

AgS - uveites e retinose pigmentar

Hilton Rocha *

Vou escolher para esta dissertação quatro tópicos: AgS, úveo-retinite, retinose pigmentar e modelos terapêuticos.

I — AgS

Os auto antígenos uveitogênicos podem, inicialmente, ser vistos em face de duas eras bem distintas: era uveal e era retiniana.

Por muitos anos, desde os trabalhos fundamentais de ELSCHNIG (1910-1911) o porta-bandeira da era uveal — a grande responsabilidade recaia no pigmento uveal.

Bastaria lembrarmos o papel que se lhe atribuiu na "oftalmia simpática", como a "teoria anafilática de Elschnig". E nomes como os de WOODS, FRIEDENWALD e tantos outros defendiam o teste intradérmico com o pigmento uveal, com foros diagnósticos.

E não era só a verificação humana, mas trabalhos também experimentais buscavam comprová-lo.

Vale aqui, como referência de transição, citarmos o nome de WACKER que, em sucessivos trabalhos (1961, 1964), reforçava a responsabilidade uveal.

Mas amadurecia o surto atual da "era retiniana". Logo em 1965, WACKER e LIP-TON publicavam suas experiências com retina homóloga, em cobaias, como deflagrada da uveíte

Pode-se dizer que a era retiniana tinha aí, em 1965, sua origem. Mas os trabalhos eram feitos com retina total.

A escola francesa, com FAURE à frente, bisava os trabalhos de WACKER. Nós mesmos pudemos orientar duas teses (LACERDA e MEDEIROS), em 1978 e 1979, deflagrando em cobaias uveoretinites, com retina heteróloga, homóloga e autóloga.

E, experimentalmente, a retina autóloga mostrava-se mais potente, do que a homo ou a heteróloga.

Mas já aí a situação melhor se esclarecia, com os estudos serológicos que WACKER e sua escola nos ofereciam desde 1974, diferenciando três antígenos responsáveis dentro da retina:

- 1 — Ag fragmentado ou em partículas (P)
- 2 — Ag uveal nela inserido
- 3 — Ag retiniano solúvel (AgS)

* Hilton Rocha — Av. Anel da Serra, 1355. Belo Horizonte — MG — Brasil.

E assim o novo conceito sedimentou-se. A retina seria essencialmente uveitogênica através de seu antígeno solúvel (AgS).

Graças essencialmente à escola francesa, o AgS foi bem isolado e purificado, inclusive permitindo-se sua liofilização.

O AgS, que reside nos segmentos externos dos fotorreceptores, é uma proteína, de peso molecular 55.000, e ponto iso-elétrico entre 5.3 e 5.7.

E todos nós, ligados ao tema, passamos a isolar e purificar o AgS, através de técnica laboratorial (no nosso serviço, a cargo do Dr. Lucy Antunes), que assim se sistematiza:

- 1 — obtenção do extrato retiniano
- 2 — obtenção do AgS impuro (Sephadex G200)
- 3 — obtenção do AgS puro, em coluna de hidróxiapatita.

A obtenção do AgS é tanto maior, quando se sabe que o AgS é organo-específico, o que propicia a utilização da retina de animais de maior porte.

Eis, em suma, a seqüência histórica, que nos mostrou esta evolução:

úvea → retina → AgS

A partir daí, os modelos experimentais foram se multiplicando, buscando-se aferir as reações clínicas, imunológicas e histopatológicas as mais diversas. Vamos a seguir dizer algo: uveites endógenas e retinose pigmentar, em face do AgS.

II — UVEITES ENDÓGENAS

O substrato imunológico tomava corpo, neste capítulo tão controverso e cheio de incógnitas — as uveites endógenas.

A etiologia sempre teve seus "modismos": sífilis, tuberculose estreptococos, vírus, toxoplasmose ... e assim por diante.

Mas sempre as hipóteses tinham seu período áureo, como prenúncio certo de descrédito, principalmente em face das recorrências intermináveis e incontroláveis. Vivíamos a época que poderemos denominar de "hétero-agressão".

