțiunea citopatogenă a limfocitelor T citotoxice și a celulelor NK. Acestea infiltrază țesutul miocardic și în contact cu fibrele infectate cu virus eliberează substanțe de tipul perforinei care străpung sarcolema determinând degenerescența și moartea structurilor respective (48). Nu s-a putut demonstra o legătură evidentă între aceste fenomene și anumite antigene de histocompatibilitate.

Există și observații asupra unor componente imune în patogeniza cardiopatiei hipertrofice, în ciuda discreției infiltratelor inflamatoare care apar uneori printre fibrele hipertrofiate, alături de mici focare de necroză și fibroză. Astfel, 80% din bolnavi prezintă anticorpi antimiocard spre deosebire de 2% din martorii (15). Mai mult, boala apare cu predilecție printre purtătorii anumitor antigene de histocompatibilitate, HLA-B 12 la persoanele de rasă albă (90%), HLA-B 5 la cei de rasă neagră (95%), semnalind un defect genetic al imunității (14).

În ce privește forma restrictivă sau obliterativă, numită și fibroză endomiocardică, întâlnită frecvent la copii și tineri africani, dar rară în regiunile temperate, prezența unor infiltrate inflamatoare de intensitate variabilă, conținând uneori și eozinofile, sugerează de asemenea o componentă imună. Se presupune existența unei infecții virale, inducând, ca și în celelalte forme de cardiomiopatie, o reacție autoimună, dar nu există date concludente în acest sens. În rarele cazuri de endomiocardită Loeffler observate în zona temperată se întâlnesc de asemenea focare de necroză și infiltrate cu eozinofile, ducând la fibroza endocardului și a treimii interne a miocardului. Poate exista și eozinofilie sangvină și rar chiar o leucemie cu eozinofile. Nu se știe dacă eozinofilele au vreun rol în producerea necrozei sau reprezintă o reacție față de acest proces (38).

Un efect restrictiv asupra umplerii ventriculare cu sânge îl are și amiloidoza primară solitară a cordului, întâlnită la peste 50% din persoanele trecute de 70 ani (amiloidoză cardiacă senilă). Întrucât depunerea amiloidului este expresia producerii excesive de lanțuri ușoare anormale de imunoglobuline, s-a sugerat că

amiloidoza primară senilă ar fi urmarea unui proces lent dar progresiv autoimun în legătură cu dereglarea imunității prin uzură funcțională (7).

Faptul că *blocul atrioventricular* este de obicei urmarea leziunilor produse de reumatismul acut sau cronic, sifilis sau *miocardită Fiedler*, boală cu presupusă patogeneză virală-autoimună, în cazurile în care nu se poate demonstra existența acestor afecțiuni, s-a presupus de asemenea o patogeneză autoimună. În *forma familială adultă* cu evidentă transmitere autosomală dominantă, aproape jumătate din bolnavi prezintă fibroza fasciculului Purkinje în timp ce restul miocardului este indemn. Unii dintre ei prezintă anticorpi serici care reacționează numai cu țesutul excitoconductor, nu și cu fibrele miocardice comune. Nu s-a demonstrat însă acțiunea citopatogenă a acestor anticorpi, nici participarea imunității de tip celular (20). În *forma congenitală*, intervenția imunității este sugerată de faptul că într-un grup de astfel de bolnavi, 38% din mame suferiseră de lupus eritematos, 16% de reumatism cronic, alte 25% prezentând semne de boală de țesut conjunctiv mai puțin precizată sau alte anomalii imunologice. La necropsie, nodulul atrioventricular nu se poate pune în evidență sau apare fibrosat. Leziunea se pune pe seama imunoglobulinelor materne asupra țesutului cardiac excitoconductor, posibil mai antigenic datorită prezenței unor structuri de tip fetal (19).

Asocierea unor cazuri de *prolaps de valvă mitrală* cu cardiomiopatia sau blocul atrioventricular sugerează o componentă imună și în geneza acestei leziuni. Supoziția este întărită de adsorbția autoimunoglobulinelor de către fibroblaștii cutanați ai acestor pacienți, ca și de scăderea complementului seric (14).

