

Interferão α_2b Recombinante da Queratite Crónica

L. PEREIRA-NEVES *, L. PRATA *, M. SANTOS-ROSA **, A. MOTA-PINTO ***,
J. RIBEIRO-DA-SILVA ****

Efectuamos o tratamento com Interferão α_2b recombinante em cinco doentes com queratites do estroma com mais de três meses de evolução.

Os doentes encontravam-se a fazer corticoesteroides tópicos, que suspenderam, e não tinham lesões do epitélio.

A melhoria clínica verificada pela acuidade visual e pelo exame biomicroscópico foi a regra ao fim de três meses de tratamento. Nos três meses seguintes houve uma reactivação do processo em dois deles: um HLA B27 positivo e o outro de etiologia provável a herpes zoster.

O estudo nefelométrico das proteínas inflamatórias do aquoso ao fim dos três meses não revelou alterações, havendo porém baixa de C_3c que atribuímos mais a um bloqueio da síntese que a um consumo por formação de imunocomplexos.

Palavras Chave:

Interferão α_2 , Imunoduladores, Queratite, Nefelometria, Linfoquina.

INTRODUÇÃO

A evolução para a cronicidade de situações inflamatórias queráticas pode ser explicada por mecanismos de auto-imunidade²; igualmente é conhecido o papel da imunidade celular nas inflamações oculares crónicas¹².

O interferão α é uma linfoquina com propriedades antivirais bastante conhecidas^{1, 13, 14}, e com efeito imunomo-

dulador intenso^{4, 5, 6, 15}; a sua utilização nas queratites intersticiais crónicas pode ser uma boa opção como alternativa aos corticoides pela discreta toxicidade que apresentam em doses baixas¹¹.

Fizemos a avaliação ao fim de 3 meses de cinco doentes tratados com interferão α_2b recombinante em queratites crónicas sem lesão epitelial, e repetimos a avaliação destes doentes 3 meses após a paragem da terapêutica.

MATERIAL E MÉTODOS

Selecionamos cinco doentes com queratites intersticiais, dois do sexo feminino e três do sexo masculino

* Assistente Hospitalar de Oftalmologia do Instituto Dr. Gama Pinto.

** Professor de Imunologia da Faculdade de Medicina de Coimbra.

*** Assistente de Imunologia da Faculdade de Medicina de Coimbra.

**** Professor Catedrático de Oftalmologia da Faculdade de Lisboa e Director do Instituto Dr. Gama Pinto.

— média de idade 48 anos, desvio padrão $\mp 9,4$ — e que tinham em comum o seguinte:

1 — A ausência de lesões epiteliais coráveis pela fluoresceína.

2 — Evolução arrastada (mais de três meses) com baixa progressiva de visão.

Primeiro doente: 27 anos de idade, sexo masculino, máculas paracentrais da córnea do O.E. com tendência para coalescer na zona central; história clínica de herpes zoster oftálmico com lesões cutâneas associadas.

Segundo doente: 50 anos de idade, sexo masculino, infiltrado do estroma post-queratite herpética no O.D.

Terceiro doente: 46 anos de idade, sexo feminino, infiltrado central da córnea do O.E. Sem elementos na história clínica.

Quarto doente: 48 anos de idade, sexo masculino, queratouveite herpética bilateral, infiltrado difuso do estroma.

Quinto doente: 55 anos de idade, sexo masculino, precipitado em gordura de carneiro do O.D., infiltrado difuso central do estroma; foi submetido há dois anos a cirurgia antiglaucomatosa (trabeculectomia) desse olho.

Os doentes efectuaram no início da terapêutica as seguintes análises clínicas: hemograma, velocidade de sedimentação, ureia, glicémia, transaminases, GT, creatiniménia pesquisa de anticorpos antitoxoplasma, herpes, citomegalovirus, H.I.V., VDRL, Ftaabs, Waaller Rose, TASO, angiotensina convertase, pesquisa e caracterização de imunocomplexos, pesquisa de auto anticorpos (mitocôndria, músculo liso, RNP, DNA, ANA), fracções de complemento C₃, C₄, C3PA, estudo dos antígenos de histocompatibilidade da

classe I, e os seguintes exames radiológicos: arcadas dentárias, seios perinasais, coluna sacroilíaca e Rx do tórax.

Semanalmente efectuaram GT, transaminases, ureia e creatiniménia, hemograma com contagem de plaquetas.

