

UVEÍTE

J. CORREIA, P. BARBOSA, P. PAIVA, A. FERREIRA, C. VASCONCELOS, B. LEÃO
M. MARQUES, P. TORRES, H. BRANCO, B. MARTINS DA SILVA

Departamento de Medicina. Hospital Geral de Santo António. Porto.

Serviço de Oftalmologia. Hospital Geral de Santo António. Porto.

Departamento de Patologia e Imunologia Molecular. Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar. Porto.

RESUMO

Uveíte é o termo geral que designa a inflamação do tracto uveal, sendo uma causa importante de cegueira na população jovem. É bem conhecido o facto da uveíte poder ser a manifestação inicial de uma doença sistémica (D. S.), podendo ocorrer anos antes do seu diagnóstico. A uveíte obriga a um estudo sistémico pelo que a sua avaliação deve englobar o Oftalmologista e o Internista. Fizemos um estudo retrospectivo com 71 doentes que padeciam de uveíte crónica ou panuveíte. Encontramos 54,9% de uveítes primárias e 45,1% de uveítes associadas a D. S., sendo a maioria correspondente a D. de Behçet (16/71) e Espondilite Anquilosante (7/71). A tipagem HLA dos doentes revelou uma frequência diminuída do HLA A1 e HLA A3 e frequência aumentada do HLA B27, quando comparadas com uma população controle da mesma região. Confirmamos o papel importante do HLA B27 como factor independente de susceptibilidade para a uveíte anterior. A frequência mais baixa do HLA A3 verificou-se no grupo de doentes com uveíte associada D. S., o que sugere a possibilidade deste antigénio ser um factor de resistência à ocorrência de uveíte.

SUMMARY

Uveitis

Uveitis is a general term that refers to the inflammation of uveal tract, which is an important cause of blindness in young people. It is well known that uveitis can be the initial manifestation of a systemic disease (S. D.), and may appear years before the diagnosis of the primary disease. Uveitis should be integrated in a systemic study with proper testing. Therefore, the diagnosis is a matter for the ophthalmologist and the Specialist in internal medicine. We have made a retrospective study of 71 patients with chronic uveitis or panuveitis. We found 54,9% of primary uveitis and 45,1% of S. D. associated uveitis, most of them with Behçet's disease (16/71) and Ankylosing Spondylitis (7/71). HLA typing of the patients showed a decreased frequency of HLA A1 and HLA A3 antigens and an increased frequency of the HLA B27 antigen, when compared to a Portuguese control population. We confirmed the important role of HLA B27 as an independent susceptibility factor for anterior uveitis. The lowest HLA A3 frequency was observed in the group of S. D. associated uveitis, which could suggest that this antigen may play a role as a factor of resistance to uveitis.

INTRODUÇÃO

A uveíte é uma manifestação clínica não específica, resultado de factores genéticos ou infecciosos, provavelmente regulada por mecanismos imunológicos do hospedeiro. A sua incidência na população em geral ronda os 0,4% e é responsável por 10 a 15% dos casos de cegueira nos E. U. A.¹ A uveíte pode representar o primeiro sinal de doença sistémica subjacente, antecedendo em vários anos outras manifestações, sendo o diagnóstico da doença primária fundamental para o tratamento correcto.

Este facto tem levado à conclusão, em centros oftalmológicos de referência, da necessidade de um estudo sistémico alargado nos doentes com uveíte, com a colaboração de Internistas^{2,3}. O papel do Complexo *Major* de Histocompatibilidade (MHC) na génese da uveíte não está completamente compreendido, mas reconhece-se como tendo a maior importancia, quer na uveíte primária, quer na associada a D. S.³. Os objectivos deste estudo foram determinar o número de doentes com uveítes de repetição que apresentavam doença sistémica

diagnosticável e, mediante a tipagem do HLA, definir eventuais relações etiológicas e de prognóstico. Este trabalho serviu também de estímulo para uma revisão actualizada da literatura, tentando comparar os nossos resultados com outros elaborados com pressupostos semelhantes.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram estudados retrospectivamente todos os doentes com uveíte observados na consulta externa de Medicina Interna até Setembro de 1994, constituindo um grupo de 71 doentes (38 homens e 33 mulheres), com idades compreendidas entre os 14 e os 74 anos (média = 33,3 anos). Os doentes eram seguidos na consulta externa de

