

Sumário - Contents

Editorial	Editorial	Oswaldo Cardoso de Melo	167
Utilização do ativador do plasminogênio tecidual (TPA) em cirurgia oftalmológica	Use of tissue plasminogen activator (TPA) in ophthalmology surgery	Bora MI, Portella E., Rodrigues AMS., Bernardes ABS, Silva ARM., Moreira Jr. C.	169
Manifestações neuro-oftalmológicas da infecção por Cryptococcus neoformans em pacientes com SIDA	Neuro-ophthalmic manifestations of infection due to Cryptococcus neoformans in patients with AIDS	André L.L. Curi, Raul N.G. Vianna	179
Terapia imunossupressora em Penfigóide Ocular Cicatricial	Immunosuppressive therapy in ocular cicatricial pemphigoid	Ana Cláudia dos Santos Alves, Renato Luiz Gonzaga, Ricardo Morschbacher, Renato Augusto Neves	187
Retinoblastoma: estudo retrospectivo de 22 casos	Retinoblastoma: retrospective study of 22 cases	Mônica de Leão Ramoa, Raul N.G. Vianna, Fernando de A. Werneck, Luíza Fernandes, Aderbal A. Alves Jr., Mário M.S. Motta	197
Projeto Catarata no Município de Juiz de Fora - Minas Gerais	Project lens opacity on the Juiz de Fora Council - Minas Gerais	Sandra Lucia Dias Ramos de Abreu, Nadim Dahbar, Cristiano Dias da Silveira Ramos	209
Casos, Técnicas e Instrumentos - Linfoma da conjuntiva. Relato de caso	Conjuntiva Lymphoma - A case report	Silvana Artioli Schellini, Mariângela E.A. Marques, Maura Moscardi Bacchi, Lígia Niero-Melo	215
Casos, Técnicas e Instrumentos - Doença de Günther. Manifestações oculares. Relato de um caso	Günther's disease. Case report	Rafael Mendonça de Souza, Cristovam Pan. Rodrigo Coelho, Aline Pletsch, Ana Claudia Tonelli de Oliveira	223
Atividades da SBO			229

Editorial

Iatrogenia da Palavra

latros, do grego $\Psiαρρσσ$ = Médico

O termo "doença iatrogênica" é muito usado para caracterizar doenças causadas pelo ato médico, seja ele consciente ou não. Por exemplo: quando um médico prescreve um corticosteróide para determinada doença a ele sensível, está sabendo que para-efeitos indesejáveis podem ocorrer e, se ocorrerem, é uma iatrogenia esperada.

"Iatrogenia da palavra" é uma forma que costumo usar para caracterizar o mal que, por vezes, causa a palavra do médico quando mal utilizada.

Muito freqüentemente recebemos em consulta paciente em verdadeiro pânico - quando não uma família inteira traumatizada - porque o médico anteriormente consultado declarara a possibilidade de aquele paciente "ficar cego" (Joviano de Rezende, nosso eterno e saudoso Mestre, chamava tais colegas de "vendedores de cegueira") ou insistira na necessidade de operar um "tumor de pálpebra", quando se tratava de um mero calázio, que sem dúvida, é uma tumoração, sem que tivesse havido a preocupação de amenizar a informação, mostrando a benignidade do processo, talvez até para valorizar o procedimento, mas sem perceber as conseqüências causadas por sua palavra naquele paciente e em sua família.

Em que pesem todas as tentativas de se vilipendiar o trabalho do médico, a palavra do médico ainda é considerada com seriedade e digna de credibilidade pela grande maioria de nossa população e, por isso, a gravidade das conseqüências quando ela é mal empregada.

No relacionamento médico/paciente é de grande importância o nosso cuidado em evitarmos ser causadores de "iatrogenias da palavra".

Outras vezes, o paciente chega com um diagnóstico assustador de "princípio de catarata" ou "ameaça de glaucoma". Catarata e glaucoma são palavras estigmatizantes. É rara a família que ainda não teve algum parente, idoso ou não, que tenha precisado operar uma dessas condições. E, se se trata de uma catarata incipiente, por que não se referir a ela como "uma diminuição da transparência da lente do olho"? No outro caso, por que não instituir o tratamento para "a pressão do olho um pouco aumentada"?

Pelo grande amor ao próximo de que somos dotados, cuidemos de nossa fala, para que não sejamos causadores de "iatrogenias da palavra".

Osvaldo C. Cardoso de Melo

Prof. Titular de Clínica Oftalmológica da
Faculdade de Medicina de Campos e
Diretor Clínico do Hospital Escola Álvaro Alvim

Utilização do ativador do plasminogênio tecidual (TPA) em cirurgia oftalmológica

Bora MI. *, Portella E. **, Rodrigues AMS. ***, Bernardes ABS. ****, Silva ARM. ***** , Moreira Jr C. *****

RESUMO

A formação de fibrina em cirurgia oftalmológica é uma freqüente complicação e pode comprometer definitivamente o resultado visual final. Com o objetivo de avaliar a ação do ativador do plasminogênio tecidual (TPA) na destruição da fibrina, 25 mcg/0,1 ml de TPA foi injetado na câmara anterior de 50 pacientes submetidos à cirurgia oftalmológica. Significante redução de fibrina foi observada em 42 pacientes (84%). Em 5 pacientes (10%) não houve resposta ao TPA e 3 pacientes (6%) evoluíram para hifema. Não foi observado efeitos adversos. A pressão ocular não sofreu alteração significativa ($p=0,37$). O TPA é efetivo e tem uma fácil aplicação no tratamento da formação de fibrina.

Palavras-chave: ativador do plasminogênio tecidual (TPA), fibrina.

ABSTRACT

Use of tissue plasminogen activator (TPA) in ophthalmology surgery

Fibrin formation in ophthalmology surgery is a frequent complication and it can affect the final visual outcome. In order to evaluate the action of tissue plasminogen activator (TPA) in the destruction of the fibrin, 25 mcg/0.1 ml of TPA was injected in the anterior chamber of 50 patients after ophthalmology surgery.

A significant reduction of fibrin was observed in 42 patients (84%) and in 5 patients (10%) there was not effect with TPA and in 3 patients (6%) was

* Médica residente do 2º ano em Oftalmologia da Universidade Federal do Paraná.

** Oftalmologista assistente do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná.

*** Farmacêutica e Bioquímica do Hospital de Clínicas.

**** Acadêmico do 6º ano do curso de Medicina da Universidade Federal do Paraná.

***** Acadêmico do 6º ano do curso de Medicina da Universidade Federal do Paraná.

***** Professor Titular da Disciplina de Oftalmologia da Universidade Federal do Paraná.

Recebido para publicação em 11/11/96.

observed hifema after TPA use. There was not adverse effect. There was not significant change for the intraocular pressure ($p=0,37$). The TPA is effective and has an easy application in the treatment of fibrin formation.

Key-words: tissue plasminogen activator (TPA), fibrin.

INTRODUÇÃO

A formação de fibrina em cirurgia oftalmológica é uma freqüente complicação e pode comprometer definitivamente o resultado visual final. O desenvolvimento de exsudato de fibrina na câmara anterior ou na cavidade vítrea, após a cirurgia, é, na prática, ocasionada pelo trauma cirúrgico, mas é especialmente freqüente em olhos com retinopatia diabética proliferativa, processos inflamatórios crônicos como proliferação vítrea retiniana (PVR), traumas oculares perfurantes, uveítes e endoftalmites¹⁷. Como consequência, pode ocorrer: bloqueio pupilar, glaucoma e a opacidade dos meios transparentes^{2,14,20}. A patogênese da formação de fibrina é ainda desconhecida¹⁶.

No tratamento de um depósito de fibrina têm sido empregados vários métodos, como: esteróides (sistêmico, peri-ocular ou tópico), drogas fibrinolíticas (estreptoquinase, uroquinase), porém, com falha de efetividade em muitos casos, e, em outros, de toxicidade ocular⁹. Recentes estudos têm demonstrado eficácia e baixa toxicidade de plasminogênio tecidual (TPA) no tratamento da fibrina de câmara anterior⁸. O TPA é uma protease sérica que converte preferencialmente o plasminogênio em plasmina (fibrinolizina) e tem uma ação seletiva sobre a fibrina do plasminogênio^{4,5}. O uso do TPA tem sido realizado com sucesso no tratamento do infarto agudo do miocárdio, sendo administrado geralmente por via endovenosa^{3,21}. Estudos relatam a eficácia do TPA no tratamento de outras causas oculares, tais como: falha da trabeculectomia utilizando-se a via subconjuntival, oclusão arterial retiniana¹⁰, remoção de hemorragia retiniana, entre outros casos¹².

O presente estudo tem como finalidade investigar a eficácia do TPA no tratamento da formação de fibrina na cirurgia da câmara anterior.

MATERIAL E MÉTODO

Foram avaliados 50 pacientes, 26 (52%) homens e 24 (48%) mulheres, submetidos à cirurgia oftalmológica, e que desenvolveram membranas de fibrina na câmara anterior, no período de maio de 1995 a março de 1996, no Serviço de Oftalmologia do Hospital da Universidade Federal do Paraná. Todos os pacientes foram submetidos a um exame oftalmológico, incluindo acuidade visual através de tabela de Snellen, tonometria de aplamação e biomicroscopia.

A administração do TPA foi feita através de injeção intra-ocular via limbo-córneo-escleral de 0,1 ml de TPA (Activase-genentech-USA) na concentração de 25 mcg/ 0,1 ml sob anestesia tópica (procaína 0,5%- Alcon-SP) utilizando seringa de insulina. O TPA foi preparado para uso intra-ocular de acordo com as indicações para utilização endovenosa na concentração de 0,1 mg/ml. Manteve-se sua concentração na temperatura de -70° Celsius^{6,7,19,20}.

Os pacientes foram então reavaliados no primeiro, terceiro e sétimo dia após a utilização do TPA. Todos os pacientes foram protocolados de acordo com a classificação para a intensidade de rede de fibrina: leve (somente vista pela lâmpada de fenda, sem sinéquias posteriores); moderada (vista com ou sem lâmpada de fenda, sem sinéquias posteriores); severa (vista sem lâmpada de fenda, com sinéquias posteriores).

Uma análise de todos os pacientes com fibrina em câmara anterior foi realizada e confrontada entre variáveis como sexo, idade, tempo de uso do TPA, cirurgia realizada, diagnóstico prévio à cirurgia e intercorrências cirúrgicas. A análise da pressão intra-ocular pré e pós-aplicação do TPA foi realizada baseando-se na "t" de Student para amostras pareadas.

Tabela 1 - Características clínicas e cirúrgicas da população estudada com ausência total de fibrina pós-TPA

CASO	SEXO/IDADE	DIAGNÓSTICO	CIRURGIA PROPOSTA	INTERCORRÊNCIAS PÓS-OPERATÓRIAS	TEMPO PARA USO TPA PÓS-CIRURGIA(DIAS)
01	M/69	Catarata senil	Face EC+LIO		9 ^a
02	F/58	Catarata senil	Face EC+LIO		8 ^a
03	M/56	Catarata senil	Face EC+LIO		8 ^a
04	F/30	Catarata complicada +DR	Face EC sem LIO		8 ^a
05	M/41	Catarata senil	Face EC+LIO		7 ^a
06	M/32	Catarata complicada	Face EC+LIO	vítreo em câmara anterior	7 ^a
07	M/68	Catarata senil	Face EC+LIO		9 ^a
08	F/77	Catarata senil	Face EC+LIO		3 ^a
09	F/67	Catarata senil	Face EC+LIO		6 ^a
10	M/66	Catarata senil	Face EC+LIO		14 ^a
11	M/54	Catarata senil	Face EC+LIO		7 ^a
12	F/80	Catarata senil	Face EC+LIO		7 ^a
13	M/30	Leucoma OD	Transplante de córnea		9 ^a
14	F/85	Catarata senil	Face EC+LIO		17 ^a
15	M/27	Catarata complicada	Face EC+LIO		6 ^a
16	F/78	Catarata senil	Face EC+LIO		26 ^a
17	F/72	Catarata senil	Face EC+LIO		7 ^a
18	F/63	Catarata senil	Face EC+LIO		13 ^a
19	M/09	Catarata traumática	Face EC+LIO		8 ^a
20	F/31	Catarata complicada	Face EC+LIO	hifema pós-operatório	8 ^a
21	F/13	Catarata traumática	Face EC+LIO		4 ^a
22	M/08	Catarata congênita	Face EC+LIO		6 ^a
23	M/34	Afacia	Implante 2 ^a de LIO		10 ^a
24	M/74	Catarata senil	Face EC+LIO		7 ^a
25	M/32	Catarata traumática	Face EC+LIO		6 ^a
26	F/63	Catarata senil	Face EC+LIO		8 ^a
27	M/76	Catarata senil	Face EC+LIO		3 ^a
28	M/11	Catarata complicada	Face EC+LIO		10 ^a
29	F/27	Catarata traumática	Face EC+LIO		24 ^o
30	M/63	Catarata senil	Face EC+LIO		6 ^o

Obs: Face EC+LIO= facectomia extra-capsular com implante de lente intra-ocular

RESULTADOS

Foram estudados 50 pacientes que desenvolveram rede de fibrina na câmara anterior após cirurgia oftalmológica, sendo que 26 (52%) eram homens e 24(48%) eram mulheres. A idade variou de 08 a 85 anos (média de 55 anos). O diagnóstico pré-operatório foi: catarata senil em 32 pacientes (64%), catarata senil e glaucoma em 01 paciente (2%), catarata complicada em 06 pacientes (12%), catarata traumática em 06 pacientes (12%), leucoma em 01 paciente (2%), catarata congênita em 01 paciente (2%), afacia em 02 pacientes (4%) e 01 paciente (2%) apresentava em sua história pregressa 09 cirurgias anteriores. Quarenta e três pacientes (86%) foram submetidos à facectomia extra-capsular com colocação de lentes intra-oculares (LIO), dois pacientes (4%) à implante secundário de

LIO, dois pacientes (4%) à facectomia extra-capsular sem implante de LIO, um paciente (2%) à cirurgia combinada de facectomia extra-capsular com colocação de LIO e trabeculectomia, um paciente (2%) à vitrectomia e um paciente (2%) à transplante de córnea.

O momento da utilização do TPA foi, na maioria dos pacientes, entre o 1^o e o 17^o dia após cirurgia (média de 9,20 dias), sendo que um paciente foi submetido à aplicação do TPA no 26^o dia pós-operatório e um paciente após 2^o mês da cirurgia.

A efetivação do TPA foi variada, sendo que, em 7 dias após a aplicação, 30 pacientes (60%) evoluíram com ausência total de fibrina em câmara anterior, 12 pacientes (24%) com diminuição de fibrina, 05 pacientes (10%) com inalteração ou persistência de fibrina (gráfico 1). Três pacientes (6%), inicialmente apresentando

Tabela 2 - Características clínicas e cirúrgicas da população estudada com diminuição de fibrina pós-TPA

CASO	SEXO/ IDADE	DIAGNÓSTICO	CIRURGIA PROPOSTA	INTERCORRÊNCIAS PÓS- OPERATÓRIAS	TEMPO PARA USO TPA PÓS- CIRURGIA(DIAS)
01	F/79	Catarata senil	Face EC+LIO		8 ^a
02	F/64	Catarata senil	Face EC+LIO		11 ^a
03	F/73	Catarata senil	Face EC+LIO	Rotura de cápsula posterior	7 ^a
04	F/80	Catarata senil	Face EC+LIO		6 ^a
05	M/23	Catarata complicada	Face EC+LIO		6 ^a
06	M/79	Catarata senil	Face EC+LIO		1 ^a
07	F/72	Catarata senil	Face EC+LIO	Trauma no 5º dia pós-operatório pós-op	14 ^a
08	M/81	Catarata senil	Face EC+LIO		3 ^a
09	F/33	Catarata complicada	Face EC+LIO		13 ^a
10	M/67	Catarata senil	Face EC+LIO		10 ^a
11	M/73	Catarata senil + Glaucoma	Face EC+Trab.	hifema	4 ^a
12	F/66	Catarata senil	Face EC+LIO		8 ^a

Obs: Face EC+LIO= facectomia extra-capsular com implante de lente intra-ocular; Face EC+Trab= facectomia extra-capsular+ trabeculectomia.

Tabela 3 - Características clínicas e cirúrgicas da população estudada com persistência de fibrina pós-TPA

CASO	SEXO/ IDADE	DIAGNÓSTICO	CIRURGIA PROPOSTA	INTERCORRÊNCIAS	TEMPO PARA USO TPA PÓS- CIRURGIA(DIAS)
01	F/60	Catarata senil	Face EC+LIO		7 ^a
02	F/27	Catarata traumática	Face EC+LIO		10 ^a
03	M/68	Catarata senil	Face EC+LIO		10 ^a
04	F/63	Catarata senil	Face EC+LIO	restos de massa em câmara anterior + úlcera de córnea	1 ^a
05	M/41	Afacia	Implante 2º de LIO	vítreo em câmara anterior	7 ^a

Obs: Face EC+LIO: Facectomia extra-capsular com implante de lente intra-ocular

coágulo de sangue em câmara anterior, evoluíram com hifema após utilização do TPA (tabelas 1, 2 e 3).

