Imunologia e Glaucoma Primário (*)

Hilton Rocha

A etiopatogenia do glaucoma primário continua uma incógnita.

No passado, a ênfase essencial convergia para o sangue uveal. Hoje, sem que possamos alijá-lo, a atenção se concentra nas vias drenadoras, que embasam a teoria "mecanicista".

Mas por que o sangue uveal? Ou, por que o trabeculado perde sua permeabilidade fisiológica?

A "alergia" do passado, a "imunidade humoral ou celular" do presente, com roupagem distinta, estão sempre a nos preocupar.

1) CONSIDERAÇÕES PRETÉRITAS

Um dos pontos básicos era a relação entre permeabilidade (barreira hêmato-ocular) e hipertensão ocular.

O aumento da permeabilidade capilar, através do edema e do aquoso anômalo, poderá ser responsabilizado?

Bastaria aqui recordarmos os clássicos trabalhos de THIEL (1926) e HEIM (1927), pugnando pela hipersimpaticotonia como responsável pelo aumento da permeabilidade capilar ocular. Os autores alemães, seguindo a convicção de inúmeros autores (como LETIÉVANT), davam de certo modo lastro à iniciativa de JONNESCO (1897), ao realizar com finalidade antiglaucomatosa a simpatectomia cervical.

O aumento da permeabilidade capilar lastrearia a hipertensão ocular. Mas como? Relembremos, sempre passíveis de crítica, as conclusões esquemáticas:

Vasodilatação — histamina — trigêmeo
Vasoconstrição — adrenalina — simpático
Permeabilidade - vasodilatação + simático

O gráfico anexo (Fig. 1) sintetiza esses conceitos. Isto é, conquanto a dilatação e permeabilidade corram em geral paralelas, podem entretanto se dissociar nas variações. O simpático, vasoconstritor, rege também a permeabilidade. Porém a regra é que a permeabilidade aumente quando a vasodilatação se processa. E esta no olho, admitamos, só se produz ativamente por "reflexo de axônio", via trigêmeo, por libertação local de histamina. Histamina antagonista do simpático, histamina cuja ação se inibe frente à drenalina.

E chegamos ao aparente paradoxo de dois antagonistas produzirem efeitos semelhantes. O simpático, como a histamina, produzem aumento de permeabilidade capilar. Paradoxo que justifica as discordâncias te-

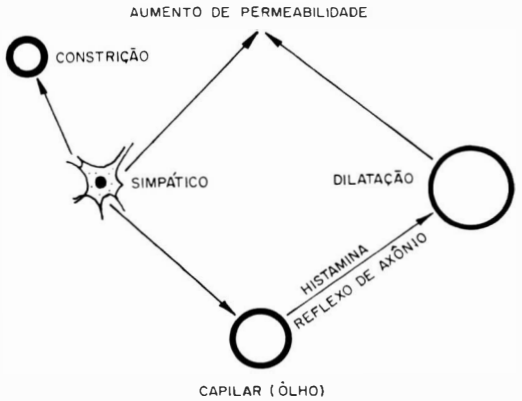

Fig. 1 — A permeabilidade capilar estaria subordinada, de um lado à vasodilatação (histamina), de outro a um mecanismo simpático.

rapêuticas de então, uns a estimular o simpático para combater a vasodilatação, outros a bloqueá-lo na tentativa de coibir a permeabilidade.

Que a permeabilidade está aumentada, várias experiências o comprovam. Porém em graus nitidamente diferentes. Na forma simples, o aumento da permeabilidade não chega a alterar o humor aquoso, porém se torna evidenciável a artifícios propedêuticos, como por exemplo à injeção venosa de fluoresceína (THIEL, AMSEER).

Na forma congestiva já é mais acentuada a permeabilidade, e o aquoso se diferencia nitidamente no sentido do "plasmóide".

Num e noutro caso, em graus diferentes, a permeabilidade aumentada justificaria, no dizer de MAGITOT, um edema generalizado, quer da úvea essencialmente, quer da retina, da córnea ou do cristalino, ao qual se filiaria a hipertensão.

É razoável pois que esses fatos levassem os pesquisadores a dois caminhos: — uns a procurar meios de comprovar a simpaticotonia, outros a envidar esforços para demonstrar a existência de histamina nos olhos glaucomatosos.