Os autores foram todos se compenetrando de que devemos encarar o problema sob um outro prisma — o imunológico. O fator infeccioso, que evidentemente existe, ganhava conotação imunológica.

E delineouse, dentro dessa conotação imunológica, um duplo sentido: hetero-agressão e auto-agressão.

Se o fator infeccioso heterólogo é responsável pelo surto do processo uveal, como se explicar a cronicidade, a recorrência, a rebeldia?

A terapêutica específica do processo original não consegue impedir a eclosão das recidivas. A insistente e monótona terapêutica da etiologia "suscitada" mostra-se, em geral, impotente.

A autoagressão teria que surgir, principalmente depois que o AgS se impôs indiscutivelmente como fator "uveitogênico".

Dois amparos teriam que ser buscados: o experimental e o clínico.

O modelo experimental veio corroborar. A injeção do AgS, no coxim plantar das cobais por ex., em doses que a pouco e pouco se escalonaram, gerava a "uveorretinite experimental".

Nesses animais, como constatamos também em nossas observações, o quadro clínico e anátomopatológico das uveítes induzidos tinham também "pari passu" a conotação imunológica.

Tanto os testes de imunidade humoral como celular indicavam, nos animais em experiência, o selo da inflamação.

Essa verificação experimental indiscutível indicava o AgS como fator causal possível, nas inflamações do homem.

E assim sendo pudemos partir, desde 1980, para verificações nas uveítes humanas. Pudemos partir, na certeza de que as eventuais alterações imunes não poderiam ser desvalorizadas como sendo um "epifenômeno", exatamente porque o modelo experimental já nos oferecia a certeza de uma comprovação "causal". Vamos ilustrar essas afirmativas como verificações nossas (ROCHA e LACERDA), altamente eloquentes. Já em 1981, ao Congresso Brasileiro no Recife, pudemos levar nos primeiros achados. Aliás em 1980, WACKER e FAURE independentemente, mostraram-no.

Vale registrar que as nossas verificações (Rocha, Lacerda e Antunes) também incluem o teste intradérmico com o AgS, que o fazemos rotineiramente, tanto nas uveítes como na retinose pigmentar, como indicador da imunidade celular. Jamais tivemos, em cerca de 2.000 testes intradérmicos realizados no homem, nenhuma reação neurológica (tipo encefalite) ou sistêmica que

com ele se relacionasse. A inocuidade experimental autorizava-nos.

Tomamos uma expressiva amostra de uveítes endógenas, e a dividimos de acordo com sua topografia e de acordo com sua duração, a saber:

- 1 — uveítes posteriores e anteriores.
- 2 — uveítes recentes e crônicas

E, para ajuizarmos da possível responsabilidade do AgS, dividimos as nossas verificações em dois grupos:

- 1 — imunidade humoral — dosagem de anticorpos (Ac)
- 2 — imunidade celular — teste intradérmico com AgS (ID) e LAI (fator de inibição de aderência ao vidro)

Por exemplo:

AgS			
Uveíte Posterior n = 108			
	ID	LAI	Ac
Recente	41	54	54
Crônica	82	78	68

AgS			
Uveíte Anterior (n = 42)			
	ID	LAI	Ac
Recente	9	9	18
Crônica	10	10	10

Confrontando:

Uveíte Crônica			
	ID	LAI	Ac
Anterior	10	10	10
Posterior	82	78	68

Esses fatores, que denotam a sensibilidade dos uveíticos ao AgS, não devem ser vistos como um epifenômeno.

E por isso, o tratamento nesses casos, em que a "viragem" já se processou, terá que ser contra a auto-agressão, e não contra o hetero-agressor original. O papel dos imunodepressores ganha amparo.

III — Retinose pigmentar

Se para as uveítes o modelo experimental é altamente sugestivo, quase conclusivo, e com a retinose pigmentar?

Por que retinose pigmentar (RP)?

A observação casual, mas meticulosa, ao longo de anos, de casos de uveíte endógena, com coriorretinite difusa evoluindo para uma RP, foi a espinha irritativa.