Medicina Interna padecendo de doença sistémica, cujo quadro clínico incluía a uveíte, ou tinham sido enviados do Serviço de Oftalmologia para investigação de uveíte recidivante. Em todos os doentes foram identificados os antigénios HLA classe I (A, B e C) e em 50 doentes também os antigénios HLA classe II (DR e DQ), que só puderam tecnicamente ser realizados mais tarde (quadro I e quadro II). O método de identificação utilizado foi o teste de microlinfocitotoxicidade de Mittal-Terasaki.4 Comparamos os valores de frequência antigénica encontrada com a frequência dos antigénios de uma população controle constituída por 1162 indivíduos saudáveis da mesma região.

Quadro I - Uveítes Primárias

Doente nº	Idade	Sexo	Idade de diagnóstico	Localização anatómica	HLA A	HLA B	HLA C	HLA D
1	14	F	14	Posterior	A2, Ax	B15, Bx	C3, C5	DR2, DR4, DQ1, DQ3
2	51	M	43	Anterior	A2, A12	B16, B27		DR7
3	29	F	23	Panuveíte	A1, A28	B17, B35	C4	DR4, DR7
4	32	M	29	Anterior	A2, Ax	B44, Bx	Cx, Cx	DR4, DR7
5	36	M	34	Panuveíte	A2, Ax	B35, Bx	C4, Cx	DR2, DR6, DQw1
6	32	F	15	Posterior	A3, A24	B8, B17	C5, C40	DR6, DR7, DQw1
7	45	M	43	Panuveíte	A2, Ax	B5, B17	Cx, Cx	DR1, DR11, DQx
8	47	F	25	Anterior	A1, A2	B27, Bx	Cx, Cx	DR6, DR7
9	18	F	17	Panuveíte	A2, A3	B7, B22	C7, Cx	DR1, DR3
10	23	F	22	Panuveíte	A2, Ax	B12, B21		DR4, DR7, DQw3
11	60	F	56	Anterior	A24, Ax	B27, B51		DR2, DR6, DQw6
12	61	F	57	Posterior	A23, Ax	B17, B44	C4	DR3, DR9
13	57	M	38	Intermédia	A11, A23	B21, Bx	C4, Cx	DR2, DR6, DQ2, DQ3
14	36	F	33	Anterior	A3, A29	B11, B27	Cx, Cx	DR2, DR5
15	44	M	42	Anterior	A2, Ax	B35, Bx	C7, Cx	DR1, DR2
16	63	M	63	Intermédia	A3, Ax	B27, Bx	C2, C4	
17	23	M	21	Panuveíte	A2, Ax	B44, B17	C6, Cx	DR7, DRx
18	34	F	11	Posterior	A1, Ax	B8, B17		DR2, DR7
19	31	M	27	Posterior	A24, A28	B13, B44		DR2, DR3, DR6
20	44	M	42	Posterior	A2, Ax	B8, Bx	C2, C6	DR4, DR7
21	18	M	17	Anterior	A2, A33	B16, Bx	C1, C5	DR1, DR5
22	66	F	64	Panuveíte	A2, Ax	B27, Bx	C7, Cx	DR5, DR11
23	51	M	51	Intermédia	A1, A11	B8, B12	Cx, Cw1	DR1, DR5
24	28	F	24	Anterior	A2, A23	B5, B21	Cx, Cx	DR2, DR6
25	48	F	47	Anterior	A2, Ax	B13, B35	C3, Cx	
26	23	F	22	Posterior	A2, Ax	B8, Bx	C4, Cx	DR1, DR6
27	74	F	73	Anterior	A2, A19	B12, B56		DR2, DRx
28	35	F	30	Anterior	A19, A24	B27, B40		DR3, DR6
29	40	F	40	Posterior	A3, Ax	B7, Bx		
30	60	F	59	Anterior	A2, Ax	B12, B40	C5, Cx	DQ1
31	46	M	45	Posterior	A2, Ax	B7, Bx	C7	DR1, DR7
32	33	M	25	Posterior	A2, A29	B12, B21	C5	DR6, DRx
33	36	F	35	Anterior	A1, Ax	B14, B41	C8, Cx	DR2, DRx, DQw2
34	22	M	19	Anterior	A3, A24	B62	C3, C4	DR4, DQ1, DQw1, DQw3
35	32	M	29	Panuveíte	A1, Ax	B8, Bw11		
36	16	M	15	Posterior	A2, Ax	B27	C8, Cx	
37	42	F	41	Anterior	A2, A26	B27, Bx	Cx, Cx	DR1, DR2, DR4, DQ7
38	47	F	37	Posterior	A2, Ax	B5, B27		DR1, DR4
39	37	F	37	Anterior	A2, Ax	B7, B12	C8, Cx	DR1, DR7

