

# Oftalmia simpática grave: relato de caso

## *Severe sympathetic ophthalmia: case report*

José Alvaro Pereira Gomes <sup>(1)</sup>

Ronaldo Barcellos <sup>(2)</sup>

Fernando Crosta <sup>(3)</sup>

Erlan Stephen de Marco <sup>(3)</sup>

Maria Auxiliadora Sabinelli <sup>(2)</sup>

José Vital Filho <sup>(4)</sup>

Carlos Roberto Neufeld <sup>(5)</sup>

### RESUMO

Os autores apresentam um caso de oftalmia simpática grave pós-facoemulsificação que foi tratado com imunossupressão sistêmica e enucleação do olho simpatizante. A paciente evoluiu com resolução do quadro inflamatório e melhora da acuidade visual. Os autores discutem quadro clínico, diagnóstico, fisiopatologia e aspectos terapêuticos da oftalmia simpática.

**Palavras-chave:** Uveíte; Oftalmia simpática; Enucleação; Imunossupressão.

### INTRODUÇÃO

A Oftalmia Simpática é uma pan-uveíte granulomatosa bilateral, que se inicia geralmente após ferimento penetrante com comprometimento uveal de um olho (olho simpatizante) <sup>1-3</sup>. Nos casos mais graves, observa-se a formação de catarata, membranas inflamatórias e descolamento exudativo de retina <sup>4</sup>. Sua incidência é estimada em 0,3-0,5% dos indivíduos com traumatismo ocular e 0,015 % dos indivíduos submetidos a cirurgias oculares <sup>2-6</sup>.

A patogênese exata é ainda desconhecida <sup>4-7</sup>. Aparentemente, o trauma penetrante em um olho induz a liberação de antígenos uveais, que iniciam resposta auto-imune nos dois olhos <sup>4,7</sup>. O exame histopatológico é caracterizado por infiltração nodular ou difusa do trato uveal por linfócitos e células epitelióides <sup>5,7</sup>.

O tratamento inclui a enucleação do olho simpatizante, uso intensivo de corticóides tópicos e sistêmicos e emprego de imunossupressores sistêmicos <sup>4,7</sup>. No entanto, o prognóstico é reservado e depende fundamentalmente da época do diagnóstico e início precoce da terapia apropriada <sup>4</sup>.

Neste relato de caso, os autores apresentam um caso de oftalmia simpática grave, que foi tratado com enucleação do olho simpatizante e imunossupressão sistêmica. Discutem o diagnóstico, opções terapêuticas e prognóstico dessa rara e mórbida entidade.

### RELATO DE CASO

J.S., 26 anos de idade, do sexo feminino, natural do estado do Paraná, procurou nosso serviço em junho de 1996, com queixa de diminuição da acuidade visual (AV) de ambos os olhos (AO) há 6 meses.

Como antecedentes pessoais, relatou crescimento de tumor conjuntival temporal no olho esquerdo (OE), que foi ressecado cirurgicamente há 3 anos e confirmado histopatologicamente como carcinoma intra-epitelial de conjuntiva. Referia uso indiscriminado de corticóide tópico e diminuição

Trabalho realizado no Departamento de Oftalmologia da Santa Casa/SP.

<sup>(1)</sup> Mestre e pós-graduando nível doutorado, Depto. de Oftalmologia EPM/UNIFESP.

<sup>(2)</sup> Assistente do Setor de Úvea; do Depto. de Oftalmologia, Santa Casa/SP.

<sup>(3)</sup> Acadêmico da F. C. M. da Santa Casa/SP.

<sup>(4)</sup> Chefe do Setor de Órbita do Depto. de Oftalmologia, Santa Casa/SP.

<sup>(5)</sup> Chefe do Setor de Úvea do Depto. de Oftalmologia, Santa Casa/SP.

