

# Neovascularização da Coróide Peripapilar Associada a Drusas do Nervo Ótico

Josefina Serino<sup>1</sup>, Carla Teixeira<sup>2</sup>, Ana Duarte<sup>3</sup>, Bruna Vieira<sup>1</sup>, Carlos Menezes<sup>1</sup>, José Alberto Lemos<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Interna Complementar, Serviço de Oftalmologia, Hospital Pedro Hispano, Matosinhos, Portugal

<sup>2</sup>Assistente Hospitalar, Serviço de Oftalmologia, Hospital Pedro Hispano, Matosinhos, Portugal.

<sup>3</sup>Ortoptista, Serviço de Oftalmologia, Hospital Pedro Hispano, Matosinhos, Portugal.

## RESUMO

Os autores descrevem a utilização terapêutica de anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) e terapêutica fotodinâmica (TFD) com verteporfina para o tratamento de uma membrana neovascular coroideia, peri-papilar, secundária a drusas do nervo ótico. Uma mulher de 17 anos de idade, com neovascularização da coróide peripapilar, unilateral, associada a drusas do nervo ótico, com queixas de metamorfópsia e hipovisão unilateral, foi tratada com duas injeções intravítreas de pegaptanib, sem melhoria. Posteriormente, foi submetida a três sessões de TFD e duas injeções intravítreas de bevacizumab, com melhoria da acuidade visual para 6/10 e resolução da metamorfópsia. A doente permanece estável após 5 anos de follow-up. A terapêutica combinada com TFD e bevacizumab parece ser uma opção útil no tratamento da neovascularização coróideia secundária a drusas do nervo ótico.

## Palavras-chave

Neovascularização coroideia; drusas do nervo ótico; bevacizumab; terapia fotodinâmica; VEGF.

## ABSTRACT

The authors describe the use of anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) and photodynamic therapies with verteporfin for peripapillary choroidal neovascular membrane, secondary to optic nerve drusen. A 17-year-old woman had a unilateral peripapillary choroidal neovascular membrane secondary to optic nerve drusen with significant metamorphopsia and vision loss. Two injections of pegaptanib were performed without improvement. After that, she was submitted to combined therapy with three sessions of photodynamic therapy using verteporfin and two injections of bevacizumab. Visual acuity improved to 6/10 with resolution of metamorphopsia. The patient condition remains stable after 5 years of follow-up. Combined therapy with photodynamic therapy and bevacizumab may be a useful treatment option in patients with choroidal neovascular membranes secondary to optic nerve drusen.

## Keywords

Choroidal neovascularization; optic nerve drusen; bevacizumab; photodynamic therapy; VEGF.

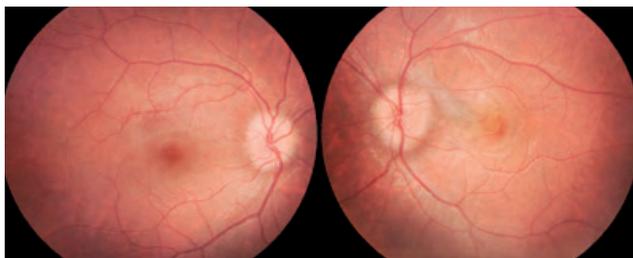
## INTRODUÇÃO

As membranas neovasculares da coróide peripapilares são raras<sup>1</sup>. A maioria são idiopáticas (39,5%) ou associadas a degenerescência macular da idade (45,2%). Foram descritas associações com outras condições oculares como miopia patológica, síndrome de histoplasmose ocular, osteoma da coróide, coroidite multifocal, drusas do nervo ótico (0,9%), anomalias congénitas do disco e estrias angioides<sup>1,2</sup>. Durante o seu curso natural é frequente o envolvimento da fôvea por extensão subfoveal direta, fluido subretiniano ou hemorragia, com perda da visão central<sup>1</sup>. O tratamento é difícil pelo risco de danificar o feixe papilo-macular ou o epitélio pigmentar da retina (EPR), com conseqüente defeito do campo visual<sup>3</sup>. Têm sido descritos vários tratamentos, excisão cirúrgica, fotocoagulação, terapêutica fotodinâmica (TFD) e injeções intravítreas de *anti-vascular endothelial growth factor* (VEGF), com graus de sucesso variáveis<sup>1,3</sup>.