A injeção de TPA foi bem tolerada por todos os pacientes, não havendo maior índice de sangramento ou aumento significativo da pressão intra-ocular ($p=0.37$).

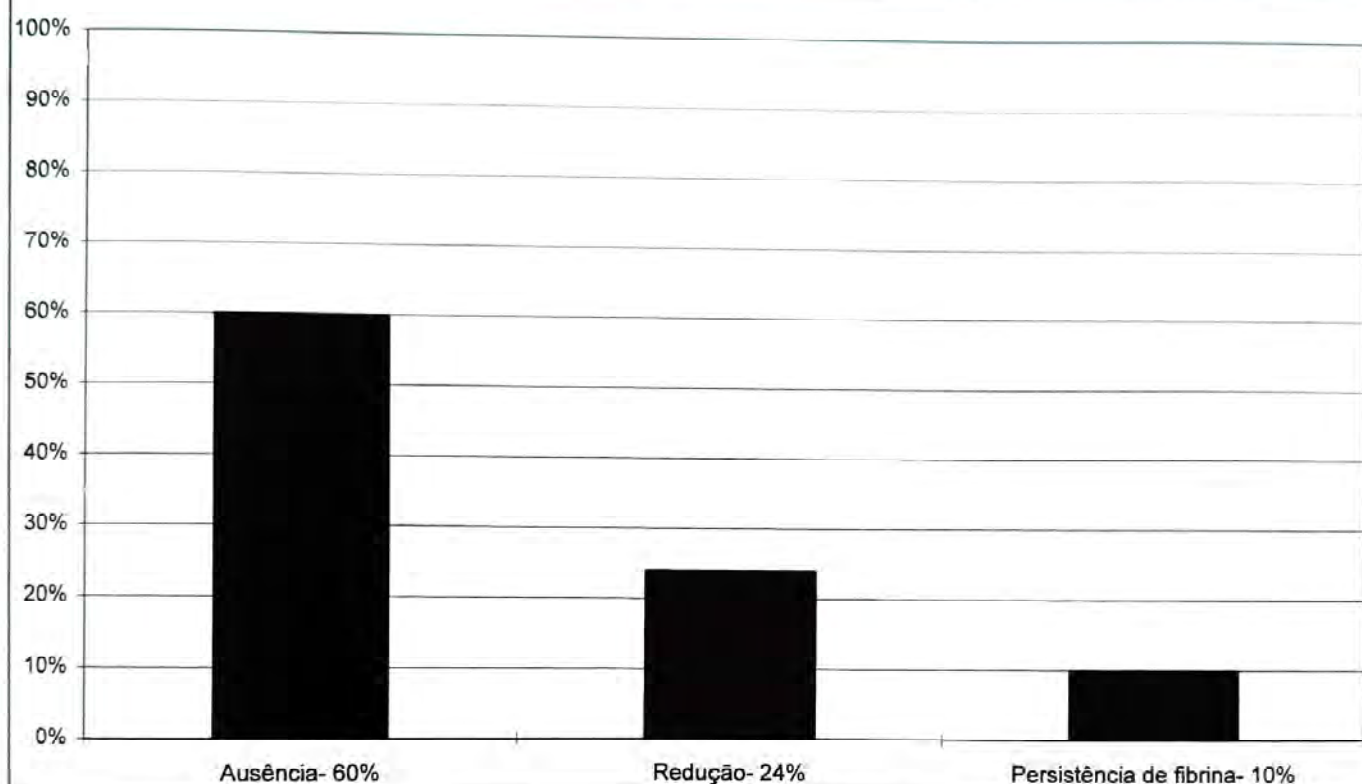
DISCUSSÃO

A formação de fibrina é explicada por uma série de reações enzimáticas conhecida por cascata de coagulação⁷. A ativação da fibrinólise é normalmente uma resposta fisiológica ao depósito de fibrina *in vivo*. O plasminogênio, precursor inerte da plasmina, liga-se à fibrina. Um ativador de plasminogênio liberado normalmente pelas células endoteliais também é absorvido

pela fibrina e converte o plasminogênio em plasmina. A plasmina cliva uma série de ligações peptídicas na fibrina, degradando a molécula em produtos solúveis de degradação de fibrina cada vez menores, também chamados de produtos de degradação de fibrina. As células liberam dois ativadores do plasminogênio fisiologicamente importantes: o ativador do plasminogênio tecidual (TPA) e a uroquinase¹⁸.

O TPA é uma proteína de 70000 daltons, predominantemente na forma de cadeia única, produzida por tecnologia de DNA recombinante. A droga atua sobre a conversão de plasminogênio em plasmina (fibrinolise) e tem uma ação seletiva sobre a fibrina do plasminogênio, conduzindo a um estado fibrinolítico com consequências discutíveis¹⁵. É usado como agente trombolítico, principalmente em casos de vasos coronarianos em pacientes com infarto do

Gráfico 1 - Graduação da fibrina após uso do TPA na população estudada



miocárdio²¹. A dose utilizada no presente estudo foi de 25 mcg, escolhido com base na sua eficácia e baixa toxicidade ocular⁸. Não houve complicações diretamente atribuíveis ao uso do TPA, como hemorragias na câmara anterior, infecção intra-ocular ou descompensação corneana⁶. Três pacientes apresentavam leve dor peri-ocular após aplicação do TPA. Estudos prévios mostram que o TPA em uma concentração menor que 50mcg/ml não produz evidências morfológicas de dano tóxico ocular¹⁰, assim como outros relatos demonstram toxicidades retinianas no uso de concentração de 500 mcg/ml ou mais, quando administradas no humor vítreo de coelhos⁹. Baixas dosagens, como 3-6mcg injetadas em câmara anterior, podem ser efetivas na fibrinólise ocular, como foi antecipadamente comprovado^{12,13}.

De acordo com a classificação utilizada por Moon *et al.*¹⁶ para graduar o depósito de fibrina, uma rede de fibrina classificada como leve, formada após facectomia, desaparece em 2 ou 3 dias com tratamento convencional, incluindo an-

tibióticos, corticóides, anti-inflamatórios não hormonais, ciclopégios e midríaticos. Nos casos de rede de fibrina moderada a severa, o tratamento convencional se faz necessário por mais de uma semana, o que predispõe uma série de complicações¹⁶. Após a complicação do TPA intra-ocular¹⁶, o tempo necessário para fibrinólise pode variar de 30 minutos a 24 horas. Em nosso estudo, todos os pacientes os quais apresentavam fibrina em câmara anterior, independentemente de classificação, foram incluídos no protocolo.

A ausência de fibrina na câmara anterior foi observada em 30 pacientes (60%). Doze pacientes (24%) apresentavam diminuição da quantidade de fibrina, porém sem a sua ausência completa. Todos os doze pacientes receberam o TPA até o 14^o dia após a cirurgia.

Estudos relatam que quanto mais precocemente é instituído o tratamento com TPA no pós-operatório, melhores são os resultados¹⁷, e que um prazo máximo de 3 semanas após a cirurgia assegura a efetividade da terapia¹⁶.

Destes, 07 pacientes (14%) apresentavam como classificação pré-TPA grande quantidade de fibrina com sinéquias posteriores e 5 pacientes (10%) com moderada quantidade de fibrina sem modificação desta após o uso do TPA.

Todos os cinco pacientes receberam TPA até o 14^o dia após a cirurgia. Destes pacientes que permaneceram com o quadro inalterado de fibrina, um paciente apresentava história de úlcera de córnea trófica anterior, diagnosticada anteriormente à realização da cirurgia de facectomia extra-capsular com implante de LIO, e que como complicação pós-operatória observou-se resto de massas em câmara anterior. No primeiro dia após retirada de massa da câmara anterior, realizou-se o TPA, não havendo redução do quadro de fibrina. O segundo paciente foi submetido à implante 2^o de LIO, com permanência de vítreo em câmara anterior. Após TPA, também não houve melhora da fibrina. Para os três pacientes restantes, duas eram diabéticas, com diagnóstico de catarata senil e sem intercorrência per ou pós-operatórias, e uma com diagnóstico de catarata complicada; também não foi observada intercorrências. Portanto, características da fibrina e intercorrências pós-operatórias são fatores importantes para a efetividade do TPA. Nos pacientes que tiveram coágulos de sangue associados simultaneamente, com a rede de fibrina, a dissolução do sangue coagulado resultou em mobilização de eritrócitos, formando-se hifema. Tais sangramentos não são atribuíveis ao uso do TPA, e sim uma consequência pós-operatória⁶. Lambrou *et al.* demonstram uma melhora em hifema experimental após o uso de TPA¹³.

O TPA não resultou em aumento significativo da pressão intra-ocular ($p=0,37$). É possível, ainda, que o TPA auxilie na dissolução da rede de fibrina na rede trabecular⁶, facilitando a drenagem do humor aquoso. Moon *et al.*¹⁶ mostraram uma diferença estatística significativa entre a pressão intra-ocular pré-injeção de TPA após uma hora, porém houve redução espontânea em níveis normais no uso de terapia anti-glaucomatosa.

Concluimos, portanto, que o TPA para o tratamento de fibrina em câmara anterior após

cirurgia de catarata é seguro, efetivo e de fácil utilização.

Endereço para correspondência:

Dra. Maria Isabel Bora
Rua Bruno Filgueira, 2788
CEP 80710-530 Curitiba - PR
FAX: (041) 362-3441

REFERÊNCIAS

1. ALMEIDA TV. Coagulação sanguínea. In: AC. Zanini, S Ogo Farmacologia aplicada. São Paulo, 1985. Atheneu Editora. 3ed, vol 13
2. CLAYMAN H.M.; Intraocular lens. In Duane, T.D., Jaeger E.A. Clinical Ophthalmology. Philadelphia, 1990. Lippincott, 5ed (5) 8B: p. 20-23
3. COLLEN D., TOPOL E.J., TIEFENBRUNN A J., ET AL. Coronary thrombolysis with recombinant human tissue-type plasminogen activator: a prospective, randomized, placebo-controlled trial. Circulation. Vol. 70, p.
4. DANO K., ANDREASEN P.A, GROUDAHL-HANSEN J. ET AL. Plasminogen activators, tissue degradation and cancer. Adv Cancer res. Vol. 44, p.139-266, 1985
5. HOYLAERTS M., RIJKEEN D.C., LIJNEN H., COLLEN D. Kinetics of the activation of plasminogen by human tissue plasminogen activator: role of fibrin. J Biol Chem. Vol. 257, p.2912-1219, 1982
6. JAFFE G.L., WILLIAN D.P. Tissue plasminogen activator for postvitrectomy fibrin formation. Ofththalmology. Vol.97. p.184-189, 1990
7. GREEN G.D.J., ABRAMS G.W., Stabillity of recombinant tissue plasminogen activator (letter). American Journal of Ofththalmology. Vol. 108 p.90-91. 1989
8. JAFFE G.J., LEWIS H., HAN D.P., WILLIAMS G. A., ABRAMS G.W., Treatment of posvitrectomy fibrin pupillary block with tissue plasminogen activator. American Journal of. Ofththalmology Vol. 108 , p. 170-175, 1989
9. JONHSON R.N., OLSEN K., HERNANDEZ E. Tissue plasminogen activator treatment of postoperative intraocular fibrin. Ofththalmology. Vol. 95, p. 592-596, 1989.
10. JONHSON M.V., OLSEN K.R., HERNANDEZ E. Tissue plasminogen activator treatment of experimental subretinal hemorrhage. Retina Vol. 11, p.250-158. 1991.
11. JONHSON M.V., OLSEN K.R., HERNANDEZ E Retinal toxicity of recombinant tissue plasminogen activator in rabbit. Archives Ofththalmology. Vol. 108, p. 259-263. 1990.
12. JONHSON M.V., OLSEN K.R., HERNANDEZ E., ET AL. Tissue plasmonogen activator thrombolysis during surgical evacuation of experimental subretinal hemorrhage. Ofththalmology. Vol. 99, p.514-515. 1992.
13. LAMBROU F.H., SNYDER R.W., WILLIAMS G.A. Use of tissue plasmonigen activator in experimental hyfema. Archives. Ofththalmology Vol. 105 p.995-997, 1987
14. LEWIS H., HAN D.P., WILLIAMS G.A. Manegement of fibrin pupillary glaucoma after pars plana vitrectomy with

- gas injection. American Journal of ofhthalmology. Vol. 103. p.108-109, 1987.
15. MARTINDALE. The extra pharmacopeia 29ed London The pharmaceutical press, 1989 p. 1042-1048, DPR, 1990
16. MOON J., CHUNG S., MYONG Y. Treatment of pos cataract fibrinous membranes with tissue plasmonigen activator. Ofhthalmology. Vol. 99(8), p.1256-1259.
17. MOREIRA Jr. C., MOREIRA H. ; MOREIRA. A. T.; SABAGE J.; Utilização de ativador do plasminogênio tecidual no pós-operatório de vitrectomia pars plana. Arquivos Brasileiros de Oftalmologia. Vol. 57 (3) P. 193-197, 1994
18. RAPAPORT S.I. Introdução á hematologia. São Paulo. Editora Roca, 2ed 1990
19. WARD C.; WERC . Diluition and storage of recombinant tissue plasminogen activator (activase) in balance salt solution (letter). American Journal of Ofhthalmology. Vol. 109. P.98-99, 1990.
20. WILLIAMS G.A., LAMBROU F.A., JAFFE G.A. SNYDER R.W., GREEN G.D.J., ABRAMS G.W. Treatment of posvitrectomy fibrin formation with intraocular tissue plasminogen activator. Archives off Ofhthalmology. Vol. 106, p. 1055-1058, 1988.
21. WILLIAMS D O., BORER J., BRAUNWALD E., ET AL. Intravenous recombinant tissue-type plasminogen activator in pacients with acute myocardial infarction: a report from the NHLBI thrombolysis in myovardial infarction tiral. Circulation. Vol. 73, p.338-346, 1986.
22. WILLIAMS D.F., BENNET S.R., ABRAMS., ET AL . Low-dose intraocular tissue plasminogen activator for treatment of postvitrectomy fibrin formation (letter). American Journal of Ofhthalmology. Vol.109. p.606-607, 1990.

Manifestações neuro-oftalmológicas da infecção por *Cryptococcus neoformans* em pacientes com SIDA

André L.L. Curi *, Raul N. G. Vianna **

RESUMO

O objetivo deste trabalho é apresentar quatro casos que evidenciam o amplo espectro das complicações neuro-oftalmológicas secundárias à infecção do sistema nervoso central por *Cryptococcus neoformans* na SIDA.

A fisiopatologia das alterações, bem como a evolução, as possibilidades terapêuticas e o prognóstico visual, são discutidos.

Palavras-chave: *Cryptococcus neoformans*, papiledema, atrofia óptica, paralisia do VI nervo, neuropatia óptica, SIDA.

ABSTRACT

Neuro-ophthalmic manifestations of infection due to *Cryptococcus neoformans* in patients with AIDS

The aim of this paper is to present four cases which point out the large spectrum of neuro-ophthalmic complications secondary to central nervous system infection due to *Cryptococcus neoformans* in AIDS.

The pathophysiology of the abnormalities, as well as the evolution, the therapeutic possibilities and the visual prognosis, are discussed.

Key-words: *Cryptococcus neoformans*, papilledema, optic atrophy, VI nerve palsy, optic neuropathy, AIDS.

* Pós-graduando do Serviço de Oftalmologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal Fluminense-UFF-RJ (Dir.: Prof. Renato L. N. Curi)

** Professor Auxiliar, Chefe do Departamento de Retina e Vítreo da UFF - RJ. Médico do Instituto de Oftalmologia de Niterói-ION-RJ
Recebido para publicação em 25/11/96.

INTRODUÇÃO

As alterações neuro-oftalmológicas correspondem aproximadamente, 10% dos achados oculares em pacientes com SIDA⁷.

Dentre os agentes infecciosos relacionados à doença neurológica e SIDA, o *Cryptococcus neoformans* é o terceiro mais freqüente, suplantado apenas pela neuropatia relacionada ao HIV e pelo *Toxoplasma gondii*⁴.

O objetivo deste trabalho é apresentar quatro casos que evidenciam o amplo espectro de complicações neuro-oftalmológicas secundárias à meningite por *Cryptococcus neoformans* em pacientes com SIDA.

RELATO DE CASO

CASO 1 - W.M.B., 40a, branco, natural do RJ, homossexual, foi encaminhado no dia 10/01 à enfermaria de SIDA devido à cefaléia frontal. Realizada punção lombar, o diagnóstico de

neurocriptococose foi estabelecido. Foi iniciada terapêutica específica com anfotericina B. No dia 09/02 foi realizado exame oftalmológico de rotina que revelou edema de papila bilateral (Fig. 1) sem alteração na acuidade visual.

O paciente evoluiu com turvação visual, então novo exame oftalmológico foi realizado (21/03). O exame revelou edema de papila bilateral. O paciente faleceu no dia 30/03/96.

