

Coriorretinopatia de Birdshot: relato de caso e perspectivas sobre o tratamento

Birdshot chorioretinopathy: a case report and perspectives on its treatment

Alanderson Passos Fernandes Castro¹ , Julliana Ferrari Libório Castro² , André Mózena¹ 

¹ Centro Oftalmológico Hospital Dia, Cáceres, MT, Brasil.

² Universidade do Estado de Mato Grosso, Cáceres, MT, Brasil.

Como citar:

Castro AP, Castro JF, Mózena A. Coriorretinopatia de Birdshot: relato de caso e perspectivas sobre o tratamento. Rev Bras Oftalmol. 2023;82:e0062.

doi:

<https://doi.org/10.37039/1982.8551.20230062>

Descritores:

Coriorretinopatia de Birdshot;
Imunossuppressores; Uveíte
posterior

Keywords:

Birdshot chorioretinopathy;
Immunosuppressive agents;
Posterior uveitis

Recebido:
19/4/2023

Aceito:
19/7/2023

Autor correspondente:

Alanderson Passos Fernandes Castro
Avenida Santos Dumont, 164, apto. 8 –
DNER
CEP 78200-000 – Cáceres, MT, Brasil
E-mail: alan.p.f.c.12@gmail.com

Instituição de realização do trabalho:

Centro Oftalmológico Hospital Dia,
Cáceres, MT, Brasil.

Fonte de auxílio à pesquisa:
não financiado.

Conflitos de interesse:
não há conflitos de interesses.



Copyright ©2023

RESUMO

A coriorretinopatia de Birdshot é uma uveíte posterior bilateral crônica rara que acomete, preferencialmente, mulheres de meia-idade. O quadro clínico é composto de pouco ou nenhum processo inflamatório de segmento anterior, associado a vitreíte e lesões coriorretinianas ovoides branco-amareladas de característica hiperfluorescente na angiofluoresceinografia e hipofluorescente na angiografia com indocianina verde. O tratamento se dá por meio de corticoides e outras drogas imunossupressoras. Todavia, em alguns casos, a doença é refratária a tal terapêutica, sendo necessário lançar mão de outras drogas, como os agentes biológicos. O presente artigo busca relatar um caso de coriorretinopatia de Birdshot em ajuste de terapia imunossupressora que evoluiu com má resposta às drogas iniciais e bom controle após uso de imunobiológico e discutir as opções terapêuticas disponíveis atualmente.

ABSTRACT

Birdshot chorioretinopathy is a rare chronic bilateral posterior uveitis that preferentially affects middle-aged women. The clinical picture is composed of little or no anterior segment inflammatory process, associated with vitritis and yellowish-white ovoid chorioretinal lesions with hyperfluorescent characteristics on fluorescein angiography and hypofluorescent characteristics on green indocyanine green angiography. Treatment is with corticosteroids and other immunosuppressive drugs. However, in some cases, the disease is refractory to such therapy, making it necessary to resort to other drugs such as biological agents. The present article seeks to report a case of Birdshot chorioretinopathy in an adjustment of immunosuppressive therapy that evolved with poor response to the initial drugs and good control after the use of immunobiologicals and discuss the currently available therapeutic options.

INTRODUÇÃO

Descrita inicialmente por Ryan e Maumenee em 1980, a coriorretinopatia de Birdshot (BCR) é uma uveíte posterior crônica, não infecciosa, bilateral, caracterizada por múltiplos pontos hipopigmentados coroidianos.⁽¹⁻³⁾ É uma doença rara, que acomete de 0,1 a 0,6 indivíduo para cada 100 mil habitantes, predominando em mulheres de meia-idade (média de 50 anos), caucasianas e com forte associação ao HLA-A29 (90 a 95% dos pacientes com BCR são positivos).^(2,4) O paciente pode queixar-se de moscas volantes, fotopsias, visão borrada, perda de campo visual periférico, discromatopsia e nictalopia, muitas vezes com acuidade visual (AV) de 1,0.⁽⁴⁻⁶⁾ Ao exame oftalmológico, nota-se pouca ou nenhuma inflamação em segmento anterior, associada a vitreíte leve e lesões coriorretinianas ovoides branco-amareladas, que podem se tornar confluentes e de aspecto mais atrófico com o avançar da doença.⁽⁴⁾ Na angiofluoresceinografia (AFG), as lesões são hipofluorescentes, mas podem ser hiperfluorescentes em estágios crônicos (por defeito em janela).⁽¹⁾ Geralmente, não são bem delimitadas, sendo mais definidas com a indocianina verde (ICV) como lesões focais hipofluorescentes. O exame de tomografia de coerência óptica (OCT) é capaz de demonstrar as lesões coroidianas, além de edema macular e alteração na zona elipsoide.^(2,6) A perda visual ocorre devido a edema macular ou dano retiniano com perda de fotorreceptores, além de complicações associadas, como catarata, glaucoma, neovascularização de corioide, atrofia óptica e maculopatia em celofane.^(1,2,4,5) Tratamento imunossupressor precoce é recomendado, utilizando corticoide sistêmico associado

