

Imunidade celular (hipersensibilidade cutânea tardia) específica e inespecífica em uveítes

Rubens Belfort Jr.^{1,2,3}; Nayla C. Moura²; C. Akira Omi^{1,3}; J. Tsunehiro¹; Mariza T. Abreu^{1,3} & Nelson F. Mendes²

INTRODUÇÃO

Apesar dos muitos anos de pesquisa, a toxoplasmose ocular continua a ser dos assuntos mais controversos da infectologia ocular e sua fisiopatogenia é ainda parcialmente desconhecida. Acredita-se que, ao lado da ruptura do cisto, com liberação de trofozoítas vivos e invasão de células retinianas, possa haver também mecanismo de hipersensibilidade ao material antigênico com consequente inflamação e mesmo, necrose (1). Nos últimos anos surgiram na literatura, justificativas teóricas para o uso de imunoestimulantes em uveítes (2, 3) e, vários AA os empregaram em toxoplasmose ocular (4).

No entanto, os artigos publicados sobre avaliação da imunidade específica em toxoplasmose ocular são poucos e recentes (5, 6). Mesmo com o advento de testes mais complexos, realizados "in vitro", a injeção intradérmica de antígenos continua a ser procedimento útil na avaliação da imunidade celular tanto de maneira geral quanto especificamente aos antígenos testados (7).

O objetivo deste trabalho foi de avaliar a imunidade celular específica, através da reação da hipersensibilidade cutânea, em pacientes com toxoplasmose ocular e compará-la à resposta observada em outros tipos de uveítes.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram estudados, de outubro de 1979 a janeiro de 1982, 100 pacientes portadores de uveítes e pertencentes às Clínicas de Uveíte da Escola Paulista de Medicina e Faculdade de Medicina de Jundiaí.

Os critérios diagnósticos foram os usuais (4). Metade dos pacientes era portadora de toxoplasmose ocular (muitos deles com quadros recorrentes) e a outra metade (50 pacientes) apresentava diferentes tipos clínicos de uveíte; a saber: a) ciclíte crônica 10 pacientes; b) iridociclíte não granulomatosa crônica ou recidivante 10 pacientes; c) tuberculose ocular 7 pacientes; d) síndrome

de Behçet 6 pacientes; e) ciclíte heterocrômica de Fuchs 5 pacientes; f) iridociclíte granulomatosa crônica 3 pacientes; g) uveíte difusa 3 pacientes; h) vasculite cório-retiniana inespecífica 2 pacientes; i) síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada 2 pacientes; j) sífilis 1 paciente e k) hanseníase tuberculóide 1 paciente.

Os seguintes antígenos foram empregados para realização de testes cutâneos de leitura tardia para avaliação da imunidade celular "in vivo": PPD RT23 2UT do Statem Serum Institut, Dinamarca; Candidina do Instituto Pasteur, França; Varidase (estreptoquinase e estreptodornase) da Lederle Laboratories, Estados Unidos e Toxoplasmina do Laboratório do Dr. Isnard Teixeira, Instituto Abreu Fialho, Brasil.

Os antígenos foram aplicados em volume de 0,1 ml, por injeção intradérmica na face anterior dos antebraços, cuidando-se para que a distância entre as injeções não fosse maior do que 10 cm. A reação cutânea foi avaliada sempre 48 hs. após a injeção, marcando-se a zona de induração com caneta, em traços radiados e medindo-se tal diâmetro em milímetros.

Os resultados foram apresentados nos seguintes grupos: induração de 0 a 5 mm, 6 a 10, 11 a 20 e acima de 20 mm.

Tratou-se também de correlacionar as respostas cutâneas às características da resposta inflamatória ocular e ao eventual uso concomitante ou prévio de medicação sistêmica citotóxica ou de esteróide.

RESULTADOS

A tabela I mostra a reação cutânea, observada nos pacientes com toxoplasmose ocular e em outros tipos de uveíte.

Verifica-se, pela análise dos resultados, que a resposta cutânea aos diferentes antígenos em pacientes com toxoplasmose ocular é semelhante às outras uveítes, sendo a diferença entre elas não significativa estatisticamente.

Os pacientes com toxoplasmose ocular, no entanto, apresentam tendência a ter respos-

1 Disciplina de Oftalmologia da Escola Paulista de Medicina.

2 Disciplina de Imunologia da Escola Paulista de Medicina.

3 Disciplina de Oftalmologia da Faculdade de Medicina de Jundiaí

TABELA I
Respostas cutâneas dos pacientes com toxoplasmose ocular e outras uveítes aos diferentes antígenos (%)

Diag. clínico da uveíte	Resposta cutânea em mm aos antígenos				Candidina				P. P. D				Toxoplasmina				Varidase			
					0-5	6-10	11-20	>20	0-5	6-10	11-20	>20	0-5	6-10	11-20	>20	0-5	6-10	11-20	>20
Toxoplasmose					50	25	20	5	72	14	11	3	31	36	25	8	42	26	25	7
Outras					65	18	10	7	58	12	24	6	64	13	22	0	52	7	23	18

ta celular maior que os outros tipos de uveíte em relação à toxoplasmina e tal diferença foi estatisticamente significativa no grupo superior a 20 mm de induração ($p < 0,005$ pelo teste das 2 proporções).