Quadro II - Uveíte Associada a Doença Sistémica

Doente Nº	Idade	Sexo	Idade na Altura da 1ª	Doença	Localização Anatômica	HLA		DR	DQ
						A	B		
40	36	M	30	Behçet	Posterior	1, 11	12, 17	7, X	1, 10
41	29	M	13	Behçet	Panuveíte	2, X	51(5), 44		6
42	29	M	26	Behçet	Panuveíte	2, 24(9)	5, 21		1, 6
43	49	M	31	Behçet	Panuveíte	1, 11	44(12), 7	4, X	2, 6
44	37	M	27	Behçet	Panuveíte	29, 30	12(44), 14	8	1, X
45	35	M	23	Behçet	Panuveíte	2, 10	X, X		4, 6
46	42	M	37	Behçet	Panuveíte	2, 20	15, 51		1, 6
47	33	M	29	Behçet	Anterior	1, 2	51, 44		5, 6
48	30	F	29	Behçet	Anterior	11, X	5, 35	4, X	3, 11(6)
49	29	F	28	Behçet	Anterior	11, X	17, 35	4, X	1, 4
50	43	M	21	Behçet	Anterior	2, X	51(5), 42	2	1, 11
51	28	F	22	Behçet	Panuveíte	2, 9	5, 12		4, 6
52	54	M	22	Behçet	Panuveíte	2, X	51(5), 6		4, 6
53	61	M	48	Behçet	Anterior	10(25), 29	8, 18	5, 7	
54	49	F	37	Behçet	Anterior	2, 31	21, 52(5)		5, 7
55	41	M	21	Behçet	Posterior	39, 30	5, 44(12)	5, X	4, 5, w6
56	46	M	42	Esp. Anquil.	Anterior	1, 30	8, 27		
57	28	M	24	Esp. Anquil.	Posterior	2, X	27		
58	48	M	44	Esp. Anquil.	Anterior	2, 28	14, 27		
59	41	F	19	Esp. Anquil.	Anterior	2, 3	18, 27		
60	17	F	17	Esp. Anquil.	Panuveíte	3, 11	35, 47		
61	34	F	32	Esp. Anquil.	Anterior	1, 3	7, 27		
62	48	M	45	Esp. Anquil.	Panuveíte	2, X	27, X		
63	19	M	17	Reiter	Anterior	10(26), 11	35, X		
64	39	M	35	Reiter	Panuveíte	2, X	60, X		
65	18	M	16	HIV	Panuveíte	1, X	44, X		
66	43	M	40	HIV	Posterior	2, X	15, 5		
67	45	M	38	HIV	Posterior	23(9), 11	X, 25		
68	29	F	27	Sarcoidose	Posterior	2, X	7, X		
69	24	F	22	Sarcoidose	Posterior	2, 11	12, 35		
70	53	F	51	Sífilis	Panuveíte	11, X	35, X		
71	69	M	65	Aplasia Er. Pura	Anterior	X, X	5, 41		