Isso por que era de se esperar, como é clássico, que tais casos sempre exibissem as características de RP "secundária". Mas em alguns desses casos as características da forma "primária" (oftalmoscopia e ERG) eram dominantes. Ocorreu-nos então que muitos casos de RP "primária" poderiam ser fruto de auto-agressão. Poderia o fator etiológico da uveíte, possivelmente em pacientes com um HLA premonitório, engendrar a sensibilização ao AgS, e daí surgir o quadro da RP?

Naturalmente teríamos, levantada a hipótese, de caminhar no mesmo sentido adotado para as uveítes: modelo experimental e verificação clínica. O apoio experimental viria mais tarde, com pesquisas realizadas por WONG et alii (1974) e FAURE (1980), às quais voltaremos mais tarde.

Sob o ponto de vista clínico, suscitada a hipótese, naturalmente alguns itens aflorariam:

- 1 — como explicar o caráter genético?
- 2 — os portadores de RP serão sensíveis ao AgS?
- 3 — admitida a auto-agressão, qual a orientação imunoterápica?
- 4 — podemos rastrear a RP nos descendentes de portadores de RP?
- 5 — há amparo anátomo-patológico?

1) O caráter imunogenético poderá ser explicado, se pudermos definir um HLA premonitório. E nos dedicamos a pesquisar o HLA em todos os pacientes, confrontando-os com os considerados normais.

Ainda não podemos concluir, pois necessitamos de um número muito maior de observações.

Esta pesquisa, que terá de prosseguir, poderá ser reforçada com a determinação do HLA em membros de uma mesma família acometida, inclusive em diferentes gerações.

As nossas pesquisas (Lucyr Antunes) têm indicado o achado frequente do HLA-A 21, mas isso é apenas uma verificação inicial, sem força conclusiva.

- 2) Ao se admitir que o portador de RP exibe um fator imunogenético, isso pode significar que uma infecção (virótica, por ex.) possa liberar o AgS dos fotorreceptores, permitindo que o sistema imune (LT e LB) leve à produção de anticorpos (Ac) específicos antiAgS, e de linfocinas.

Resolvemos então, em todos os portadores de RP, fazer um perfil imunológico incluindo:

Ac (anticorpos anti-AgS)

ID (teste intradérmico)

LAI (fator de inibição de aderência)

Os testes são especificamente processados em face do AgS, sendo que Ac nos indicando a imunidade humoral (LB), e ID e LAI no sentido da imunidade celular (LT).

É de se anotar que, na fase inicial da pesquisa, antes de adotar o LAI, fazíamos o MIF (fator de inibição migratória).

Hoje contamos com mais de 300 casos observados. É expressiva a positividade dos testes com AgS, tanto da imunidade celular como humoral. A nossa verificação já foi feita por CHAR (1974), mas utilizando a pesquisa da citotoxicidade. Isto é, CHAR verificou que, em 20 casos observados de RP, 80% mostraram a ação citotóxica do sangue do paciente (in vitro) sobre células retinianas normais. Sendo que, no grupo testemunho, nenhum caso de citotoxicidade foi registrado.

- 3) Admitida a auto-agressão pelo AgS, ter-se-ia naturalmente de buscar um imunodepressor. Mas a cronicidade do mal constituía de certo modo um óbice. Partimos então para a imunomodulação, através do "fator de transferência".

Não é fácil observar nesses casos, nunca iniciais, o efeito terapêutico. A cegueira noturna é praticamente irreversível, embora em certos casos, subjetiva portanto duvidosamente, tenha sido alegada a melhoria da adaptação. O ERG extinto não se recupera. Portanto, a visão e sobretudo os campos visuais foram índices, que sempre buscamos periodicamente.

Em cerca de 300 casos observados, com os campos visuais exibindo as modificações típicas (escotoma anular ou campo tubular), e com seguimento de até dez anos, os campos visuais inalterados têm sido a regra. Mas não vamos concluir.