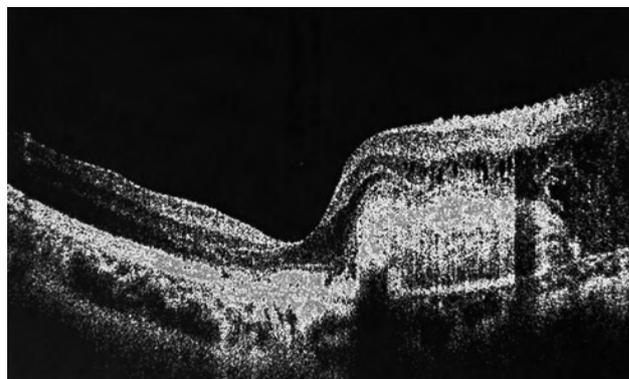
Apresentamos o caso clínico de uma membrana neovascular da coróide unilateral associada a drusas do nervo ótico tratada com pegaptanib, TFD com verteporfina e bevacizumab. A ausência de grandes estudos prospetivos faz com que as decisões clínicas se baseiem em pequenos estudos retrospectivos e casos clínicos isolados.

## CASO CLÍNICO

Mulher de 17 anos de idade, sem antecedentes oculares e sistémicos relevantes, foi avaliada no serviço de urgência, por metamorfópsia e hipovisão do olho esquerdo (OE) com 3 meses de evolução. Apresentava uma acuidade visual (AV) de 10/10 do olho direito (OD) e 3/10 do OE. A fundoscopia revelou pseudopapiledema bilateral compatível com drusas, mostrando irregularidades elevadas e granulosas da porção anterior do disco ótico. O OE apresentava uma lesão amarelo-acinzentada no feixe papilo-macular, supero-temporal, com extensão à fôvea (Fig. 1A e 1B). A



**Fig. 7 |** A - retinografia OD. B - retinografia OE. Drusas do nervo ótico bilateralmente. No OE lesão no feixe papilo-macular, supero-temporal, com extensão à fôvea.



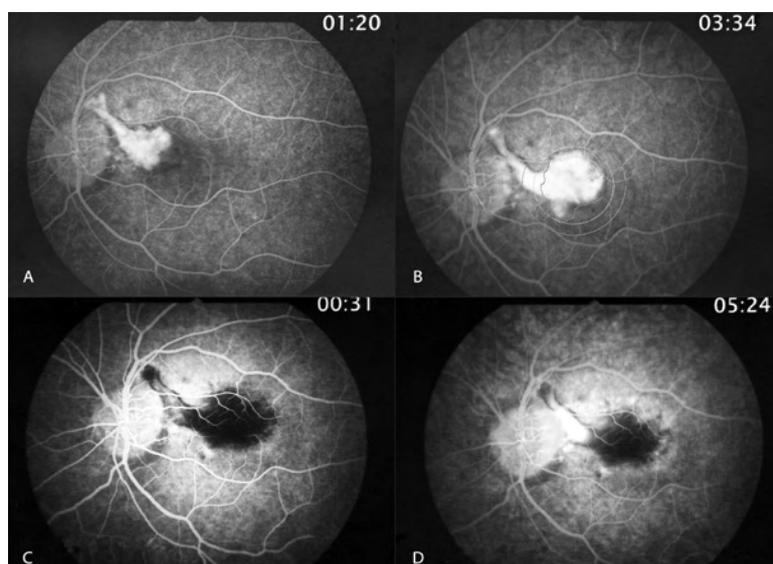
**Fig. 2 |** OCT do feixe papilo-macular revela membrana neovascular, fluido intrarretiniano e distorção do contorno foveal.

ecografia modo B do OE documentou uma hiperecogenicidade na cabeça do disco ótico, com cone da sombra posterior, compatível com calcificação. A tomografia de coerência ótica (OCT) do feixe papilo-macular mostrou uma membrana neovascular, fluido intrarretiniano e distorção do contorno foveal (Fig. 2). A angiografia fluoresceínica revelou uma membrana neovascular da coróide com difusão (Fig. 3A e 3B). Após o consentimento informado dos pais, a adolescente foi submetida a duas injeções intravítreas de pegaptanib, com 6 semanas de intervalo. Quatro semanas depois, manteve a AV e como apresentava maior exsudação na angiografia, propôs-se tratamento combinado com TFD com verteporfina (6mg/m<sup>2</sup>, 83 s, 50J/cm<sup>2</sup>) até 430 µm do disco ótico (Fig. 3B) e injeção intravítrea de 1.25 mg (0.05 ml) de bevacizumab, que melhoraram o aspeto angiográfico da lesão. Após 4 semanas, como mantinha difusão no feixe papilo-macular (Fig. 3C e 3D), fez 2ª injeção de bevacizumab. Aos 3 e 6 meses após o tratamento, mostrava exsudação na angiografia e, por isso, fez 1 sessão de TFD, em cada um dos tempos, com melhoria angiográfica e tomográfica (Fig. 4A e 4B). A AV do OE melhorou para 6/10, com resolução da metamorfópsia, mantendo-se sobreponível após 5 anos de follow-up.

