

Fibrose sub-retiniana progressiva e neurite óptica - descrição de um caso*

Progressive subretinal fibrosis and optic neuritis - description of case

Rogério Rocha Lacerda ⁽¹⁾

RESUMO

Descrevemos um caso raro de fibrose sub-retiniana progressiva subsequente à coroidite multifocal, associado a uma severa e dramática neurite óptica resistente à prednisona, à droga citotóxica e finalmente à ciclosporina. A literatura foi revista e discutida.

Palavras-chave: Fibrose sub retiniana; Coroidite multifocal; Neurite óptica; Ciclosporina.

INTRODUÇÃO

Nossas limitações etiopatogênicas e fisiopatológicas frente às coroidites multifocais são absolutas. Excetuados raros casos em que conseguimos definir um agente ou uma causa específica - como a sarcoidose, a tuberculose ou mesmo a lues -, na sua grande maioria estas uveítes são rotuladas de idiopáticas. A hipótese viral tem sido aventada.¹

O capítulo destas coroidites multifocais torna ainda mais enigmático quando às lesões típicas - profundas, hipopigmentadas e múltiplas - seguem-se extensas e progressivas áreas fibróticas sub-retinianas. Estamos diante de uma entidade clínica distinta das doenças coroidianas multifocais ou de uma evolução peculiar e dramática de um grupo destas?

RELATO DO CASO

RCA, do sexo feminino, 24 anos, negra, procedente de Belo Horizonte (MG), passou a apresentar, em maio de 1990, piora progressiva da visão do olho direito (OD), que se tornou congesto e doloroso. O primeiro profissional que consultou prescreveu-lhe

prednisona (Meticorten) por aproximadamente dois meses, com o que se obteve melhora da dor e da congestão, sem resultados positivos, entretanto, sobre sua capacidade visual.

Em julho de 1992, procurou-nos, queixando-se de visão embaçada e dor no olho esquerdo (OE). Sua visão inicial era de dedos a 30 cm no OD e 20/50 no OE.

Em sua primeira consulta trouxemos os resultados de diversos exames realizados anteriormente: hemograma, glicemia, VDRL, FTA-ABS, PPD, imunofluorescência para toxoplasmose, Urina I, parasitológico e RX de tórax - todos normais ou negativos. Encontrava-se em ótimo estado geral, sem antecedentes oculares ou extra oculares significativos.

Ao exame biomicroscópico, ambos os olhos (AO) mostraram-se normotensos, com segmento anterior calmo e com poucas células no vítreo anterior.

A oftalmoscopia revelou, no OD, extensas e confluentes placas brancas, sub-retinianas, envolvendo todo o pólo posterior e média periferia. Próximas do equador, tornavam-se menores, estelares e, por vezes, pigmentadas (Fig 1). No OE destacavam-se a papila edemaciada e hiperemiada e, na média periferia nasal

* Trabalho realizado no Serviço de Uveíte do Instituto de Olhos de Belo Horizonte.

⁽¹⁾ Chefe do Serviço de Uveíte do Instituto de Olhos de Belo Horizonte.

Endereço para correspondência: Instituto de Olhos de Belo Horizonte - Serviço de Uveíte. Rua Padre Rolim, 541 - Funcionários. Belo Horizonte. MG. CEP 30130-090. Tel: 222-3888. Fax: (031) 222-3188.