**Endereço para correspondência:** Dr. José Alvaro Pereira Gomes, R. Sabará, 566, Cj. 212, Higienópolis, São Paulo (SP), CEP 01239-010. e-mail: japgomes@uol.com.br

progressiva da AV de AO. Os antecedentes familiares foram irrelevantes.

No exame oftalmológico, a AV era de 20/80 no OD e 20/40 no OE. À biomicroscopia, foi constatada opacificação sub-capsular posterior +++/4+ no OD e ++/4+ no OE, além de leucoma nasal OD. O restante do exame não apresentava nada digno de nota.

Em setembro de 1996, submeteu-se a facoemulsificação com implante de lente intra-ocular no OD, sem intercorrências. Evoluiu com edema importante e presença de precipitados ceráticos (PKs) finos e difusos na córnea. A câmara anterior (CA) apresentava flare e células +++/4+, membrana inflamatória e midríase média. A PIO era de 50 mm de Hg no OD. Foi instituído tratamento com colírio de dexametasona 0,1%, sulfato de neomicina 0,5% e sulfato de polimixina B 6000u/ml (Maxitrol®, Alcon) 4/4 horas, sulfato de atropina 1% (Atropina®, Allergan-Frumtost) 12/12hs, maleato de timolol 0,5% (Timolol®, Allergan-Frumtost) 12/12hs e acetazolamida 250 mg oral (Diamox®, Merck, Sharp & Dohme) 6/6 horas, sem melhora de quadro. No PO 26, apresentou descolamento exsudativo de retina total no OD. A PIO era de 2 mm de Hg. Aumentou-se o corticóide tópico para 2/2h. No PO 60 dias, o paciente apresentava OD com AV de ausência de percepção luminosa e AV no OE de CD a 10 cm. À biomicroscopia, apresentava no OD edema de córnea +++/4+, diminuição da profundidade da CA, presença de sinéquias anteriores e posteriores 360° e oclusão pupilar (Figura 1). No OE, observava-se PKs grosseiros na córnea, opacificação sub-capsular posterior e cortical anterior do cristalino ++/4+ e na CA flare e células +++/4+. À fundoscopia, apresentava hiperemia de papila e múltiplas áreas de descolamento de retina seroso no OE. Foram realizados os seguintes exames: hemograma completo com diferencial, sorologia para toxoplasmose (IgM negativo e IgG < 1:4000), PPD (< 10mm), Rx de tórax, FR (-), FAN (-), dosagem de complemento total



**Fig. 1 - Aspecto biomicroscópico do olho simpatizante. Note a intensidade do processo inflamatório, representado pela hiperemia periciliar, sinéquias anteriores e posteriores, catarata total, formação de membrana inflamatória e oclusão pupilar.**



**Fig. 2 - Aspecto biomicroscópico do olho simpatizado. Observa-se reação de câmara anterior moderada e descolamento seroso total de retina, que encontra-se em contato com a face posterior do cristalino.**

e frações. Os resultados de todos os exames estavam dentro da normalidade. Foram feitas hipóteses diagnósticas de oftalmia simpática e síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (VKH). Iniciou-se tratamento com colírios de dexametasona 0,1% (Maxidex®, Alcon) 2/2h e cloridrato de ciclopentolato 1% (Ciclopégico®, Allergan-Frumtost) 8/8h no OE e prednisona oral (Meticorten® 20mg, Schering-Plough) 80mg/dia. A paciente evoluiu com diminuição progressiva de acuidade visual do OE. Após 15 dias, a AV era de percepção luminosa (PL). À biomicroscopia, notava-se persistência da reação de CA e descolamento total de retina, que chegava a encostar na face posterior do cristalino (Figura 2). Foi realizado ultrassom (USG) do OE, que evidenciou descolamento de retina total e espessamento de coróide (Figura 3). Como houve piora importante do quadro, optou-se por realizar a enucleação do OD e iniciar tratamento imunossupressor com pulsos de 1 grama de ciclofosfamida (Genuxal® 1000 mg, Asta Medica) a cada 15 dias.