a outras drogas imunossupressoras, porém, em casos com má resposta clínica, pode ser necessário uso de agentes biológicos, como imunoglobulina intravenosa, adalimumabe, dentre outros.^(4,7) A seguir, relata-se um caso de paciente com BCR em ajuste de terapia imunossupressora, que evoluiu com bom controle após uso de imunobiológico.

RELATO DO CASO

Paciente sexo feminino, 50 anos, queixava-se de embaçamento visual em olho direito (OD) há 1 mês, de caráter progressivo. Possuía história de embaçamentos visuais prévios em ambos olhos (AO) há 2 anos, tendo feito uso de corticoide oral e tópico, além de polímero biodegradável para liberação de dexametasona (Ozurdex®, Allergan, Irvine, Califórnia, Estados Unidos), porém sem diagnóstico definido e havendo descontinuado tratamento há 7 meses. Trazia OCT e AFG do início do quadro, com lesões hipofluorescentes precoces, em média periferia de AO, vasculite e papilite (Figuras 1 e 2). Ao exame: AV com correção (AVcc) de 0,5 em OD e 1,0 em olho esquerdo (OE); reação de vítreo anterior leve em OD, fundo de olho com turvação vítrea em OD e lesões ovaladas amareladas coriorretinianas em periferia nasal inferior de AO (em menor quantidade no OE). Foi aventada hipótese de BCR, tendo sido solicitados: HLA-A29, AFG (Figura 3), OCT (Figura 4) e exames laboratoriais reumatológicos e infecciosos. Após exames infectológicos normais (HIV, toxoplasmose, sífilis, citomegalovírus, herpes e tuberculose), foi indicada prednisona 1mg/kg/dia e Ozurdex® em OD. Os resultados dos exames reumatológicos estavam dentro da normalidade (FR, HLA-B27, fator

