

Edema Bilateral do Disco Óptico Secundário a Amiodarona: Manifestação de uma Neuropatia Óptica Iatrogénica



Bilateral Optic Disc Edema Secondary to Amiodarone: Manifestation of an Iatrogenic Optic Neuropathy

Carlos ANDRADE^{1,3}, Olinda FARIA^{2,3}, Joana GUIMARÃES^{1,3}
Acta Med Port 2015 Mar-Apr;28(2):xxx-xxx

RESUMO

Um doente de 69 anos, sexo masculino, inicia de forma súbita uma hipovisão unilateral indolor. Encontrava-se medicado com amiodarona, 200mg/dia, iniciada 2 meses antes por fibrilação auricular. A avaliação oftalmológica inicial constatou um edema bilateral do disco óptico. O restante exame neurológico não apresentava alterações de relevo. Após a exclusão de uma etiologia arterítica ou relacionada com hipertensão intracraniana, estabeleceu-se um diagnóstico diferencial entre a neuropatia óptica isquémica anterior não-arterítica e uma neuropatia óptica secundária a amiodarona. Este último diagnóstico foi favorecido pela presença bilateral e simultânea de edema do disco óptico, pela melhoria progressiva do quadro após descontinuação do fármaco e, principalmente, pela persistência do edema para além das 6 semanas. Refira-se que um início agudo é comum nesta patologia. A neuropatia óptica secundária a amiodarona é uma causa rara mas potencialmente grave de disfunção do nervo óptico, sendo habitualmente necessária a sua descontinuação.

Palavras-chave: Amiodarona; Doenças do Nervo Óptico; Papiledema.

ABSTRACT

A 69-years-old male patient was treated with amiodarone 200mg/day over the passed two months for atrial fibrillation. He presented a sudden, painless and unilateral visual loss. Ophthalmologic evaluation revealed a bilateral optic disc edema. Neurological examination was otherwise unremarkable. After properly excluding increased intracranial pressure and giant cell arteritis, the main differential diagnosis was between nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy and optic neuropathy secondary to amiodarone. The latter diagnosis was favored due to a presence of bilateral and simultaneous optic disc edema, gradual improvement of symptoms after discontinuation of the drug, and, mostly, by persistence of optic disc edema beyond 6 weeks. Of note, an acute presentation of this disorder is common. Amiodarone optic neuropathy is a rare but potentially serious cause of optic nerve dysfunction, and its discontinuation is usually warrant.

Keywords: Amiodarone; Optic Nerve Diseases; Papilledema.

INTRODUÇÃO

A amiodarona é um anti-arrítmico (classe III), frequentemente utilizada em arritmias ventriculares e supraventriculares (nomeadamente na fibrilhação auricular).¹ São reconhecidos diversos efeitos adversos sistémicos, nomeadamente oftalmológicos, dermatológicos, gastrointestinais, pulmonares, hepatotóxicos, cardiovasculares e tiroideus.^{1,2} Os efeitos neurológicos mais comuns são a ataxia, tremor, neuropatia periférica e as alterações cognitivas.³ Relatos iniciais reportavam uma frequência destes efeitos até 74% dos doentes tratados.^{2,3} Contudo, estudos mais recentes indicam uma incidência de apenas 2,8%. Esta diferença poderá dever-se a uma mudança da dose média diária prescrita, sendo de 600mg nos anos 80 e 200 mg actualmente.³ A neuropatia óptica é um efeito secundário neurológico incomum, ocorrendo até 1,79% dos doentes,^{1,4} sendo uma causa incomum de edema bilateral da papila.

Apresentamos um caso em cuja sintomatologia unilateral e as alterações bilaterais à fundoscopia conduziram ao diagnóstico diferencial de entidades nosológicas neurológicas e oftalmológicas.