Efectuaram tratamento com interferão recombinante (Intron A¹²), 10 UI duas vezes por semana nas primeiras duas semanas subconjuntivalmente e nas dez semanas seguintes subcutaneamente.

O humor aquoso foi obtido por paracentese da câmara anterior com seringa 28G de insulina e analisado com imunonefelometria (nefolometria laser computadorizada — Instituto Behring). Também avaliamos o soro desses doentes após centrifugação a 4°C e 1500 g durante 1 hora (de 5 cm³ de sangue obtido da veia do sangrador).

RESULTADOS

A avaliação nefelométrica do aquoso apresentava os valores que constam do Quadro I bem como as acuidades visuais (Quadro II) no início, no fim do tratamento e 3 meses depois. O doente N.º 5 apresentava auto anticorpos anti-músculo liso e o doente N.º 4 apresentava o antígeno HLA B27.

A positividade no soro para o herpes, toxoplasma e citomegalovirus foi de regra em todos os doentes. Um dos doentes fez um pico febril de 38,5°C nas primeiras 24 horas após o tratamento tendo os restantes permanecido apiréticos. O doente N.º 4, após terminadas as injeções subconjuntivais fez uma queratite ponteada que melhorou após oclusão, pomada de cloranfenicol e aciclovir. Este paciente perdeu cerca de 6 quilos, que recuperou nas duas semanas seguintes à paragem da terapêutica. A queixa mais frequente em três dos doentes foi cefaleias que ce-

QUADRO I — PROTEÍNAS INFLAMATÓRIAS DO AQUOSO — Valores em mg/dl

		Val. med.	Desvio	Amplit.	N. casos
Ig A	Interfer.	0,41	1,66	0,37-4,14	5
	Controlo	0,60	0,31	0,33-1,29	16
Ig G	Interfer.	1,57	1,45	0,15-3,33	5
	Controlo	2,02	0,93	0,58-3,24	16
C3 c	Interfer.	0,04	0,02	0,03-0,1	5
	Controlo	0,31	0,17	0,05-0,54	16
Aa T	Interfer.	0,37	0,26	0,27-0,77	5
	Controlo	0,93	0,52	0,40-2,01	16
Albumina	Interfer.	5,56	3,04	2,43-10,4	5
	Controlo	9,8	6,18	1,25-23,3	16

QUADRO II — ACUIDADES VISUAIS

	INICIO		AOS 3 MESES		AOS 6 MESES	
	OD	OE	OD	OE	OD	OE
Doente 1	10/10	1/10	10/10	10/10	10/10	6/10
Doente 2	4/10	10/10	9/10	10/10	9/10	10/10
Doente 3	10/10	1/10	10/10	8/10	10/10	10/10
Doente 4	8/10	8/10	10/10	9/10	8/10	9/10
Doente 5	« 1/10	10/10	4/10	10/10	7/10	10/10

deram após medicação com paracetamol.

DISCUSSÃO

Segundo a maioria dos autores, a ciclosporina é o imunomodulador mais eficaz na supressão das reacções imunológicas, aparecendo como alternativa ou complemento da terapia actual com corticoides. No entanto, a depressão celular T que provoca, torna-a um medicamento a utilizar com cuidado em situações de provável etiologia vírica, já que pode agravar a queratite herpética em experiências no coelho⁷. A administração do imunomodulador como o interferão surge pois como hipótese alternativa, a administração desta linfoquina tem, para

além do efeito anti-proliferativo¹⁵ e anti-viral^{1, 13, 14} conhecidos, a possibilidade de aumentar a expressão dos antígenos de classe I, de activação das células N-Killer¹⁰ e potenciar a acção do interferão³.

Dos cinco doentes tratados, dois deles apresentam reactivação do processo inflamatório, com baixa da acuidade visual aos 3 meses. Num a etiologia provável é herpes zoster, e o outro apresenta o antígeno HLA B27.

Os resultados nefelométricos que avaliamos no aquoso (Quadro I) estão dentro dos valores normais, com excepção de C_{3c} bastante diminuído, o que pode reflectir um consumo local de complemento pela formação de imunocomplexos ou, mais provavelmente um bloqueio da síntese proteica.

ABSTRACT

We have treated five patients with chronic heratitis with interferon α_2b . This therapy has been successful at three months, but results have been worse at six months in two patients, one an herpes zoster case and another a HLA B27 case.

