

# Neuropatia Óptica Isquêmica Secundária ao Uso de Interferão

André Gonçalves<sup>1</sup>, Bernardo Feijoo<sup>2</sup>, Mara Ferreira<sup>2</sup>, Fernando Trancoso Vaz<sup>3</sup>, António Melo<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Interno do internato complementar de Oftalmologia

<sup>2</sup>Assistente Graduado de Oftalmologia

<sup>3</sup>Consultor de Oftalmologia

<sup>4</sup>Chefe de Serviço de Oftalmologia  
Serviço de Oftalmologia do hospital Fernando Fonseca

Serviço de Oftalmologia do Hospital Professor Fernando Fonseca EPE  
Hospital Fernando Fonseca EPE, IC 19, 2700 Amadora  
andrevtgoncalves@gmail.com

## RESUMO

A neuropatia óptica isquémica anterior é uma disfunção visual aguda que pode ser idiopática ou secundária.

Os autores descrevem um caso de neuropatia óptica isquémica anterior não arterítica de provável causa iatrogénica devido ao uso de interferão.

Descreve-se o modo de acção dos interferões, os seus efeitos secundários oftalmológicas mais frequentes e, através de revisão de literatura analisa-se a eventual necessidade de seguimento destes doentes.

## Palavras-chave

Neuropatia Optica Isquémica Anterior, Interferon, Arterítica, Não-arterítica

## ABSTRACT

Anterior Ischemic Optic Neuropathy is an acute visual dysfunction related to primary or secondary causes.

The authors describe the case of a patient with AION secondary to the use of Interferon.

The actions and collateral effects of the use of Interferon are described, and through a review of the literature the need for follow-up of these patients is discussed.

## Key-words

Anterior ischemic optic neurophathy, Interferon, Artheritic, Non-artheritic.

## INTRODUÇÃO

A neuropatia óptica isquémica anterior (NOIA) é uma disfunção visual, causada pela redução temporária ou permanente da perfusão sanguínea do segmento anterior do nervo óptico.

Classifica-se em forma arterítica (NOIA-A), associada a arterite de células gigantes, e, forma não arterítica (NOIA-NA)<sup>1</sup>. A NOIA-NA, é a mais frequente, e pode ser idiopática, (70% dos casos), ou secundária a patologias, fármacos ou outras causas conhecidas<sup>1-20</sup>.

A NOIA-NA é precipitada por uma insuficiência na circulação ciliar posterior, resultando possivelmente de uma redução da pressão crítica de perfusão e não tanto por obstrução devida a trombo ou êmbolo, originando isquémia do sistema arterial peripapilar coroideu, com eventual enfarte das fibras nervosas do disco óptico, na porção anterior à lâmina crivosa<sup>1</sup>

Manifesta-se como perda indolor de visão evoluindo ao longo de horas ou dias<sup>1</sup>, com alterações altitudinais características dos campos visuais (CV)<sup>1,21,22</sup>, podendo por vezes condicionar redução da acuidade visual (AV)<sup>1,23,24</sup>.

Oftalmoscopicamente caracteriza-se pela presença de edema do disco óptico (DO), habitualmente sectorial, acompanhado de hemorragias peripapilares em chama e estreitamento das arteríolas peripapilares<sup>1,25</sup>.

## CASO CLÍNICO

Doente de 48 anos do sexo masculino, raça caucasiana, seguido em consulta de gastroenterologia por Hepatite C crónica, a realizar terapêutica combinada com Interferão-peg  $\alpha 2b$  e Ribavirina há 24 semanas. Referenciado pelo seu Gastroenterologista ao Serviço de Urgência de Oftalmologia por aparecimento de “escotoma” (sic) no Olho Direito (OD) com 3 dias de evolução, sem outras queixas.

Da observação destaca-se:

- AV OD: 9/10 e OE:10/10,
- Defeito campimétrico altitudinal em OD por confrontação,
- Pupilas isocóricas e isoreactivas;

O exame biomicroscópico não revela alterações significativas;

Fundoscopia:

- OD - edema da papila temporal superior com hemorragia em chama justa-papilar, sem outras alterações nomeadamente exsudados ou hemorragias na mácula;
- OE - exsudado algodonoide na arcada temporal inferior.