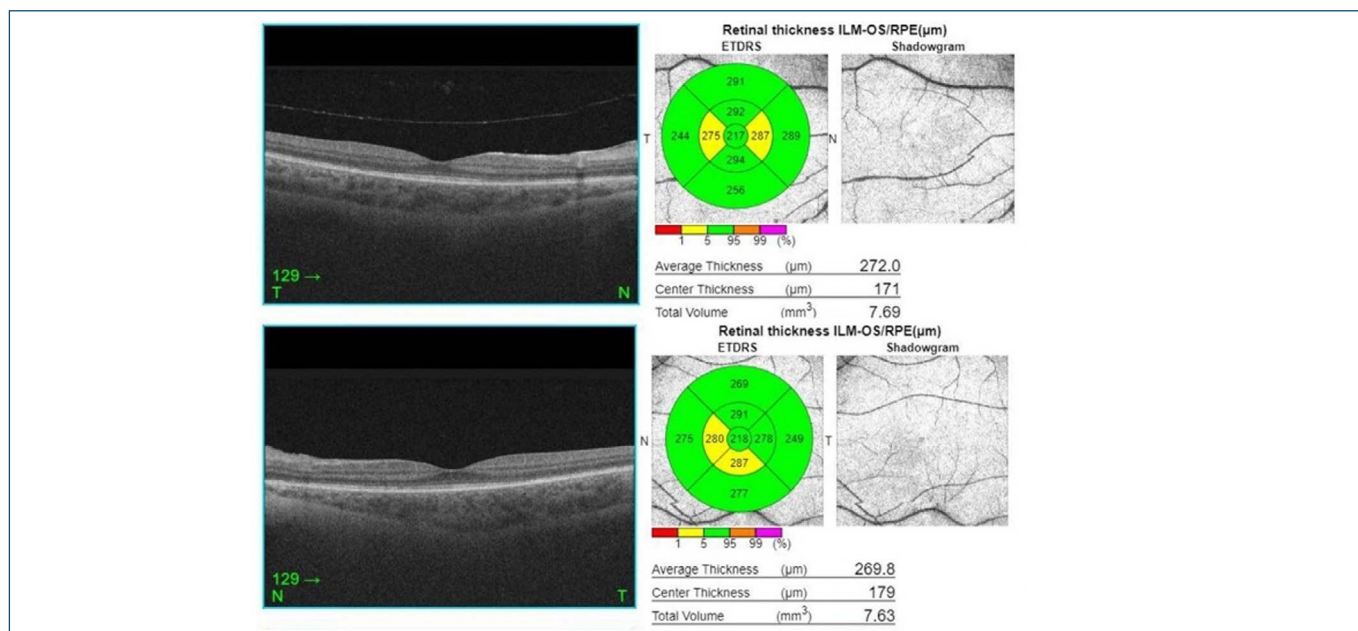


Figura 1. Tomografia de Coerência Óptica do início do quadro sem achados patológicos.

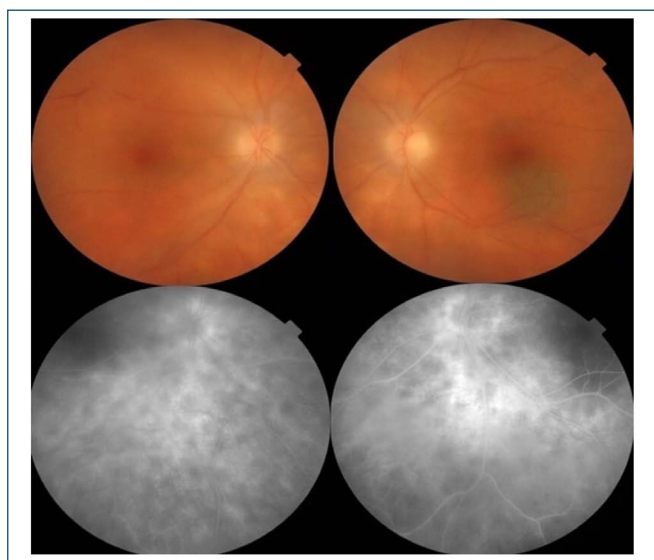


Figura 2. Retinografia e angiofluoresceinografia evidenciando lesões coriorretinianas ovaladas hipofluorescentes precoces em média periferia de ambos os olhos, além de vasculite e papilite.

antinúcleo [FAN], PCR, anticoagulante lúpico, anticardiolipina, anti-DNA, Anti-RNP, Anti-SSA, anti-SSB, anti-SCL-70, anti-SM, C3 e C4), exceto pelo HLA-A29, que foi positivo, sugerindo o diagnóstico de BCR. Evoluiu com melhora após 2 semanas, apresentando AVcc em OD de 0,8. No entanto, após 2 meses, apresentou baixa visual novamente em OE (0,8), sendo feita nova aplicação de Ozurdex® e encaminhada ao reumatologista, o qual iniciou metotrexato 25mg/semana e desmame de corticoide oral na época. Seguidos mais 2 meses, apresentava AVcc de 0,8 em OD e de 1,0 em OE, fundo de olho com lesões hipocrômicas em

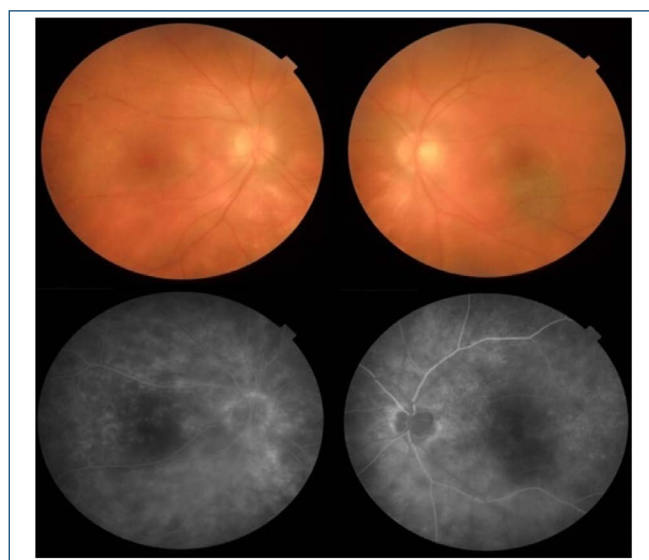


Figura 3. Retinografia e angiofluoresceinografia evidenciando vitreíte, lesões coriorretinianas ovaladas amareladas em periferia nasal inferior bilateralmente (em menor quantidade no olho esquerdo).