O exame anátomo-patológico do olho enucleado (OD) evidenciou edema de córnea, sinéquia anterior periférica e neovasos na superfície da íris. Havia presença de lente intra-ocular de câmara posterior no interior do saco capsular, massas cristalinas e reação fibrótica interna e externamente às cápsulas anterior e posterior do cristalino. Posteriormente, notava-se descolamento total de retina, que se apresentava aderida a tecido fibroso na pars plana, e presença de exudato inflamatório no espaço sub-retiniano, constituído principalmente por linfócitos, células epitelióides (algumas contendo restos de pigmento) e células gigantes multinucleadas (Figuras 4a e 4b). O corpo ciliar e a coróide encontravam-se espessados pelo processo inflamatório e a esclera apresentava vasos intra-esclerais envolvidos por linfócitos. A coriocapilar encontrava-se preservada. O diagnóstico principal, de acordo com dois patologistas oculares, foi de oftalmia simpática.

Após 4 dias da enucleação, a AV do OE era de movimento de mãos (MM). À biomicroscopia, a CA ainda apresentava reação de +++/4+. Após 20 dias da 1ª pulsoterapia, notava-se

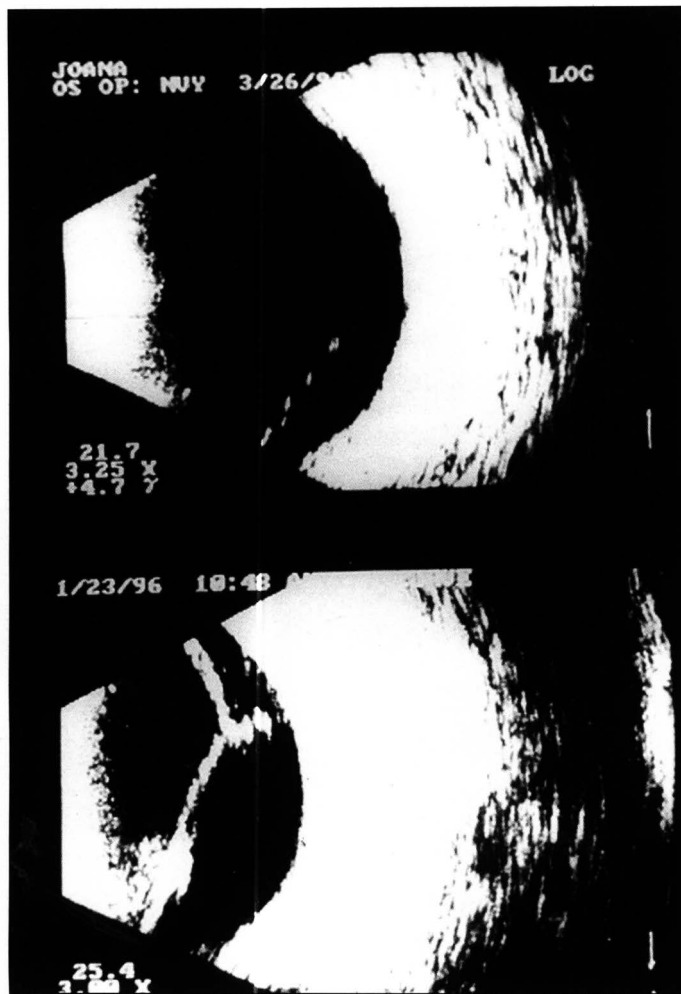


Fig. 3 - Imagem ultrassonográfica em B-scan do olho simpaticizado antes do tratamento com imunossupressão sistêmica e enucleação do olho simpaticizante. Observa-se descolamento total da retina.

diminuição da reação de CA para ++/4+ e o USG revelava redução do descolamento de retina.