CASO CLÍNICO

Doente do sexo masculino, de 69 anos, apresentou-se ao serviço de urgência com um quadro de hipovisão unilateral indolor de instalação súbita, 15 dias antes. Existia a noção de agravamento nos 4 dias precedentes. Negava outras queixas nomeadamente cefaleia, febre, náuseas ou vômitos, zumbidos, emagrecimento recente ou claudicação mandibular. Como antecedentes, destacavam-se uma fibrilação auricular paroxística, hipocoagulado com varfarina, apneia do sono, dislipidémia, hipertensão arterial medicada (losartan) e tabagismo, encontrando-se medicado com amiodarona 200mg/dia iniciada 2 meses antes. Sem exposição a substâncias tóxicas, contacto regular com animais (excepto um cão) nem viagens ao estrangeiro. Na avaliação oftalmológica inicial constatou-se um edema bilateral da papila (Fig. 1), com acuidade visual reduzida e defeito pupilar aferente no olho sintomático. Não apresentava outras alterações ao exame geral ou neurológico.

Analticamente sem alterações de revelo, incluindo hemograma com fórmula leucocitária e plaquetas, função renal, hepática e tiroideia, proteína-C reactiva (PCR), velocidade de sedimentação eritrocitária (VS), níveis séricos de vitamina B12 e ácido fólico. A serologia anti-VIH,

1. Serviço de Neurologia. Centro Hospitalar de São João. Porto. Portugal.

2. Serviço de Oftalmologia. Centro Hospitalar de São João. Porto. Portugal.

3. Departamento de Neurociências Clínicas e Saúde Mental. Faculdade de Medicina. Universidade do Porto. Porto. Portugal.

Recebido: 26 de Maio de 2014 - Aceite: 01 de Setembro de 2014 | Copyright © Ordem dos Médicos 2015



Figura 1 – Edema do disco óptico secundário a amiodarona. A persistência deste para além das 8 semanas é sugestiva desta patologia.

Borrelia e VDRL foi negativa. A radiografia do tórax não relevou alterações significativas. A ressonância magnética crânio-encefálica (RM-CE) demonstrou apenas discreta leucoencefalopatia isquémica, não apresentando alterações do nervo óptico nem sinais indirectos de hipertensão intracraniana. A pressão de abertura de líquido era de 70

mmH₂O. A análise citoquímica do líquido cefalorraquidiano (LCR) revelava 2 leucócitos, discreto aumento de proteínas (0,66 g/dL) e glicose normal, sendo o estudo microbiológico (Borrelia, *Mycobacterium tuberculosis*, VDRL) negativo. Um ciclo de metilprednisolona (1 g e.v. durante 3 dias) não obteve resposta clínica. Procedeu-se à descontinuação da amiodarona (com substituição por propafenona), tendo-se verificado uma melhoria progressiva da acuidade visual. Seis semanas após o evento mantinha edema bilateral da papila, tendo este desaparecido 6 meses depois, com recuperação completa da acuidade visual prévia, mantendo-se assintomático.

DISCUSSÃO

A apresentação súbita unilateral de um défice visual indolor num doente com idade superior a 50 anos, previamente hipertenso medicado, é sugestiva de uma neuropatia óptica isquémica anterior (NOIA) não-arterítica.⁵ A porção anterior do nervo óptico sofre um processo de hipoperfusão e enfarte provavelmente resultante da doença de pequenos vasos das artérias ciliares posteriores curtas.⁶

Tabela 1 – Diagnóstico diferencial da neuropatia óptica secundária a amiodarona

Características	Neuropatia óptica secundária a Amiodarona	NOIA-não arterítica	NOIA arterítica	Nevrite óptica típica
Idade (anos)	Insidioso (em média, 6 meses após o início)	> 50	> 65	20-50 anos
Género (% masculino)	M > F	M = F	F > M	F > M
Lateralidade	Bilateral (66%)	Unilateral	Uni ou Bilateral	Unilateral
Perda visual	Insidiosa/aguda	Agudo/súbito	Agudo	Insidioso
Dor	Indolor	Indolor	Cefaleia temporal característica	90% dor retrobitária ou com movimentos oculares
Disco ótico	Edema difuso	Edema global ou sectorial; presença de hemorragias, disco contralateral pequeno	Edema global, enfartes coróides e/ou retinianos	33% edema global, 66% normal
Prognóstico visual	Variável, até 20% com acuidade visual < 1/10 Mantêm edema papilar > 2 meses	Variável Resolução do edema em 4-6 semanas Palidez óptica sequelar (por vezes sectorial)	Mau*	Bom
Doença sistémica/ Neurológica associada	Presença de outros sinais de toxicidade por amiodarona	HTA, DMII	Arterite de células gigantes, polimialgia reumática	Esclerose Múltipla
Tratamento	Descontinuação do fármaco	Antiagregação? Corticoterapia? Correcção dos factores de risco vasculares.	Corticoterapia	Corticoterapia