Inima în cursul bolilor de țesut conjunctiv și în reacții alergice

La bolnavii cu *reumatism cronic*, cu profil imunologic caracteristic (factor reumatoid, complexe imune, complement seric scăzut) se poate întâlni o pericardită puțin simptomatică dar ducând uneori la fibroza constrictivă a cavității pericardice. De asemenea, nodulii reumatoizi endocardici sau miocardici pot intercepta uneori sistemul excitoconductor. Se incriminează depunerea de complexe imune în geneza acestor leziuni (50). În *lupusul eritematos*, pericardita este frecventă iar exudatul conține complexe imune considerate responsabile de leziune, ca și de endocardita verucoasă și leziunile vaselor miocardice ducând la tulburări ischemice (4). Pericardită și leziuni ale vaselor miocardice se întâlnesc mai rar și în *sclerodermie*, *dermatomiozită* sau în *boala mixtă de țesut conjunctiv*. În dermatomiozită leziunile sînt probabil urmarea acțiunii unui factor miotoxic de origine limfocitară (37). Modificări serologice asemănătoare, apariția de complexe imune, autoanticorpi, factor reumatoid sau chiar gamopatie monoclonală se întâlnesc și la bolnavii cu *endocardită infecțioasă*. Aproape 70% din bolnavi prezintă anticorpi antimiocard iar suprimarea terapeutică a infecției coincide de obicei cu dispariția factorului reumatoid (29). Existența tulburărilor imunologice justifică asocierea unui tratament reglator și stimulant al imunității (46).

Leziuni cardiace se întâlnesc și în *sîrri de sensibilitate la anumite medicamente* anticonvulsivante (pericardită) sau antihipertensive (miocardită complicată uneori cu moarte subită). În sîrșit, observații de laborator clinic și

experimentale indică participarea fracțiunilor complementare în producerea leziunii caracteristice *infarctului de miocard*: în primele 72 ore apare o importantă scădere serică a primilor 4 factori, sugerind depunerea lor în țesutul necrotic, fenomen demonstrat experimental la babuin (35).

kw: immunity; cardiovascular system, heart;

Bibliografie

1. Achard L. et al.: Persistence of enterovirus RNA in dilated cardiomyopathy, a progression from myocarditis. Schultheiss H.P., ed.: New concepts in viral heart disease, Springer, Berlin, 1988, 349-362;
2. Agrawal C. G. et al.: T lymphocytes and anticardiac antibodies in patients with ischemic heart disease. Int. Arch. Allergy Appl. Immunol. 1978, 57, 246-252;
3. Barnert A. L., Terry E. E., Persellin R. H.: Acute rheumatic fever in adults. J. Am. Med. Assoc., 1975, 232, 925-928;
4. Bidani A. K. et al.: Immunopathology of cardiac lesions in fatal systemic lupus erythematosus. Am. J. Med. 1980, 69, 849-858;
5. Billingham M. E.: Some recent advances in cardiac pathology. Hum. Pathol. 1979, 10, 367-368;
6. Bowles N. E. et al.: Dermatomyositis, polymyositis and Coxsackie B virus infections. Lancet, 1987, i, 1004-1007;
7. Burnet F. M.: A modern basis for pathology. Lancet, 1968, i, 1383-1387;
8. Caford A. L. P. et al.: Organ-specific cardiac antibodies: serological markers for systemic hypertension in autoimmune polyendocrinopathy. Lancet, 1991, 337, 111-115;
9. Cambridge G. et al.: Antibodies to Coxsackie B virus in congestive cardiomyopathy. Br. Heart J. 1979, 41, 492-496;
10. Cavelti P. A.: Studies on pathogenesis of rheumatic fever: experimental production of autoantibodies to heart, skeletal muscle, and connective tissue, Arch. Path. 1947, 44, 13-27;
11. Chaturvedi J. C. et al.: Immune reactivity in myocardial infarction to purified cardiac antigens. Indian J. Med. Res. 1978, 67, 124-127;
12. Coulson A. S. et al.: Lymphocyte tissue culture studies on human heart transplant recipients. Clin. Exp. Immunol. 1976, 26, 623-631;
13. Darcy T. et al.: Distinguishing features of myocarditis. Hypersensitivity vs. idiopathic myocarditis. Lab. Invest. 1988, 58, 21;
14. Darsee J. R., Heymsfield S. B., Nutter D. O.: Hypertrophic cardiomyopathy and human leukocyte antigen linkage. Differentiation of two forms of hypertrophic cardiomyopathy. N. Eng. J. Med. 1979, 300, 877-882;
15. Das S. K., Cassidy J. T.: Importance of heart antibody in infective endocarditis. Arch. Int. Med. 1977, 137, 591-593;
16. Dressler W.: A complication of myocardial infarction resembling idiopathic, recurrent, benign pericarditis. Circulation, 1955, 12, 697;
17. Edwards W. D.: Cardiomyopathies. Hum. Pathol. 1987, 18, 625-635;
18. Ellis R. J., Zabriskie J. B., Ebert P. A.: Tolerance to myocardial tissue allografts by pretreatment with cross-reactive streptococcal membrane antigen. Surgery. 1974, 76, 142-149;