- 4) A grande dificuldade da observação clínica reside na impossibilidade de obtermos casos realmente iniciais; mesmo os casos de GONIN e de COGAN não o são em verdade — seriam casos menos avançados.

Uma linha a que nos dedicamos ultimamente é a de examinarmos menores descendentes de portadores de RP. Nesses

doentinhos, sem nenhuma manifestação clínica da enfermidade, realizamos os três testes com AgS e, sobretudo, o ERG. Uma de nossas ex-residentes (A. Tamio-so) publicou mesmo uma monografia a peito (cuja casuística estamos ampliando). É de se registrar o achado, em alguns casos, da onda b subvultada, estando mesmo extinto o ERG em um dos casos. Nesses casos, era frequente a positividade ao AgS.

Abre-se uma clareira diagnóstica e terapêutica.

- 5) O amparo anatomopatológico falece inicialmente, com a inexistência da infiltração linfoplasmocitária: mas isso é compreensível, porque, em todos os casos, o estudo se faz em casos avançados, nos quais o período propriamente inflamatório já foi superado.

Portanto a pesquisa tem que ser indireta, experimental.

Vamos citar duas contribuições altamente expressivas: de WONG et alii (1974) e de FAURE (1980).

WONG et alii (1974) trouxeram valiosa contribuição anatomopatológica experimental, em primatas, imunizando-os com retina homóloga (não com AgS puro). Os AA iniciaram lembrando os trabalhos da escola de WACKER, a partir de 1965 (retina homóloga com Ag uveitogênico), quando puderam identificar a infiltração linfoplasmocitária em cobaias sensibilizadas. Eram uveorretinites experimentais.

Idêntica uveorretinite auto-imune foi observada em macacos por LERNER et alii (1968), e por von SALLMANN et alii (1969).

WONG et alii resolveram também observar os olhos de macacos. Cinco animais sensibilizados com retina homóloga + FREUND, e outros 5 só com o adjuvante.

O quadro clínico induzido surgiu, em todos os animais, de 7 a 14 semanas após a imunização (não naqueles apenas submetidos ao adjuvante).

Flare do aquoso, turvação vítrea, congestão papilar, perflebite retiniana, surgindo ainda áreas despigmentadas do fundus na retina equatorial e periférica.

O importante para nós, neste modelo experimental, visando à retinose pigmentar, foram os achados microscópicos ópticos e eletrônicos. Mostraram que a destruição dos segmentos externos foi seletiva, com poupança dos segmentos internos dos fotorreceptores.

FAURE (1980), em "Auto-imunidade uveo-retiniana em doenças oculares humanas", desenvolve com clareza e minúcia os diferentes aspectos do problema, para, nas considerações histológicas, chamar atenção para a diversidade de reações teciduais de conformidade com a dose empregada do AgS, podendo o quadro, não só se identificar com corio-retinite e pan-uveíte, mas também com degenerações retinianas (como a pigmentar que ora nos preocupa).

Se a anatomia patológica humana não nos dá subsídio, a experimental no-los dá, e valiosos.

- 6) Mas por que o organismo estranha o seu próprio Ag, localizado nos segmentos externos dos fotorreceptores? Será que o AgS está segregado (no self portanto), ou haverá desnaturação em consequência do fator X deflagrador?

O modelo experimental dá amparo à hipótese clínica que formulamos. A auto-agressão (pelo AgS) temos para nós que deva ser considerada em muitos casos da RP primária.

Como já vimos acima, várias interrogações entrarão no tablado. Como:

- haverá um HLA premonitório?
- poder-se-á admitir um "erro inato do metabolismo"? Como bem salientou LEOPOLD (1977), a RP não é uma doença única. A doença de Refsum e a síndrome de Bassen-Kornzweig podem ser induzidas por erros inatos do metabolismo: ácido fitínico na primeira, e abetalipoproteinemia na segunda. E mais, o efeito de uma dieta livre de taurina pode causar a morte de fotorreceptores em gatos.

Na síndrome de Usher, poderemos ver uma auto-agressão coclear na gênese da hipoacusia? Na síndrome de Usher, a auto-agressão é evidente.