A priori, o raciocínio penderia para a histamina como responsável pelas formas congestivas, já que a vasodilatação lhes é inerente; e o simpático como justificador da forma simples, onde a vasoconstrição é admissível. Mas em ambos os casos, na concepção pretérita, a permeabilidade aumentada seria a pedra de toque.

Isto é, dentro dessa linha de raciocínio, estaria em jogo a possibilidade de um fe-

* Conferência promovida no Simpósio de Glaucoma da Associação Paranaense de Oftalmologia, Curitiba, Abril de 1978.

nômeno alérgico, na Gênese eventual da histamina.

Curioso neste particular o achado de KIRWAN (1936), em Calcutta, em casos de hiropisia epidêmica com glaucoma (glaucoma de câmara profunda, sem fenômenos congestivos). Além do acentuado aumento de albumina no humor aquoso (com globulina inalterada), KIRWAN identificou, em algumas amostras, substância semelhante à histamina.

Mesmo fora da hidropisia epidêmica, vários outros autores (FRIEDENWALD, RYCROFT, CHOPRA) verificaram histamina no humor aquoso de olhos com glaucoma agudo o que sem dúvida é significativo, se não para a explicação primária do processo, ao menos na justificativa de uma seqüência viciosa, que tende a perpetuá-lo.

Permeabilidade, simpático, histamina, alergia, foram alvos de cogitação, tanto no que tange à patogenia como à terapêutica do glaucoma primário.

Os simpaticomiméticos e os simpaticolíticos foram longamente cogitados, uns acreditando numa hipotonia simpática, outros ao revés admitindo sua exaltação.

Entre os adeptos dos simpaticomiméticos podemos citar, entre outros, dois nomes — ABADIE e HAMBURGER.

Mas o mesmo HAMBURGER (1923 a 1939) chegou mais tarde à conclusão de que o efeito hipotensor obtido com a adrenalina local não era imediato mas tardio, e que talvez se subordinasse a uma vasodilatação secundária.

THIEL e HEIM surgiam, como já vimos, defendendo o inverso: — o glaucoma proviria do aumento de permeabilidade capilar, em função de uma hipersimpaticotonia. E como tal combatível, com drogas bloqueadoras do simpático, como ergotamina e ergotoxina.

Sente-se a partir daí um hiato, que agora vem ceder lugar a novas cogitações, não mais tão preocupadas com o estado da permeabilidade capilar, porém muito mais convergentes e atentas para a drenagem do humor aquoso.

Ingressamos numa nova era imunológica, inclusive ajustada às novas concepções patogênicas do glaucoma primário: — muito mais relacionadas com as estruturas drenadoras, do que com o estado sangüíneo uveal.

2) CONSIDERAÇÕES ATUAIS

Na era atual, a compreensão do fenômeno imunológico já se distancia dos parâmetros pretéritos. Lá, vivíamos adstritos à correlação Antígeno-Anticorpo (hoje diríamos Ag x IgE), com a libertação conhecida de substâncias (como a histamina) no tecido de choque.

Não viria hoje, aqui, recapitular aspectos e conceitos já reiterados e clássicos. Mas apenas relembrar que:

os LT (linfócitos timo-dependentes), através das "linfocinas", regem a imunidade celular. E que

os LB (linfócitos timo-independentes), através dos plasmócitos, geram os anticorpos humorais.

Por outro lado, mas convexos ao tema principal, deixemos desde já relacionados dois parâmetros significativos:

1) O **caráter genético**, com as possíveis combinações gênicas NN, NG e GG (à moda de BECKER), de certo modo individualizando os normais, os positivos ao teste da dexametasona e os glaucomatosos.

2) a possível subordinação **imunogenética**, à cata de HLA próprios do glaucoma de ângulo aberto, à moda do que ocorre com outras afecções, como a espondilite ancilosante (HLA B 27).