DMII – Diabetes Mellitus tipo 2; HTA – Hipertensão arterial; NOIA – neuropatia ótica isquémica anterior, F – feminino, M – masculino.

* Principalmente se atraso na introdução da corticoterapia.

Tabela adaptada de 4,5,6,9

Clinicamente observa-se frequentemente um defeito altitudinal inferior, acompanhando-se de um fundo ocular com edema papilar segmentar ou difuso, muitas vezes com hemorragias peripapilares. O lado contralateral apresenta quase sempre, um disco óptico pequeno (*crowded disc*), sendo que na sua ausência, outros diagnósticos deverão ser considerados.^{5,6} Esta é a neuropatia óptica unilateral mais comum em adultos com mais de 50 anos,⁵ sendo que, no caso descrito, se tenha considerado como diagnóstico inicial. Contudo, uma apresentação bilateral simultânea é incomum,⁶ devendo evocar outros diagnósticos diferenciais (Tabela 1). O tratamento desta entidade não está definido. O uso de corticoterapia é controverso,⁷ sendo utilizado pelos autores nos casos mais graves ou com edema mais exuberante. Com a presunção diagnóstica de NOIA não-arterítica, foi administrada metilprednisolona, não se verificando uma resposta clínica evidente. A evolução clínica tornou improvável este diagnóstico dado que, nesta entidade, o edema papilar dá lugar a uma palidez segmentar em cerca 4 a 6 semanas,^{5,6} o que não se verificou.

A NOIA arterítica é uma manifestação oftalmológica da arterite de células gigantes (também denominada arterite temporal ou doença de Horton). Afecta sobretudo doentes com idade superior a 65 anos. A apresentação clínica

pode ser semelhante à não arterítica mas, contrariamente a esta, ambos os olhos podem estar simultaneamente afectados, apresentando um fundo ocular característico. É comumente acompanhada de cefaleia temporal, febre, perda ponderal e claudicação mandibular. Contudo, até 25% dos doentes não apresentam estes sintomas. As alterações laboratoriais (aumento de VS e PCR) suportam o diagnóstico, sendo a biópsia da artéria temporal o *gold standard* para o diagnóstico.^{6,8} No caso clínico, a ausência de sintomas sistémicos, de um fundo ocular característico e de alterações laboratoriais sugestivas, tornaram este diagnóstico improvável, pelo que a análise histológica da artéria foi dispensada.

Outras causas de neuropatia óptica foram consideradas improváveis (Tabela 2). A idade, a inexistência de dor ocular ou de alterações na RM-CE (nomeadamente realce com gadolínio do nervo óptico) e a ausência de sintomatologia sistémica tornam as causas imunomediadas (neurológicas ou sistémicas) pouco prováveis.⁹ As causas infecciosas foram igualmente descartadas tendo em conta a negatividade do estudo do LCR bem como a ausência de alterações do fundo ocular sugestivas (como fenómenos de neurorretinite). O exame oftalmológico não revelou outras alterações dos meios transparentes ou da retina que pudessem

Tabela 2 – Principais etiologias de neuropatia óptica bilateral

Inflamatória/autoimune

Neuromielite óptica, Encefalomielite aguda disseminada, CRION

Lúpus eritematoso sistémico,¹ síndrome de Sjögren,¹ doença de Behçet,¹ sarcoidose,¹ periarterite nodosa

Isquémica

Neuropatia isquémica anterior arterítica, neuropatia isquémica anterior não-arterítica²