Após 3 meses e 6 pulsos, a paciente apresentava AV OE de CD a 30 cm. À biomicroscopia, observava-se catarata SCP intensa e reação ++/4+. O USG ocular demonstrou retina colada em todas as posições e discreta elevação na região papilar (Figura 5). O quadro manteve-se estável e 1 ano após foi realizada facetectomia sem implante intra-ocular no OE. Para tal, aumentou-se a dose do corticóide sistêmico e iniciou-se Ciclofosfamida oral (Genuxal®, 50 mg, Asta Médica) 15 dias antes da cirurgia, para minimizar o processo inflamatório no pós-operatório. Posteriormente, procedeu-se a redução do corticóide oral e a troca da ciclofosfamida por ciclosporina. A sistêmica (CsA) (Sandimmun® 100 mg, Sandoz) 5 mg/kg/dia. Em janeiro de 1998, a paciente estava em uso de CsA 3 mg/kg/dia e deflazacort (Calcort® 6 mg, Sandoz) 12 mg/dia sistêmicos e colírios de cloridrato de ciclopentolato 1% 12/12hs, acetato de fluormetolona (Florate® 0,1%, Alcon) 6/6 horas e maleato de timolol

(Timoptol® 0,5%, Merck, Sharp & Dohme) 12/12 hs no OE. A AV cc era de 20/200. PIO = 16 mmHg. À biomicroscopia notava-se olho calmo, com +/4+ de flare e células na CA. À fundoscopia, observava-se que a retina encontrava-se colada em todos os quadrantes, com áreas de fibrose e alterações pigmentares difusas (Figura 6).

## DISCUSSÃO

Oftalmia simpática representa um desafio para o oftalmologista em todos os aspectos: no diagnóstico, que deve ser de exclusão; na severidade do quadro, que é bilateral; e na indicação terapêutica, que deve ser a mais precoce possível para se obter uma resposta satisfatória. O caso apresentado ilustra a gravidade que esta afecção pode assumir, bem como a dificuldade em tratar esses pacientes.

O começo da inflamação do olho simpaticizante é insidioso

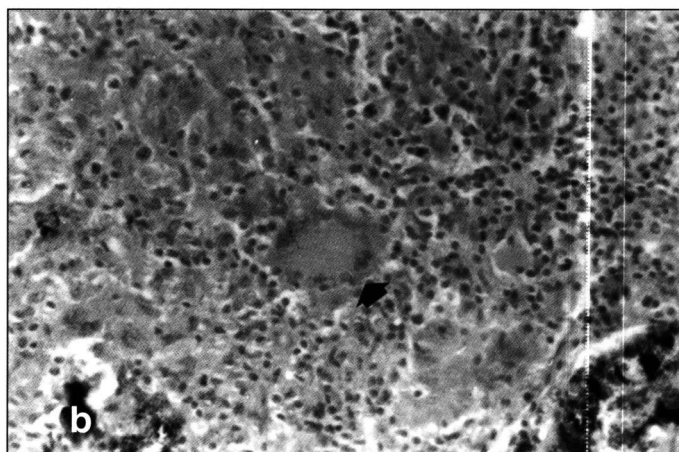
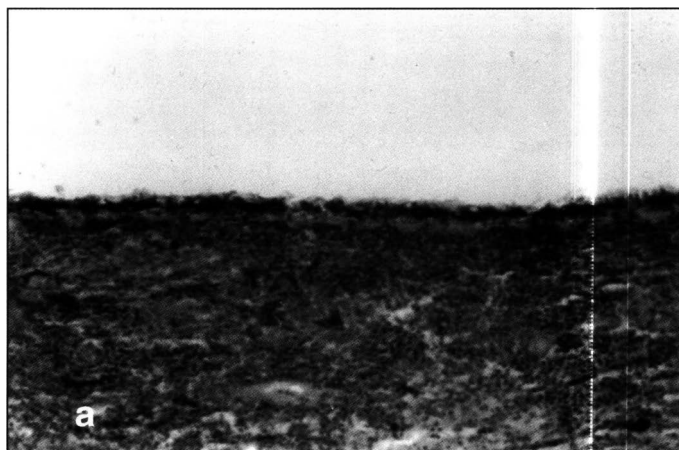