19. *Esscher E., Scott J. S.*: Congenital heart block and maternal systemic lupus erythematosus. *Br. Med. J.* 1979, *1*, 1235-1238;
20. *Fairfax A. J.*: Immunological aspects of congenital heart block: a review. *Proc. R. Soc. Med.* 1977, *70*, 327-329;
21. *Fenoglio J. J., Marboe C. C.*: Endomyocardial biopsy. An overview. *Huma. Pathol.* 1987, *12*, 900-907;
22. *Fowles R. E., Bieber C. P., Stinson E. B.*: Defective in vitro suppressor cell function in idiopathic congestive cardiomyopathy. *Circulation*, 1979, *59*, 483-491;
23. *Gravanis M. B., Ansari A. A.*: Idiopathic cardiomyopathies. A review of pathologic studies and mechanism of pathogenesis. *Arch. Pathol.* 1987, *111*, 915-929;
24. *Griffith C. G.*: Rheumatic fever: its recognition and treatment *J. Am. Med. As.* 1947, *133*, 974-985;
25. *Hatle L., Melbye O. J.*: Immunoglobulins and complement in chronic myocardial disease: a myocardial biopsy study. *Acta Med. Scand.* 1976, *200*, 385-389;
26. *Kandolf R. et al.*: Enteroviral heart disease: diagnosis by in situ hybridization. *Schultheiss H. P. ed.*: New concepts in viral heart disease. Springer, Berlin, 1988, 337-348;
27. *Kaplan M. H.*: Induction of autoimmunity to heart in rheumatic fever by streptococcal antigen(s) cross-reactive with heart. *Fed. Proc.* 1965, *24*, 109-120;
28. *Kaplan M. H.*: Rheumatic fever, rheumatic heart disease and the streptococcal connection: the role of streptococcal antigens with heart tissues. *Rev. Infect. Dis.* 1979, *1*, 988-996;
29. *Kaufman R. H.*: The clinical implications and the pathogenetic significance of circulating immune complexes in infectious endocarditis. *Am. J. Med.* 1981, *71*, 17-30;
30. *Kemnitz J. et al.*: A classification of cardiac allograft rejection. A modification of the classification by Billingham. *Am. J. Surg. Pathol.* 1987, *11*, 503-515;
31. *Kopecka H. et al.*: Rapid diagnosis of enterovirus by molecular hybridization methods using riboprobes. *VIII Int. Congress Virol.* Springer, Berlin, 1990, 186;
32. *Maisch B., Berg P. A., Kochsiek K.*: Clinical significance of immunopathological findings in patients with post-pericardiotomy syndrome. *Clin. Exp. Immunol.* 1979, *38*, 189-197;
33. *Muir P. et al.*: Chronic relapsing pericarditis and dilated cardiomyopathy: serological evidence of persistent enterovirus infection. *Lancet*, 1989, *i*, 804-807;
34. *Murray G. C., Monteil M. M., Persellin R. H.*: A study of HLA antigens in adults with acute rheumatic fever. *Arthr. Rheum.* 1978, *21*, 652-656;
35. *Patarroyo M. E. et al.*: Association of a B cell alloantigen with susceptibility to rheumatic fever, *Nature*, 1979, *278*, 173-174;
36. *Persellin S. T., Ramirez G., Orme E. C.*: Immunopathology of rheumatic pericarditis. *Arthr. Rheum.* 1982, *25*, 1054-1058;
37. *Pinckard R. N. et al.*: Complement localisation and mediation of ischemic injury in baboon myocardium *J. Clin. Invest.* 1980, *66*, 1050-1056;