CASO 2 - M.A.M., 24a, pardo, natural do RJ, homossexual, HIV+ desde março de 95, foi encaminhando à enfermaria de SIDA no dia 18/05/95 devido à febre prolongada e cefaléia. Realizada punção lombar que foi positiva para neurocriptococose. Foi iniciada terapia com anfotericina B. Paciente evoluiu com baixa bilateral da acuidade visual (AV=conta dedos 1m). Encaminhando para exame oftalmológico, que revelou edema de papila bilateral (22/05/95). Apesar do tratamento, a acuidade visual não melhorou. O quadro oftalmoscópico no momento é de atrofia óptica bilateral (Fig. 2). O paciente permanece em acompanhamento ambulatorial.

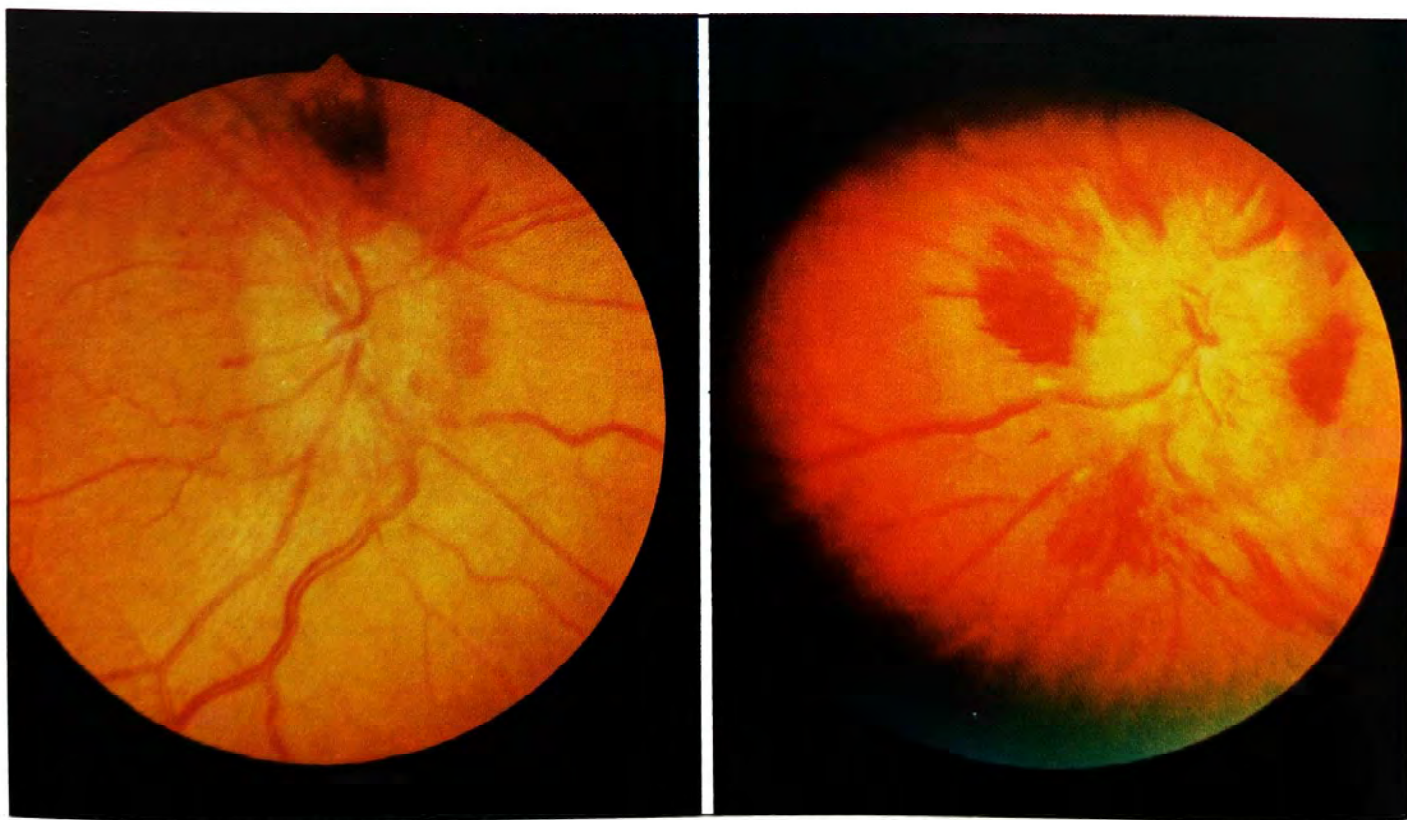


Figura 1: Caso 1. Quadro de papiledema bilateral acompanhado de hemorragias



Figura 2: Caso 2. Atrofia óptica bilateral

CASO 3 - A.D.P., 32a, branco, natural do RJ, homossexual, apresentou baixa súbita da acuidade visual no OD. Foi referido ao serviço de oftalmologia no dia 15/01/96 onde, através do exame oftalmológico, evidenciou-se edema de papila hemorrágico no OD. Sugerimos um exame do liquor já que o paciente também apresentava febre e cefaléia. O exame mostrou-se positivo para *Cryptococcus neoformans* e foi então iniciada terapia com fluconazol. Apesar do tratamento, o quadro evoluiu para atrofia óptica e amaurose em 15d. O paciente faleceu no dia 24/06/96. Esse caso foi motivo de publicação anterior³.

CASO 4 - E.C.B., 28a, branco, natural do RJ, HIV+ há 5 anos com acompanhamento ambulatorial. Foi encaminhando à enfermagem de SIDA devido à cefaléia com 15 dias de evolução, e que não melhorava com medicação sintomática. Foi realizada punção lombar que foi positiva para *Cryptococcus neoformans* (03/07/96). Foi iniciada terapia com anfotericina B. Foi encaminhando ao serviço de oftalmologia onde evidenciou-se várias lesões amareladas profundas na retina (coroidite criptocócica). O paciente apresentava melhora do quadro sistêmico quando, no dia 01/08, começou a queixar-se de diplopia. O exame revelou paresia bilateral de VI; o fundo de olho não apresentava as lesões amareladas, e sim um edema de papila bilateral (Fig. 3). Nova punção foi realizada, e

esta permanecia positiva para *Cryptococcus neoformans*.

No momento, o paciente apresentava baixa visual importante em ambos os olhos e uma esotropia (Fig. 4) como seqüela da paresia do VI nervo. O exame oftalmoscópico revela edema de papila bilateral. O paciente permanece em tratamento com anfotericina B.

DISCUSSÃO

O comprometimento ocular em pacientes com neurocriptococose e SIDA gira em torno de 70%¹⁰. Em ordem de frequência, encontra-se: papiledema, paralisia do VI nervo craniano, atrofia óptica, neuropatia óptica e cegueira cortical¹⁰.

Kestelyn *et alli*.¹⁰ observaram 26 casos de papiledema (edema de papila sem baixa visual) em uma série de 80 pacientes com neurocriptococose e SIDA; Muccioli *et alli*.¹³ estudando 15 casos com a mesma associação, encontraram sete pacientes afetados com papiledema. Os dois estudos mostraram ser o papiledema a principal manifestação ocular da neurocriptococose.

A baixa da acuidade visual em pacientes com neurocriptococose é uma complicação incomum. Dos 80 pacientes estudados por Keste-

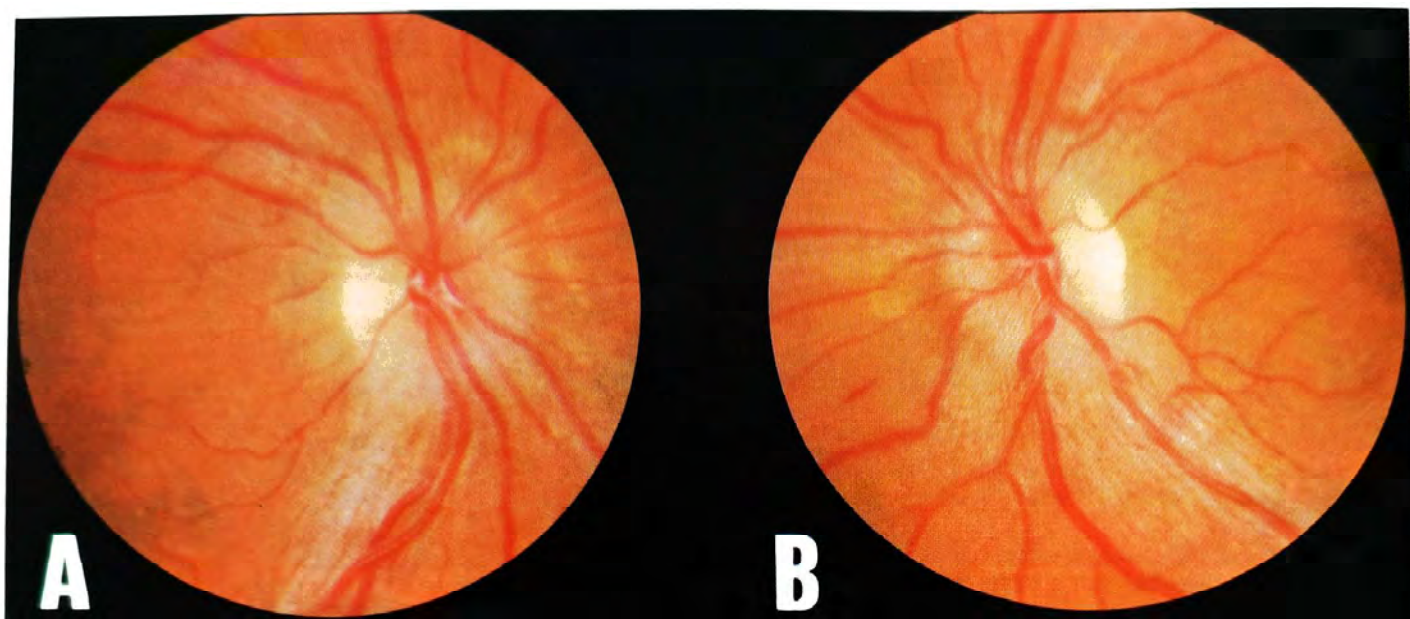


Figura 3: Caso 4. Papiledema bilateral

lyn *et alli*.¹⁰, apenas 7 apresentavam perda da acuidade visual. Três mecanismos são aceitos na patogênese da baixa visual: invasão direta das vias ópticas pelo *Cryptococcus neoformans*, efeito do papiledema crônico (hipertensão intracraniana) e, possivelmente, aracnoidite adesiva⁵.

No caso 1, o paciente com quadro clínico de papiledema apresentou baixa progressiva da acuidade visual, apesar do tratamento específico para criptococose. Rex *et alli*.¹⁵ acreditam que a seqüela do papiledema dependerá do seu tempo de evolução. Nos estágios iniciais a acuidade visual não será afetada; o aumento da mancha cega é um achado campimétrico freqüente. Com a evolução do papiledema, a acuidade visual pode variar de discreta turvação até amaurose.

Até o momento, o mecanismo aceito para explicar a baixa visual nesses casos é a cronicidade do edema de papila secundário a hipertensão intra-craneana. É importante enfatizar que, apesar de evidenciarmos sinais de aumento da pressão intra-craneana, esta pode não ser detectada no momento da punção lombar (pressão líquórica dentro dos padrões de normalidade)¹⁴. Esse fato ocorreu com nosso paciente (caso 1).

Baseados nessa hipótese, alguns autores propuseram a fenestração da bainha do nervo

óptico na tentativa de evitar uma baixa visual significativa. Garrity *et alli*.⁵ realizaram a fenestração do nervo óptico em dois pacientes com neurocriptococose e SIDA. O primeiro paciente apresentou melhora da visão em um olho; no segundo caso houve melhora em ambos os olhos. Moore¹² realizou descompressão do nervo óptico em um paciente, porém sem apresentar melhora da acuidade visual. Keltner *et alli*.⁹ realizaram o mesmo procedimento em um paciente em que houve resolução do papiledema e melhora da visão. Outra forma terapêutica foi proposta em 1985 por Blackie *et alli*.¹. Os autores realizaram punção lombar seriada (semanalmente) em dois pacientes com meningite criptocócica sem SIDA. O primeiro apresentou melhora da acuidade visual porém o segundo evoluiu com constrição do campo visual.

Tan¹⁶ realizou shunt ventrículo-peritoneal em 7 pacientes com papiledema bilateral e perda da acuidade visual secundária a meningite por *Cryptococcus neoformans* (sem SIDA). A acuidade visual apresentou melhora em 6 pacientes, o que fortalece a hipótese de que a hipertensão prolongada seja a causa da perda importante da acuidade visual em alguns casos.

Nos casos 2 e 3, os pacientes apresentaram baixa súbita da acuidade visual, e posteriormente, evoluíram para atrofia óptica.



Figura 4: Caso 4. Esotropia alternante secundária a paresia bilateral do VI nervo craniano.

Lipson *et alli*.⁸ reportaram dois casos em que houve baixa da acuidade visual bilateral, provavelmente causada por aracnoidite adesiva.

Cohen *et alli*.² apresentaram um caso de baixa visual em que foi demonstrado no exame anatomo-patológico a invasão direta do nervo óptico pelo *Cryptococcus neoformans*. Os autores acreditam que perda bilateral da acuidade visual neste paciente seja causada por necrose focal dos nervos ópticos.

Acreditamos que a baixa súbita da acuidade visual, sem repercussão no fundo de olho, seja devida à invasão direta do nervo óptico pelo fungo. Nos casos em que ocorre grande comprometimento do nervo óptico com quadro oftalmoscópico importante, sugerimos uma provável aracnoidite como fator causal.

É importante considerar a possibilidade da fenestração do nervo óptico em pacientes com baixa visual e meningite por *Cryptococcus neoformans*. Contudo, nos casos em que o provável mecanismo da baixa visual seja invasão direta do nervo, de pouco adiantaria o procedimento.

Acreditamos que uma diferenciação clínica entre os mecanismos patogênicos seja fundamental para evitar que os pacientes sejam submetidos a procedimentos cirúrgicos desnecessários. No entanto, até o momento, não há parâmetros clínicos consistentes que possam ajudar nessa diferenciação.

Golnik *et alli*.⁶ apresentaram 3 casos de meningite criptocócica e SIDA em que o tratamento com anfotericina B foi eficaz, melhorando o quadro de neuropatia óptica. Em dois casos, o primeiro sinal de recorrência da doença criptocócica foi a alteração pupilar. Os autores enfatizam que os exames oftalmológicos periódicos são essenciais em pacientes com SIDA e história de meningite criptocócica. O diagnóstico de neuropatia óptica criptocócica e a instituição da terapia adequada pode recuperar ou prolongar a visão.

No caso 4, o paciente apresentou baixa progressiva da acuidade visual e o quadro oftalmoscópico de papiledema permaneceu inalterado, apesar da terapêutica com anfotericina B. Nesse paciente, como no caso 1, o mecanismo

da baixa visual seria a cronicidade do papiledema. Além disso, o paciente também apresentava uma paresia bilateral do VI nervo. Segundo Kestelyn *et alli*.¹⁰, a paresia do VI nervo ocorre em 9% dos pacientes com neurocriptococose e SIDA. No estudo de Muccioli *et alli*.¹³ a paresia do VI ocorreu em 4 casos, todos concomitantes com quadro de papiledema bilateral.

A paralisia ou paresia do VI nervo pode ser secundária ao aumento da pressão intra-craniana, ou por envolvimento direto dos nervos relacionados com a motilidade ocular extrínseca, devido à inflamação no espaço sub-aracnoide¹³. A compressão do VI nervo na porção petrosa do osso temporal é o mecanismo aceito para explicar a paresia nos casos de hipertensão intra-craniana. Assim como no papiledema, qualquer intervenção que diminua a pressão intra-craniana pode evitar que a paralisia ou paresia se instale.

Com a evolução desses 4 casos apresentados, concluímos que o diagnóstico precoce, a imediata instalação da terapêutica específica e ainda procedimentos cirúrgicos ou clínicos que diminuam a pressão intra-craniana são fundamentais no prognóstico das complicações neuro-oftalmológicas secundárias à meningite pelo *Cryptococcus neoformans* em pacientes com SIDA.