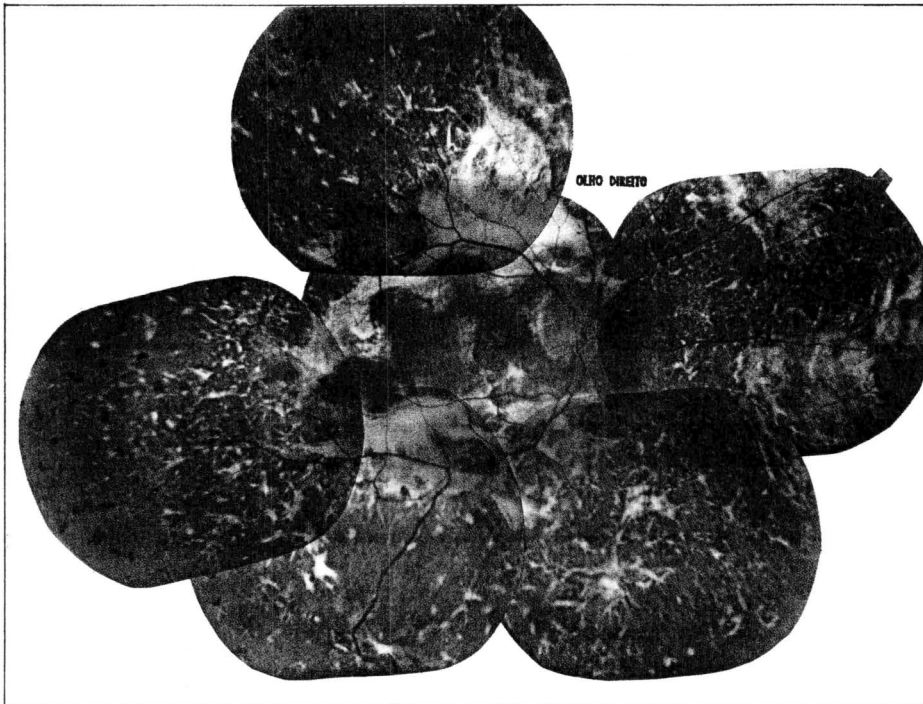


Figura 1 - Lesões extensas e confluentes de fibrose subretiniana progressiva (OD).

superior, pequenas lesões contíguas, semi-confluentes, branco-acinzentadas, profundas, a nível do epitélio pigmentar da retina (EPR) e da coriocapilar, com fina celularidade vítrea justaposta.

O campo visual do OE registrou um escotoma para-central e retração das isópteras periféricas. O estudo angiofluoresceinográfico do OD revelou hipofluorescência precoce e impregnação tardia nas áreas correspondentes às placas de fibrose subretiniana. No OE o angiograma caracterizou nitidamente o extravasamento do corante a nível papilar e a hipofluorescência inicial por bloqueio, com hiperfluorescência tardia das lesões coroidianas equatoriais.

À procura de possíveis causas específicas de coroidites, fizeram-se avaliações clínicas, radiológicas e laboratoriais, sem qualquer avanço etiopatogênico. O exame neurológico, com tomografia computadorizada e estudo líquórico, resultou normal.

Foi feito o diagnóstico de coroidite

multifocal idiopática: no OE, incipiente, em fase aguda, associada à neurite óptica; no OD, em fase terminal, com o aspecto clássico de fibrose subretiniana progressiva, sem atividade inflamatória aparente.

A evolução do OE foi dramática, particularmente por se tratar do único olho com visão útil. A paciente mostrou-se, a princípio, dependente e, algum tempo depois, absolutamente resistente à prednisona (60 mg/dia). Respondia, mas apenas transitóriamente, à pulsoterapia: tratamento de choque com metil prednisolona (Solu-medrol), 1 g/dia em infusão venosa, durante 3 dias; após uma semana, repetimos o tratamento EV, mantendo entre a primeira e a segunda séries a prednisona VO. Em seis oportunidades este esquema foi necessário.

Associamos, então, à corticoterapia o clorambucil (Leukeran) na dose de 8mg/dia sem qualquer sucesso. Apesar do tratamento imunodepressor em curso, o sofrimento do nervo óptico tornou-se mais exuberante. Edema e exsudatos maculares foram agora constatados (Fig 2). Com o passar do tempo, as lesões epiteliocoroidianas mostraram-se mais confluentes e densas, tendendo à coloração brancacenta, adquirindo gradativamente o aspecto da fibrose subretiniana progressiva, à semelhança do olho contralateral, (Fig 2).