RESULTADOS

Após observação pelo Internista dos 71 doentes portadores de uveíte recidivante, recorrendo a estudo analítico e radiológico protocolado, foram diagnosticados 39 (54,9%) doentes com uveítes primárias e 32 (45,1%) doentes com uveítes associadas a doença sistémica. Destes, 16 sofriam de doença de Behçet, 7 de Espondilite Anquilosante, 3 de infecção pelo HIV, 2 de síndrome de Reiter, 2 de Sarcoidose, 1 de Sífilis e Tuberculose simultâneas e 1 de Aplasia Eritroide Pura.

Nas uveítes primárias, 16 (41%) eram anteriores, 12 (30,7%) posteriores, 8 (20,6%) panuveítes e 3 (7,7%) eram intermédias. Nas uveítes associadas a D. S. 13 (41,9%) eram panuveítes, 12 (37,5%) anteriores e 7 (21,6%) posteriores.

A determinação dos antigenos de histocompatibilidade veio demonstrar algumas diferenças relativamente à população controle (quadro III). A frequência dos

Quadro III - Antígenos HLA

Atgs	Doentes Primária	Uveíte com D.S.	Uveíte Controle	População
A 1	12/71 = 16,9%	6/39 = 15,4%	6/32 = 18,8%	34,2%
A 3	9/71 = 12,6%	6/39 = 15,4%	3/32 = 9,4%	22,7%
B 51	18/71 = 25,4%	6/39 = 15,4%	12/32 = 37,5%	16,9%
B 27	16/71 = 22,4%	10/39 = 25,6%	6/32 = 18,8%	8,9%

antígenos A1 e A3 está diminuída nestes doentes (16,9% Vs. 34,2% e 12,6% Vs. 22,7%) sendo ainda mais notória a redução da frequência do antígeno A3 nas uveítes com doença sistémica subjacente (9,4% Vs. 22,7%). Por outro lado a frequência dos antígenos B51 e B27 está aumentada (25,4% Vs. 16,9% e 22,4% Vs. 8,9%). É relevante que o antígeno B51 está aumentado de forma mais significativa nos doentes com uveíte secundária (37,5% Vs. 16,9%), sendo de sublinhar que muitos ti-

nam doença de Behçet, e o B27 na uveíte primária (25,6% Vs. 8,9%). Nos doentes com HLA B₂₇ e uveíte primária (10/39) seis eram anteriores, duas posteriores, uma intermédia e uma panuveíte. Nos doentes com HLA B₂₇ e uveíte associada a D. S. (6/32), quatro eram uveítes anteriores, uma posterior e uma panuveíte.