AO, sem vitreíte. Evoluiu com bom controle da doença por mais 60 dias, quando apresentou novo embaçamento visual em AO, após 1 mês sem corticoide oral, AV em OD de 0,5 e em OE de 0,4, foi avaliado o fundo de olho e OCT, com sinais de reatividade de doença, sendo indicado novo Ozurdex® e orientada ao reumatologista, sobre possibilidade de alteração do esquema de imunossupressão e consideração do uso de imunobiológico (adalimumabe). Após 1 mês do início da droga, paciente evoluiu com controle de atividade da doença, estando atualmente há 6 meses sem recidivas e sem necessidade de novo Ozurdex® (último há 8 meses).

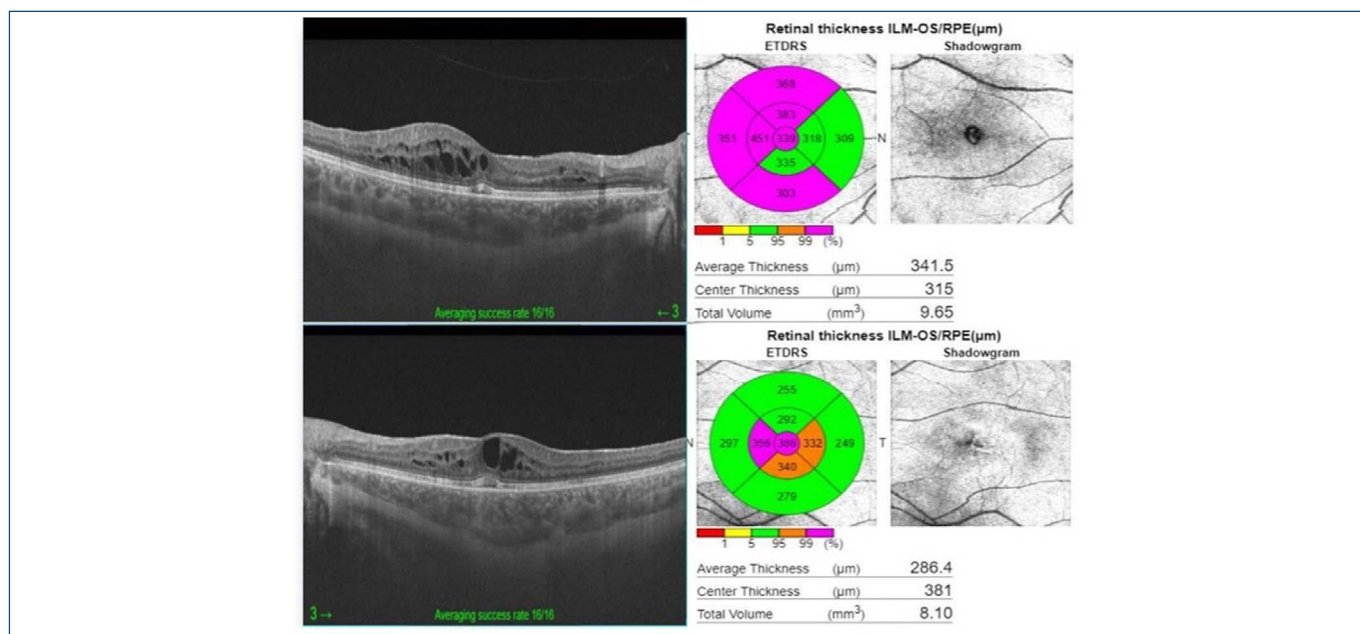


Figura 4. Tomografia de Coerência Óptica evidenciando edema macular cistoide bilateralmente.