## DISCUSSÃO

As drusas do nervo ótico, tipicamente, dão origem a defeitos variáveis do campo visual (75%) e não causam alterações da acuidade visual<sup>4</sup>. As membranas neovasculares da coróide são uma complicação rara de drusas do nervo ótico, que podem levar à perda da visão<sup>5</sup>.

Presume-se que as drusas do disco ótico comprometem a microcirculação coróideia peripapilar, por compressão, ou causem ruturas da membrana de Bruchs, que podem



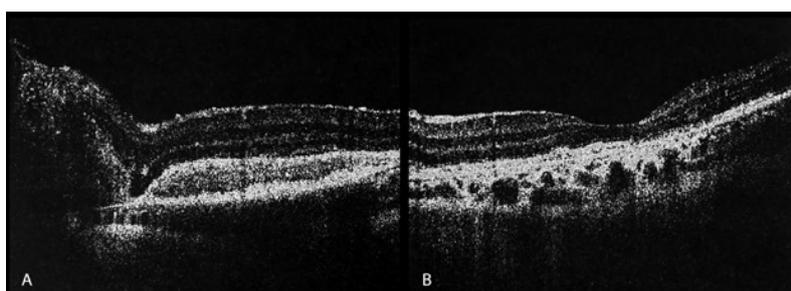
**Fig. 3 |** Angiografia fluoresceínica da lesão da figura 1B. Fase venosa (A) e fase recirculação (B) mostram uma membrana neovascular da coróide, extrafoveal, peri-papilar, predominantemente clássica. (B) Representação da área do spot da TFD. (C e D) quatro semanas após terapêutica fotodinâmica com verteporfina e bevacizumab, a angiografia fluoresceínica mostra exsudação localizada ao feixe papilo-macular, supero-temporal.

estimular o crescimento de neovasos no espaço subretiniano, geralmente justapapilares<sup>5,6</sup>. Estas membranas são assintomáticas, a não ser que envolvam a mácula, quer por extensão foveal, descolamento hemorrágico ou seroso<sup>6</sup>. Nestes casos, o tratamento está indicado<sup>5</sup>. A excisão cirúrgica tem sido descrita, com alguns resultados promissores, mas com uma elevada taxa de recorrência (25%)<sup>3,7</sup>. A fotocoagulação laser produz um escotoma significativo, pelo que não é opção nos casos de extensão foveal<sup>3,5</sup>.

A terapêutica fotodinâmica com verteporfina (Visudyne, Novartis International AG, Basel, Switzerland) mostrou ser eficaz em membranas neovasculares, predominantemente clássicas e subfoveais ocultas, com menos de 4 diâmetros de disco ótico<sup>8</sup>. Este tratamento promove a constrição dos vasos da coriocapilar interna<sup>9</sup>, com hipoperfusão da

coriocapilar a curto prazo e *remodeling* vascular ao longo do tempo<sup>10</sup>. Uma série de casos mostrou a eficácia da terapêutica fotodinâmica na regressão das lesões neovasculares coróideias peripapilares<sup>8</sup>. No entanto, a TFD com verteporfina tem várias limitações: o tratamento de lesões a menos de 200  $\mu\text{m}$  do bordo do disco ótico, a necessidade de múltiplos tratamentos, a proteção da exposição solar 5 dias após o tratamento, o elevado custo e a estabilização, em vez, da melhoria da visão, com resolução angiográfica<sup>3,8</sup>.

A terapêutica anti-angiogénica é atualmente o tratamento de eleição para neovascularização coróideia (NVC)<sup>11</sup>. O VEGF tem um papel central no desenvolvimento da angiogénese e vasculogénese<sup>12</sup>, pelo que o tratamento com injeções intravítreas de anti-VEGF parece inativar a NVC e conduzir à redução do edema intrarretiniano e fluido subretiniano,



**Fig. 4 |** A - OCT do feixe papilo-macular mostra cicatriz subretiniana, sem fluido. B - OCT macular, sem edema, com irregularidades do epitélio pigmentar da retina.

mantendo a integridade do feixe papilo-macular<sup>1,3</sup>. O pegaptanib (Macugen, Pfizer, Tadworth, Surrey, UK) é um oligonucleótido peguilado modificado que inibe a atividade da isoforma major do VEGF, VEGF<sub>165</sub><sup>12</sup>. O bevacizumab (Avastin, Genentech, San Francisco, California) é um anticorpo monoclonal humanizado que inibe todas as isoformas do fator de crescimento endotelial vascular A (VEGF-A)<sup>12</sup>. Figueroa *et al*<sup>13</sup> através de um estudo multicêntrico, demonstraram a eficácia do bevacizumab com resolução completa da atividade da NVC peripapilar em 5 olhos e melhoria de 4 linhas de AV, sem recorrências após 13 meses de follow-up. Davis *et al*<sup>14</sup> mostraram, a resolução completa de fluido intra e subretiniano em 17 (85%) dos olhos com NVC peripapilar, submetidos a injeções de bevacizumab.