Fig. 4 - a) Corte histológico do olho simpaticizante, demonstrando presença de infiltrado inflamatório difuso na coróide, composto predominantemente por células linfocitárias (hematoxilina-eosina, 100x). b) Detalhes do infiltrado inflamatório da coróide num maior aumento. Observa-se presença de linfócitos, células epitelióides (algumas contendo restos de pigmento) e células gigantes multinucleadas (seta) (hematoxilina-eosina, 400x).

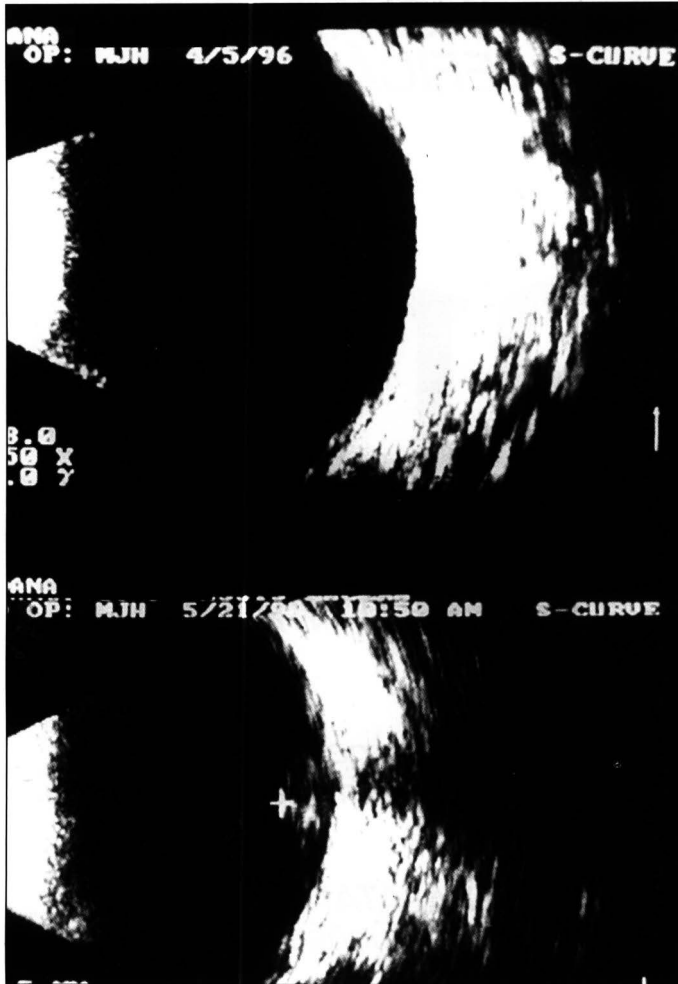


Fig. 5 - Imagem ultrassonográfica em B-scan do olho simpaticizado após tratamento com imunossupressão sistêmica e enucleação do olho simpaticizante. Observa-se resolução do descolamento da retina, que encontrava-se colada 360°. Nota-se ainda formação de fibrose peripapilar (imagem inferior).