Os quatro pacientes com toxoplasmose ocular que apresentaram resposta maior de 20 mm (contra nenhum do grupo das outras uveítes) tinham uveíte grave, recidivante, com grande exsudação vítrea e já haviam sido tratados, sem sucesso, com pirimetamina e sulfá. Dois deles estavam fazendo uso de doses diárias de 40 mg de prednisona o que não impediu a intensa resposta cutânea. Deve-se frisar porém, que outros pacientes com toxoplasmose ocular e quadro clínico semelhante apresentaram reação cutânea muito menor.

Todas as outras tentativas de associar a resposta cutânea com demais características clínicas da inflamação foram negativas; entre elas intensidade da inflamação, recorrência e uso concomitante ou prévio de medicação sistêmica citotóxica ou de esteróide.

A tabela II mostra os resultados observados em relação à ciclite crônica. Verifica-se que 6 dos 10 (60%) apresentavam resposta cutânea superior a 10 mm ao PPD, e resposta normal ou mesmo deprimida aos outros antígenos.

TABELA 2
Reação cutânea ao PPD observada nos 10 pacientes com ciclite crônica

Resposta cutânea em mm	N	%
0-5	2	20
6-10	2	20
11-20	4	40
> 20	2	20
Total	10	100

DISCUSSÃO

A avaliação da resposta imunológica celular pela hipersensibilidade cutânea mos-

trou que, em relação à população geral, os pacientes com uveítes não são deprimidos.

A comparação entre as respostas dos pacientes com toxoplasmose ocular e outras formas de uveítes mostrou que, entre estes dois grupos, não existem diferenças. Mais ainda, não se notou resposta menor à toxoplasmina entre os pacientes com toxoplasmose ocular.

Os nossos resultados não justificam o emprego de imunostimulantes em uveítes e especificamente em toxoplasmose ocular, na suposição destes pacientes com formas crônicas graves ou recorrentes apresentarem imunidade deprimida ao toxoplasma.

Ainda, o presente estudo parece demonstrar que, pelo menos em alguns casos de toxoplasmose ocular, pode haver hipersensibilidade à toxoplasmina, em apoio à hipótese de Frenkel (8).

Trabalho recente mostrou que "in vitro", pacientes com toxoplasmose ocular em diferentes estágios de atividade apresentam também resposta celular normal a antígenos toxoplásmicos (6). Este trabalho mostrou, ainda, que alguns dos pacientes com toxoplasmose ocular parecem ter resposta celular contra antígenos retinianos, como o antígeno S. Outro estudo (9) mostrou, também em pacientes com toxoplasmose ocular, a existência de anticorpos contra vários antígenos retinianos (P59, P e R) em concentrações que parecem variar nas diferentes fases clínicas da retino-coroidite.

Deve-se lembrar que, para a adequada interpretação dos resultados, deve-se realizar a avaliação longitudinal destas respostas.

O achado da imunidade celular e humoral presentes a antígenos retinianos pode refletir apenas um epifenômeno e ser conseqüente à destruição tissular acusada pela inflamação ou pelo Toxoplasma, não apresentando nenhum papel clínico importante. Outra possibilidade seria a de que esta auto-imunidade, produzida a partir da infecção pelo Toxoplasma, possa ter papel na cronicização, agravamento ou produção de recidivas de uveítes.

Esta suspeita porém, não deve levar à tentativa de tratamento com drogas imunossupressivas pelo risco de piora do quadro clínico e de favorecimento de rompimento de cistos com proliferação de trofozoítas (10).

Como demonstram trabalhos recentes de investigação em macacos, parece que ambos os mecanismos, direto (com invasão e replicação) e indireto (por hipersensibilidade) têm importância em toxoplasmose ocular (11).

Em relação à ciclite crônica, os pacientes achados vieram confirmar resultados por nós publicados (4). Na literatura, a ciclite crônica é considerada como exemplo de uveíte com baixa resposta imunológica cutânea, a partir de trabalhos realizados nos EUA em 1969 (12). No Brasil, porém, onde a tuberculose ainda é muito prevalente, com cerca de 15% de positividade ao Mantoux aos 15 anos de idade (13), pacientes com ciclite crônica apresentam frequentemente resposta alta ao PPD. Não sabemos tal significado, uma vez que, em nossa experiência, o tratamento adequado com drogas anti-tuberculosas não afeta o curso clínico da doença em pacientes com ciclite crônica.

RESUMO

A imunidade celular, através da hipersensibilidade cutânea tardia à candidina, PPD, toxoplasmina e varidase foi avaliada em 100 uveíticos (50 casos de toxoplasmose ocular e 50 casos de outras uveítes assim discriminados: 10 ciclites crônicas, 10 irido-ciclites não-granulomatosas crônicas ou recidivantes, 7 tuberculoses oculares, 6 síndromes de Behcet, 5 ciclites de Fuchs, 3 irido-ciclites granulomatosas, 3 uveítes difusas, 2 vasculites inespecíficas, 2 síndromes de Vogt-Koyanagui-Harada, 1 sífilis e 1 hanseníase tuberculóide).