Até onde serão procedentes as idéias iniciais da escola de BECKER, relatando a presença de HLA-B7 e HLA-B12 em mais de 50% de portadores de glaucoma de ângulo aberto, contra apenas 18-20% em indivíduos normais? Os autores americanos deixaram mesmo a possibilidade de se aferir a suscetibilidade desses glaucomas, através do seu perfil imunogenético, quando afirmaram que glaucomatosos brancos portadores de HLA-A 11 e HLA-Bw35 seriam mais resistentes ao dano glaucomatoso.

Mas isso é matéria ainda no trabalho das controvérsias.

A nossa Experiência pessoal (FERREIRA, ANTUNES e ROCHA) não poderia tranqüilamente subscrever esses dados. Registremos os nossos achados, apenas registrando os HLA mais encontradiços, ou mais incriminados:

HLA	GLAUCOMA (%)	NORMAIS (%)
B 7	0	6
B 12	22.58	21
Bw 35	9.67	5
Bw 37	29	9

Nada poderemos concluir neste particular (antígenos de histocompatibilidade). O futuro, com maior contingente, há de trazer melhores luzes.

Ultrapassado este parêntese, voltemos às considerações imunológicas.

Iniciemos com uma verificação altamente significativa de BECKER et alii (1963). Estudando histologicamente o trabeculado de olhos glaucomatosos, os autores americanos puderam verificar, em cerca de 80% dos

casos, a existência de células plasmáticas, e em cerca de 75% de gamaglobulina. Esses percentuais são significantes, se os compararmos respectivamente com 20 e 14% no trabeculado não glaucomatoso.

Na experiência de nosso serviço, que será objeto de comunicação paralela, o dr. Dairton Miranda, estudando o trabeculado em 94 olhos de glaucomatosos, encontrou células linfoplasmocitárias em 49.3%.

De qualquer forma, o achado de linfócitos e plasmócitos nos deve alertar para o substrato imunológico. Os plasmócitos, originários dos LB, são os fabricantes das imunoglobulinas.

Se esse é um achado condizente com os anticorpos humorais (LB, célula plasmática, gamaglobulina), vamos a seguir trazer algumas observações, da literatura e nossas próprias, atinentes à imunidade celular do glaucomatoso, isto é, alterações inerentes ao LT (linfócito timo-dependente).

Ora, sabe-se que a dexametasona (como a prednisolona) atua decisivamente, modificando o teor dos linfócitos circulantes, em especial os LT. É pois um enfoque tangencial, para, através de suas reações, alcançarmos uma possível relação LT x Glaucoma.

Cogitaremos da matéria ao longo dos seguintes parâmetros:

1) resposta dos LT ao glucocorticóide local e sistêmico.
2) supressão do cortisol plasmático.
3) sensibilidade à teofilina e ao glucocorticóide, na blastogênese.

A premissa será: — a sensibilidade ocular à dexametasona (herdada em caráter recessivo) será em verdade uma sensibilidade sistêmica, determinável através dos linfócitos?

A sensibilidade à dexametasona local é indiscutível, é mesmo um teste hoje perfeitamente caracterizado, inclusive ajustado as conotações genéticas, como já vimos. Por que mecanismo? Só sabemos ser um bloqueio à drenagem.

Vamos realmente observar, em diferentes provas, sempre uma sensibilidade ao glucocorticóide:

1) **Cortisol plasmático** — BECKER et alii (1973) verificaram nítida supressão do cortisol plasmático, sob a ação de 0.25 mg de dexametasona oral. — 82.8% dos glaucomatosos x 27% dos não glaucomatosos. Com 1 mg de dexametasona não há supressão. Mas, nos glaucomatosos, idênticos percentuais de supressão serão obtidos, usando difenilhidantoina (DPH) uma semana antes de testar a supressão com 1 mg de dexametasona. O DPH faz declinar o teor efetivo de dexametasona?

2) **Sensibilidade celular** aumentada aos glucocorticóides e a teofilina, em pacientes glaucomatosos.

Também foi, inicialmente, uma verificação daqueles mesmos autores norte-americanos, a que iremos trazer nosso contingente pessoal, sob outro prisma.

BIGGER et alii (1972) compararam glaucomatosos e não glaucomatosos, verificando sensibilidade dos primeiros aos glucocorticóides, em nível celular. A sensibilidade ao glucocorticóide foi avaliada **in vitro,** determinando a concentração de prednisolona necessária para inibir de 50% a captação da timidina tritiada em DNA, durante a transformação linfocitária induzida pela fito-hemaglutinina P (PHAP). Foram necessários 32 ng por mililitro para os glaucomatosos de ângulo aberto, contra 65 ng para os controles.