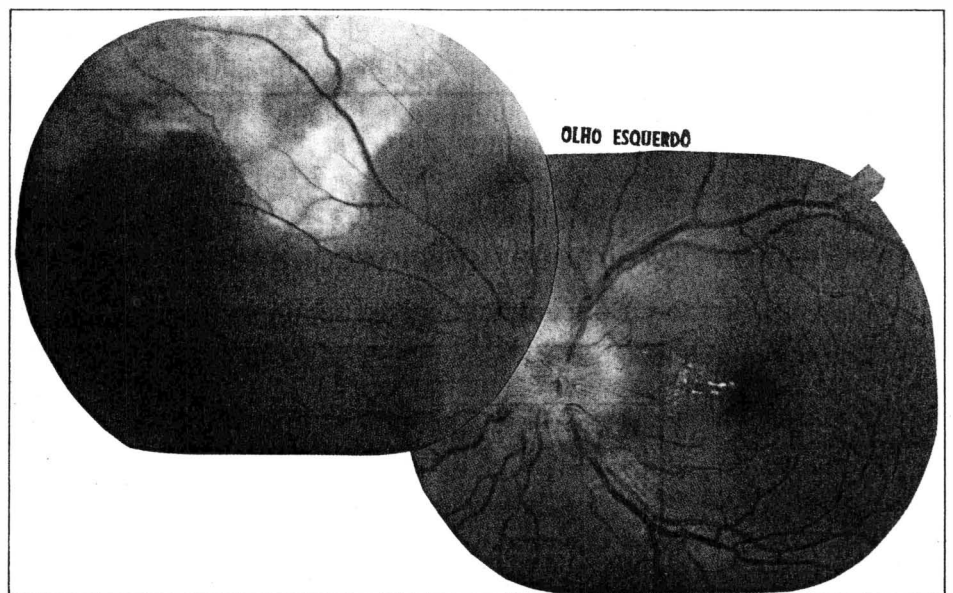


Figura 2 - Papilite, edema e exsudatos maculares e fibrose sub-retiniana na média periférica (OE).

Como a área da fibrose sub-retiniana avançasse dramaticamente em direção ao pólo posterior, optamos pela ciclosporina (CsA), na dose inicial de 7 mg/kg/dia, mantendo os níveis plasmáticos entre 200 e 250 ng/ml. Três meses após iniciar-se a aplicação desta droga imunomoduladora, interrompeu-se o avanço da área de fibrose sub-retiniana, não mais surgindo novas lesões contíguas de coroidite.

A CsA foi, entretanto, ineficaz para controlar ou reduzir o sofrimento papilar. Até o final de nosso período de observação, as crises recorrentes de edema e congestão papilar (em geral acompanhadas de exuberante edema macular), responsáveis por severa dor ocular e brusca piora visual, somente foram controladas pela corticoterapia endovenosa.

DISCUSSÃO

Sob a designação de “coroidites multifocais não granulomatosas” habitualmente se encontram diversos quadros inflamatórios intra-oculares, que, embora apresentem aspectos clínicos similares, recebem as mais diversas denominações, o que torna muito confusa a literatura.

Neste complexo e nebuloso grupo das coroidites multifocais, algumas entidades clínicas têm sido bem caracterizadas, embora permaneçam desconhecidas as suas respectivas patogêneses. Além das clássicas epitelopatia placóide multifocal posterior (EPPMP) e coroidite serpiginosa ou geográfica, descritas há muitos anos, outras - como a retinocoroidopatia de Birdshot (vitiliginosa) e a síndrome dos pontos brancos evanescentes múltiplos - foram mais recentemente individualizadas.

A maioria das chamadas “coroidites multifocais não-granulomatosas” confunde-se, entretanto, em ampla terminologia. Embora muitos autores, assinalando certas particula-

ridades secundárias, pretendam justificar uma possível individualização, a essência clínica destas descrições é muito próxima: lesões múltiplas e profundas, brancacentas ou branco-amareladas, sob a retina sensorial, a nível de EPR e coriocapilar, caracterizando a epitelocoriocapilarite. Estas lesões são descritas ora como infiltrativas, de limites imprecisos, ora como atróficas, envolvidas por halo pigmentar (lesões em “punchet out”), podendo se associar a sinais inflamatórios intra-oculares mais significativos (vitrite, iridociclite, neurite e vasculite retiniana), à neovascularização sub-retiniana e ao edema cístico de mácula (ECM). Estas variações clínicas expressam, provavelmente, diferentes fases evolutivas de uma mesma doença.