38. *Robbins S. L., Cotran R. S., Kumar V.:* Pathologic basis of disease. W. B. Saunders, Philadelphia, 1984, 547-609;
39. *Schnitt S. J., Ciano P. S., Schoen F. J.:* Quantitation of lymphocytes in endomyocardial biopsies. Use and limitations of antibodies to leukocyte common antigen. *Hum. Path.* 1987, 18, 796-800;
40. *Schultheiss H. P.:* Biomolecular changes in dilated cardiomyopathy. New trends in cardiomyopathies. Florence, 1989, 53;
41. *Schultheiss H. P.:* New concepts in cardiomyopathies. Springer, Berlin, 1988;
42. *Sharma R. K. et al.:* Leukocyte migration inhibition test in cases of ischemic heart disease. *Br. Heart J.* 1978, 40, 541-546;
43. *Stollerman G. H.:* Rheumatic fever and streptococcal infection. Grune & Stratton, New York, 1975.;
44. *Suciu I. et al.:* Titrul antistreptolizinelor O (ASLO) in reumatism și alte boli. Probleme de terapeutică, 1959, 10, 51-62;
45. *Tazelaar H. D., Billingham M. E.:* The surgical pathology of hypertrophic cardiomyopathy. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 1987, 111, 257-260;
46. *Vlaicu R., Fărăianu S., Simu G.:* Efectul stimulării imunologice nespecifice la pacienți cu endocardită bacteriană. Influențarea nespecifică a răspunsului imun-Simpozion. Iași, 1977, 155;
47. *Yang I. C. et al.:* Streptococcal induced cell-mediated-immune destruction of cardiac myofibres in vitro *J. Exp. Med.* 1977, 146, 344-360;
48. *Young L. H. Y. et al.:* Perforin-mediated myocardial damage in acute myocarditis. *Lancet*, 1990, 336, 1019-1021;
49. *Ioshinoya S., Pope M.:* Detection of immune complexes in acute rheumatic fever and their relationship to HLA-B5. *J. Clin. Invest.* 1980, 65, 136-145;
50. *Ziff M.:* Relation of cellular infiltration of rheumatoid synovial membrane to its immune response. *Arthritis Rheum.* 1974, 17, 313-320.

Summary

INTERCESSION OF THE IMMUNITY IN CARDIAC PATHOLOGY

G. Simu, Ileana Pușcasiu

The use of sensitive methods of immunology, especially of immunomicroscopy, has increased the number of cardiac diseases in which the intercession of immunological factors is proved or supposed. After the detection of the role the autoantibodies of the immune complexes, as well as of the cellular mediated responses in the pathogenesis of the *carditis* in *rheumatic fever*, humoral and cellular phenomena have been observed in *Dressler post-infarction syndrome* or after *pericardiectomy*. Their microscopic expression is very similar to that observed in a *cardiac transplant*, in which the study of the myocardial biopsy is very valuable in appreciating its possible rejection

Immune phenomena have been pointed out in the three forms of *cardiomyopathy*, *congestive*, *hypertrophic*, as well as *restrictive*. There is a correlation between the incidence of such diseases and the presence of certain histocompatibility antigens; other observations suggest the role of a persistent infection with *Coxsackie B virus* in switching on an autoimmune response against myocardium in *congestive cardiomyopathy*. An immune component of the pathogenesis is also supposed in patients with *atrioventricular block*, inclusively in *adult* or *congenital* familial forms. Possible immunological mechanisms are discussed also in correlation with *mitral valve prolapse* and *Fiedler myocarditis*.

At last, an intercession of immunological factors is recognized in the appearance of cardiac lesions in the course of connective tissue diseases (rheumatoid arthritis, lupus erythematosus, scleroderma, polymyositis, mixed connective tissue disease), or of the allergic responses affecting heart. It is said also that the first four complement fractions contribute to the histogenesis of certain myocardial infarctions.