Endereço para correspondência:

Dr. André L.L. Curi
Instituto de Oftalmologia de Niterói, ION-RJ
Av. Ary Parreiras, 438 - Icaraí
24230-322 Niterói - RJ

REFERÊNCIAS

1. Blackie, J.D., Danta, G., Sorrel, T., Collignon, P.: Ophthalmological Complications of cryptococcal meningitis. Clin. Exp. Neurol. 21:263, 1985.
2. Cohen, D.B., Glasgow, B.J.: Bilateral optic nerve cryptococcosis in sudden blindness in patients with Acquired Immune Deficiency Syndrome. Ophthalmology. 100:1689-94, 1993.
3. Curi, A.L.L. & Vianna, R.N.G.: Neuropatia Óptica Unilateral Secundária a Aracnoidite por *Cryptococcus neoformans* em pacientes com SIDA. Arq. Bras. Oftalmol. In press.
4. Dismukes, W.E.: Cryptococcal meningitis in a patient with AIDS. J. Infect. Dis. 157:624, 1988.
5. Garrity, J.A. et alii: Optic nerve sheath decompression for visual loss in patients with acquired immunodeficiency syndrome and cryptococcal meningitis with papilledema. Am. J. ophthalmol. 116:472-78, 1993.
6. Golnik, K.C., Newman, S.A., Wispelway, B.: Cryptococcal optic neuropathy in the acquired immune deficiency syndrome. J. Clin. Neuro-Ophthalmol. 11:96, 1991.
7. Jabs, D.A., Green, W.R., Fox, R. et alii: Ocular manifestations of acquired immune deficiency syndrome. Ophthalmology. 96:1092-9, 1989.
8. Lipson, B.K. et alii: Optic neuropathy associated with cryptococcal arachnoiditis in AIDS patients. Am. J. Ophthalmol. 107:523, 1989.
9. Keltner et alii: optic nerve decompression. A clinical pathologic study. Arch. Ophthalmol. 95: 97, 1977.
10. Kestelyn, P.M.D. et alii: Ophthalmic manifestations of infections with *Cryptococcus neoformans* in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. Am. J. Ophthalmol. 116: 721-27, 1993.
11. Kupfer, C., McCrane, E.: A possible cause of decreased vision in cryptococcal meningitis. Invest. Ophthalmol. 13: 801, 1974.
12. Moore, C.E.: Papilloedema in cryptococcosis. Med. J. Aust. 1:156, 1977.
13. Muccioli, C., Dualiby, P., Belfort Jr., R.: Ophthalmologic findings in patients with Aids and cryptococcal meningitis. Arq. Bras. Oftalmol. 59(3):248-50, 1996.
14. Newell F. W.: Ophthalmology: Principles and Concepts, the C.V. Mosby Company, 8th Ed., 1996.
15. Rex, J. H. et alii: Catastrophic visual loss due to *Cryptococcus neoformans* meningitis. Medicine 72:207-24, 1993.
16. Tan, C.T.: Intracranial Hypertension causing visual failure in cryptococcal meningitis J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 51: 944, 1988.

Terapia imunossupressora em Penfigóide Ocular Cicatricial

Ana Cláudia dos Santos Alves *, Renato Luiz Gonzaga **
Ricardo Morschbacher ***, Renato Augusto Neves ***

RESUMO

Penfigóide Ocular Cicatricial é uma doença crônica, progressiva e auto-imune das membranas mucosas. Neste estudo acompanhamos 15 pacientes submetidos à terapia imunossupressora por um período médio de 13 meses. A resposta ao tratamento foi avaliada em relação à diminuição da atividade inflamatória e parada da progressão da doença. O diagnóstico foi tardio: 69% dos pacientes apresentaram visão pior que 20/200 e 86% estavam em estágios avançados da doença no exame inicial. Resposta clínica ao tratamento inicial com Dapsone foi observada na maioria dos pacientes. Em 3 casos foi necessária a substituição por methotrexate. Em 1 paciente iniciamos o tratamento com ciclofosfamida devido à intensidade inflamatória do quadro ocular. A imunossupressão sistêmica é o tratamento de escolha para penfigóide, porém deve ser feita por médicos treinados, já que são drogas potencialmente letais.

Palavras-chaves: Penfigóide Cicatricial, Conjuntivites Cicatriciais, Imunossupressores.

ABSTRACT

Immunosuppressive therapy in ocular cicatricial pemphigoid

Ocular cicatricial pemphigoid is a chronic systemic autoimmune disease of the mucous membranes. We followed 15 patients treated with immunosuppressive therapy for an average period of 13 months. Response to treatment was evaluated by the decrease of the inflammation and by the arrest of the scarring progression. Diagnosis was late: 69% of the patients presented less than 20/200 vision and 86% of the eyes were in the late phases of the disease. The majority of patients had good response to initial therapy with Dapsone. In 3 cases it was changed to methotrexate. Cyclophosphamide was started in 1 patient, due to severe inflammation. Immunosuppressive therapy

* Pós Graduanda Nível Mestrado - Departamento de Oftalmologia - Escola Paulista de Medicina - Universidade Federal de São Paulo.

** Estagiário do Setor de Patologia Externa - Departamento de Oftalmologia - Escola Paulista de Medicina - Universidade Federal de São Paulo.

*** Pós Graduando Nível Doutorado - Departamento de Oftalmologia - Escola Paulista de Medicina - Universidade Federal de São Paulo.

Recebido para publicação em 31/07/96.

is the choice treatment for pemphigoid, although it has to be used by experienced doctors due to possible complications.

Key-words: Cicatricial Pemphigoid, Cicatrizing Conjunctivitis, Immunosuppressors.

INTRODUÇÃO

Penfigóide cicatricial é uma doença crônica, sistêmica e auto-imune, que produz lesões bolhosas e inflamatórias de pele e membranas mucosas (conjuntiva, nariz, boca, laringe, bexiga, ânus, uretra e vagina), com fibrose e cicatrização irreversíveis. As lesões de pele são, caracteristicamente, vésico-bolhosas sobre placa eritematosa, encontradas no couro cabeludo, face, região inguinal e extremidades¹.

É uma doença rara (1:20.000 casos), iniciando-se na segunda ou terceira década de vida, com curso crônico, insidioso e progressivo, caracterizado por exacerbações do quadro inflamatório. Acomete o sexo feminino em uma proporção de 2:1. A etiologia da doença é desconhecida. Há hipóteses relacionando predisposição genética (maior incidência em portadores de HLA Dqw7) e fatores desencadeantes como vírus ou drogas. O acometimento ocular ocorre em 70% dos casos, caracterizando-se por cicatrização conjuntival progressiva, atingindo glândulas lacrimais e de Meibomius, o que leva à deficiência lacrimal aquosa e gordurosa.

As alterações palpebrais como retrações, triquíase, formação de simbléfaros, secundárias ao processo cicatricial, podem progredir, levando à baixa acuidade visual, decorrente das alterações corneanas que em casos mais severos chegam à queratinização de córnea e conjuntiva. O acometimento ocular é sempre bilateral, podendo ser assimétrico. A progressão da doença depende da severidade da inflamação^{1,2,5}. Foster, em 1986, classificou o penfigóide ocular cicatricial em quatro estágios evolutivos (tabela 1).

Histopatologicamente, observa-se deposição de imunoglobulina e complementos na membrana basal do epitélio conjuntival, demonstrados por técnicas de imunohistoquímica (imu-

nofluorescência ou imunoperoxidase)^{3,4}. O controle da inflamação se consegue com o uso de imunossuppressores, sendo o objetivo interromper o processo cicatricial. Deve-se cuidar também do controle das condições adversas associadas (triquíase, olho seco, infecções)^{1,2,3}.

Apresenta-se, neste estudo, o acompanhamento de 15 pacientes portadores de penfigóide ocular cicatricial, submetidos à terapia imunossupressora.

PACIENTES E MÉTODOS

Quinze pacientes (29 olhos) com diagnóstico de penfigóide ocular cicatricial foram atendidos no período de janeiro de 1992 a dezembro de 1994. Os pacientes apresentavam idades entre 43 e 84 anos (média: 63 anos), sendo 7 do sexo masculino e 8 do sexo feminino, com predomínio da raça branca (14 brancos e 1 amarelo).

O diagnóstico foi baseado em sinais clínicos que demonstravam progressiva cicatrização de conjuntiva, excluindo-se, através de anamnese cuidadosa, outras causas de conjuntivites cicatricial, como irradiação, queimaduras químicas, uso crônico de drogas antiglaucomatosas, Síndrome de Stevens Johnson, tracoma, trauma e outras.

Um questionário incluindo informações referentes ao início dos sintomas, períodos de agudização do quadro ocular e presença ou não de manifestações extra-oculares foi aplicado. Realizou-se exame oftalmológico completo incluindo medida da acuidade visual, padrão de fluoresceína da córnea e conjuntiva, teste de Schirmer I, medida da pressão intra-ocular e classificação do estágio evolutivo. Foi feita documentação fotográfica no atendimento inicial e nos controles.

Tabela 1 - Classificação de penfigóide ocular cicatricial (Foster, 1986).

Grau	Aspectos Clínicos
I	Conjuntivite crônica com fibrose sub-epitelial
II	Diminuição do fundo de saco conjuntival
III	Formação de simbléfaro
IV	Queratinização de conjuntiva e córnea

A conjuntiva do olho mais acometido foi biopsiada, retirando-se um fragmento de 4X4 mm, em região limbar superior, com anestesia subconjuntival (1,0ml de lidocaína 2%). O fragmento foi retirado com tesoura de Vannas e pinça sem dentes, para evitar dano ao tecido, sendo enviado para estudo imunohistoquímico.

Iniciou-se terapia com 4-4' diaminodifenil-sulfona (DapsoneR 100 mg/dia) nos pacientes previamente testados quanto à deficiência da enzima glicose-6-fosfato-desidrogenase (G6PD) e não alérgicos a sulfa. Nos casos onde havia contra-indicação ao uso de DapsoneR, optou-se por methotrexate (7,5 mg/semana). Ciclofosfamida (Cytoxan 100 mg/dia) associada à prednisona (Meticorten 80 mg/dia) foram prescritos para um paciente com inflamação importante.

O acompanhamento dos pacientes variou de 6 meses a 2 anos. Exames laboratoriais foram realizados para controle dos possíveis efeitos colaterais dessas drogas.

festações extra-oculares foram encontradas em 9 pacientes (60%), principalmente acometimentos de mucosa oral e nasal.

Em 13 pacientes foi instituída terapia com Dapsone. O paciente 2 apresentava alergia à sulfa, tendo sido optado iniciar seu tratamento com methotrexate. No caso 14, devido à intensidade do quadro inflamatório ocular, optou-se por ciclofosfamida, inicialmente associada à alta dose de prednisona, até ação efetiva da droga imunossupressora.

A maioria dos pacientes apresentou resposta clínica ao tratamento com diminuição^o do quadro inflamatório ocular. Em três casos (casos 6, 9 e 13), não obtivemos resposta clínica após 60 dias de terapia com Dapsone, sendo, então, substituído por methotrexate. Após 40 dias, notamos que o quadro ocular permaneceu estável em dois pacientes (casos 6 e 9) e no caso 13 houve parada da progressão da cicatrização conjuntival (tabela 2).

RESULTADOS

Os resultados estão resumidos na tabela 2.

Em nossa amostra de 15 pacientes foram encontrados todos os quatro estádios da doença; sendo que 25 olhos (86%) apresentaram estádios mais avançados: III e IV.

A acuidade visual, no exame inicial, foi menor que 20/200 em 20 olhos (69%). Apenas 4 olhos (14%) apresentaram visão melhor que 20/40. O início dos sintomas, relatado pelos pacientes, variou de um a quinze anos, mostrando o caráter insidioso da patologia. Teste de Schirmer foi realizado, com leitura após 5 minutos da aplicação do anestésico e secagem. Mani-

DISCUSSÃO

Penfigóide Ocular Cicatricial já fora descrito, em 1879, por Von Graefe como uma doença de curso lento e progressivo, com período de agudização da atividade inflamatória e conseqüente cicatrização conjuntival².

A classificação proposta por Foster descreve os estádios evolutivos da doença. O estágio I é caracterizado por conjuntivite crônica com fibrose sub-epitelial que, à biomicroscopia, aparece como estrias brancas (tecido conectivo anormal) visíveis na conjuntiva tarsal. O estágio II caracteriza-se por retração deste tecido anormal, levando a uma diminuição do fundo de saco

Tabela 2 - Características do exame oftalmológico, terapêutica utilizada e seguimento dos pacientes com penfigóide ocular cicatricial

CASO sexo-id.	Estágio clínico	A.V. inicial	Schirmer (mm/5')	Acometimento extraocular	Terapia	Seguimento	Biópsia Memb. Basal (Positiva)
1	II	20/200	1	mucosa	DDS	21 meses	Ig M
M, 83a	III	20/100	1	nasal			
2	IV	MM	2	mucosa oral	MTX	6 meses	Ig M
F, 68a	III	CD1m	3				
3	IV	20/80	0	—	DDS	18 meses	Ig M
F, 74a	IV	MM	0				
4	III	20/25	4	mucosas oral e	DDS	6 meses	Ig M
F, 58a	III	20/40	6	nasal			
5	II	20/200	3	mucosas oral e	DDS	6 meses	C3, C4
F, 84a	I	20/200	2	nasal			
6	IV	CD20cm	2	—	DDS*	12 meses	Ig M
M, 43a	IV	CD20cm	1				
7	III	20/30	2	mucosa oral	—	óbito	Ig M
M, 52a	III	20/30	2				
8	II	20/70	8	mucosa oral	DDS	5 meses	Ig M
M, 53a	III	CD 2,5m	8				
9	III	CD 1m	4	mucosa oral	DDS*	8 meses	Ig M, Ig A
F, 69a	III	CD 1m	3				
10	II	CD20cm	0	—	DDS	5 meses	IgG
M, 76a	III	MM	0				
11	III	CD 2m	2	—	DDS	6 meses	CH ₅₀
F, 74a	III	CD 2m	3				
12	enucl.	—		mucosa oral	DDS	6 meses	Ig M, Ig G
F, 80a	IV	MM	10				
13	III	20/60	8	—	DDS*	18 meses	Ig M
F, 76a	IV	20/80	10				
14	III	20/100	3	—	CTX	6 meses	Ig M
M, 58a	III	20/100	3				
15	III	CD 2m	2	—	DDS	6 meses	Ig M
M, 84a	II	20/50	3				

DDS- Dapsona®; MTX-methotrexate; CTX- ciclofosfamida; DDS*-não houve resposta clínica.

CD: conta-dedos MM: movimento mãos

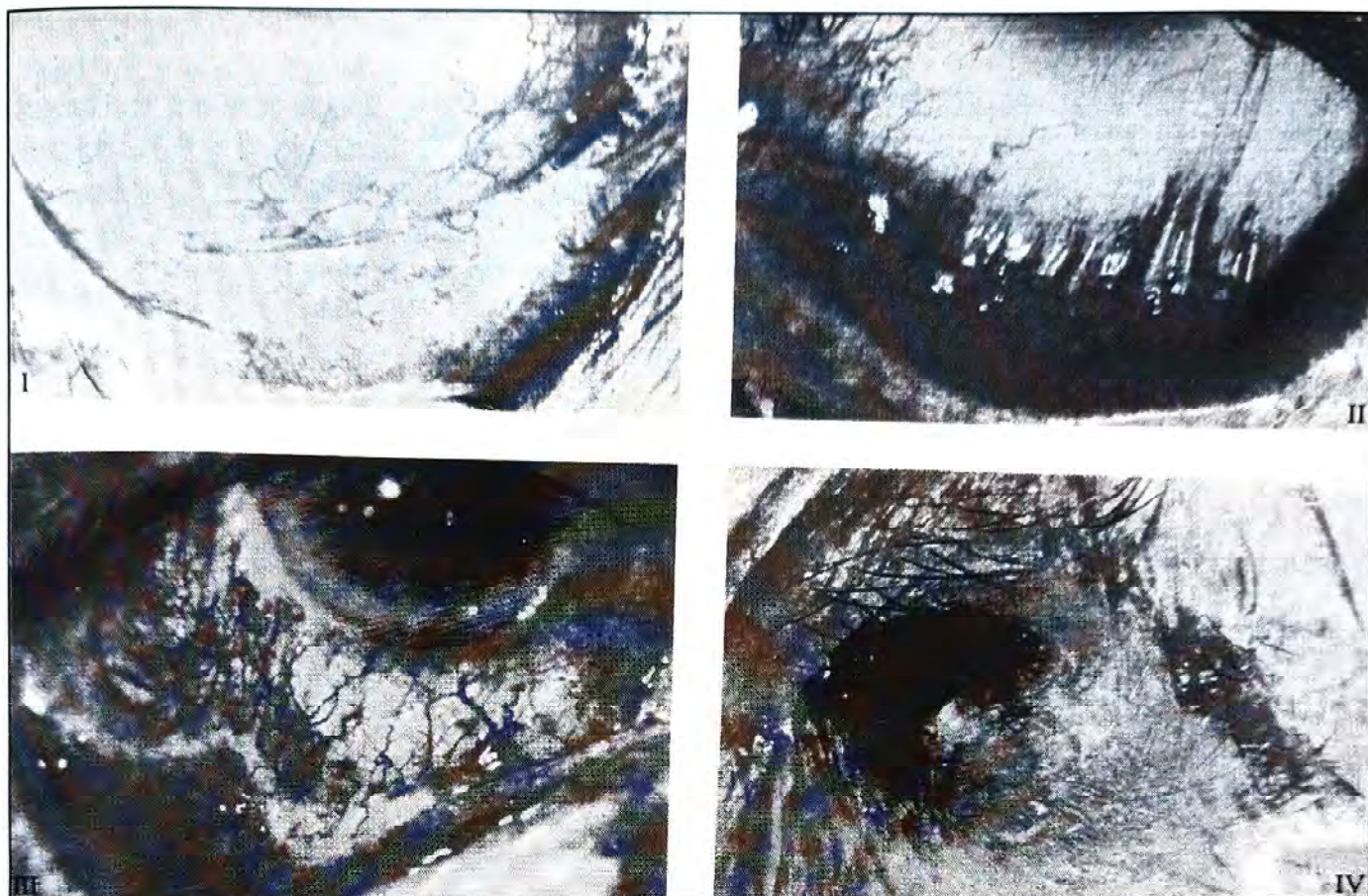


Figura 1 - Estágios evolutivos do Penfigóide de acordo com a classificação de Foster, 1986.

conjuntival, melhor observada quando o paciente olha para cima e deprime-se a pálpebra inferior. O estágio III é caracterizado pela formação de simbléfaro, que pode cursar com exposição corneana, lagoftalmo, entrópio e triquíase. Já no estágio IV ocorre queratinização da superfície ocular e síndrome sicca, por deficiência da camada de mucina do filme lacrimal, secundária à redução das células calciformes da conjuntiva^{1,2,6}.