Em 1973, NOZIK e DORSCH publicaram o estudo pioneiro “Uma nova coriorretinopatia associada a uveíte anterior”², onde eram descritos dois casos de uveíte anterior bilateral associada a lesões profundas, disseminadas e pós-equatoriais. Tendo afastado clínica e radiologicamente a possibilidade da síndrome da histoplasmose ocular presumível (SHOP), convenceram-se os autores de que estavam diante de uma nova síndrome.

A partir daí, quadros clinicamente afins foram apresentados, sob diversas denominações, alimentando a falsa impressão de se constituírem em novas entidades bem definidas: coroidopatia interna punctata³, coroidite multifocal e pan-uveíte⁴, coroidite multifocal recorrente⁵, entre outras. São quadros muitas

vezes denominados “pseudo SHOP”, por apresentarem características clínicas fundoscópicas similares à desta doença.

Em 1984, PALESTINE e Col⁶ descreveram, em três mulheres jovens, infiltrações sub-retinianas múltiplas associadas a uma discreta reação inflamatória intra-ocular e a um ECM. Seria mais um quadro indefinido de coroidite multifocal não-granulomatosa, não fora o curso clínico da doença caracterizado por uma intensa resposta proliferativa sub-retiniana. Diante deste quadro clínico peculiar, pela primeira vez se propôs o nome de “fibrose sub-retiniana progressiva e uveíte”. Acreditavam os autores tratar-se, não de uma entidade clínica propriamente dita, e sim de uma resposta peculiar ao processo inflamatório.

Em 1985, novamente PALESTINE e Col⁷ apresentaram um estudo histopatológico da fibrose sub-retiniana. Através da microscopia (convencional e eletrônica) e de técnicas imunohistoquímicas, a biopsia coriorretiniana foi exaustivamente estudada. Os autores chegaram a algumas conclusões importantes:

- 1) o material branco fibrótico sub-retiniano é composto por tecido

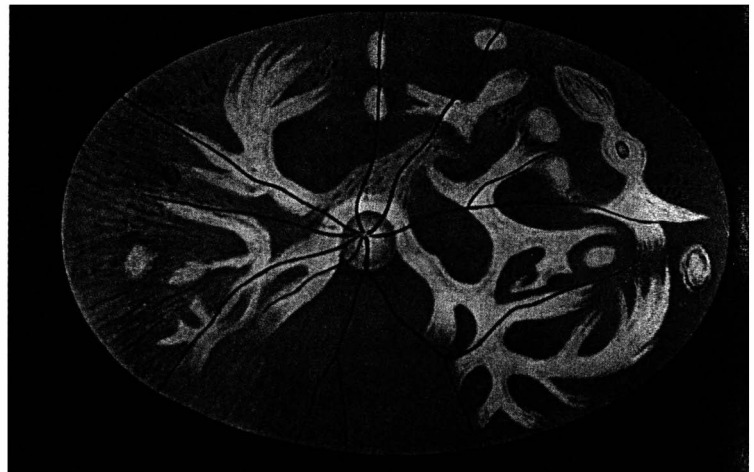


Figura 3 - Desenho original de Fuchs: “coroidite proliferativa” (primeira descrição da fibrose sub-retiniana progressiva - 1949).

conectivo amorfo e difuso formado por fibras de colágeno que envolvem ilhas de células com características histológicas ora semelhantes às do EPR ora mais próximas das células gliais;

- 2) a coróide apresenta-se espessada por infiltração celular, particularmente por linfócitos B (LB) e plasmócitos;
- 3) depósito de IgG e de complemento (C3) por sobre a membrana de Bruch;
- 4) culturas virais sistematicamente negativas, e
- 5) ausência de anticorpos (Ac) circulantes anti-retina.

Os autores aventaram a possibilidade de tratar-se de uma nova forma clínica e histopatológica de uveíte posterior, com significativa alteração das células gliais e do EPR - consequência de um mecanismo auto-imunitário mediado primariamente por Ac (maior concentração relativa dos LB, presença de plasmócitos e depósito de complemento falariam a favor).