DISCUSSÃO

O caso relatado representa o perfil de paciente geralmente acometido pela BCR: mulheres, caucasianas, em torno de 50 anos, epidemiologia corroborada pelo estudo multicêntrico brasileiro de Fonseca et al.⁽¹⁾ Além disso, o quadro clínico clássico, com vitreíte leve, lesões coroidianas arredondadas branco-amareladas que são hipofluorescentes na fase precoce da AFG e HLA-A29 positivo, contribuiu para o diagnóstico da paciente. Nesse contexto, a imunossupressão precoce permanece como pedra angular no tratamento, a fim de se preservar a visão, por meio de corticoide sistêmico, muitas vezes associado a drogas imunossupressoras, as quais possibilitam reduzir a dose de corticoide, bem como seus efeitos colaterais.^(7,8)

As três principais classes de imunossupressores usadas atualmente nas uveítes são os antimetabólitos (azatioprina, metotrexato e micofenolato mofetil), inibidores de células T (tacrolimus e ciclosporina) e agentes alquilantes (ciclofosfamida e clorambucil). Todavia, assim como no caso relatado, algumas doenças, como a BCR, costumam responder mal a esses medicamentos, cenário no qual se destacam os agentes biológicos, que surgem como opção terapêutica nesses casos, a exemplo do infliximabe, adalimumabe, tocilizumabe, entre outros.⁽⁷⁻⁹⁾

As maiores evidências em relação aos agentes biológicos se encontram na classe dos antifatores de necrose tumoral alfa (TNF- α), cujo efeito benéfico se mostrou a longo e curto prazos. Dentre eles, destacam-se três: infliximabe, adalimumabe e etanercepte.^(8,9) O adalimumabe e infliximabe são anticorpos monoclonais contra o TNF- α e formam ligações estáveis com as formas de TNF- α solúvel e transmembrana, enquanto o etanercepte é uma forma dimérica solúvel do receptor de TNF- α e forma ligações menos estáveis, principalmente com a forma transmembrana.⁽⁹⁾

O infliximabe é indicado em doses de 5mg/kg por via intravenosa intra-hospitalar a cada 4 a 8 semanas por 2 anos quando há duas ou mais recorrências da uveíte por ano, apesar de terapia combinada. Também pode ser usado em dose única de 5mg/kg em uveíte posterior aguda bilateral ou uveíte unilateral com AV menor que 20/100 ou acometimento macular. Ademais, estudos recentes mostraram efetividade de 80% na redução de inflamação em uveítes refratárias.^(9,10)

Por sua vez, o adalimumabe é administrado no subcutâneo na dose de 40mg a cada 1 a 2 semanas e pode ser autoadministrado, o que confere maior comodidade.⁽⁹⁾ Estudos recentes evidenciaram benefícios de seu uso em casos de BCR e edema macular cistoide refratário, com

os pacientes evoluindo com melhora de AV, da espessura macular e redução de corticoide e imunossupressores associados.^(7,10) Já o etanercepte é menos efetivo que as outras duas drogas, devido à sua ligação mais fraca.⁽⁹⁾

Além dos anti-TNF- α , os interferons também são opções terapêuticas para uveítes. Dentre eles, o interferon alfa-2a destaca-se como o mais usado, geralmente em casos de doença de Behçet.⁽⁸⁾ É administrado via subcutânea na dose de 3 a 9 milhões de unidades/dia diariamente ou três vezes por semana, tendo resposta de aproximadamente 80% nos pacientes com Behçet e de 60 a 80% em outros tipos de uveítes.⁽⁹⁾

Novos agentes biológicos têm sido estudados como o daclizumabe (anti-interleucina [IL] 2), secukinumabe (anti-IL-17), ustekinumabe (anti-IL-23 e IL-12) e tocilizumabe (anti-IL-6).⁽⁹⁾ Especificamente, o tocilizumabe é um anticorpo humanizado monoclonal contra o receptor de IL-6. Ele já se provou eficiente em uveítes provocadas pela artrite idiopática juvenil e doença de Behçet. Estudos têm evidenciado benefícios em casos de BCR refratários a outros agentes biológicos, com melhora de inflamação ocular e AV, sugerindo a consideração de tocilizumabe no manejo de BCR refratária aos anti-TNF- α .⁽¹¹⁾