BIBLIOGRAFIA

- 1 — COLIN J, CHASTEL C, RENARD G, CANTELL K: Combination Therapy for dendritic keratitis with human leucocyt interferon and aciclovir. *Am J. Ophthalmol.* 95:346-348, 1983.
- 2 — EYPE A.A., KRUIT P.J., VAN DER GAAG R, NEUTEBOOM G.H.G., BROERSMA L, KIJLSTRA A. — Autoimmunity against corneal antigens. Accessibility of the 54 kDa corneal antigens for circulating antibodies. *Curr. Eye Res.*, 6, 467-476, 1987.
- 3 — FLEISCHMANN W. R., Jr.: Synergism between Type I and type II interferons. *Interferon Letter III*, 3:1-3, 1986.
- 4 — FERTSCH D, SCHOENBERG D. R., GERMAIN R. N., TOU J. Y. L., VOGEL S. N.: Induction of macrophage Ia antigen expression by β rIFN - α and down regulation by IFN- $\alpha/3$ and dexamethasone are mediated by changes in steady-state levels of Ia mRNA. *J. Immunol.* 139, 1:244-249, 1987.
- 5 — INABA K, KITaura M, KATO T, WATANABE Y, MURAMATSU S.: Contrasting effect of α/B and α -interferons on expression of macrophage Ia antigens. *J Exp Med* 163:1030-1035, 1986.
- 6 — LING P, D, WARREN M. K, VOGEL S. N.: Antagonistic effect of interferon α on the interferon α induced expression of Ia antigen in murine macrophages. *J Immunol* 135, 3:1857-1863, 1985.
- 7 — MEYRS-ELLIOT R. H., CHITJIAN P.A, BILLIPS C. B.: Effect of cyclosporine A on clinical and immunological parameters keratitis in herpes simplex, *Invest. Ophthalmol Vis. Sei* 28, 1179-118, 1987.
- 8 — NEWTON R. C.: Effect of interferon on the induction of human monocyct secretion of interleukin-I activity. *Immunology* 56: 441-449, 1985.

Nephelometric study at three months showed normal levels in all inflammatory the blocking of protein synthesis rather than its consumption.

KEY WORDS

Interferon α_2b , Immunomodulators, Keratitis, Nephelometry, Lymphokine.

- 9 — RIBEIRO da SILVA J, PEREIRA NEVES L., SANTOS ROSA M, ROBALO CORDEIRO, BLOCH-MICHEL E.: Immunonephelometrie-Laser en ophtalmologie. LXXXXV Congrès. Société Française d'Ophtalmologie, 1989. (in press).
- 10 — SASABE T, KIRITOSHI A, OHASHI Y, MANABE R.: Interferon enhances the natural killer cell activity of retinoblastoma patients to autologus retinoblastoma cells. *Ophtalmic Paediatric Genet* 8, 1:43-46, 1987.
- 11 — SCOTT G. M, SECHER D. S., FLOWER D, BATEY CANTELL K, TYRREL D. A. Y.: Toxicity of interferon, *Clinical research*, 282, 1345-1348, 1981.
- 12 — SHORE B, LEOPOLD I. H., HENLEY W. L.: Cellular immunity in chronic Ophtalmic disorders. 2. Leucocyt migration inhibition in disease of the cornea. *Am. J. Ophtalmolog.* 73, 62-67, 1972.
- 13 — SUNDMACHER R, NEWMANN-HAEFELIN D, MANTHEY K. F.: Interferon in treatment of dendritic keratitis in humans: a preliminary report. *J. Infect. Dis.* 133:A160-A164 (suppl) 1976.
- 14 — SUNDMACHER R, NEWMANN-HAEFELIN D, CANTELL K.: Therapy and profilaxy of dendritic keratitis with topical human interferon. *Herpetische Augenkrankungen.* Sundmacher R Edit. Bergmann Verlag, Munchen, 409-413, 1981.
- 15 — TALPAZ M, KANTARJIAN H. M., MCCREDIE K. B., KEATING M. J., TRUJILLO J, GUTTERMAN J.: Clinical investigation of human alpha interferon in chronic myelogenous leukemia. *Blood* 69:1280-1288, 1987.
- 16 — WONG G. H., CLARK-LEWIS I, MCKIMM-BRESWHKIN J. L., HARRIS A. W., SCHROEDER J. W.: Interferon induces enhanced expression of Ia and H-2 antigens on B lymphoid macrophage and myeloid cell lines. *J. Immunol* 131:788-793, 1983.