As respostas aos diferentes antígenos foram semelhantes no grupo da toxoplasmose ocular e outras uveítes, não se comprovando existência de deficiência imunológica.

Mais ainda, não se evidenciou na toxoplasmose ocular nenhuma evidência de imunodeficiência imunológica inespecífica ou específica que indicasse tratamento desses pacientes com imunostimulantes.

Alguns pacientes com toxoplasmose ocular mostraram hipersensibilidade à toxoplasmina quando comparados às outras uveítes ($p < 0,005$).

SUMMARY

Delayed hypersensitivity skin tests to candidine, toxoplasmine, PPD and varidase were performed in 100 patients with uveitis (50 ocular toxoplasmosis and 50 other uveitis as following: 10 chronic cyclitis, 10 non granulomatous recurrent or chronic iridocyclitis, 7 ocular tuberculosis, 6 Behcet, 5 Fuchs, 3 granulomatous iridocyclitis, 3 diffuse uveitis, 2 inespecific vasculitis, 2 Vogt-Koyanagui-Harada, 1 siphilis and 1 leprosy).

Both groups of uveitis showed the same skin response.

Patients with ocular toxoplasmosis (several of them with recurrent attacks did not show a different skin response to toxoplasmine and to the other antigens tested).

Some of the patients with ocular toxoplasmosis showed higher response to toxoplasmine ($p < 0,005$).

The present study did not corroborate the indication of immunostimulants in the treatment of ocular toxoplasmosis and other types of uveitis.

AGRADECIMENTOS

Dr. Isnard Teixeira (Instituto Abreu Fialho) e Sr. João Diniz da Sociedade Brasileira de Oftalmologia pela obtenção da toxoplasmina. Bolsa do Centro de Estudos de Oftalmologia "Prof. Moacyr E. Álvaro".

BIBLIOGRAFIA

1. BELFORT, R. J.; IMAMURA, P. M. & BONOMO, P. P. — Toxoplasmose ocular. *Arq. Bras. Oftal.* 38: 196, 1975.
2. FRENKEL, J. K. — Adaptive immunity to intracellular infection. *J. Immunol.* 98: 1309, 1967.
3. REMINGTON, J. S.; KRAHENBUHL, J. L. & MENDENHALL, J. W. — A role for activated macrophages in resistance to infection with toxoplasma. *Infect. Immun.* 6: 829, 1972.
4. ABREU, M. T. A.; HIRATA, P. S.; BELFORT, R. Jr. & DOMINGOS, S. Neto — Uveítes em São Paulo. *Arq. Bras. Oftal.* 43: 10, 1980.
5. NUSSENBLATT, R. B.; GERY, I. & BALLINTINE, E. J. — Cellular immune responsiveness of uveitis patients to retinal S-antigen. *Am. J. Ophthalmol.* 89: 173, 1980.
6. WYLER, D. J.; BLACKMAN, H. J. & LUNDE, M. N. — Cellular hypersensitivity to toxoplasmal and retinal antigens in patients with toxoplasmal retinochoroiditis. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 29: 1181, 1980.
7. STITES, D. P. — Clinical Laboratory Methods of Detecting Cellular Immune Function in: *Basic and Clinical Immunology*. Fundenberg H. H.; Stites, D. P.; Caldwell, J. L. and Wells, J. V. Lange Med. Publ. 2nd. ed., 1978, chap. 28.
8. FRENKEL, J. K. — Pathogenesis of Toxoplasmosis with a consideration of cyst rupture in Besnoitia infection. *Survey Ophthalmol.* 6: 799, 1961.
9. ABRAHAM, I. W. & GREGERSON, D. S. — Longitudinal study of serum antibody responses to retinal antigens in acute ocular toxoplasmosis. *Am. J. Ophthalmol.* 93: 224, 1982.
10. O'CONNOR, G. R. — The Importance of Parasite Invasion and of Hypersensitivity in the Pathogenesis of Toxoplasmic Retinochoroiditis in: *The Proctor Symposium on Clinical Management of Infectious Diseases of the Eye*. Univ. of California, June 1981, fl. 1-10.
11. NEWMAN, P.; GHOSHEH, R.; TABBARA, K. & O'CONNOR, G. R. — Immune reactions to toxoplasma antigens in experimental ocular toxoplasmosis in nonhuman primates. *National ARVO Meeting. Invest. Ophthalmol. (Suppl.)*, May, 1982, p. 264.
12. WEBER, J. C. & SCHLAEGEL, A. F. Jr. — Delayed skin-test reactivity of uveitis patients. *Am. J. Ophthalmol.* 67: 732, 1969.
13. JARDIM, J. R. B. & BEPPU, O. S. — Tuberculose pulmonar. *Med. e Cult. S.P.* 32: 14, 1979.