O mesmo grupo de autores (ZINK et alii, 1973) verificou, com teofilina, a mesma resposta anterior obtida com o glucocorticóide **in vitro.**

Esta verificação com teofilina abre uma possibilidade explicativa, já que em realidade não se sabe por que mecanismo os glucocorticóides aumentam a Po e inibem a transformação linfocitária.

Ora, a teofilina é inibidor da fosfodiesterase do AMP cíclico; parece pois que o sistema adenilciclase está envolvido nesta sensibilidade diferencial dos linfócitos humanos, em face dos glucocorticóides.

Dentro desta linha de raciocínio, vamos incluir nossas próprias observações, com a colaboração de ANTUNES e FERREIRA, contribuição que melhor se poderá comentar em face dos seguintes resultados de ROCHA et alii.

ROCHA et alii (1975) divulgaram seus achados sobre o comportamento dos LT (sangue humano) **in vitro,** sob a ação da prednisolona em doses crescentes. Anexo um quadro desse trabalho, que é bastante expressivo: A diferença é bem nítida, conforme o paciente esteja ou não sob corticoterapia sistêmica (Fig. 2).

Mas um fato sobreleva nesse trabalho de ROCHA et alii. É que há dois tipos de LT: cortisona-sensíveis (S) e cortisona-resistentes (R). O corticóide inibe os LT sensíveis S, mas **exalta** os resistentes R (Fig. 3).

Se compararmos esses resultados (em pacientes não glaucomatosos), com os obtidos no sangue de glaucomatosos (ângulo aberto), iremos verificar que a prednisolona promove inibição maior no sangue de glaucomatosos, principalmente quando se faz o confronto com as doses mais fracas (25 μg). Preponderam em glaucomatosos os LT cortisona-sensíveis S.

Vamos reproduzir abaixo os achados de FERREIRA (1976), em nosso Serviço, em 50 portadores de glaucoma de ângulo aberto, confrontando-os com nossos resultados supracitados em indivíduos normais. Feitos os cálculos percentuais do **efeito inibidor** da prednisolona sobre a formação das rosáceas LTa, foram encontrados os seguintes valores:

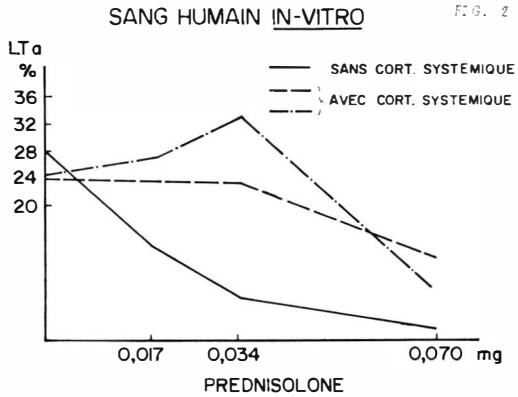

Fig. 2 — Prednisolona **in vitro** sobre os LT (rosáceas). Normalmente, acentuado declínio. Em pacientes submetidos previamente à corticoterapia sistêmica, não esse declínio, porque apenas existem os LT cortisona-resistentes (R).

População	Prednisolona **in vitro**		
	25 μg	50 μg	100 μg
Normal	27.33	42.49	62.79%
Glaucomatosa	44.59	50.0	65.0%

Os valores indicam o percentual de **inibição** das rosetas LTa

Esta nossa observação vem se somar às constatações anteriores exibindo sempre a sensibilidade dos glaucomatosos aos glucocorticóides: teste da dexametasona ocular, supressão do cortisol sistêmico, maior sensibilidade nos testes de transformação blástica, e agora a nossa verificação sobre a maior sensibilidade **in vitro** dos LT de glaucomatosos.