O prognóstico da doença, caso não haja tratamento, é reservado, sendo que cegueira bilateral por opacificação corneana pode ocorrer num período de 10 a 30 anos de evolução². É fundamental, portanto, estabelecer o diagnóstico correto e instituir a terapêutica adequada precocemente.

Neste estudo os pacientes tiveram diagnóstico tardio. A maioria referia início dos sintomas 5 a 10 anos antes do diagnóstico, a acui-

dade visual inicial era menor que 20/200 e estava nos estágios finais da doença. Isto mostra a dificuldade, em fases iniciais, do diagnóstico e tratamento adequado desta doença.

Conjuntivites crônicas com presença de fibrose sub-epitelial, uni ou bilaterais, devem ser sempre investigadas como possível penfigóide ocular.

O diagnóstico é realizado através de biópsia de conjuntiva feita no limbo córneo-escleral, para evitar a formação de simbléfaro. Observa-se a deposição de imunoglobulinas e complemento na membrana basal do epitélio conjuntival, por técnicas de imunohistoquímica^{5,6}. A imunofluorescência é inicialmente utilizada, por ser mais simples e barata, podendo porém apresentar resultados falsos negativos. A técnica de imunoperoxidase é muito mais sensível, porém mais cara e trabalhosa, sendo reservada para os casos negativos pela técnica anterior.

Pacientes com penfigóide ocular cicatricial devem ser encaminhados para exame clínico e dermatológico, pela possibilidade do acometimento de outras membranas mucosas, caracterizando o aspecto sistêmico da doença. A presença de disfagia ou dificuldades respiratórias sugere o envolvimento das mucosas esofágica e traqueal, o que pode levar à asfixia e até a morte¹. Dos nossos pacientes, 60% apresentaram envolvimento de mucosas oral e nasal.

Anticorpos circulantes contra a membrana basal foram descritos em pacientes com penfigóide, demonstrando ainda mais o acometimento sistêmico da doença, corroborando com a necessidade de um tratamento em nível sistêmico.

Apesar de poderem, inicialmente, controlar a inflamação ocular, esteróides orais, dose e tempo-dependente podem levar à complicações como *diabetes mellitus* secundário, hipertensão arterial, síndrome de Cushing, úlcera péptica, osteoporose, miopatia e psicose^{6,7}. O paciente do caso 7 foi tratado após o diagnóstico, em outro serviço, com altas doses de prednisona oral durante quase 1 ano, desenvolvendo diabetes corticogênico que o levou a óbito.

Drogas imunossupressoras como DapsoneR, methotrexate, ciclofosfamida e azatropina produzem menos efeitos adversos que o uso crônico de corticosteróides orais, desde que utilizada por indivíduos treinados. Além disto, a experiência da literatura, mostra a eficácia da terapia imunossupressora em pacientes com penfigóide ocular cicatricial, mostrando diminuição da atividade inflamatória e ausência de progressão da cicatrização conjuntival, sendo portanto a opção de escolha.

DapsoneR, na dosagem de 50 a 150 mg/dia, é a droga inicialmente utilizada em pacientes com atividade inflamatória de leve a moderada, progressiva lenta e níveis normais de G6PD. A resposta à terapia é notada dentro de 4 semanas do seu início^{1,4}.

Ciclofosfamida é a melhor escolha inicial em pacientes com intensa inflamação ou doença rapidamente progressiva⁴. Nestes casos, a Prednisona é usada como adjunto na indução da

terapia, sendo descontinuada gradualmente em 1 a 2 meses.

Methotrexate é utilizado em doses semanais, com baixa toxicidade, sendo uma opção para pacientes intolerantes à sulfa⁸.

É necessário manter a imunossupressão por longos períodos após controle da doença, pois interrupção da terapia leva à recorrência do quadro inflamatório⁶. O seguimento dos pacientes inclui exames laboratoriais para detecção dos possíveis efeitos colaterais destas drogas: Hemogramas mensais para controle de um possível efeito hemolítico da Dapsone, mais freqüente em doses acima de 200 mg/dia, dosagens das transaminases hepáticas e γ GT para avaliar a toxicidade hepática pelo uso do methotrexate e exames de urina tipo I, seqüenciais para detecção de microhematúrias (cistite hemorrágica) que pode ser causada pela ciclofosfamida^{4,8}.

Intolerância à quimioterapia foi considerada baixa por vários autores^{1,3,4,6,10}. Apesar da maioria dos pacientes (>80%) apresentar em baixa incidência de efeitos colaterais com a terapia, devemos ter sempre em mente que estas drogas são potencialmente letais. Quimioterapia citotóxica deve ser feita somente por médicos treinados em seu uso e monitorização, mantendo seguimento freqüente dos pacientes e constante vigilância para os efeitos adversos que podem ocorrer^{2,3,4,5}.

Endereço para correspondência:

Renato A. Neves
Rua Caçapava, 49 - conj. 11
01408-010 São Paulo - SP - Brasil

REFERÊNCIAS

1. FOSTER, C.S.; NEUMANN, R.; TAUBER, J. - Long-term Results of Systemic Chemotherapy for Ocular Cicatricial Pemphigoid. *Doc Ophthalmol*, 82:223-229, 1992.
2. FOSTER, C.S.; Cicatricial pemphigoid. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1986; 84: 527-663.
3. FOSTER, C.S.; WILSON, L.A.; EKINS, M.B. - Immunosuppressive Therapy for Progressive Ocular Cicatricial Pemphigoid. *Ophthalmology* 89(4):340-353, 1982.
4. HEMEADY, R.; TAUBER, J.; FOSTER, C.S. *Surv. Ophthalmol*, 35 (5):369-381, 1991.

5. RICE, B.A.; FOSTER, C.S. - Immunopathology of Cicatricial Pemphigoid Affecting the Conjunctiva. *Ophthalmology*, 97 (11):1476-1483, 1990.
6. NEUMANN, R.; TAUBER, J.; FOSTER, C.S. - Remission and Recurrence after Withdrawal of Therapy for Ocular Cicatricial Pemphigoid. *Ophthalmology* 98(6):858-862, 1991.
7. MONDINO, B.J.; BROWN, S.I. - Immunosuppressive Therapy in Ocular Cicatricial Pemphigoid. *Am.J. Ophtalmol.* 96:453-459, 1983.
8. SHAH, S.S.; LOWDER, C.Y.; SCHMITT, M.A.; WILKE, W.S.; MEISLER, D.M. - Low-dose Methotrexate Therapy for Ocular Inflammatory Disease. *Ophthalmology* 99(9):1419-1423, 1992.
9. BERNAVER, W.; WRIGHT, P.; DART, J.K.; LEONARD, J.N.; LIGHTMAN, S. - The Conjunctiva in Acute and Chronic Mucous membrane pemphigoid. *Ophthalmology* 100(3):339-345, 1992.
10. HEILIGENHAUS, A.; SHORE, J.W.; RUBIN, P.A.D.; FOSTER, C.S. - Long-term Results of Mucous Membrane Grafting on Ocular Cicatricial Pemphigoid. *Ophthalmology* 100(9):1283-1288, 1993.

Retinoblastoma: estudo retrospectivo de 22 casos*

Mônica de Leão Ramoa **, Raul N. G. Vianna ***, Fernando de A. Werneck ****, Luiza Fernandes *****, Aderbal A. Alves Jr. *****, Mário M.S. Motta *****

RESUMO

Revisamos os prontuários dos pacientes com retinoblastoma referidos ao setor de Onco-hematologia Pediátrica do Hospital dos Servidores do Estado - RJ no período de 1989 a 1995, num total de 22 casos.

Realizou-se um estudo epidemiológico onde foram avaliados: a proporção de sexos e de raças, a uni ou bilateralidade do tumor, a incidência familiar, o modo de apresentação do tumor e seu estadiamento histopatológico e a sobrevida em relação ao esquema terapêutico adotado.

Os dados obtidos pela nossa casuística revelam que o retinoblastoma, em nosso meio, continua sendo uma doença de diagnóstico tardio, o que eleva sobremaneira a taxa de mortalidade entre os pacientes afetados por este tumor.

Palavras-chave: Retinoblastoma, Epidemiologia, Sobrevida.

ABSTRACT

Retinoblastoma: Retrospective study of 22 cases

We undertook a retrospective study with the files of the patients with retinoblastoma referred to the Pediatric Oncohematology department from the Hospital dos Servidores do Estado-RJ, in a period of six years (1989-1995). In total we found 22 cases.

We analyzed the proportion of sexes and races affected, the laterality (uni or bilateral), the familial incidence, the mode of presentation of the tumor and its histopathological stage, as well as the survival related to the therapeutic

* Trabalho realizado no Serviço de Onco-hematologia Pediátrica do Hospital dos Servidores do Estado do Rio de Janeiro - HSE-RJ

** Médica Pediatra, Hospital Municipal Jesus, RJ. Ex-residente do HSE-RJ

*** Professor Auxiliar, Chefe do Departamento de Retina e Vítreo do Hospital Universitário Antônio Pedro-Universidade Federal Fluminense-UFF-RJ.

**** Chefe do Setor de Onco-hematologia Pediátrica do HSE-RJ e Presidente da Sociedade Brasileira de Oncologia Pediátrica.

***** Médico Staff do Setor de Retina e Vítreo do HSE-RJ.

Recebido para publicação em 24/02/97.

scheme adopted. The data obtained revealed that retinoblastoma, in our region continuous to be a disease of late diagnosis, which increases the rate of mortality among patients affected with this tumor.

Key-words: Retinoblastoma, epidemiology, survival.

INTRODUÇÃO

O retinoblastoma é o tumor intra - ocular mais comum da infância. É doença congênita, embora em geral não seja evidenciada ao nascimento. Tem origem neuroblástica, desenvolvendo-se a partir do epitélio neural da retina. Pode ocorrer esporadicamente ou de forma hereditária, ou familiar. Clinicamente, o sinal mais comum e precoce do retinoblastoma é a leucocoria^{2,4,5,6,9,10}.

A incidência do retinoblastoma nos EUA é de aproximadamente um em cada 18.000 nascidos vivos⁹. No Brasil, segundo registros da Incidência Internacional de Câncer na Infância, a incidência do retinoblastoma é de 8,3 casos por milhão de habitantes em Fortaleza, 5,1/milhão em Recife e 5,9 por milhão em São Paulo¹.

O objetivo deste trabalho foi realizar um estudo epidemiológico sobre os pacientes com retinoblastoma, para tentar evidenciar as principais características deste tumor em nosso meio.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram revisados os prontuários dos pacientes com retinoblastoma referidos ao setor de Onco-hematologia pediátrica do HSE do Rio de Janeiro, no período de 1989 a 1995, num total de 22 casos.

Realizou-se um estudo epidemiológico onde foram avaliados:

1 - A proporção de sexos, raças, a uni ou bilateralidade do tumor, o estadiamento (se intra ou extra-ocular de acordo com a classificação de Reese-Ellsworth) e a incidência familiar;

2 - O intervalo de tempo entre o surgimento dos primeiros sinais e sintomas e a confirmação diagnóstica (histopatológica). Dos pacientes re-

visados, 20 foram submetidos à enucleação. Um teve a proposta cirúrgica recusada pelos pais e o outro apresentava tumor pineal ("doença trilateral");

3 - A ordem de frequência dos sinais e sintomas e de apresentação do retinoblastoma;

4 - A frequência dos estádios intra e extra-ocular segundo o intervalo de tempo (Δt) entre o surgimento dos primeiros sinais e sintomas e a confirmação diagnóstica (histopatológica);

5 - A média etária ao diagnóstico dos casos unilaterais, bilaterais e a média geral;

6 - A proporção dos pacientes vivos, fora de tratamento; a proporção dos óbitos pela doença e por outras causas, assim como o número de pacientes fora de acompanhamento;

7 - Os óbitos ocorridos e sua relação com a lateralidade e o estadiamento ao diagnóstico;

8 - A proporção de pacientes segundo o esquema terapêutico adotado (enucleação isolada; enucleação + quimioterapia; enucleação + quimioterapia + radioterapia; quimioterapia isolada). A terapêutica utilizada seguiu as normas do protocolo para o tratamento do retinoblastoma do "Grupo Cooperativo Brasileiro para o Tratamento do Retinoblastoma". Os 7 (31,8%) pacientes que apresentaram retinoblastoma bilateral foram submetidos à enucleação do olho mais afetado pelo tumor;

9. A frequência das principais alterações histopatológicas nos olhos enucleados: necrose, calcificação, alterações inflamatórias e a presença ou ausência de rosetas. Foram analisados 16 pacientes.

RESULTADOS

- Dos 22 pacientes revisados no período de 1989 a 1995 (Tabela I), 14 (63,6%) eram do sexo masculino e 8 (36,4%) do sexo feminino;

Tabela I - Frequência de sexos, raças, lateralidade do tumor, estadiamento intra-ocular (IO) e extra-ocular (EO) e história familiar

	Sexo		Raça		Lateralidade		Estadiamento		Hist. Familiar	
	Masc.	Fem.	Branco	Negro	Unilat.	Bilat.	IO	EO	(+)	(-)
Nº. %	14(63,6)	8(36,4)	15(68,2)	7(31,8)	15(68,2)	7(31,8)	11(50)	11(50)	-	22 (100)
Total	22 (100)		22 (100)		22 (100)		22 (100)		22 (100)	

Tabela II - Intervalo de tempo entre o surgimento dos primeiros sinais e sintomas e a confirmação diagnóstica (histopatológicas) - 20 pacientes

ΔT	Nº.	(%)
< 6 m.	10	50
7 - 12 m.	5	25
> 12 m.	5	25
Total	20	100

15 (68,2%) eram da raça branca, enquanto 7 (31,8%) pertenciam à raça negra. A doença apresentou-se bilateralmente em 7 (31,8%) crianças e unilateralmente em 15 (68,2%). Em relação à localização do tumor, 11 (50%) apresentavam extensão extra-ocular e 11 (50%) eram intra-oculares. A história familiar foi negativa em todos os pacientes.

- De 20 pacientes estudados, o tempo decorrido entre a observação dos primeiros sinais e a confirmação diagnóstica histopatológica

(Tabela II) foi menor que seis meses em 10 (50%) crianças; ficou entre sete e doze meses em 5 (25%) e foi maior que doze meses em 5 (25%) crianças.

- Em relação ao modo de apresentação da doença (Tabela III), encontrou-se leucocoria em 17 (77,3%) pacientes, estrabismo em 2 (9,2%) pacientes, inflamação em 1 (4,5%), perda da visão em 1 (4,5%) e proptose em 1 (4,5%). Em todos os casos, os sinais e sintomas foram notados pelos pais das crianças.

Tabela III - Sinais e sintomas* de apresentação do retinoblastoma

Sinal	Nº.	(%)
Leucocoria	17	77,3
Estrabismo	2	9,2
Inflamação	1	4,5
Perda de visão	1	4,5
Proptose	1	4,5
Total	22	100

(*) 100% notado pelos pais.

A frequência dos estádios intra e extra-oculares em relação ao tempo - Δt (intervalo de tempo do aparecimento do quadro clínico e a confirmação diagnóstica). Tabela IV, foi a seguinte:

Δt menor que seis meses: 11 (50%) pacientes; 6 (54,5%) apresentaram a forma intra-ocular e 5 (45,5%) a forma extra-ocular;

Δt entre sete e doze meses: 6 (27,3%) pacientes; 3 (50%) apresentaram o tumor intra-ocular enquanto 3 (50%) apresentaram o tumor extra-ocular;

Δt maior que doze meses: 5 (22,7%) pacientes; 2 (40%) apresentaram a doença intra-ocular e 3 (50%) apresentaram a doença extra-ocular.

A média etária ao diagnóstico (histopatológico) do tumor das 22 crianças (Tabela V) foi de 27,4 meses (mínimo de 4 meses e máximo de 67 meses). A forma unilateral apresentou uma média etária de 33,3 meses

(mínimo de 10 meses e máximo de 67), enquanto a bilateral de 11,8 meses (mínimo de 4 meses e máximo de 51 meses).

- A tabela VI mostra a percentagem de pacientes segundo o estado no último *follow up*. Do total de 22 pacientes, 4 (18,2%) foram perdidos de vista; 11 (50%) pacientes estavam vivos e fora de tratamento sendo considerados curados; 3 (13,6%) pacientes permaneciam vivos em tratamento e 4 (18,2%) foram ao óbito, todos pela própria doença (metastases).
- As tabelas VII e VIII mostram que dos 22 pacientes, 4 (18,2%) evoluíram para o óbito. Destes, 3 (75%) apresentaram a forma bilateral da doença e 1 (25%) paciente apresentou a doença unilateral à época do diagnóstico. Em relação ao estadiamento, 1 (25%) paciente apresentou a doença intra-ocular enquanto 3 (75%) apresentaram a doença extra-ocular ao diagnóstico.