Tóxica

Álcool/tabaco, metanol, etilenoglicol, etambutol, cloranfenicol, isoniazida, estreptomicina, cloroquina, sulfonamidas, metais pesados (mercúrio, chumbo, tálio), tamoxifeno, interferão alfa, digoxina, vincristina, metotrexato, monóxido de carbono

Défice nutricional

Défice de vitamina B12, ácido fólico, tiamina, cobre

Infecciosa

Borrelia,³ *Treponema pallidum*,³ *Mycobacterium tuberculosis*,³ *Bartonella henselae*,³ Toxoplasmose,^{3,4} vírica⁴ (citomegalovírus, vírus varicela-zoster)

Neoplásica

Primária do nervo óptico

Glioma de baixo grau ou alto grau, meningioma da bainha do nervo óptico²

Secundária

Carcinomatose meníngea, neoplasias hematológicas, metástase de neoplasia mamária

Paraneoplásica

Carcinoma de pequenas células do pulmão, Síndrome de POEMS

Hereditária

Neuropatia óptica de Leber, Atrofia óptica autossómica dominante

Secundária a hipertensão intracraniana

Outras etiologias

Hipertensão arterial maligna, anemia grave, papilopatia diabética²

¹ Embora estejam descritos casos de neuropatia óptica associados a estas doenças, a sua presença deve suscitar a pesquisa do anticorpo anti-NMO, dado poderem fazer parte de um espectro de neuromielite óptica.

² Apresentação bilateral é incomum.

³ Associado a neurorretinite e/ou vitrite.

⁴ Normalmente associada a quadros de imunodepressão.

CRION - *Chronic relapsing inflammatory optic neuropathy*; POEMS - *Polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, monoclonal gammopathy, and skin changes*.

Tabela adaptada de ⁹, 13-21

evocar outra etiologia.

A formação de microdepósitos na córnea ocorre em mais de 90% dos doentes medicados com amiodarona, mas torna-se sintomática em < 5% dos casos, com queixas de um halo na visão.¹¹ A neuropatia óptica secundária à amiodarona é menos frequente, devendo ser considerada um diagnóstico de exclusão. Tipicamente ocorre uma perda da acuidade visual bilateral, progressiva, com edema papilar que permanece durante meses.¹⁰ Esta apresentação configura cerca de 40% dos casos sendo que os restantes manifestam-se de forma aguda (28%), retrobulbar (13%), com aumento da pressão intracraniana (*pseudotumor cerebri* - 8%) e com início tardio e progressivo no qual o edema do disco óptico surge após a suspensão do fármaco (6%).⁵ Refira-se que cerca de um terço dos doentes são assintomáticos,¹¹ sendo relativamente comum o doente apresentar sintomatologia monocular e objectivar-se um edema papilar bilateral.⁵ O início dos sintomas ocorre habitualmente no primeiro ano após a administração do fármaco,^{5,11} podendo desenvolver-se com doses baixas (57 mg/dia).¹¹ A presença de outros sintomas neurológicos deve reforçar a hipótese diagnóstica.¹²

No caso clínico apresentado, a hipótese de um quadro de hipertensão intracraniana foi excluída após uma pressão de abertura de LCR normal. Após a exclusão de outras etiologias, foi considerado o diagnóstico de neuropatia óptica secundária à amiodarona, tendo-se procedido à suspensão do fármaco. Este diagnóstico foi reforçado pela melhoria clínica progressiva bem como pela manutenção do edema papilar para além das 6 semanas, facto incomum para a

NOIA não-arterítica, mas frequente neste quadro (com duração média de 3 meses).¹¹

Não existem recomendações claras sobre a vigilância oftalmológica nos doentes medicados com amiodarona. Alguns autores recomendam uma avaliação inicial, seguida de uma reavaliação aos 4, 8 e 12 meses após o início da terapêutica, com posterior seguimento anual⁵. A suspensão do fármaco é recomendada nos doentes que apresentam um edema bilateral (de instalação insidiosa ou súbita) e deverá ser considerada nos quadros unilaterais com atipias para uma NOIA não-arterítica como instalação insidiosa, disfunção discreta do nervo óptico ou ausência de um disco óptico pequeno no olho contralateral.¹² Na maioria dos casos observa-se uma melhoria da acuidade visual após a suspensão do fármaco. Contudo, em cerca de 20% ocorre um défice grave (< 1/10) permanente em pelo menos num dos olhos.¹¹