Na perimetria dinâmica de Goldmann, denota-se a presença de um defeito de campo de campo visual compatível com as queixas, sem aumento da mancha cega (Fig. 4). Realizou angiografia fluoresceínica que demonstrou um atraso no preenchimento.

A avaliação analítica que foi realizada durante a fase aguda, não revelou alterações significativas, nomeadamente aumento da Velocidade de Sedimentação ou a presença de um estado pró-trombótico.

Após avaliação da situação com os colegas de Gastroenterologia, optou-se por parar terapêutica, mantendo vigilância.

Em consulta de reavaliação, após 3 meses, verifica-se o desaparecimento de defeito altitudinal, AV ODE 10/10, e melhoria dos achados fundoscópicos com desaparecimento da hemorragia no OE.

## DISCUSSÃO

Os interferões (IFN) são um grupo de proteínas (citocinas), com potentes acções antivirais, imunomoduladoras e antiproliferativas. Na prática clínica, são utilizados como agentes terapêuticos em doenças neoplásicas (melanoma, carcinoma de células renais, leucemias) e infecções virais.

Actualmente dividem-se em 3 famílias:  $\alpha$ ,  $\beta$  e  $\gamma$ . Os IFN  $\alpha$  e  $\beta$  são sintetizados por diversas células, nomeadamente leucócitos, fibroblastos e células endoteliais em resposta a vários estímulos, sobretudo infecções virais, e são denominados IFN tipo I. O IFN $\gamma$  é habitualmente o produto de Linfócitos T e células natural Killer (NK) como resposta a estímulos antigénicos, mitogénicos e citocinas específicas sendo designado IFN tipo II<sup>29-32</sup>.

A acção dos IFNs inicia-se após a ligação a receptores específicos na superfície celular, activando a via de transdução de sinais (JAK-STAT), o que origina a produção de uma série de proteínas com acções antivirais. Os efeitos antivirais do IFN são obtidos por inibição da penetração ou desnudamento do vírus, síntese de RNA mensageiro, tradução de proteínas virais e/ou montagem e libertação do vírus. A inibição da síntese proteica constitui o principal efeito inibitório sobre muitos vírus. As proteínas produzidas por IFNs incluem sintetases e uma proteína cinase capazes de inibir a síntese proteica na presença de RNA de cadeia simples e dupla actuando como effectores da apoptose<sup>31,32</sup>.

Os IFNs possuem uma capacidade imunomoduladora que inclui um aumento da apresentação antigénica, e activação de macrófagos, células NK e linfócitos T. Também são responsáveis pelo aumento da expressão de antígenos do complexo de histocompatibilidade principal (MHC).

As formas recombinantes de IFN $\alpha$  são amplamente utilizadas no tratamento de infecção crônica pelo Vírus da Hepatite C (HCV)<sup>29</sup>. Para aumentar a sua eficácia, introduziram-se duas alterações na terapêutica com a junção ao tratamento de um análogo de Nucleósido, a Ribavirina, e com a utilização IFN conjugado com grandes moléculas de polietilenoglicol (PEG) – peguilação, que diminui significativamente a sua depuração renal, permanecendo as doses de IFN estáveis durante um período prolongado (90 Horas)<sup>29</sup>. Recorrendo á terapêutica combinada de Ribavirina e IFN $\alpha$  peg consegue-se um aumento das respostas positivas ao tratamento ocorrendo uma redução da lesão hepática provocada pelo vírus até 75% dos casos<sup>29</sup>.

A terapia com IFN  $\alpha$  é associada a vários efeitos secundários sistémicos como fadiga, mal-estar, perda ponderal, depressão, náusea, anorexia, diarreia, neutropenia e trombocitopenia<sup>29,33,37</sup>.

Os efeitos secundários oculares serão provocados sobretudo por fenómenos isquémicos, embora muitas vezes os mecanismos sejam desconhecidos. O depósito de imunocomplexos no micro circulação capilar e a presença de factor C5a activado do Complemento pode provocar micro enfartes decorrentes da formação de microembolos vasculares<sup>37</sup>. O IFN $\alpha$  induz também a formação de diversos anticorpos trombogénicos, incluindo crioglobulinas, factor reumatóide, anticardiolipina e antifosfolipidos<sup>36</sup>.