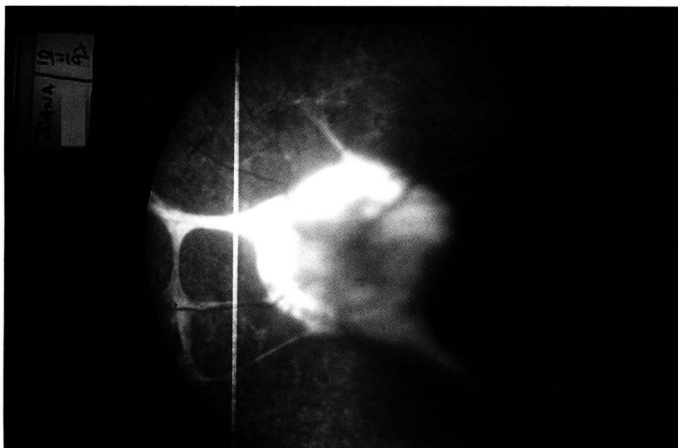


Fig. 6 - Aspecto fundoscópico do pólo posterior do olho simpaticizado após tratamento imunossupressor, enucleação do olho simpaticizante e facectomia extracapsular. Observa-se atrofia de papila, fibrose peripapilar e extensa alteração residual do epitélio pigmentar da retina.

e de curso progressivo, apresentando em média um período latente entre 3 semanas a 3 meses após o trauma, sendo relatado um período latente de até 56 anos<sup>2</sup>. O quadro clínico caracteriza-se por uma pan-uveíte bilateral com PK's tipo "mutton-fat" no endotélio da córnea, reação intensa de CA, espessamento da íris com sinéquias posteriores, espessamento de coróide, múltiplas lesões branco-amareladas na periferia da coróide correspondentes aos nódulos de Dalen-Fuchs e edema de papila<sup>1-6</sup>. Nos casos mais graves observa-se catarata, membrana inflamatória e descolamento de retina exsudativo<sup>5-6</sup>. No caso apresentado, observamos uveíte severa com formação de membranas, sinéquias anteriores e posteriores e DR total do olho simpaticizante. Um quadro similar desenvolveu-se no olho simpaticizado. O mais impressionante foi a rapidez e a magnitude que se instalou o DR exsudativo no segundo olho.

Em relação ao diagnóstico diferencial, deve se levar em consideração primeiramente outras causas de pan-uveíte granulomatosa bilateral<sup>7</sup>. Dentre elas, a síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) é a afecção que mais se assemelha à OS<sup>4,7</sup>. Exames sistêmicos devem ser realizados e, principalmente, uma anamnese e exame físico detalhados devem ser feitos para averiguar história de trauma ou cirurgia ocular prévia e manifestações neurológicas e/ou dermatológicas típicas de VKH<sup>4,7,8</sup>. Apesar de raros, há relatos de oftalmia simpática pós-cirurgia ocular. Há ainda casos descritos de oftalmia simpática sem perfuração ocular, principalmente relacionados à presença de tumores uveais e após trauma contuso<sup>8,9</sup>. No caso apresentado, a paciente apresentou uveíte bilateral após cirurgia ocular em um dos olhos. Foram realizados exames complementares, que nada acrescentaram ao diagnóstico. A paciente negava qualquer manifestação neurológica, auditiva ou dermatológica, o que pôde ser comprovado por exame físico completo. Por isso, não foram realizados audiometria e punção do líquido céfalo-raquidiano. Com a progressão do quadro para o olho contra-lateral, que apresentava pan-uveíte com descolamento seroso de retina, aventouse a possibilidade de oftalmia simpática, que foi confirmada pelo exame anátomo-patológico realizado no olho enucleado.

Histopatologicamente, a OS é caracterizada por processo inflamatório uveal difuso, granulomatoso, não-necrozante; nódulos formados por linfócitos, células epitelióides e células gigantes multinucleadas, localizados entre a membrana de Bruch (que freqüentemente apresenta-se intacta) e o epitélio pigmentar da retina (nódulos de Dalen Fuchs, em 35% dos casos); vasculite; cicatrizes corioretinianas; atrofia óptica (54%); gliose e outros achados menos freqüentes<sup>3,5</sup>. À imunohistoquímica, encontra-se aumento de linfócitos T CD4+ nos estágios iniciais e aumento de linfócitos T CD8+ nos estágios mais avançados da doença<sup>5,6</sup>. A presença de infiltrados de linfócitos T sugere a ligação da doença a um fator autoimune<sup>5-7</sup>. No caso apresentado, o exame anátomo-patológico apresentou todas as características descritas, tendo sido reconfirmado como OS por um segundo patologista ocular. Não foi realizado exame imunohistoquímico.