Antes de buscarmos uma hipótese para justificar essa sensibilidade **in vitro**, poderíamos indagar: — até onde essa inibição

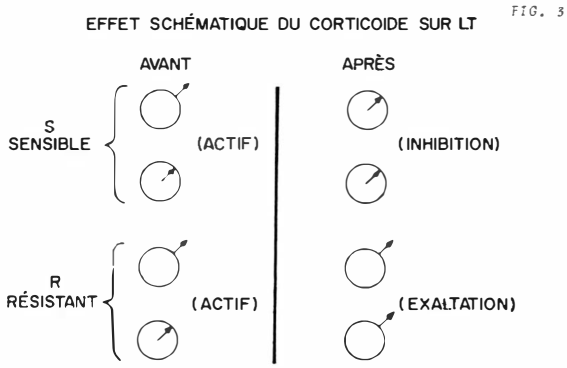

Fig. 3 — Esquematização do gráfico constante da fig. 2. A corticoterapia sistêmica **inibe** os LT cortisona-sensíveis (S), e **exalta** os LT cortisona-resistentes (R).

dos LT, sob a ação dos corticóides, pode nos interessar no glaucoma? Não nos esqueçamos de que o seio camerular e o trabeculado contêm mucopolissacarídeos, que exercem função reguladora sobre o Po.

A despolimerização dos mucopolissacarídeos baixa a Po, por perderem eles a capacidade de reter água, abrindo as malhas do trabeculado, é conseqüentemente diminuindo a resistência ao escoamento do aquoso.

Ora, a maior sensibilidade dos LT de glaucomatosos, à inibição pela prednisolona, daria de início uma hipótese para o glaucoma cortisônico; haveria retenção trabecular dos mucopolissacarídeos, por reforço da membrana lisossômica impediente da liberação de enzimas metabólicas; conseqüentemente, hidratação e oclusão das malhas trabeculares, com retenção do aquoso.

Refletiria essa inibição exaltada uma imuno-deficiência, isto é uma debilidade funcional (e não numérica) dos LT? Se partirmos daí como hipótese de trabalho, os mucopolissacarídeos não despolimerizados engendrariam o glaucoma por retenção? Sabe-se, desde BARY (1955), que a hialuronidase diminui a resistência ao escoamento do aquoso.

Mas a histoquímica pura não conseguia contornar as dificuldades. Foi então que FRANÇOIS e TRONCOSO (1975) partiram para a cultura dos fibroblastos de seio camerular (goniócitos). Haverá clones de goniócitos camerulares geneticamente mais sensíveis à ação da cortisona?

Maior sensibilidade dos goniócitos, como dos LT, nos glaucomatosos, sob a ação da cortisona. Mas por que mecanismo? A maior sensibilidade **in vitro** dos LTa dos glaucomatosos é mais um registro valioso, corporificando uma perspectiva imunológica. Tentemos justificá-la.

Sintetizemos assim os nossos achados Pessoais (ROCHA et alii, 1975; FERREIRA, 1976):

	Número de rosetas LTa **in vitro**, sob a ação da prednisolona
1) Indivíduos normais	Diminui (—)
2) Glaucoma de ângulo aberto	Diminui (— —)
3) Indivíduos normais, com prévia corticoterapia sistêmica	Aumenta (+)
(a sensibilidade dos glaucomatosos é flagrante)	

Antes de esboçarmos uma justificativa subcelular para esses achados, louvando-nos principalmente em MACHADO e ANTUNES, tenhamos sempre presente o conhecido antagonismo entre AMPc e GMPc (Fig. 4).

Fig.4

Fig. 4 — Quando o GMPc se eleva, cai quase simultaneamente o AMPc, e vice-versa.

Não nos esqueçamos de que o GMP cíclico tem um declarado efeito mitogênico ou blastogênico. E que, quando o GMPc se eleva, cai quase simultaneamente o AMPc.

Tentemos uma explicação para as situações acima (normais e glaucomatosos):

1) O Corticóide, atuando no ciclo metabólico da glicose, inibe a transformação do piruvato em lactato (Fig. 5), com acúmulo conseqüente do piruvato. O acúmulo do piruvato pode inibir a fosfodiesterase, acarretando o acúmulo de AMPc, inibida que fica a transformação AMPC-AMP (Fig. 5). E quando AMPC aumenta, baixa o GMPc, e a função celular declina. Estaria assim justificada a queda das rosetas LTa sob a ação do corticóide, em indivíduos normais, ainda acrescida pelo **fator inibidor do corticóide sobre a fosfodiesterase do AMPc** (Fig. 5). O sistema AMP cíclico podendo ser considerado como o mediador da ação dos corticóides sobre os linfócitos humanos.