DISCUSSÃO

Uveíte é a designação da inflamação do tracto uveal do olho, sendo o resultado final de um processo fisiológico cuja génese nem sempre é possível conhecer. A uveíte pode ser classificada como exógena, quando relacionada com um agente infeccioso evidente (Herpes Simplex, Citomegalovirus, etc) ou endógena, quando a relação com infecção não é óbvia. No entanto, é cada vez mais clara a contribuição dos agentes infecciosos, mesmo nas uveítes ditas endógenas, de forma indirecta, activando o sistema imunológico. Por isso esta classificação é considerada algo artificial, tornando-se mais importante a classificação anatómica⁵. A classificação adoptada pelo International Uveites Study Group distingue as uveítes em anteriores (íris e corpo ciliar - 52%), posteriores (coroide e retina - 15%), intermédias (pars plana do corpo ciliar - 9 a 15%) e panuveítes (envolvendo os três segmentos - 20%)^{1,3}. O nosso estudo, sendo retrospectivo e incidindo sobre uma população seleccionada, não pode ser analisado de forma literal quanto às frequências encontradas (Uveítes anteriores = 39,5%; Uveítes posteriores = 26,7%; Uveítes intermédias = 4,2%; Panuveítes = 29,6%). Nota-se um aumento da frequência de panuveítes em relação a outras séries publicadas, em desfavor das uveítes anteriores, provável resultado da inclusão de um grande numero de uveítes associadas a doença sistémica³. A frequência de doença sistémica em doentes com uveíte varia entre os 19% e 46%³. Rosenbaum, na sua série englobando 236 doentes observados pelo Internista, encontrou 40% de uveítes associadas a doença sistémica, sendo as mais frequentes o síndrome de Reiter (7,2%), a Sarcoidose (5,5%) e a Espondilite Anquilosante (5,5%)⁶. Na série de Rothova, que incluía 865 doentes, 26% tinham doença sistémica definida e noutros 23% ela podia ser presumida, sendo mais frequentes a Sarcoidose, as Espondiloartropatias associadas ao HLA B₂₇ e a Toxoplasmose³. Na nossa amostra, as doenças sistémicas mais diagnosticadas foram a doença de Behçet (16/71 = 22,5%) e a Espondilite Anquilosante (7/71 = 9,8%). Em termos globais, a Sarcoidose e a doença de Behçet são as doenças sistémicas mais vezes associadas a uveíte. Se relacionarmos a doença sistémica com a classificação anatómica da uveíte, é importante

referir que na uveíte anterior 1/3 dos doentes tem Espondilite Anquilosante ou síndrome de Reiter, na uveíte posterior 49% tem Toxoplasmose, enquanto as intermédias são habitualmente primárias e as panuveítes são as formas mais graves e associadas à doença de Behçet^{1,7}. Embora as doenças referidas sejam as que com maior frequência se associam a uveíte, é relevante a associação com as doenças inflamatórias do intestino (3,5% a 11,8%)⁸.

Variados estudos demonstraram que o factor genético presente com maior frequência na associação de doença ocular e articular era o HLA B₂₇⁷. Por outro lado, o HLA A₂₉ está presente em 90% dos doentes com *bird-shot* coriorretinopatia, forma de uveíte posterior rara na Europa, constituindo-se na mais forte associação entre uma doença e o MHC conhecida no homem^{1,5}. O antigénio HLA B₂₇ e vários agentes infecciosos (Campylobacter, Clamydia, Salmonella, Shigella, Yersinia), têm sido implicados na fisiopatologia da uveíte anterior e da artrite reactiva⁷. Vários estudos demonstraram a alta incidência de Klebsiella spp. nas fezes de indivíduos com Espondilite Anquilosante e uveíte anterior, muito superior à dos controles⁹.

Esta relação entre agentes infecciosos e o HLA B₂₇ pode vir ainda a tornar-se mais evidente com o uso de técnicas de PCR⁷. Quatro teorias tentam explicar o papel do HLA B₂₇; segundo a teoria do mimetismo molecular, a molécula do antigénio B₂₇ tem sequências de aminoácidos homólogos a epítopes de microorganismos artritogénicos; Na teoria dos factores modificadores dar-se-á a união do microorganismo á própria molécula B₂₇, modificando-a e induzindo o início de uma reacção autoimune; Uma terceira teoria explica o papel da molécula do B₂₇ apenas como facilitadora da adesão dos microorganismos à mucosa intestinal ou urogenital; Por último, a molécula B₂₇ apresentaria peptídeos de bactérias aos linfócitos T citotóxicos (CD 4) desencadeando assim o mecanismo imunológico agressor^{1,10}.