Assim os efeitos secundários oculares, manifestam-se pelo aparecimento de um retinopatia característica com exsudados algodonosos e hemorragias retineanas localizadas no pólo posterior, próximo do nervo óptico<sup>33,34</sup>. Este quadro é normalmente assintomático e associado a boa AV. Pode em alguns casos ocorrer edema, com extravasamento vascular, devido a alterações microvasculares e oclusões com consequente diminuição da AV. Os quadros oftalmológicos atípicos incluem o aparecimento de hemorragias subconjuntivais, hemorragia vítrea, glaucoma neovascular, edema do NO e oclusões vasculares de ramos arteriais e venosos centrais da retina e NOIA<sup>36</sup>.

Habitualmente os efeitos secundários do uso de interferão são reversíveis não sendo na maioria dos casos necessária qualquer intervenção terapêutica ou mesmo a suspensão do tratamento<sup>36,37</sup>.

## CONCLUSÃO

Devido á idade do doente e após se excluïrem outras causas de NOIA, pelos achados oftalmológicos do doente concluïmos estar perante um caso de NOIA-NA relacionada com o uso de um fármaco.

Apesar de pouco frequentes, existem descritos na literatura casos de NOIA-NA associados ou uso terapêutico de IFN $\alpha$  peg<sup>33,34,35</sup>.

Os doentes com hepatite C podem apresentar patologia vascular isquêmica devido à própria doença, a patologias associadas, ou ao tratamento<sup>36</sup>.

As lesões oftalmológicas associadas ao uso de IFN são raras, afectando cerca de 1% dos doentes sob terapêutica. No entanto esta incidência poderá ser mais elevada do que se vê na prática clínica, pois estes doentes apenas são observados quando existem queixas visuais<sup>36</sup>.

Não existem actualmente guidelines para o seguimento oftalmológico de doentes submetidos a tratamento com IFN, sugerindo alguns trabalhos o rastreio e avaliação regular de todos os doentes submetidos a terapêutica<sup>53</sup>, havendo também alguns autores que defendem que a presença de vasculopatia (retinopatia diabética ou hipertensiva) prévia contra-indica o inicio da terapêutica<sup>36</sup>.

Não existindo consenso acerca dos protocolos, parece prudente que, os doentes submetidos a tratamentos com IFN devam fazer uma avaliação oftalmológica regular, sobretudo se existirem factores de risco vascular oculares e sistémicos<sup>36</sup>.

Os efeitos secundários oftalmológicos, embora raros, exigem que todos os doentes em tratamento com IFN devam ser observados assim que existam queixas oculares.

## BIBLIOGRAFIA

1. Arnold AC. Anterior Ischemic Optic Neuropathy. Seminars in Ophthal, 1995; Vol 10: 3 ,221-223.
2. Hackett ER, Martinez RD, Larson PF. Optic neuritis in systemic lupus erythematosus. Arch Neurol.1974; 31:Y-11.
3. Jabs DA, Miller NR, Newman SA, et al. Optic neuropathy in systemic lupus erythematosus. Arch Ophthalmol.1986; 104:564-568.
4. Kupersmith MJ, Burde RM, Warren FA. Autoimmune optic neuropathy: Evaluation and treatment. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1988;SI: 131-1386.
5. Kimhrell OC, Wheliss JA. Polyarteritis nodosa complicated by bilateral optic neuropathy. JAMA. 1967;201:61-62.
6. Heuer DK, Gager WE, Reeser FH. Ischemic optic neuropathy associated with Crohn's disease. J Clin Neuroophthalmol.1982;2:175-181.
7. Crompton JL, Iyer P, Begg MW. Vasculitis and ischaemic optic neuropathy associated with rheumatoid arthritis.