Enfim, várias hipóteses surgem, a mostrar a heterogeneidade clínica e patogênica da RP primária, devendo sem dúvida ser valorizada a auto agressão.

Mas isso já nos alenta, pois nos permitiu sair daquele rótulo de "abiotrofia", que por si nada diz ou informa.

Vou encerrar estes comentários sobre a RP, inserindo uma estatística nossa sobre casos, que puderam ser testados com o AgS.

Os modelos experimentais dão força às observações clínicas; ou melhor, completam-se.

Hoje, creio que nenhum oculista negará o papel relevante do AgS no emaranhado pa-

togênico das uveítes endógenas. Com suas conotações terapêuticas. E amanhã? Não tenho dúvida de que o mesmo ocorrerá em relação à retinose pigmentar. Haverá aqui um grupo de casos filiados também à auto-agressão. Mas teremos de aguardar que se sedimentem a observação e a experiência.

IV — MODELOS TERAPÊUTICOS

Para terminar, vou incluir algumas observações experimentais de índole terapêutica: AgS e CSA.

Especialmente em relação ao AgS, que é o tema de hoje, para incluir verificações muito interessantes da escola francesa, liderada por FAURE.

A uveoretinite induzida pelo AgS, em animais, pode ser evitada se, previamente, se faz uma dessensibilização com AgS. Mas se a uveíte já foi deflagrada, pode ser verificado que o AgS subcutâneo poderá atenuar o curso da inflamação.

Vale registrarmos aqui palavras dos autores franceses a respeito (KOZAK et alii, 1978):

“A úveo-retinite induzida na cobaia, por injeção de uma fraca dose de extrato de retina + adjuvante de Freund, é inibida por uma série de injeções subcutâneas ou intradérmicas de extrato de retina. Estas injeções foram feitas após a indução, antes ou depois do aparecimento dos fenômenos oculares. A inibição da reação de hipersensibilidade retardada, provocada pela injeção intradérmica de extrato de retina, é paralela à inibição da úveo-retinite”. “A úveo-retinite auto-imune experimental é pois sensível ao efeito inibidor das injeções de antígenos. Estas têm o seu máximo de eficácia se aplicadas no início dos sintomas, ou imediatamente antes de seu aparecimento, quando a hipersensibilidade retardada cutânea aparece”.

“O papel dos anticorpos sobre o efeito inibidor é controverso”.

Essas verificações valiosíssimas mostram claramente que necessitamos acompanhar cada caso com a verificação da reatividade ao AgS; o aparecimento da hipersensibilidade cutânea retardada é indício valioso da auto agressão instituída, a que se somará naturalmente a sequência de resultados sobre os títulos do Ac, bem como de LIF e LAI. Todos os testes são hoje realizados de preferência com o AgS, antes que com extrato de retina.

Parece-nos que o simile por nós erigido, da tuberculose ocular alérgica ou secundária, é duplamente válido: se o BCG é conhecida arma profilática e a dessensibilização

tuberculínica valiosa arma terapêutica, aqui, nas uveítes por auto-agressão provável, o AgS poderá ser cogitado no duplo sentido.

É evidentemente uma linha de pesquisa a se considerar. E por que não tentá-la?

Temos à vista uma arma que poderá realmente, em futuro, servir de base não só para evitar a viragem e a recorrência, mas também como instrumento terapêutico.

Com o aval responsável da escola francesa, em âmbito experimental, já estamos cogitando de sistematizá-la, com a natural prudência, com vistas à uveíte humana.

Já vimos, ao tratar das uveítes, que o temor da encefalite (com o teste intradérmico), em nossa experiência de cerca de 2.000 testes realizados no homem, pode ser descartado.

E uma palavra final sobre ciclosporin A (CSA) ou G, que hoje despontou como imunodepressor valioso contra os LT. Porém é uma arma que exige cautela, pela iatrogenia temida, sobretudo nefrotóxica.