A fisiopatogenia da OS não é bem conhecida. Em modelo

experimental de uveíte auto-imune em macacos por exposição aos antígenos retinianos IRBP e S, observa-se a indução de uma doença com características semelhantes à oftalmia simpática, incluindo a presença de nódulos de Dalen-Fuchs.<sup>7</sup> Linfócitos de pacientes portadores de OS apresentam resposta proliferativa positiva à preparação de antígenos úveoretinianos<sup>10</sup>. Apesar disso, Chan et al. não encontrou anticorpos anti-antígeno S circulantes em pacientes portadores de OS pelo teste de ELISA<sup>6</sup>. Sabe-se que a OS sucede a trauma ocular perfurante, mas sua relação com o desencadear dos sintomas ainda é desconhecida. É possível que a exposição dos antígenos ao tecido linfocitário associado à conjuntiva (CALT) e seus vasos linfáticos induza uma resposta imunológica celular<sup>7,11</sup>. Acredita-se que o trauma penetrante de um olho possa ser a causa da liberação de antígenos úveais que estimulariam uma resposta imunológica e que proteínas estranhas, como bactérias que entram no olho durante o trauma, possam agir como coadjuvantes na estimulação da resposta imune<sup>4,7</sup>. Outros autores relatam que 20% dos casos de OS apresentam endoftalmite facoanafilática associada, indicando haver participação da sensibilização às proteínas do cristalino na fisiopatogenia da OS<sup>12</sup>. Reynard et al. demonstrou uma possível predisposição genética ao demonstrar o aumento da frequência do antígeno HLA-A11 em um grupo de 20 pacientes com oftalmia simpática<sup>13</sup>. Há outros autores que associam oftalmia simpática ao HLA-DR4/DQw3<sup>4</sup>.

A gravidade do quadro, bilateralidade e rápida progressão são fatores que devem ser considerados para a instituição do tratamento<sup>4,7</sup>. Em um estudo retrospectivo de 32 pacientes com oftalmia simpática, Chan et al. observaram que 50% dos pacientes apresentaram AV final superior a 20/40 e 31% apresentaram AV pior que 20/200<sup>4</sup>. Esses autores notaram que enucleação do olho simpaticizante e tempo entre o trauma e início do quadro não influenciaram no prognóstico visual dos pacientes<sup>4</sup>. Segundo Chan et al., o mais importante para o bom prognóstico é iniciar tratamento imediato com altas doses de drogas anti-inflamatórias para controlar a inflamação<sup>4</sup>. Apesar da enucleação não ser mais considerada essencial para o tratamento da OS, há autores que acreditam ser esse procedimento útil e indicado nos casos de visão nula no olho simpaticizante, inclusive para auxiliar no diagnóstico histopatológico preciso<sup>3,9</sup>.

No caso apresentado, tentou-se primeiramente tratamento com corticóide sistêmico e tópico. Devido a piora do quadro, com risco de perda da visão do olho simpaticizado que apresentava descolamento seroso extenso, optou-se por pulsoterapia com ciclofosfamida associada a corticóide sistêmico, a fim de se obter resultado o mais breve possível. Com a melhora do quadro, trocamos ciclofosfamida EV pela mesma medicação oral, que mais tarde foi substituída por ciclosporina A, conforme preconizam Dick et al.<sup>14</sup>. A utilização de drogas imunossupressoras como ciclofosfamida, clorambucil e ciclosporina A, associadas a corticoidoterapia em baixa dosagem, tem possibilitado bons resultados em doenças mediadas imunologicamente com menores efeitos colaterais a longo prazo em comparação a corticoidoterapia isoladamente.<sup>3,7,14</sup>. Como o olho simpaticizante apresentava-se amaurótico, reali-

zou-se sua enucleação. Somente após essas medidas observamos melhora do quadro, com regressão progressiva do descolamento seroso de retina. É impossível afirmar se foi a enucleação ou a imunossupressão a responsável pela melhora do quadro. O fato é que concordamos com a maioria dos autores que preconizam iniciar imunossupressão sistêmica o mais brevemente possível. Se o olho simpaticizante apresentar-se amaurótico, independentemente do tempo do trauma, recomendamos também realizar a enucleação do olho simpaticizante.