Neste trabalho constatamos uma significativa diminuição de frequência dos antigénios HLA A₁ e A₃ e aumento da frequência dos antigénios B₅₁ e B₂₇. A frequência do antigénio HLA B₂₇ está particularmente aumentada na uveíte anterior primária, tornando-o num factor independente de susceptibilidade à doença. O antigénio B₅₁ está aumentado à custa de grande número de portadores de doença de Behçet, sendo sabido que ele se associa a esta doença., mas não é preditivo do envolvimento ocular¹¹. A baixa frequência do HLA A₃ nos doentes com uveíte associada a doença sistémica, poderá traduzir algum efeito deste antigénio na resistên-

cia à ocorrência de uveíte¹². Deste estudo e da revisão da literatura fica provada a necessidade de procurar uma doença subjacente nos doentes com uveíte, principalmente se é recorrente, crónica, bilateral ou panuveíte². A tipagem dos antígenos HLA tem importância diagnóstica e pode ser orientadora na investigação.

BIBLIOGRAFIA

1. E FRAV: Le point sur les Uvéites. *Rev Prat (Paris)* 1993, 43, 17, p 2246-50.
2. NIESSEN A G, BOLLEMEIJER J G et al: Diagnosis of Systemic Causes of Uveitis; a matter of Ophthalmologist and Internist. *Ned Tijdschr Geneesk* (Netherlands) Apr. 9, 1994, 132(15) p770-5.
3. AWI KI ROTHOVA, HELENUS J. BUITENHUIS, CHRISTINA MEENKEN et al. Uveitis and Systemic Disease. *British Journal of Ophthalmology*, 1992, 76, 137-141.
4. MITTAL K K, MICKEY M R, SINGAL D P, TERASAKI P L (1968). Serotyping for Homotransplantation XVIII. Refinement of Microdroplets Lymphocyte cytotoxicity test.. *Transplantation* 6:913.
5. JOHN V. FORRESTER: Uveitis: Pathogenesis. *The Lancet*, vol 338: Dec. 14, 1991.
6. ROSENBAUM JT: Uveitis: An Internist 's View. *Arch. Intern. Med.* 1989; 149:1173 -6.
7. MANFRED ZIERHUT, BERT FELTKAMP, JOHN FORRESTER et al: Immunology of the eye and the joint. *Immunology Today*, vol 15, n°6, 1994, p249-51.
8. SARKIS H. SOUKIASIAN, C. STEPHEN FOSTER, MICHAEL B. RAIZMAN: Treatment Strategies for Scleritis and Uveitis Associated with Inflammatory Bowel Disease. *American Journal of Ophthalmology* 118: 601-611, November, 1994.
9. JOHN K PRENDERGAST, JOHN S SULLIVAN et al: Possible Role of Enteric Organisms in the Pathogenesis of Ankylosing Spondylitis and other Seronegative Arthropathies. *Infection and Immunity*, Sept 1983, p 935-941.
10. ELISABETH HERMANN, K. H., MEYER ZUMBVES-CHENFELDE: Bases Imunogenéticas das Espondilartropatias Seronegativas - Modelos sobre o papel Patogénico da Molécula HLA B27. *Rheuma*, vol III n°5 - Set/Out. 1995, p.13-20.
11. COCHE REAU-MASSIN I, WECHSEERB, LE HOANGP et al: Prognostic Oculaire de la Maladie de Behçet, J. FR. *Ophthalmol (France)* 1992, 15(5) p 343-7.
12. FREIRE E, CORREIA J, LEÃO B et al: Behçet Disease, Report Department (1994), In: Behçet's, Wechler Edt. Elsevier.
- 13 J. PALMARES, J CASTRO CORREIA, M F COUTINHO et al: HLA and Idiopathic Uveitis. *Ocular Immunology and Inflammation*. 1993, vol 1, n°1/2, p179-185.
- 14 ASHER WEINER, DAVID BENEZRA: Clinical Patterns and Associated Conditions in Chronic Uveitis. *American J of Ophthalmology*, 112; 151-158. 1991.