A monoterapia no tratamento de membranas neovasculares pode induzir uma estimulação compensatória de outras vias<sup>8</sup>. Nesta doente, iniciou-se tratamento com pegaptanib, o único anti-VEGF aprovado na altura, para tratamento de NVC. No entanto, a ineficácia deste fármaco, a evolução, a agressividade e a localização peri-papilar, fez com que se considerasse a TFD combinada com bevacizumab, a fim de, reduzir a permeabilidade vascular, promover a involução da NVC e prevenir a sua recorrência, melhorando a AV a longo prazo.

Em conclusão, a membrana neovascular da coróide é uma complicação rara de drusas do nervo ótico. Obtiveram-se bons resultados anatómicos e funcionais, sem registo de efeitos adversos, com TFD e bevacizumab, uma terapêutica que poderá ser uma opção, com as limitações inerentes à descrição de um caso clínico, sem que possa ser considerada a primeira linha de tratamento.

## BIBLIOGRAFIA

1. Hoeh AE, Schaal KB, Ach T, Dithmar S. Treatment of peripapillary choroidal neovascularization with intravitreal bevacizumab. *Eur J Ophthalmol*. 2009;19:163-5.
2. Browning DJ, Fraser CM. Ocular conditions associated with peripapillary subretinal neovascularization, their relative frequencies, and associated outcomes. *Ophthalmology*. 2005;112:1054-61.
3. Jutley G, Tah V, Lindfield D, Menon G. Treating peripapillary choroidal neovascular membranes: a review of the evidence. *Eye (Lond)*. 2011;25:675-81.
4. Manzanaro PG, Rodilla JY, Caravaca RG, Font CC, Rodrigo JC, Puente AA. Decreased visual acuity from optic disc drusen. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2010;85:64-9.
5. Chaudhry NA, Lavaque AJ, Shah A, Liggett PE. Photodynamic therapy for choroidal neovascular membrane secondary to optic nerve drusen. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*. 2005;36:70-2.
6. Brown SM, Del Monte MA. Choroidal neovascular membrane associated with optic nerve head drusen in a child. *Am J Ophthalmol*. 1996;121:215-7.
7. Gregory-Evans K, Rai P, Patterson J. Successful Treatment of Subretinal Neovascularization with Intravitreal Ranibizumab in a Child with Optic Nerve Head Drusen. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2009 Aug 21.
8. Peyman G, Tsipursky M, Gohel P, Conway M. Regression of peripapillary choroidal neovascularization after oscillatory transpupillary thermotherapy and anti-VEGF pharmacotherapy. *Eur J Ophthalmol*. 2011;21:162-72.
9. Schmidt-Erfurth U1, Hasan T. Mechanisms of action of photodynamic therapy with verteporfin for the treatment of age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol*. 2000;45:195-214.
10. Chan WM, Lam DS, Lai TY, Tam BS, Liu DT, Chan CK. Choroidal vascular remodelling in central serous chorioretinopathy after indocyanine green guided photodynamic therapy with verteporfin: a novel treatment at the primary disease level. *Br J Ophthalmol*. 2003;87:1453-8.
11. Delas B, Almudí L, Carreras A, Asaad M. Bilateral choroidal neovascularization associated with optic nerve head drusen treated by antivascular endothelial growth factor therapy. *Clin Ophthalmol*. 2012;6:225-30.
12. Lu M, Adamis AP. Molecular biology of choroidal neovascularization. *Ophthalmol Clin North Am*. 2006;19:323-34.
13. Figueroa MS, Noval S, Contreras I. Treatment of peripapillary choroidal neovascular membranes with intravitreal bevacizumab. *Br J Ophthalmol*. 2008;92:1244-7.
14. Davis AS, Folk JC, Russell SR, Sohn EH, Boldt HC, Stone EM, Mahajan VB. Intravitreal bevacizumab for peripapillary choroidal neovascular membranes. *Arch Ophthalmol*. 2012;130:1073-5.

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

Os autores declaram não existir qualquer conflito de interesses relativamente ao presente artigo.

Os autores declaram que este trabalho nunca foi publicado, cedendo os seus direitos de autor à Sociedade Portuguesa de Oftalmologia.

## CONTACTO

Josefina Serino  
Serviço de Oftalmologia, Hospital Pedro Hispano,  
Rua Dr. Eduardo Torres  
4464-513 Sra. da Hora, Matosinhos, Portugal  
juseserino@gmail.com