2) No glaucoma de ângulo aberto, a maior vulnerabilidade dos LT deve ser congênita e genética, como aliás se exibe (e já vimos) em diversas outras situações, inclu-

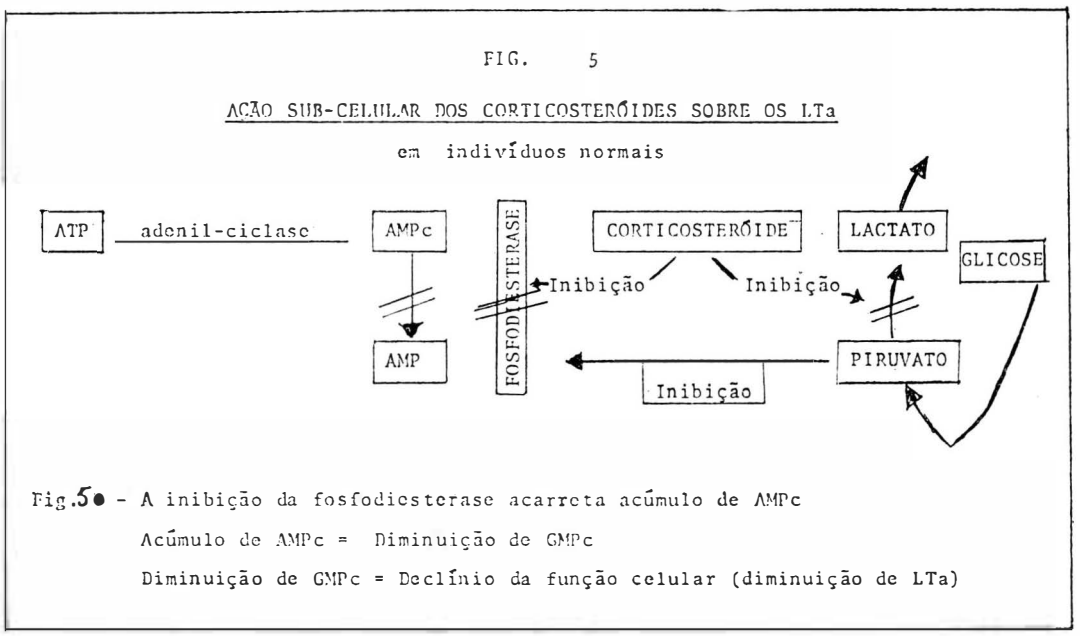

Fig. 5 — (a legenda faz parte da ilustração).

sive nos testes de transformação blástica. A formação de rosáceas LTa é um fenômeno ativo, com a participação dos nucleotídeos cíclicos AMP e GMP, e do perfeito funcionamento do ciclo energético da glicose.

Para as nossas verificações pessoais sobre a sensibilidade dos LT em indivíduos normais, e principalmente nos glaucomatosos, a queda do AMPc, por inibição da fosfodiesterase AMPc, parece aceitável. Isto ainda mais se robustece, quando atentamos para o interessante trabalho de ZINK et alii (1973) já citado.

ZINK et alii, como anotamos, constataram que, em portadores de glaucoma de ângulo aberto, os linfócitos são altamente sensíveis **in vitro**, tanto aos glucocorticóides como identicamente à teofilina. Ora, a teofilina sendo um inibidor da fosfodiesterase AMPc, justifica-se que ZINK et alii também

admitam, como nós, a possibilidade de alguma variação genética em algum componente do sistema AMP cíclico.

Em 1974, o mesmo grupo de Washington (CANTRILL et alii) insiste sobre a ação da teofilina na blastogênese linfocitária, com resultados semelhantes aos da prednisolona.

Este confronto que estamos fazendo, entre os trabalhos norte-americano e os nossos achados, encontra uma outra interessante analogia ressaltada por ANTUNES. As doses menores de prednisolona (0.25) foram, em nossas observações, aquelas que propiciaram maior inibição **in vitro** das rosáceas LTa, quando comparamos os glaucomatosos com os normais (27 x 44%), diferencial que apenas se esboçou em dosagem mais alta de 1 mg (62 x 66%).