Além disso, em casos de edema macular agudo ou recorrente, o uso de corticoide intravítreo é a terapia de primeira linha. Para esse fim, tem-se o dispositivo Ozurdex®, que é constituído de polímero biodegradável para liberação de dexametasona por um período teórico de 6 meses, e o retisert (Bausch + Lomb, Nova Jérsei, Estados Unidos), que consiste de um implante não biodegradável cirurgicamente colocado no vítreo, contendo 0,59mg de fluocinolona, que é liberada no período de 30 meses, todavia possuem como complicações inerentes aos corticoides o desenvolvimento de catarata e hipertensão ocular.^(8,9) Outros dispositivos, liberadores de fluocinolona, como o Iluvien (Alimera Sciences, Alpharetta, Geórgia, Estados Unidos) e o I-vation (SurModics, Eden Prairie, Minnesota, Estados Unidos), ainda carecem de evidência.⁽⁸⁾

Terapia intravítrea com metotrexato intraocular, antifator de crescimento vascular (VEGF), inibidores locais de TNF- α , como o infliximabe e o ESBA105, além do sirolimus (que aguarda resultados de estudos de fase III), tem sido estudada nos últimos anos, para evitar os efeitos colaterais dos corticoides.⁽⁸⁾

Por fim, novas abordagens terapêuticas com fingolimode, que bloqueia o efluxo pelo linfonodo, reduzindo apresentação antigênica, e o natalizumabe, que reduz a migração de células inflamatórias, também estão sendo estudadas.⁽⁸⁾

Muitas vezes um desafio diagnóstico, a BCR também representa uma doença crônica de caráter inflamatório recidivante, cujo manejo passa pelo ajuste da imunossupressão adequada para cada paciente. Nesse sentido, a associação de corticoides com drogas imunossupressoras representa uma melhor possibilidade para alcançar esse objetivo a longo prazo, porém alguns casos cursam com má resposta às drogas convencionais, sendo necessário o uso de agentes biológicos. Portanto, há a necessidade de mais estudos sobre drogas que possibilitem um melhor controle de atividade da doença com o menor perfil de efeitos colaterais possível, tendo em vista a expectativa e a qualidade de vida desses pacientes.

REFERÊNCIAS

1. da Fonseca ML, Vianna RN, Rocha AC, Casella AM, Cialdini A, Muccioli C, et al. Birdshot retinochoroiditis in Brazil: a multicenter review of 40 patients. *Int J Retina Vitreous*. 2022;8(1):5.
2. Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Working Group. Classification Criteria for Birdshot Chorioretinitis. *Am J Ophthalmol*. 2021 Aug;228:65-71.
3. Bousquet E, Khandelwal N, Séminel M, Mehanna C, Salah S, Eymard P, et al. Choroidal Structural Changes in Patients with Birdshot Chorioretinopathy. *Ocul Immunol Inflamm*. 2021;29(2):346-51.
4. Minos E, Barry RJ, Southworth S, Folkard A, Murray PI, Duker JS, et al. Birdshot chorioretinopathy: current knowledge and new concepts in pathophysiology, diagnosis, monitoring and treatment. *Orphanet J Rare Dis*. 2016;11(1):61.
5. Sekaran A, Shamdass M, Barry RJ, Denniston AK, Murray PI. Creating a Health Utility Value for Birdshot Chorioretinopathy. *Ocul Immunol Inflamm*. 2022;30(1):73-80.
6. Pohlmann D, Macedo S, Stübiger N, Pleyer U, Jousseaume AM, Winterhalter S. Multimodal imaging in birdshot retinochoroiditis. *Ocul Immunol Inflamm*. 2017;25(5):621-32.
7. Steeples LR, Spry P, Lee RWJ, Carreño E. Adalimumab in refractory cystoid macular edema associated with birdshot chorioretinopathy. *Int Ophthalmol*. 2018;38(3):1357-62.
8. Menezes V, Taylor SR. Birdshot uveitis: current and emerging treatment options. *Clin Ophthalmol*. 2014;8:73-81.
9. Jap A, Chee SP. Immunosuppressive therapy for ocular diseases. *Curr Opin Ophthalmol*. 2008;19(6):535-40.
10. Huis Het Veld PI, van Asten F, Kuijpers RW, Rothova A, de Jong EK, Hoyng CB. Adalimumab therapy for refractory birdshot chorioretinopathy. *Retina*. 2019;39(11):2189-97.
11. Calvo-Río V, Blanco R, Santos-Gómez M, Díaz-Valle D, Pato E, Loricera J, et al. Efficacy of anti-IL6-receptor tocilizumab in refractory cystoid macular edema of birdshot retinochoroidopathy report of two cases and literature review. *Ocul Immunol Inflamm*. 2017;25(5):604-9.