- Austral J Ophthalmol. 1980;8:219-230.
8. Hayreh SS. Anterior ischemic optic neuropathy. VII. Clinical features and pathogenesis of post-hemorrhagic amaurosis. *Ophthalmology*. 1987;94:1488-1502.
  9. Sweeney PJ, Breuer AC, Selhorst JB, et al. Ischemic optic neuropathy: A complication of cardiopulmonary bypass surgery. *Neurology*. 1982;32:560-562.
  10. Servilla KS, Groggel GC. Anterior ischemic optic neuropathy as a complication of hemodialysis. *Am J Kidney Dis*. 1986;8:61-63.
  11. Weinstein JM, Feman SS. Ischemic optic neuropathy in migraine. *Arch Ophthalmol*. 1982;10:1097-1100.
  12. Green GJ, Lessell S, Loewenstein JI. Ischemic optic neuropathy in chronic papilledema. *Arch Ophthalmol*. 1980.
  13. Cohen DN. Drusen of the optic disc and the development of field defects. *Arch Ophthalmol*. 1971;85:224-226.
  14. Katz B, Spencer WH. Hyperopia as a risk factor for nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Am J Ophthalmol*. 1993; 116:754-758.
  15. Leonard TJK, Sanders MD. Ischaemic optic neuropathy in pulseless disease. *Br J Ophthalmol*. 1983;67:389-392.
  16. Hayreh SS, Zahoruk RM. Anterior ischemic optic neuropathy. VI. In juvenile diabetics. *Ophthalmologica*.
  17. Slavin ML. Chronic asymptomatic ischemic optic neuropathy. A report of two cases in adults with diabetes mellitus. *J Clin Neuroophthalmol*. 1987;7:198-201.
  18. Chung SM, Gay CA, McCrary JA. Nonarteritic ischemic optic neuropathy. The impact of tobacco use. *Ophthalmology*. 1994;101:779-782.
  19. Johnson LN, Kuo HC, Arnold AC. HLA-A29 as a potential risk factor for nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Am J Ophthalmol*. 1993;115:540-542.
  20. Giuffre G. Hematological risk factors for anterior ischemic optic neuropathy. *Neuroophthalmolog*. 1990;10.
  21. Hayreh SS. Acute ischemic disorders of the optic nerve: pathogenesis, clinical manifestations and management. *Ophthalmol Clin North Am* 9: 407, 1996.
  22. Hattenhauser MG, Leavitt JA, Hodge DO et al: Incidence of nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Am J Ophthalmol* 123:103, 1997.
  23. Kline LB: Progression of Visual field defects in ischemic optic neuropathy. *Am J Ophthalmol* 106:199, 1988.
  24. Movsas T, Kelmann SE, Elman MJ et al: The natural course of non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 42:951, 1991.
  25. Arnold AC. Pathogenesis of nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *J Neuro-ophthalmology* 2003; 23:157-63.
  26. Warner JEA, Lessell S, Rizzo JF et al: Does optic disc appearance distinguish ischemic optic neuropathy from optic neuritis. *Arch Ophthalmol* 115:1408, 1997.
  27. Arnold AC, Hepler RS: Fluorescein Angiography in Acute nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Am J Ophthalmol* 117:222, 1994.
  28. Mack HG, O'Day J, Currie JN. Delayed choroidal perfusion in giant cell arteritis. *J Clin Neuroophthalmol*. 1991; 11:221-227.
  29. Friedman RM. Clinical uses of interferons. *Br J Pharmacol*, 65:2, 158-162.
  30. Katzung. *Basic and Clinical Pharmacology* 9th ed, Lange.
  31. Goodman, Gilman. *As bases farmacologias da terapeutica* 10ª ed; McGraw Hill.
  32. Ormeci N. Short and long-term effects of treatment of chronic hepatitis B and D by IFN. *Fundamental and clinical Pharmacology* 17 2003:651-658.
  33. Sène D, Touitou V, Bodaghi B et al. Intraocular complications of IFN $\alpha$  and ribavirin therapy in patients with chronic viral hepatitis C. *World J Gastroenterol* 2007 June 14;13(22):3137-3140.
  34. Vardizer Y, Linhart Y, Loewenstein A, Garzozzi H, Mazawi N, Kesler A.: Interferon-alpha-associated bilateral simultaneous ischemic optic neuropathy. *J Neuroophthalmol*. 2003 Dec;23(4):256-9.
  35. Kirchhoff A, Kirchhoff U, Lafrenz M, Guthoff R.: Bilateral AION after the combined therapy of hepatitis C with PEG-interferon alpha2B and ribavirin; *Klin Monatsbl Augenheilkd*. 2004 Sep;221(9):791-3.
  36. Helal Jr et al. Central vein occlusion in a patient using interferon and ribavirin: case report. *Arq Bras Oftalmol*. 2006;69:601-4.
  37. Gonçalves LL et al. Branch retinal vein thrombosis and visual loss probably associated with pegylated interferon therapy of chronic hepatitis C.