Tabela IV - Intervalo de tempo (Δt) entre o aparecimento do quadro clínico e a confirmação diagnóstica (EO - extra ocular; IO - intra-ocular)

ΔT	IO		EO		TOTAL	(%)
	Nº.	(%)	Nº.	(%)		
< 6 m.	6	(54,5)	5	(45,5)	11	50
7-12 m.	3	(50)	3	(50)	6	27,3
> 12 m.	2	(40)	3	(60)	5	22,7
Total	11	(50)	11	(50)	22	100

Tabela V - Média etária ao diagnóstico.

Média Etária	Nº. de Meses	Nº. de Crianças
Média Geral	27,4	22 (100%)
Unilateral	33,3	15 (68%)
Bilateral	11,8	7 (32%)

Foi avaliada a proporção de pacientes segundo o esquema terapêutico adotado (Tabela IX): dos 22 pacientes, 5 (22,7%) foram submetidos apenas à enucleação; em 8 (36,4%) pacientes, associou-se quimioterapia à enucleação; 7 (31,8%) pacientes foram submetidos à enucleação mais radioterapia mais quimioterapia; e 2 (9,1%) pacientes receberam tratamento quimioterápico isolado.

As principais alterações histopatológicas foram observadas em 16 pacientes e podem ser evidenciadas na tabela X. Dos 16 pacientes, 15 (93,7%) apresentaram necrose; 14

(87,5%) pacientes mostraram calcificação; 10 (62,5%) tiveram alterações inflamatórias e em 8 (50%) houve a formação de rosetas.

DISCUSSÃO

De acordo com a literatura, o retinoblastoma não tem predileção por sexo ou raça. Na nossa casuística, houve um predomínio do sexo masculino (masc.: fem. = 1,75:1) e na raça branca (bc.: neg. = 2,1:1). Estes dados podem

Tabela VI - Porcentagem de pacientes segundo estado no último follow-up

Estado na Última Revisão	Nº.	(%)
Vivos fora de tratamento	11	50,0
Vivos em tratamento	3	13,6
Óbitos por retinoblastoma	4	18,2
Óbitos por outra doença	-	-
Fora de seguimento	4	18,2

Tabela VII - Óbitos e sua relação com lateralidade ao diagnóstico

Óbitos	Nº.	(%)
Unilateral	1	25
Bilateral	3	75
Total	4	100

representar apenas um vício amostral ou serem realmente uma característica da nossa população. Na maior casuística brasileira até o momento, Erwene e Antonelli² também encontraram um predomínio do sexo masculino, porém mais discreto.

Em relação à lateralidade, a frequência de tumores unilaterais e bilaterais foi compatível com a esperada para a doença - aproximada-

mente 30% dos casos apresentando-se bilateralmente^{8,10}.

Quanto à frequência de tumores intra-ocular e extra-ocular, observamos uma proporção bastante alta para a doença extra-ocular, se comparada àquela dos países desenvolvidos¹⁰. Enquanto nesses países a grande maioria dos casos é diagnosticada estando o tumor no estágio intra-ocular, em países em desenvolvimento

Tabela VIII - Óbitos e sua relação com estadiamento ao diagnóstico

Óbitos	Nº.	(%)
Intra-ocular	1	25
Extra-ocular	3	75
Total	4	100

Tabela IX - Proporção de pacientes segundo esquema terapêutico adotado

Esquema Terapêutico	Nº.	(%)
Enucleação + Quimioterapia	8	(30,4)
Enucleação + Quimioterapia + Radioterapia	7	(31,8)
Enucleação isolada	5	(22,7)
Quimioterapia isolada	2	(9,1)
Total	22	(100)

como o nosso, o diagnóstico tardio parece ser a regra, sendo comuns os casos avançados com importante envolvimento orbitário.

Valores de aproximadamente 10% de história familiar positiva¹⁰, como referidas na literatura, não foram encontradas por nós, tendo tido todos os casos uma história familiar negativa para o retinoblastoma. Além de novo vício

amostral, devemos pensar em "perdas" diagnósticas. Num país com uma taxa de mortalidade infantil tão alta como a nossa, não é de surpreender que as crianças com retinoblastoma vão ao óbito por outras causas, como diarreia e pneumonia, antes que o diagnóstico do tumor seja feito. Outro fato a ser pensado é que óbito ocorra pelo retinoblastoma, mas o diagnóstico não seja estabelecido até então.

Tabela X - Frequência das principais alterações histopatológicas nos olhos enucleados em 16 pacientes

Alterações Histopatológicas	Nº.	(%)
Necrose	15	93,7
Calcificação	14	87,5
Alterações inflamatórias	10	62,5
Rosetas	8	50,0

É ainda bastante elevada em nosso meio a demora ao encaminhamento a um tratamento especializado, como nos mostra a tabela II. O desconhecimento dos sinais e sintomas do retinoblastoma pelos pediatras, assim como a negligência às queixas dos pais, retardam em muito o encaminhamento dessas crianças. É nítido o aumento das formas avançadas e extra-oculares da doença, quando esse tempo aumenta (vide Tabela IV). Infelizmente, o diagnóstico tardio, uma característica de países como o nosso, leva à formas mais graves da doença, com piores prognósticos de visão e de vida a esses pacientes. São necessárias campanhas de esclarecimento tanto para leigos como para médicos e paramédicos, para que este diagnóstico seja suspeitado e estabelecido o mais precocemente possível.

Classicamente, o principal sinal de apresentação do retinoblastoma é o "brilho do olho do gato". Os valores encontrados em nossa casuística estão inteiramente de acordo com os dados da literatura, que mostram ser a leucocoria o sinal de apresentação mais comum da doença, seguida pelo estrabismo^{2,4,5,6,9,10}. Outro dado que pode evidenciar o despreparo dos pediatras e médicos em geral em relação à doença, é que

em todas as crianças a leucocoria foi notada pelos pais, diferentemente da literatura americana, na qual em 50% dos casos este sinal é observado pelo pediatra^{10,11}.

Em relação à média etária ao diagnóstico, constatamos uma elevação em comparação a dados de países mais avançados, onde a idade média ao diagnóstico é de 8 meses no caso de tumores bilaterais (11,8 em nossos pacientes) e 26 meses no caso de tumores unilaterais (33,3 em nossa série), reforçando a prevalência dos diagnósticos tardios⁹.

Nosso estudo constatou uma alta mortalidade (18,2%) quando comparada a literatura, estimada em aproximadamente 10% (1,7). Esta taxa está diretamente relacionada ao grande número de formas avançadas ao diagnóstico (forma extra-ocular). A proporção de pacientes vivos (com ou sem a doença) é considerada baixa (63,3%) se compararmos a dados da literatura que apresentam taxas de sobrevida de até 100% para a doença intra-ocular^{2,3,7,10}.

A proporção relativamente alta de pacientes fora de seguimento com uma doença que deve ser acompanhada por toda a vida nos faz pensar tanto na ignorância e desconhecimento

por parte dos pais em relação ao tipo de doença de seus filhos, quanto as enormes dificuldades enfrentadas por esses indivíduos até chegarem aos centros de tratamento. Enfim, o alto percentual dessas crianças "perdidas de vista" está de acordo com a situação de miséria e abandono das nossas populações mais carentes.

Ao analisarmos os óbitos e sua relação com a lateralidade e o estadiamento (intra ou extra-ocular) ao diagnóstico, chama logo a atenção o predomínio das formas avançadas da doença à época do diagnóstico, fato diretamente ligado ao retardo na suspeita e confirmação diagnóstica, como visto anteriormente. Este predomínio passa a ser absoluto ao constataremos que dos casos que evoluíram ao óbito, o único caso de doença intra-ocular ao diagnóstico foi feito clinicamente (estágio V Intra-ocular) e era, na realidade, um caso de retinoblastoma "trilateral"; o caso unilateral já apresentava metástases ao diagnóstico.

Quanto ao esquema terapêutico adotado, notamos uma porcentagem considerada bastante alta de pacientes submetidos à quimioterapia.

Diferentemente dos países mais avançados¹², o tratamento quimioterápico é muito usado em nosso meio, já que é o tratamento de escolha para a doença extra-ocular (regional ou metástases à distância), estágio encontrado na maioria de nossos pacientes.

Em contrapartida, a enucleação isolada, indicada para tumores intra-oculares, foi realizada apenas em uma pequena proporção de pacientes. Todos estes pacientes apresentavam a doença no estágio V intra-ocular.

As controvérsias em relação à conduta terapêutica no estágio V intra-ocular permanecem; alguns autores defendem a associação de quimioterapia à enucleação, enquanto outros julgam ser o tratamento quimioterápico sem nenhum benefício para o paciente.

Em nossa casuística não houve diferenças em relação à sobrevida nesses grupos de crianças (enucleação isolada ou enucleação mais quimioterapia).

Em relação à frequência das principais alterações histopatológicas, evidenciamos um predomínio da presença de necrose e calcificação nos olhos enucleados. Por isso, é importante ter em mente que sinais de calcificação encontrados à ecografia ou à tomografia computadorizada em uma criança com leucocoria deverá nos fazer pensar em retinoblastoma até que se prove o contrário. Essas alterações histopatológicas (necrose e calcificação) surgem principalmente em grandes tumores, ou seja, tumores com maior tempo de evolução, como a maioria da nossa casuística.

CONCLUSÃO

Infelizmente, em nosso meio e em outros países do Terceiro Mundo, o encaminhamento e o diagnóstico tardio do retinoblastoma parecem ser a regra. As crianças apresentam formas avançadas da doença ao diagnóstico (comprometimento de órbita, nervo óptico e até metástases à distância), com piores prognósticos de visão e de vida.

Gostaríamos, também, de enfatizar um tópico pouco comentado nas publicações a respeito do retinoblastoma, que diz respeito à integração social desses pequenos pacientes. O apoio psíquico é fundamental para que essas crianças, mutiladas por um câncer que pode ser hereditário, sintam-se indivíduos normais com potencial de vida como qualquer outra pessoa.

Agradecimentos:

Ao Dr. Celso Marra Pereira pela revisão científica do texto

Endereço para correspondência:

Dra. Mônica de Leão Ramôa
Rua Canavieiras, 837/ Apto. 101 - Grajaú-RJ
CEP 20.561-000 - Rio de Janeiro - RJ

REFERÊNCIAS

1. D'Angio GJ, Sinniah D, Meadows AT, Evans AE & Pritchard J. *Pediatria Oncológica Prática*, 1ª Edição - Ed. Revinter, Cap. 31, pág. 367, 1995.

2. Erwene CM & Antonelli CG: Retinoblastoma: Análise Evolutiva de Encaminhamentos e Resultados. Acta Oncol. Bras., vol 15 (1) 25-28, 1995.
3. Erwene CM, Nazareth HRS & Pacheco JCG: Retinoblastoma: Abordagem genético-clínica. Estudo comparativo entre 55 famílias da literatura e 27 famílias de nossa casuística. Arq. Bras. Oftalmol. 44: 9-14, 1981.
4. Erwene CM & Pacheco JCG: Retinoblastoma. JBM, 47: 79-86, 1984.
5. Erwene CM, Pacheco JCG & Petrilli AS: Retinoblastoma. J. Pediatr., 56:47-53, 1994.
6. Erwene CM, Smit SP, Cabral MS & Pacheco JCG: Retinoblastoma: Conceitos atuais e a importância da observação pediátrica no diagnóstico e tratamento. J.B.M., vol. 44:4, 1983
7. Jensen RD & Miller RW: Retinoblastoma: Epidemiologic characteristics. N.Engl.J.Med. 285:307-311, 1971.
8. Knudson AG: Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. Proc. Natl.Acad.Sci. USA. 68:620-623, 1971.
9. Nelson, W.E.: In Tratado de Pediatria. 14th edição, pg. 1156, 1994.
10. Pizzo DF: Management of common cancers of childhood. Mosby Company 3th Ed, 555-567, 1979.
11. Shields JA & Augsburger JJ: Current approaches to the diagnosis and management of retinoblastoma. Surv. Ophthalmol. 25:347-371, 1981.
12. Shields JA, Shields CL & De Potter P: Clinical management of retinoblastoma. Cur.Opinion.Ophthalmol., 5-III:83-88, 1994.

Projeto Catarata no Município de Juiz de Fora-Minas Gerais

Sandra Lucia Dias Ramos de Abreu *, Nadim Dahbar **, Cristiano Dias da Silveira Ramos ***

RESUMO

Foram examinados 844 pacientes com diminuição da acuidade visual, selecionados segundo os critérios adotados pelo Projeto de Erradicação de Cegueira por Catarata nos Bairros de Periferia e Zona Rural do Município de Juiz de Fora. Após o diagnóstico de catarata, foi constatado que a maior incidência ocorreu nas faixas etárias superiores a 70 anos.

Realizou-se o tratamento clínico e cirúrgico das patologias diagnosticadas. A orientação aos pacientes da necessidade do exame oftalmológico precoce foi uma das prioridades durante o atendimento no projeto.

ABSTRACT

Project lens opacity on the Juiz de Fora Council - Minas Gerais

844 visually impaired patients selected according to the criteria set forth by the "Project of eradication of blindness due to lens opacity on the outskirts of Juiz de Fora Council" were examined. Lens opacity had a peak incidence over the age of 70.

Medical and surgical management of the conditions diagnosed assessment was a highlight of the health education activities of the Project.

INTRODUÇÃO

A cegueira por catarata é considerada um problema de saúde mundial grave. Sendo o seu tratamento cirúrgico, alguns fatores como os sociais e econômicos interferem no seu procedimento. Por estas razões, um número con-

siderável de pacientes não são submetidos à correção cirúrgica.

Segundo a Organização Mundial de Saúde, 23 milhões de pessoas possuem a acuidade visual menor que 0,05%. Para 12 a 15 milhões de pacientes (65%), a catarata é a causa da baixa visual ou cegueira, e destes, a maioria

* Médica Oftalmologista do Hospital Universitário da UFJF. Mestre em Oftalmologia pela UFRJ.

** Médico Oftalmologista Coordenador do Projeto Catarata de Juiz de Fora.

*** Acadêmico do décimo período de Medicina da UFJF.

Recebido para publicação em 13/12/96.

pertence ao Terceiro Mundo. Estima-se que no ano 2025, 40 milhões de pessoas ficarão cegas por catarata.

Os objetivos deste trabalho segundo os critérios estabelecidos foram:

- Atender a população carente dos Bairros da periferia e Zona Rural do Município de Juiz de Fora;
- Diagnosticar e tratar as patologias encontradas;
- Verificar o número de pacientes comprometidos por catarata e sua acuidade visual;
- Detectar a faixa etária com maior incidência de catarata.

Os procedimentos clínicos e cirúrgicos apropriados foram realizados para a recuperação visual dos pacientes com catarata e com outras patologias diagnosticadas.

MATERIAL E MÉTODOS

O Projeto obteve a participação de vários setores e entidades, os quais foram responsáveis pela sua organização e viabilidade.

Os critérios abaixo foram os adotados para a triagem dos pacientes, seguindo a orientação dos projetos de erradicação de cegueira por catarata:

- Acuidade visual igual ou menor que 0,2 no melhor olho com a correção óptica apropriada;
- Faixa etária igual ou superior a 50 anos.

Os pacientes foram cadastrados nos Centros Comunitários dos Bairros da Periferia e Zona Rural. Foram inscritos 1600 pacientes de acordo com a faixa etária estabelecida.

Para a avaliação da acuidade visual inicial foram treinadas as Coordenadoras de Saúde dos Centros Comunitários. Elas foram as responsáveis pelas medidas, utilizando a tabela de optotipos de Snellen, em cada olho, separadamente.

Dentro dos critérios estabelecidos para a realização do referido projeto, foram selecionados 844 pacientes portadores de baixa visual.

Posteriormente, ocorreu a marcação das consultas pela Secretaria de Saúde do Município para o atendimento dos pacientes no ambulatório de Oftalmologia do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora - MG (HU-UFJF).

O transporte dos pacientes foi providenciado pela Secretaria de Saúde. Durante a consulta, os pacientes eram acompanhados por uma assistente social que os orientava sobre as medidas terapêuticas realizadas.

O exame oftalmológico foi realizado no Hospital Universitário da UFJF, com a participação de uma profissional da equipe, e constou das seguintes etapas: anamnese; medida da acuidade visual para longe e perto sem correção e com correção; exame refracional; tonometria de aplanção; biomicroscopia após midríase medicamentosa com colírio de tropicamida; fundoscopia direta e indireta. Nos pacientes com diagnóstico de catarata foi indicada a correção cirúrgica apropriada.

As marcações dos exames pré-operatórios foram realizadas pela Secretaria de Saúde. Após a liberação do risco cirúrgico, os pacientes foram submetidos à cirurgia de facectomia extracapsular com implante de lente intraocular, por médicos oftalmologistas voluntários da cidade, nos hospitais participantes do projeto.