Nussenblatt et alii (1985), em ratos, concluíram que a CSA tem pouco valor curativo, sendo essencialmente uma valiosa arma preventiva (sobretudo contra a rejeição dos enxertos).

Nós mesmos estamos refazendo em ratos as observações de Nussenblatt.

Imunologicamente já era de se pensar que sua ação fosse essencialmente preventiva. Isso porque a Interleucina, com que os macrófagos buscam ativar os LT, tem o seu curso bloqueado pela CSA, antes de alcançar os LT. Ela impede que os Lt sejam ativados, e através das linfocinas deflagrem o processo, mas dificilmente ela irá bloquear um processo já em marcha.

RESUMO

O A. desenvolve o trabalho nos quatro seguintes itens:

- 1) caracterização e isolamento do AgS;
- 2) conceituação da “viragem” nas uveítes endógenas: da heteroagressão inicial para a responsabilidade consequente da auto-agressão (pelo AgS liberado). Elementos clínicos e laboratoriais (teste intradérmico, Ac, LAI) comprovam-no. Inclui tabelas (Rocha e Lacerda) sobre pesquisa laboratorial em 108 casos de uveíte posterior e 42 de uveíte anterior. Auto-agressão predominante nas formas posteriores e especialmente nas crônicas.
- 3) justifica sua hipótese de que muitos casos de retinose pigmentar devem ser atribuídos à auto-agressão pelo AgS. Base clínica, laboratorial e histopatológica. A imunogenética (HLA) justificaria o caráter hereditário.
- 4) no último item, desenvolve considerações de ordem terapêutica com o AgS, que poderá, conforme experiências da escola francesa, na prevenção e mesmo tratamento das uveítes experimentais pelo AgS, ser utilizado em casos de auto agressão de uveíte humana, em que a “viragem” se caracterize. O A. insere, como adendo, suas verificações iniciais com o CSA em ratos prevenindo indiscutivelmente o surto do processo uveal após a inoculação com AgS.

REFERÊNCIAS

- CHANT, S. M. et alii — Autoimmunity in hereditary retinal degeneration. Basic studies. *Brit. J. Ophthalmol.* 69: 19-24, 1985.
- CHAR, D. H. et alii — Cell-mediated immunity to retinal antigens in patients with pigmentary retinal degeneration. *Invest. Ophthalmol.* 13: 198-203, 1974.
- FAURE, J. P. et alii — Uvéorétinite expérimentale induite par l'antigène S rétinien chez le singe. *J. Fr. Ophth.* 4: 465-472, 1981.
- ROCHA, H., ANTUNES, L. & MACHADO, A. — Novas perspectivas imunológicas em Oftalmologia. *A medicina de Hoje* 3: 8-13, 1975.
- ROCHA, H. — Primary retinitis pigmentosa — Autoimmunity. *Metabol. Ophthalmol.* 1: 153-156, 1977.
- ROCHA, H.; ANTUNES, L. & LACERDA, R. — Uveítes endógenas e imunologia. XXI Congresso Brasileiro de Oftalmologia — Recife — 1981.
- ROCHA, H. — Uveítes endógenas e auto-imunidade. *Anais do IV Congresso Luso-Hispano brasileiro de Oftalmologia, Lisboa, 1980.*
- NUSSENBLATT, R. B. et alii — Celular immune responsiveness of uveitis patients to retinal S-antigen. *Am. J. Ophthalmol.* 89: 173-179, 1980.
- NUSSENBLATT, R. B.; RODRIGUES, M. M. SALINAS CARMONA, M. C.; GERY, I.; CEVARIO, S. & WACKER, W. — Modulation of experimental autoimmune uveitis with cyclosporina. *Arch. Ophthalmol.* 100: 1146-1149, 1982.
- WACKER, W. B. & KALSOW, C. M. — The role of uveal and retinal antigens in experimental autoimmune ocular pathology. *Mod. Probl. Ophthalmol.* 16: 12-20, 1976.
- WONG, V. G. et alii — Homologous retinal outer segment-immunization in Primates. *Trans. Amer. Ophthalmol. Soc.* 72: 184-195, 1974.