Em 1986, CANTRILL e FOLK⁸ descreveram mais cinco casos, todos, também, em mulheres jovens e saudáveis. A fase precoce da doença, caracterizada fundamentalmente por lesões hipopigmentadas, múltiplas, dispersas pelo pólo posterior e média periferia e associadas a sinais mínimos de inflamação intra-ocular, seria, segundo os autores, facilmente confundida com outras coroidites não-granulomatosas. Na fase tardia, entretanto, destacam-se zonas múltiplas de fibrose sub-retiniana que crescem e coalescem, formando extensas áreas placóides com margens irregulares bastante características. Acreditaram os autores ser o EPR (formado por células pluripotenciais com atividade fibroblástica) o responsável pela severa fibrose sub-retiniana.

KIM e Col⁹ estudaram, em 1987, os aspectos imuno-histopatológicos

de um olho que apresentara lesões coroidianas hipopigmentadas, com conseqüente desenvolvimento de tecido fibrótico sub-retiniano progressivo associado a mínima inflamação vítrea. Pela microscopia eletrônica os autores confirmaram ser o tecido conectivo sub-retiniano formado por pequenas fibrilas de colágeno, por diversos componentes residuais de células do EPR e de células gliais e, ainda, por um infiltrado de plasmócitos e linfócitos (com predomínio relativo dos LB), mas também de células multinucleadas gigantes caracterizando, estas últimas, a reação granulomatosa. Outro aspecto relevante sublinhado pelos autores foi a expressão classe II, anômala, das células de Muller, que, a exemplo do observado em outras uveítes, pode desempenhar importante papel na patogênese do processo. Os autores consideraram a fibrose sub-retiniana progressiva uma entidade clínica e histopatológica distinta, na qual a inflamação inicial, com a efetiva participação das células de Muller, transformaria e depois destruiria o EPR, com conseqüente formação do tecido fibrótico sub-retiniano.

MITTICA e Col¹⁰ descreveram, em 1990, mais um caso de coroidite multifocal com subseqüente fibrose sub-retiniana progressiva e, pela primeira vez, a doença foi descrita em paciente do sexo masculino.

Antecedendo estes trabalhos sobre fibrose sub-retiniana como evolução tardia de certas coroidites multifocais, registram-se outros que, embora tenham caracterizado bem a doença, não a enfatizaram e, conseqüentemente, não foram capazes de individualizá-la.

Entre os 28 casos de coroidites multifocais descritos por DREYER e GASS⁴ e entre os oito casos apresentados por WATZKE e Col³, os de números 10 e 7, respectivamente, eram típicos de fibrose sub-retiniana progressiva.

DORAN e HAMILTON¹¹ apresentaram casos de coroidites multifocais com degeneração macular disciforme que, por vezes, evoluíram para uma cicatriz fibrótica que muito se aproxima da síndrome da fibrose sub-retiniana progressiva. DELEYRE e Col¹² observaram a fibrose sub-retiniana em seis de 37 olhos com coroidites multifocais. Nestas descrições, entretanto, a fibrose era circunscrita, não apresentando características progressivas, sendo provavelmente secundária a neovascularização sub-retiniana.

BENIZ e Col¹³ são os responsáveis pela primeira e recente descrição nacional: OD com quadro clássico de fibrose sub-retiniana progressiva limitada à região macular; alguns meses depois surgem, no OE, lesões coroidianas multifocais com descolamento seroso macular que responderam favoravelmente ao corticóide endovenoso.

Como bem indicou CALIXTO, entretanto, toda ênfase deve ser dada às observações de FUCHS¹⁵ que, em 1949, descreveu a então denominada "coroidite proliferante". Este autor traduziu, na sua plenitude, a síndrome da fibrose sub-retiniana como seqüela da "coroidite exsudativa", (Fig 3).