Em suma, a neuropatia óptica secundária a amiodarona é um diagnóstico raro encontrado na prática clínica mas potencialmente grave, impondo-se o seu reconhecimento atempado. Um dos principais diagnósticos diferenciais é a NOIA não-arterítica, sendo essencial reconhecer as diferenças entre ambos.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não ter qualquer conflito de interesse relativamente ao presente artigo.

FONTES DE FINANCIAMENTO

Este trabalho não recebeu qualquer subsídio ou bolsa.

REFERÊNCIAS

- Punnam RS, Goyal SK, Kotaru VP, Pachika AR, Abela GS, Thakur RK. Amiodarone - a 'broad spectrum' antiarrhythmic drug. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets*. 2010;10:73-81.
- Campos MV. Amiodarone effects on thyroid-current concepts. *Acta Med Port*. 2004;17:241-6.
- Orr CF, Ahlskog JE. Frequency, characteristics, and risk factors for amiodarone neurotoxicity. *Arch Neurol*. 2009;66:865-9.
- Johnson LN, Krohel GB, Thomas ER. The clinical spectrum of amiodarone-associated optic neuropathy. *J Natl Med Assoc*. 2004;96:1477-91.
- Prasad S, Volpe NJ, Balcer LJ. Approach to optic neuropathies: clinical update. *Neurologist*. 2010;16:23-34.
- Luneau K, Newman NJ, Biousse V. Ischemic optic neuropathies. *Neurologist*. 2008;14:341-54.
- Hayreh SS. Vascular disorders in neuro-ophthalmology. *Curr Opin Neurol*. 2011;24:6-11.
- Lemos J, Vaz A, Mós M, Ribeiro P, Monteiro A, Henriques P. Temporal arteritis: a confounding diagnosis. *Acta Med Port*. 2011;24:355-60.
- Toosy AT, Mason DF, Miller DH. Optic neuritis. *Lancet Neurol*. 2014;13:83-99.
- Macaluso DC, Shults WT, Fraunfelder FT. Features of amiodarone-induced optic neuropathy. *Am J Ophthalmol*. 1999;127:610-2.
- Passman RS, Bennett CL, Purpura JM, Kapur R, Johnson LN, Raisch DW, et al. Amiodarone-associated optic neuropathy: a critical review. *Am J Med*. 2012;125:447-53.
- Purvin V, Kawasaki A, Borruat FX. Optic neuropathy in patients using amiodarone. *Arch Ophthalmol*. 2006;124:696-701.
- Becker M, Masterson K, Delavelle J, Viallon M, Vargas MI, Becker CD. Imaging of the optic nerve. *Eur J Radiol*. 2010;74:299-313.
- Naismith RT, Shepherd JB, Wehl CC, Tutlam NT, Cross AH. Acute and bilateral blindness due to optic neuropathy associated with copper deficiency. *Arch Neurol*. 2009;66:1025-7.
- Kesler A, Pianka P. Toxic optic neuropathy. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2003;3:410-4.
- Cohen AB, Pless M. Optic neuropathy with disc edema. *Continuum*. 2009;15:22-46.
- Costello F. Retrobulbar optic neuropathies. *Continuum*. 2009;15:47-67.
- Glisson CC. Bilateral visual loss approach, localization, and causes. *Continuum*. 2009;15:68-84.
- Sharma P, Sharma R. Toxic optic neuropathy. *Indian J Ophthalmol*. 2011;59:137-41.
- Rahimy E, Sarraf D. Paraneoplastic and non-paraneoplastic retinopathy and optic neuropathy: evaluation and management. *Surv Ophthalmol*. 2013;58:430-58.
- Freitas E, Guimarães J. Neuromyelitis optica spectrum disorders associated with other autoimmune diseases. *Rheumatol Int*. 2015;35:243-53.