As lentes intraoculares e medicamentos foram doados pela Prefeitura de Juiz de Fora.

Além dos portadores de catarata, os quais foram submetidos à correção cirúrgica, outras patologias diagnosticadas foram tratadas, incluindo a prescrição de óculos para os vícios de refração existentes que foram providenciados pelas Assistentes Sociais da Secretaria de Saúde.

Os pacientes facectomizados que retornam ao HU-UFJF foram acompanhados pelo projeto até a prescrição de óculos para a correção de vícios refracionais residuais, quando necessária.

Gráfico 1 - Incidência de catarata por faixa etária

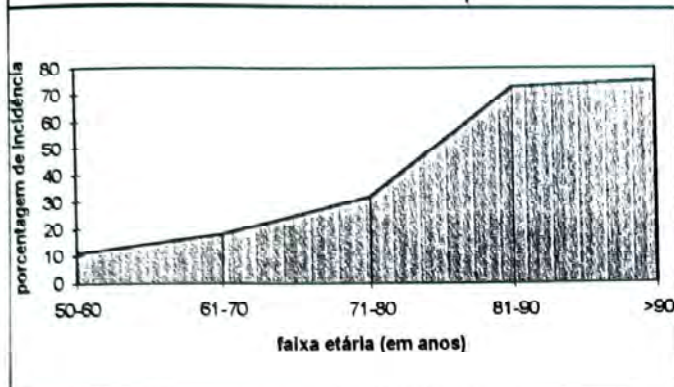
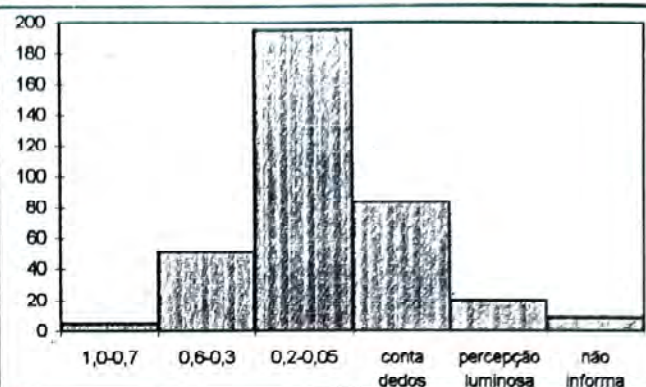


Gráfico 2 - Acuidade visual nos olhos com catarata



RESULTADOS

Foram examinados 844 pacientes com a faixa etária entre 50 e 93 anos, durante o período de março a dezembro de 1995. Deste total, 325 (38,5%) situam-se entre 50-60 anos, 281 (33,3%) entre 61-70 anos, 190 (22,5%) entre 71 a 80 anos, 44 (5,2%) entre 81 a 90 anos e 4 (0,5%) com idade superior a 90 anos. Dos 844 pacientes, 534 (63,3%) eram do sexo feminino e 310 (36,7%) eram do sexo masculino.

Foram diagnosticados 182 pacientes com catarata (21,5%), do total de 844. A relação entre a faixa etária do total dos pacientes triados e os portadores de catarata encontra-se no Gráfico 1: Incidência de catarata por faixa etária.

Observou-se que ocorreu uma maior incidência de catarata nas faixas etárias superiores a 70 anos: 10,8% entre 50-60 anos, 18,1% entre 61-70 anos, 32,1% entre 71-80 anos, 72,7% entre 81-90 anos e maior que 90 anos com 75,0%.

As medidas da acuidade visual nos olhos com catarata encontram-se no Gráfico 2: Acuidade visual nos olhos com catarata.

Os olhos com acuidade visual entre 1,0 a 0,3 já eram facetectomizados antes do atendimento no Projeto.

A maioria dos pacientes (53,6%), possuía a acuidade visual entre os valores 0,2-0,5.

Foram submetidos à facectomia extracapsular, com implante de lente intraocular, 182 pacien-

tes e prescritos 399 óculos para os pacientes não operados. As demais patologias encontradas foram tratadas conforme seus procedimentos.

DISCUSSÃO

Constatou-se na organização do projeto que para o atendimento dos pacientes carentes, residentes em áreas próximas ao centro urbano (Periferia e Zona Rural), era necessária a participação de vários profissionais e setores ligados à área de Saúde, que possibilitaram o transporte, atendimento e orientação destes pacientes.

A necessidade de triagem visual em pessoas que não procuram espontaneamente serviços oftalmológicos é uma realidade⁴.

Associa-se a falta de recursos ao alto índice de analfabetismo, como fatores decisivos ao diagnóstico tardio das patologias oftalmológicas, entre elas, a catarata.

Com a união dos profissionais e setores de Saúde do Município, o projeto cumpriu o seu objetivo: diminuir a cegueira por catarata na população carente atendida.

Ocorreu uma alta incidência de catarata nos pacientes com a faixa etária superior a 70 anos. Isto demonstra que muitos passaram uma parte de suas vidas com uma deficiência que poderia ter sido submetida à correção cirúrgica mais precoce.

Através da realização do projeto, verificou-se que a maior dificuldade em relação à erradi-

cação da catarata e outras patologias oculares na população mais carente está relacionada com o acesso ao atendimento oftalmológico, onde em algumas regiões é existente.

Para Oréfice e cols., a manutenção de uma equipe oftalmológica, juntamente com todos os requisitos técnicos necessários para exames e cirurgias, como hospitais do tipo campanha (móveis), levaria enormes benefícios às regiões distantes dos centros mais desenvolvidos.

A orientação aos pacientes sobre os cuidados preventivos em relação ao exame oftalmológico também foi enfatizada e contou com o auxílio das Assistentes Sociais das Comunidades dos Postos de Saúde que acompanharam os pacientes durante o exame oftalmológico.

Agradecimentos

Médicos voluntários, Coordenadoras dos Postos de Saúde e Assistentes Sociais, Secretaria Municipal de Saúde de Juiz de Fora, Prefeitura Municipal de Juiz de Fora, Sociedade de Medicina

e Cirurgia de Juiz de Fora, Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora, Hospitais que participaram do projeto.

Endereço para correspondência:

Sandra L. D. Ramos de Abreu
Rua Espírito Santo, 1115/1919
36016-200 - Juiz de Fora - MG.

REFERÊNCIAS

1. HODGE, W. G., WHITCHER, J. P., SATARINO, W. Risk factors for age-related cataracts. *Epidemiology Review*, United States, v.17, n.2, p.336-46, 1995.
2. MELO, Helena Flávia R., DELGADO, Alzira Maria N., FILHO, Djalma C. M., e cols. Qualidade de vida de cegos idosos após cirurgia de catarata. *Revista Brasileira de Oftalmologia* 55(7):495-500, 1996.
3. ORÉFICE, Fernando, CARVALHO, Ricardo C., VIEIRA, Geraldo M. e cols. Projeto Araguaia "Vivendo Vendo". *Revista Brasileira de Oftalmologia* 54(7):497-503, 1995.
4. VIEIRA, Celme, RODRIGUES, Maria de Lourdes V. Prevenção de Cegueira nas escolas rurais da região de Santa Bárbara D Oeste-SP. *Revista Brasileira de Oftalmologia* 54(2):121-5, 1995.

Linfoma da conjuntiva. Relato de caso

Silvana Artioli Schellini *, Mariângela E. A. Marques **,
Maura Moscardi Bacchi **, Lígia Niero-Melo ***

RESUMO

O linfoma da conjuntiva é bastante raro. Relatamos o caso de paciente portador de linfoma da conjuntiva do tipo linfocítico difuso de pequenas células (de baixo grau de malignidade) e que apresentou vários aspectos incomuns desta patologia, tais como: bilateralidade, acometimento sistêmico simultâneo e entrópio palpebral.

Palavras-chave: Linfoma conjuntival, linfoma linfocítico, linfoma de pequenas células, entrópio palpebral.

ABSTRACT

Conjunctiva Lymphoma - A case report

Conjunctival lymphoma is an uncommon pathology. We report a case of a patient with conjunctival lymphoma classified as diffuse lymphocytic lymphoma of small cells (low grade) in whom we detected many unusual aspects like bilateral lesions, systemic involvement and eyelid entropion.

Key-words: conjunctival lymphoma, lymphocytic lymphoma, small cells lymphoma, eyelid entropion.

* Departamento de Oftalmologia, Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço, Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP.
** Departamento de Patologia.
*** Departamento de Hematologia.
Recebido para publicação em 27/07/96.

INTRODUÇÃO

As lesões lifoproliferativas de anexos oculares são consideradas lesões extranodais, uma vez que não existem nódulos linfáticos formados na conjuntiva, órbita, pálpebra e glândula lacrimal. Na conjuntiva existem linfócitos na substância própria e nos ácinos das glândulas lacrimais. As neoplasias hematopoiéticas raramente envolvem os anexos oculares, sendo a localização conjuntival infreqüente (em ordem decrescente de freqüência estão: órbita, conjuntiva, pálpebra e, mais raramente, olho propriamente dito).

O diagnóstico definitivo destas lesões dificilmente é feito apenas pelo exame clínico, havendo necessidade de biópsia e exame histopatológico, inclusive com exames imuno-histoquímicos para sua classificação e fenotipagem.

Descrevemos um paciente, portador de linfoma da conjuntiva e acometimento sistêmico, acompanhado em nosso serviço.

DESCRIÇÃO DO CASO

JGP, 68 anos, masculino, mulato, procurou o Serviço de Oftalmologia da Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP - em novembro de 1994, com queixa de nódulos nas pálpebras inferiores, há 6 meses. Como queixas sistêmicas, relatava: febre, prurido e edema facial há 3 meses e que regrediram espontaneamente, infarto do miocárdio (sic) há 2 meses. Referia ser portador de cardiomiopatia chagásica.

EXAME OCULAR EXTERNO: Presença de lesão nodular nas pálpebras inferiores, sem sinais inflamatórios e não aderente à pele ou aos planos profundos, consistência fibroelástica, medindo cerca de 2 cm x 1 cm. A inspeção dos fundos-de-saco conjuntivais inferiores mostrava que a nodulação era única, de localização subconjuntival, de coloração rosa-amarelada, superfície lisa e brilhante e protruída quando se traçava a pálpebra inferior para baixo (Figura 1). O restante do exame ocular era normal.

EXAME FÍSICO GERAL: Peso: 61,8 Kg. Altura: 1,62 m. Adenomegalia jégulo-carotídea, epi-trocLEAR e inguinal. Baço não percutível e não palpável.

HEMOGRAMA: (Colter T 890S) GV = 4.940.000/mm³; Ht = 40,6%; Hb = 13,4 g%; VCM = 82,2 f; HCM = 27,2 pg; CHCM = 33,1 gr%; GB = 6400 mm³ (0,62; 01; 0; 33; 4% com 2112 linfócitos/mm³ (normal = 1000 a 4000/mm³). Rouleaux. Plaquetas = 204.000/mm³.

TOMOGRAFIA: Não demonstrava envolvimento da órbita.

BIÓPSIA DO NÓDULO PALPEBRAL: Proliferação difusa e uniforme de linfócitos pequenos, bem diferenciados (Figura 2). Foi realizado estudo imuno-histoquímico utilizando anticorpos monoclonais contra marcadores de linfócitos B (CD20), linfócitos T (CD45 RO) e cadeia leve imunoglobulina kapa e lambda, com o objetivo de estabelecer o diagnóstico diferencial entre linfoma e hiperplasia linfóide. O estudo imuno-histo-químico revelou células linfóides com imunofenótipo B e expresso monoclonal de cadeia leve lambda de imunoglobulina, definindo o processo como neoplásico. O diagnóstico estabelecido foi de linfoma linfocítico difuso de pequenas células do tipo B (linfoma de baixo grau pela Working Formulation⁴).

MIELOGRAMA E BIÓPSIA DE MEDULA ÓSSEA (MO): Normocelularidade, relação granulocito-eritroblástica e maturação das 3 linhagens hematopoéticas preservadas. Infiltração moderada de agregados linfóides (nodular + intersticial) por linfoma não Hodgkin de pequenos linfócitos (CD 20+ e 2+).

O paciente foi tratado com 10 ciclos de quimioterapia sistêmica e fez radioterapia nas pálpebras. Houve regressão das lesões nodulares conjuntivais e dos glânglios linfáticos envolvidos; 4 meses após o diagnóstico o paciente retornou com queixa de sensação de corpo estranho em ambos os olhos. Ao exame, apresentava as pálpebras inferiores invertidas, com os cílios tocando o globo ocular. Havia frouxidão tarsoligamentar. Feito o diagnóstico de entrópio das pálpebras inferiores, este foi corrigido cirurgicamente pela técnica de reinserção dos retra-

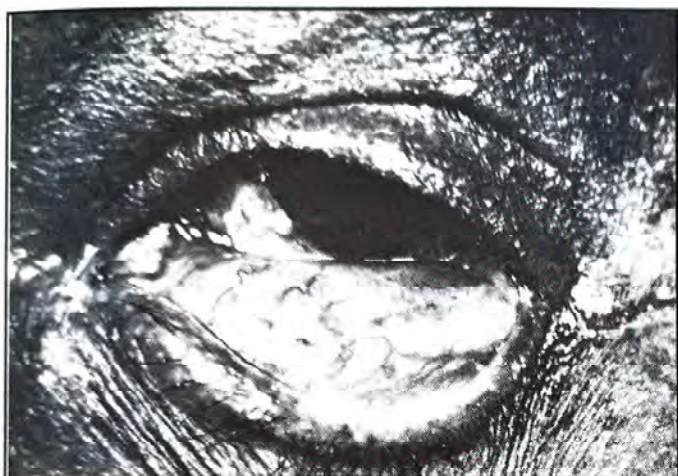


Figura 1: Massa conjuntival no fundo-de-saco inferior, visível a eversão da pálpebra.



Figura 2: Biópsia do nódulo palpebral-Infiltrado monótono de linfócitos pequenos e bem diferenciados (HE - X100)

tores associada à cirurgia da faixa tarsal ("tarsal strip").

O paciente encontra-se em seguimento em nosso serviço passando bem, em remissão clínica completa.

DISCUSSÃO

Apenas 0,5% dos linfomas no Hodgkin acometem os anexos oculares³. A órbita é o sítio mais freqüente - 64% das proliferações linfóides dos anexos oculares ocorrem na órbita e apenas 28% na conjuntiva¹. A localização conjuntival é considerada incomum^{1,2,3}.

O presente caso refere-se a linfoma não Hodgkin de conjuntiva; neste caso, algumas particularidades devem ser salientadas: 1) inicialmente o paciente procurou o oftalmologista, queixando-se dos nódulos palpebrais - o comprometimento dos anexos oculares pode ser a primeira manifestação de linfoma disseminado^{5,6}; 2) a lesão linfomatosa pode ocorrer de forma isolada em anexos oculares ou estar associada à doença sistêmica. A maioria dos linfomas dos anexos oculares tende a permanecer localizada e apenas 10% dos pacientes apresentam envolvimento sistêmico^{1,7,8,9,10,11}. Este paciente apresentava comprometimento de cadeias ganglionares e infiltração da medula óssea na primeira consulta; 3) três meses antes da con-

sulta ao oftalmologista, o paciente apresentou "rash" cutâneo. Erupções na pele e lesões eritematosas palpebrais podem ocorrer em pacientes portadores de linfoma não Hodgkin com infiltração leucêmica conjuntival^{1,2} e, no presente caso, pode ter representado a expressão clínica inicial do linfoma; 4) o envolvimento conjuntival foi bilateral, aspecto raramente observado. Dunbar⁸ relata 12 casos com linfoma de conjuntiva em que apenas 2 o apresentaram em ambos os olhos; em geral, nos linfomas extrínsecos de qualquer localização, as lesões são unilaterais¹³.

Aproximadamente 80% dos portadores de proliferação linfóide conjuntival apresentam massa ou edema; as lesões geralmente se situam na substância própria da conjuntiva e não infiltram o tecido orbital ou a pele da pálpebra, não levando à alterações no posicionamento palpebral ou ocular; já as lesões orbitais provocam proptose, diplopia ou ptose. Além do nosso paciente não ter apresentado alteração na posição dos olhos, o exame topográfico confirmou que a lesão não acometia a órbita.

Os sítios mais freqüentemente envolvidos nas proliferações linfóides da conjuntiva são a carúncula, a conjuntiva tarsal, a região epibulbar e os fórnices¹³. As lesões, em geral, são nodulares, pequenas, uma ou várias, firmes, regulares na forma e de cor rósea³. O paciente em

questão possuía massa única, de superfície lisa, localizada nos fórnices inferiores.

O diagnóstico frente às lesões pouco frequentes deve ser sempre criterioso e traz dificuldades. Além do exame clínico, para confirmação diagnóstica, é necessária a realização de biópsia da lesão^{14,15}. O exame imuno-histoquímico tem importância fundamental nas neoplasias linfóides bem diferenciadas, para se estabelecer o diagnóstico diferencial entre processos linfóides reacionais (hiperplasias linfóides) e os neoplásicos. Os processos reacionais são constituídos por população heterogênea de linfócitos T e B, enquanto que os linfomas são, na sua maioria, originados de linfócitos B e apresentam expressão restrita monoclonal de cadeia leve de imunoglobulina (kapa ou lambda).