Destacam-se no caso aqui apresentado:

- 1) a bilateralização, ocorrida mais de dois anos depois; nos trabalhos prévios, o envolvimento ou já é binocular desde o início ou assim se torna poucos meses depois;
- 2) a exuberante neurite óptica associada. Entre todos os casos publicados, apenas CANTRILL e Col⁸, em dois de seus cinco casos e BENIZ e Col¹³, descreveram, sem maior ênfase, um discreto edema de papila;
- 3) a possível eficácia da CsA em interromper o avanço da fibrose sub-retiniana, o que deve ser analisado com muitas reservas, não só porque este avanço, por ocasião do empre-

go da droga, já havia perdido o seu ímpeto inicial, como também porque, considerando-se o nosso relativamente curto período de observação com a CsA, não se deve afastar a hipótese de uma interrupção casual e, talvez, apenas temporária. Após três meses do início da aplicação desta droga imunomoduladora, persistiam as crises recorrentes e dramáticas de papilite.

SUMMARY

The author describe a rare case of progressive subretinal fibrosis following multifocal choroiditis, associated with severe optic neuritis resistant to prednisone, cytotoxic agent and cyclosporin. The literature was reviewed and discussed.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. TIEDEMAN, J. S. - Epstein-barr viral antibodies in multifocal choroiditis and panuveitis. *Am. J. Ophthalmol.*, **103**:659-663, 1987.
2. NOZIK, R. A. & DORSCH, W. - A new chorioretinopathy associated with anterior uveitis. *Am. J. Ophthalmol.*, **76**:758-762, 1973.
3. WATZKE, R. C.; PACKER, A. J.; FOLK, J. C. BENSON, W. E.; BURGESS, D. & OBER, R. R. - Punctate inner choroidopathy. *Am. J. Ophthalmol.*, **98**:572-584, 1984.
4. DREYER, R. F. & GASS, D. M. - Multifocal choroiditis and panuveitis. *Arch. Ophthalmol.*, **102**:1776-1784, 1984.
5. MORGAN, C. M. e SCHATZ, H. - Recurrent multifocal choroiditis. *Ophthalmology*, **93**: 1138-1147, 1986.
6. PALESTINE, A. G.; NUSSENBLATT, R. B.; PARVER, L. M. & KNOX D. L. - Progressive subretinal fibrosis and uveitis. *Brit. J. Ophthalmol.*, **68**:667-673, 1984.
7. PALESTINE, A. G.; NUSSENBLATT, R. B.; CHAN, C. C.; HOOKS, J. J.; FRIEDMAN, L. & KUWABARA, T. - Histopathology of the subretinal fibrosis and uveitis syndrome. *Ophthalmology*, **92**:838-844, 1985.
8. CANTRILL, H. L. e FOLK, J. C. - Multifocal choroiditis associated with progressive subretinal fibrosis. *Am. J. Ophthalmol.*, **101**:170-180, 1986.
9. KIM, M. K.; CHAN, C. C.; BELFORT Jr., R.; FARAH, M.; BURNIER, M. P.; NUSSENBLATT, R. B.; KUWABARA, T. & PALESTINE, A. G. - Histopathologic and immunohistopathologic features of subretinal fibrosis and uveitis syndrome. *Am. J. Ophthalmol.*, **104**: 15-23, 1987.
10. MITTICA, V.; CASINI, P. & TRAVERSI, C. - Evoluzione di un caso di coroidite multifocale con fibrosi sottoretinica progressiva. *An. Ottal. e clin. Oculistica*, **116**:397-402, 1990.
11. DORAN, R. M. L. & HAMILTON, A. M. - Disciform macular degeneration in young adults. *Trans. Ophthalm. Soc U.K.*, **102**:471-480, 1982.
12. DELAYRE, T.; SOUBRANE, G.; RAMAHE-FASOLO, G. & COSCAS, G. - La choroidite multifocale: aspects diagnostiques et résultats de la photocoagulation. *J. Fr. Ophtalmol.*, **12**:97-102, 1989.
13. BENIZ, J.; CIALDINI, A. & AVILA, M. - Pulsoterapia com corticóide em fibrose subretiniana progressiva. *Arq. Bras. Oftal.*, **57**: 26-29, 1994.
14. CALIXTO, N. - Letters to the journal. *Am. J. Ophthalmol.*, **105**: 220-221, 1988.
15. FUCHS, A. - *Diseases of the fundus oculi with atlas*. Philadelphia The blakiston company, pg. 125-127, 1949.

CONSELHO BRASILEIRO DE OFTALMOLOGIA
CGC 48.939.250/0001-18