Semelhante foi a observação de BECKER et alii (1973) já registrada: a supressão do cortisol plasmático, com doses baixas de dexametasona (0.25), foi muito mais freqüente entre os glaucomatosos do que nos normais (82.8 x 27%). Já com doses maiores (1 mg), praticamente não houve diferença, a não ser quando se associava previamente o DPH. Isto é, o efeito supressor de apenas 0.25 mg inexiste com 1 mg, a não ser que se associe o DPH, que parece fazer declinar o teor efetivo da dexametasona.

Enfim, a imunologia também no capítulo do glaucoma vem descerrando perspectivas. Delineiam-se parâmetros de índole imunológica, a apontarem a todo instante uma suscetibilidade genética do sistema imunológico dos glaucomatosos (de ângulo aberto), a permitir não só a nítida diferenciação entre os glaucomatosos e os normais, como de certo modo nos indicando os predispostos a enfermidade, e, ainda mais, nos permitindo entrever testes que possam funcionar como divisor de águas entre as formas "suscetíveis" e "tolerantes" do glaucoma crônico.

RESUMO

O A. relembra antigas concepções etiopatogênicas do glaucoma primário, em torno da barreira hêmato-ocular, permeabilidade capilar, simpaticotonia, alergia e histamina.

Depois, aponta estudos recentes sobre glaucoma de ângulo aberto em face da imunologia atual.

Sobressai a sensibilidade aos glucocorticóides: teste à dexametasona, influência sobre a blastogênese linfocitária e o cortisol plasmático.

Traz contribuição pessoal sobre a sensibilidade dos linfócitos LTA **in vitro**, sob a ação da prednisolona. Busca explicar o fenômeno em nível subcelular, através do AMP cíclico e da fosfodiesterase.

E inclui os achados de FERREIRA, ANTUNES e ROCHA sobre os antígenos de histocompatibilidade HLA, confrontando-os com os de BECKER et alii.

BIBLIOGRAFIA

1. BARANY, E. — Physiologic and pharmacologic factors influencing the resistance to aqueous flow — In F. Newell — First Conference on glaucoma — Josiah Macy Jr. Foundation, 1956.
2. BECKER, B. et alii — Plasma cells and gammaglobulins in the trabecular meshwork of eyes with primary open-angle glaucoma — Arch. Ophthal 70: 38, 1963.
3. BECKER, B. et alii — Plasma cortisol supression in glaucoma. Am. J. Ophthal. 75: 73-76, 1973.
4. BECKER, B.; SHIN, D. H. — HLA antigens and primary open — angle glaucoma in black Americans — Invest. Ophthal. 16: 175-176, 1977.
5. BIGGER, J. F. et alii — Increased cellular sensitivity to glucocorticoids in primary open angle glaucoma. Invest. Ophthal. 11:832-837, 1972.
6. CANTRILL, H. L. et alii — The effects of theophylline on cyclic adenosina monophosphate metabolism in lymphocytes from open-angle glaucoma patients — Invest. Ophthal. 13: 688, 1974.
7. FERREIRA, L. E. — Perfil linfocitário, dosagem de imunoglobulinas, e pesquisa in vitro da sensibilidade à prednisolona em glaucomatosos — Tese, Belo Horizonte, 1976.
8. FRANÇOIS, J. et alii — Étude microcinémtographique des goniocytes en culture avant et après application de cortisone. Bull. Mém. Soc. Fr. Ophthal. 87: 29-34, 1975.
9. ROCHA, H.; ANTUNES, L.; GALVÃO, P. — Corticothérapie, oeil lymphocytes T et B Bull. Mém. Soc. Fr. Opthal. 87: 50-57, 1975.
10. ROCHA, H. — Novas perspectivas imunológicas em Oftalmologia. XIX Congresso Brasileiro de Oftalmologia, Rio, 1977.
11. ZINK, H. A. et alii — Increased sensitivity to theophylline associated with primary open-angle glaucoma. Invest. Ophthal. 12: 603-607, 1973.