Pela concomitância de variáveis envolvidas, nenhum critério de estratificação prognóstica é completo e infalível. Porém, o estudo cuidadoso da histopatologia, fenotipagem e estadiamento clínico-laboratorial pode nos auxiliar. O prognóstico parece ser pior nos portadores de infiltração por pequenos linfócitos com expressão imunofenotípica de monoclonalidade, pelo maior risco de disseminação e comprometimento sistêmico, com curso clínico indolente¹⁶ e de menor resposta a tratamentos citostáticos. Este paciente apresentava infiltração por pequenas células, classificando-se como linfoma de baixo grau de malignidade⁴, semelhante a 75% dos linfomas que infiltram a conjuntiva^{17,18}. Porém, já apresentava envolvimento de medula óssea, caracterizando doença disseminada (estágio IV AMO), embora não tivesse sintomas (sistêmicos atribuíveis à doença neoplásica). A sobrevida em 5 anos, esperada para estes linfomas de baixo grau de malignidade, é de 50 a 70%¹¹.

Embora Jakobiec & Knowles¹³ relatem prognóstico mais favorável para as infiltrações conjuntivais, em comparação a outras localizações oculares, este fator prognóstico tem sido contestado¹⁷.

Nos linfomas apenas conjuntivais, pode-se utilizar tratamento local através de radioterapia^{8,19} ou crioterapia²⁰ exclusivas. Porém,

quando há doença sistêmica associada, há necessidade de quimioterapia, apesar da possibilidade desta terapia predispor o paciente a desenvolver um segundo tumor²¹. A resposta ao tratamento nem sempre é satisfatória - Khalil *et al.*²² relataram cerca de 70% óbito em portadores de linfoma da conjuntiva.

Quando o paciente teve a regressão das lesões palpebrais, apresentou o entrópio palpebral, provavelmente devido à frouxidão tarsoligamentar e distensão dos tecidos palpebrais, com conseqüente desinserção do músculo retrator da pálpebra inferior.

Com este relato, gostaríamos de ressaltar a importância da análise global e multidisciplinar do paciente. Lesões aparentemente inocentes podem indicar doenças de maior gravidade, com necessidade de diagnóstico precoce e tratamento imediato para a preservação da vida do paciente.

Agradecimento

À Sra. Maria Lúcia Martins pelo auxílio nas referências bibliográficas.

Endereço para correspondência:

Silvana Artioli Schellini
Departamento de Oftalmologia,
Otorrinolaringologia e Cirurgia
de Cabeça e Pescoço
Faculdade de Medicina de Botucatu-UNESP
CEP: 18618-000 - Rubio Junior - Botucatu - S.P.

REFERÊNCIAS

1. KNOWLES, D.M.; JAKOBIEC, F.A.; MCNALLY, L.; BURKE, J.S.; Lymphoid in the ocular adnexa. *Hum Pathol*, 21: 959-973, 1990.
2. MORGAN, G. & HARRY, J. Lymphocytic tumours of indeterminate nature: a 5 years follow up of 98 conjunctival and orbital lesions. *Br J Ophthalmol*, 62: 381-383, 1978.
3. SOLAL - CÉLIGNY, P.H. & BROUSSE, N. Extra-cranial non-Hodgkin's lymphomas of the head and neck. In: SOLAL - CÉLIGNY, P.H.; BROUSSE, N.; REYES, F.; GISSELBRECHT, C.; COIFFIER, B. Non-Hodgkin's lymphomas. Manson Publishing, Paris, 1993, p.283-293.
4. NATIONAL CANCER INSTITUTE SPONSORED STUDY OF CLASSIFICATIONS OF NON-HODGKIN'S LYMPHOMA. The non-Hodgkin's lymphoma pathological

- classification project: summary and description of a Working Formulation of clinical usage. *Cancer*, **49**: 2112-2135, 1982.
05. KRZYSTOLIK, Z. Infiltration of the eyelids and orbit as the first sign of generalized lymphoma. *Klim Oczna*, **91**: 95-98, 1989.
 06. LAS HERAS, G.; RIBBERA, J.M.; BALLESTER, J.; MILLA, F.; FELIU, E. Bilateral palpebral swelling as the initial manifestation of a disseminated non-Hodgkin's lymphoma. *Sangre - Barc*, **38**: 157-158, 1993.
 07. RODRIGUES, J.N.; CANAVATE, M.; AMIAN, A.; MUNIZ, R.; PRADOS, D. Linfomas de los anexos oculares. *Rev Clin Esp*, **194**: 913-915, 1994.
 08. DUNBAR, S.F.; LINGGOOD, R.M.; DOPPKE, K.P.; DUBY, A.; WANG, C.C. Conjunctival lymphoma: results and treatment with a single anterior electron field. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, **19**: 249-257, 1990.
 09. ELLIS, J.H.; BANKS, P.M.; CAMPBELL, R.J.; LIESEGANG, T.J. Lymphoid tumours of the ocular adnexa. *Ophthalmology*, **92**: 1311-1324, 1985.
 10. PETRELLA, T.; BRON, A.; FOULET, A.; ARNOULD, L.; CHIRPAZ, L.; MICHIELS, R. Report of a primary lymphoma of the conjunctiva. *Pathol Res Pract*, **187**: 78-84, 1991.
 11. LIESEGANG, T.J. Ocular adnexal lymphoproliferative lesions. *Mayo Clin Proc*, **68**: 1003-1010, 1993.
 12. TAKAHASHI, K.; SAKUMA, T.; ONOE, S.; AKASAKA, T.; TAZAWA, Y. Adult Tcell leukemia with leukemic cell infiltration in the conjunctiva. A case report. *Doc Ophthalmol*, **83**: 255-260, 1993.
 13. JAKOBIEC, F.A. & KNOWLES, D.M. An overview of ocular adnexal lymphoid tumors. *Trans Am Ophthalmol Soc*, **87**: 421-444, 1989.
 14. McNALLY, L.; JAKOBIEC, F.A.; KNOWLES, D.M. Clinical, morphologic, immunophenotypic, and molecular genetic analysis of bilateral ocular adnexal lymphoid neoplasms in 17 patients. *Am J Ophthalmol*, **103**: 555-568, 1987.
 15. KNOWLES, D.M. Malignant lymphoma and lymphoid hyperplasias that occur in the ocular adnexa. In: *Neoplastic hematopathology*. Williams & Wilkins, Baltimore, 990, p.1009.
 16. MEDEIROS, L.J.; HARMON, D.C.; LINGGOOD, R.M.; HARRIS, N.L. Immunohistologic features predict clinical behavior of orbital and conjunctival lymphoid infiltrates. *Blood*, **74**: 2121-2129, 1989.
 17. MEDEIROS, L.J. & HARRIS, N.L. Lymphoid infiltrates of the orbit and conjunctiva - a morphologic and immunophenotypic study of 99 cases. *Am J Surg Pathol*, **13**: 459-461, 1989.
 18. WOTHERSPOON, A.C.; DISS, T.C.; PAN, L.X.; SHMID, C.; KERR, M.G.M.; LEA, S.H.; ISAACSON, P.G. Primary low-grade B - cell lymphoma of the conjunctiva: a mucosa-associated lymphoid tissue type lymphoma. *Histopathology*, **23**: 417-424, 1993.
 19. BESSELI, E.M.; HENKEL, J.M.; WHITELOCKE, R. A.; RIGHT, J.E. Ocular morbidity after radiotherapy of orbital and conjunctival lymphoma. *Eye*, **1**: 90-96, 1987.
 20. EICHLER, M.D. & FRAUNFELDER, F.T. Cryotherapy for conjunctival lymphoid tumors. *Am J Ophthalmol*, **118**: 463-467, 1994.
 21. GROSSNIKLAUS, H.E.; FARHI, D.C.; JACOBSON, B.R.; ABBUHL, M.F. Malignant lymphoma of the conjunctiva following Hodgkin's disease. *Br J Ophthalmol*, **72**: 212-215, 1988.
 22. KHALIL, KEIZER, R.J.; KLUIN, P.M.; NELEMANS, H.C.K.; ROUENDAAL, D.W. Clinical course and pathologic features of conjunctival non-Hodgkin's lymphoma - a report of six cases. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, **228**: 246-251, 1990.

Doença de Günther. Manifestações oculares. Relato de um caso *

Rafael Mendonça de Souza **, Cristovam Pan ***, Rodrigo Coelho ****,
Aline Pletsch ***** , Ana Claudia Tonelli de Oliveira *****

RESUMO

Relata-se um caso com diagnóstico da Doença de Günther (D.G.) e, face à extrema raridade, apresentam-se seus aspectos diagnóstico, fisiopatológico e terapêutico característicos.

Palavras-Chave: Doença de Günther, porfiria eritropoiética congênita, doenças oculares.

ABSTRACT

Günther's disease. Case report

The diagnostic, physiopathological and therapeutical aspects of a patient with Günther's disease treated at the Department of Ophthalmology at "Hospital da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre" (S.O.I.S.C.M.P.A.) - Brazil.

Key-words: Günther's disease, Congenital erithropoietic porphyria, ocular diseases.

* Trabalho realizado no Instituto Professor Ivo Corrêa-Meyer (I.O.P.I.C.) e no serviço de Oftalmologia do Hospital da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, RS (S.O.I.S.C.M.P.A.)

** Médico residente do primeiro ano do I.O.P.I.C.

*** Médico residente do terceiro ano do S.O.H.I.S.C.M.P.A.

**** Médico residente do segundo ano do S.O.H.I.S.C.M.P.A.

***** Estagiárias do I.O.P.I.C. e do S.O.H.I.S.C.M.P.A.

Recebido para publicação em 05/09/96.

INTRODUÇÃO

AD.G. ou Porfíria eritropoiética congênita é uma doença autossômica recessiva rara (com menos de 100 casos descritos na literatura) e severa, sendo caracterizada por superprodução de porfirias, as quais são necessárias para síntese das hemoproteínas^{1,2,3,4,5}.

Günther descreveu o primeiro caso em 1911. Caracteriza-se, principalmente, pelo aparecimento precoce (geralmente na infância) de eritrodontia (dentes róseos), urina rósea, fotossensibilidade, lesões mucosas e cutâneas⁶. Evolui para cicatrizes desfigurantes em áreas expostas, com reabsorção das falanges distais e hipertricose facial. A maioria dos pacientes apresenta alterações hematológicas⁷, sendo a anemia e a hepatoesplenomegalia as mais comuns. Como manifestações oculares descritas na literatura temos: blefarite seborréica e alterações esclerais.

O diagnóstico é predominantemente clínico, tendo como exames auxiliares: a dosagem de porfirinas urinárias e a pesquisa de fluoróscitos em sangue periférico. O tratamento é sintomático, sendo que os pacientes geralmente não ultrapassam os 40 anos de idade devido à mutilação severa.

RELATO DO CASO

V.T.S., 43 anos, sexo masculino, cor parda, aposentado, procedente de Guaíba-RS,



Figura I

número de registro no S.O.H.I.S.C.M.A.: 283414. Apresentou-se referindo dor ocular e fotofobia intensos, há 6 dias. Ao exame geral: eritrodontia, hipertricose facial, bolhas e úlceras cutâneas superficiais em áreas expostas, cicatrizes desfigurantes em nariz, pavilhões auriculares e quirrodáctilos, estes com reabsorção parcial de falanges distais (Figuras I e II). Posteriormente os serviços de Medicina Interna e Dermatologia confirmaram o diagnóstico de D.G. através de pesquisa de fluoróscitos positiva em sangue periférico e de dosagem urinária de porfirinas urinárias (uroporfirina tipo I = 151 mcg/dia, sendo que o normal varia em torno de 0 a 27 mcg/dia; coproporfirina tipo I = 217, sendo que o normal é de 0 a 72 mcg/dia).

Ao exame oftalmológico apresentava acuidade visual (A.V.) de 1/8 no olho direito (O.D.) e percepção de vultos no olho esquerdo (O.E.). Úlceras esclerais profundas na região temporal de ambos os olhos (A.O.), com 1,0 x 2,0 mm horizontalmente em O.D. e 3,0 x 6,0 mm horizontalmente em O.E., com risco de perfuração iminente neste olho. Córneas sem alterações, sem reação de câmara anterior ou hipópio com sinéquias posteriores em O.D. (às 3:00h) e O.E. (das 2:00 às 5:00h), P.I.O.: 18,0 mmHg em A.O.. A fundoscopia mostrava atrofia de epitélio pigmentar da retina (E.P.R.) na região macular de A.O., sem reação vítrea ou lesões de periferia retiniana em A.O.

Para o tratamento da úlcera escleral no O.E. foram prescritos: colírio de atropina 1% 1 gota de 8/8 horas, pomada de ciprofloxacina



Figura II



3,5% 1 aplicação de 4/4 horas, curativo oclusivo e acompanhamento diário. Não havendo melhora do quadro optou-se pela realização de *patch* escleral (suturado com mononylon 10.0 e recoberto com conjuntiva). No pós-operatório imediato adicionou-se colírio de dexametasona 0,1%, 1 gota de 3/3 horas, à prescrição anterior, descontinuando-se as medicações, progressivamente, com a melhora do quadro. Após a retirada do curativo oclusivo foram prescritos óculos com filtro solar de alto poder. Os pós-operatórios (P.O.) imediato e tardio seguiram sem intercorrências, estando o paciente agora no terceiro mês pós operatório sem rejeição do *patch* escleral ou formação de novas úlceras neste olho. O outro olho não está tendo boa resposta ao tratamento clínico e com a evolução também deverá ser submetido à realização de "patch" escleral.

As alterações genéticas, cutâneas e hematológicas foram acompanhadas pelos respectivos especialistas.

DISCUSSÃO

A raridade da doença e a quase inexistência de relatos sobre as manifestações oculares motivaram o presente relato.

Neste, o paciente apresentava úlceras esclerais em região interpalpebral, local vulnerável à exposição solar, seguindo o modelo fisiopatológico das alterações cutâneas, as quais são devidas à ação dos raios ultravioleta (U.V.) de

comprimento de onda longo sobre as porfirinas do sangue periférico, produzindo fotossensibilidade e toxicidade. Para as sinéquias posteriores uma hipótese aceitável seria a de uveíte anterior de repetição devido a ação solar sobre as porfirinas na circulação iridiana. A atrofia do E.P.R. nas máculas de A.O., região de visão fotópica, também nos leva à possibilidade da ação solar sobre a circulação coroidiana.

Quanto ao manejo, é recomendado um acompanhamento multidisciplinar com médico internista, dermatologista, hematologista, oftalmologista, geneticista e psicólogo; limitando-se, o manejo à prevenção de lesões e ao tratamento sintomático. A única medida preventiva de eficácia comprovada para as lesões cutâneas é a proteção com roupas, não adiantando o uso de loções com filtros solares. Alguns autores preconizam o uso de beta-caroteno² e canthaxantina, porém, esta última, além de não ter benefício comprovado, pode causar maculopatia por deposição de cristais⁸. No caso prescrevermos o uso de óculos com filtro solar de alto poder, diminuindo, significativamente, a ação solar (U.V. longos principalmente sobre pálpebras e estruturas oculares).

No manejo das úlceras esclerais recomendamos inicialmente o tratamento clínico convencional. Nos casos em que não há resposta ou a perfuração é iminente à realização de um *patch* escleral pode ser realizado. Além de recobrir a úlcera ele possui menos irrigação sangüínea (menos porfirina) do que esclera receptora.

Endereço para correspondência:
Rua Olavo Barreto Viana, 104/403
Moinhos de Vento
CEP 90570-090 Porto Alegre - RS

REFERÊNCIAS

1. Karl E. A. : As Porfírias, Cecil, Tratado de Medicina Interna, Wyngaarden/ Smith/ Bennett, ed: 19a 1992: 1146-51
2. Todd, D. J.: Erythropoietic protoporhyria Br. J. Dermatol. 131(6): 751-66, 1994
3. Oguz, F.; Sidal, M.; Bayran, C.; Hekin, N.: Ocular involvement in two symptomatic congenital erithropoietic porphyria. Eur. J. Pediatr., 152(8): 671-73, 1993.
4. Moreau-Gaudry, F.; Ged, C.; Mazurier, F.; Boyron, J. M.; Bensidoun, M.; Reiffers, D.; De Vernnevil, H.: correction
5. Parsons, J. L.; Sahan, E. E.; Holden, K. R.; Pai, G.S.: Neurologic disease in a child with hepatoerythropoietic porphyria. Pediatr. Dermatol. 11(3): 216-21, 1994.
6. Bechelli, M.L.; Curban, V. G.: Dermatoses metabólicas. In: Bechelli, M. L. - Compêndio de dermatologia ed. 4, 1975; pg: 322-23
7. Tschudy, P. D.: Erythrocyte disorders - Disease related to abnormal heme or porphyrin metabolism In: Willians, J. W. - Hematology, ed.3, 1986; 694-95.
8. Weber, U.; Goerz, G.; Baseler, H. Michaelis, L.: Canthaxantina retinopathy - Follow up of over 6 years. Klin. Monatsbl. Augenheilkd. 201(31): 173-7, 1992