**Agradecimento:** Agradecimento especial aos doutores José Wilson Cursino e Narsing Rao pela realização do exame anátomo-patológico.

## SUMMARY

*The authors present a case of severe sympathetic post-phacoemulsification ophthalmia which was treated with systemic immunosuppression and enucleation of the sympathizing eye. The patient presented resolution of the inflammatory picture and improvement in visual acuity. The clinical characteristics, diagnosis, pathophysiology and therapeutic aspects of sympathetic ophthalmia are discussed.*

**Keywords:** Uveitis; Sympathetic ophthalmia; Enucleation, Immunosuppression.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Liddy N and Stuart J. Sympathetic ophthalmia in Canada. *Can J Ophthalmol* 1972;7:157-9.
- Albert DM and Diaz-Rohena R. A historical review of sympathetic ophthalmia and its epidemiology. *Surv Ophthalmol* 1989;34:1-14.
- Jennings T and Tessler HH. Twenty cases of sympathetic ophthalmia. *Br J Ophthalmol* 1989;73:140-5.
- Chan CC, Roberge FG, Whitcup SM, Nussenblatt RB. 32 Cases of Sympathetic ophthalmia. *Arch Ophthalmol* 1995;113:597-600.
- Jakobiec FA, Marboe CC, Knowles II DM, Iwamoto T, Harrison W, Chang S, Coleman J. Human sympathetic ophthalmia: an analysis of the inflammatory infiltrate by hybridoma-monoclonal antibodies, immunocytochemistry, and correlative electron microscopy. *Ophthalmology* 1983;90:76-95.
- Chan CC, Palestine AG, Nussenblatt RB, Roberge FG, Benezra D. Antiretinal autoantibodies in Vogt-Koyanagi-Harada syndrome, Behçet's disease, and sympathetic ophthalmia. *Ophthalmology* 1985;92:1025-8.
- Power WJ & Foster CS. Update on sympathetic ophthalmia. *Int Ophthalmol Clin* 1995;35:127-37.
- Pereira MB & Pereira CM. Oftalmia simpática após traumatismo ocular contuso. *Rev Bras Oftalmol* 1996;55:35-40.
- Lubin JR, Albert DM, Weinstein M. Sixty five years of sympathetic ophthalmia: a clinicopathological review of 105 cases (1913-1978). *Ophthalmology* 1980;87:109-21.
- Wong VG, Anderson R, O'Brien PJ. Sympathetic ophthalmia and lymphocyte transformation. *Am J Ophthalmol* 1971;72:960-5.
- Gomes JAP, Rizzo LV, Nishi M, Donoso LA, Dua HS. Influência do epitélio corneal limbar sobre a expressão do antígeno dos linfócitos da mucosa humana (Hml-1). *Arq Bras Oftalmol* 1997;60:588-97.
- Kim MK & Belfort Jr R. Uveíte facogênica. In: Oréfice F & Belfort Jr R, eds. Uveítes. São Paulo: Livraria Roca Ltda., 1987;310.
- Reynard M, Schulman IA, Azen SP, Minckler D. Histocompatibility antigens in sympathetic ophthalmia. *Am J Ophthalmol* 1983;95:216-21.
- Dick AD, Azim M, Forrester JV. Immunosuppressive therapy for chronic uveitis: optimising therapy with steroids and cyclosporin A. *Br J Ophthalmol* 1997;81:1107-12.