

Índice

LISTA DE ABREVIATURAS -----	2
RESUMO -----	3
INTRODUÇÃO-----	8
PERSPECTIVA HISTÓRICA -----	9
EPIDEMIOLOGIA-----	9
ETIOPATOGENIA -----	12
Evidências de uma resposta auto-imune	12
O papel das feridas oculares penetrantes	13
Predisposição genética	14
Possível papel dos agentes infecciosos	15
HISTOPATOLOGIA -----	16
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS -----	20
Intervalo entre o traumatismo do olho excitante e o início dos sintomas no olho simpatizante	20
Manifestações oculares	20
Complicações	23
Manifestações extra-oculares	24
DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL -----	25
DIAGNÓSTICO/ EXAMES COMPLEMENTARES DE DIAGNÓSTICO -----	27
Exames laboratoriais	28
Exames oftalmológicos	28
TRATAMENTO-----	32
Tratamento médico	32
Tratamento cirúrgico	36
PROGNÓSTICO -----	37
CONCLUSÕES-----	39
BIBLIOGRAFIA -----	40

Lista de abreviaturas

APMPPE - Epiteliopatia pigmentar placóide multifocal posterior aguda

CRCS - Coriorretinopatia central serosa

EPR - Epitélio pigmentar da retina

FA - Angiografia fluoresceínica

FTA-ABS - *Fluorescent treponemal antibody absorption test*

HLA - *Human leukocyte antigens*

ICGA - Angiografia com verde de indocianina

IRBP - *Interphotoreceptor retinoid binding protein*

IVTA - Acetonido de triancinolona intravítreo

LCR - Líquido cefalorraquidiano

MHC - Complexo major de histocompatibilidade

OCT - Tomografia de coerência óptica

RPR - Teste de reagina plasmática rápida

SO - Oftalmia simpática

TGF- β - Factor transformador de crescimento beta

VKH - Síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada

Resumo

A Oftalmia Simpática, situação clínica relativamente rara, é caracterizada por uma panuveíte granulomatosa bilateral que surge após um traumatismo ocular penetrante, acidental ou cirúrgico.

O trabalho proposto tem como intuito um levantamento coerente e equilibrado dos resultados mais recentes e relevantes dos vários estudos desenvolvidos e publicados em torno desta patologia. Foram abordados temas respeitantes à sua perspectiva histórica, epidemiologia, etiopatogenia, histopatologia, características clínicas, diagnóstico diferencial, diagnóstico/exames complementares de diagnóstico, tratamento e prognóstico.

O mecanismo etiopatogénico subjacente a esta entidade patológica ainda não é claramente compreendido, mas vários estudos demonstram tratar-se do protótipo de uma doença inflamatória auto-imune: a disrupção da integridade do olho lesado (olho “excitante”) conduz a uma reacção de hipersensibilidade, mediada por células T contra os antigénios oculares expostos, e que afecta igualmente o olho contralateral normal (olho “simpatizante”).

A apresentação clínica no olho simpatizante surge, em média, 3 meses após a lesão, de forma insidiosa ou aguda. O diagnóstico é feito com base nos achados clínicos e na história de um traumatismo ocular, sendo necessário fazer o diagnóstico diferencial com outras causas de uveíte granulomatosa. O tratamento é primariamente médico e, como terapêutica de primeira linha, utilizam-se corticosteróides sistémicos em doses elevadas.

Actualmente, com um pronto diagnóstico e a rápida instituição da terapêutica, o prognóstico visual é razoavelmente bom. No entanto, a potencial morbilidade e a natureza recidivante associada à Oftalmia Simpática, exige um cuidadoso acompanhamento do doente

para o resto da vida, de forma a assegurar o tratamento imediato de potenciais sequelas graves da panuveíte crónica.

As pesquisas actualmente em curso nesta área visam fundamentalmente esclarecer o mecanismo de aparecimento desta entidade patológica e, ainda, determinar o melhor protocolo de tratamento. Este tem como objectivo um rápido controlo da doença, no sentido de preservar a acuidade visual, e com benefícios adicionais da prevenção de recorrências.

Palavras chave:

Oftalmia Simpática • Uveíte granulomatosa • Traumatismo ocular • Reacção inflamatória auto-imune • Nódulos de Dalen-Fuchs • Características clínicas • Terapêutica imunossupressora • Enucleação • Evisceração

Abstract

Sympathetic Ophthalmia (SO) is a rare clinical condition characterized by bilateral granulomatous panuveitis that occurs after a penetrating ocular trauma, accidental or surgical.

The proposed work is an objective, coherent and balanced review of the most recent and relevant studies published about this disease. Several issues on its historical background, epidemiology, etiopathogenesis, histopathology, clinical features, differential diagnosis, diagnostic workup, treatment and prognosis are reviewed.

The etiopathogenic mechanism is not clearly understood, but numerous studies demonstrate that sympathetic ophthalmia corresponds to a prototype of an autoimmune disease. The disruption integrity of the injured eye (“exciting” eye) leads to a hypersensitivity reaction mediated by T cells, against exposed ocular antigens, also affecting the normal contralateral eye (“sympathetic” eye).

The sympathizing eye usually presents a gradual onset of inflammation within three months after the injury. The diagnosis is based on the clinical findings and on a history of ocular trauma, being necessary a differential diagnosis with other causes of granulomatous uveitis. The treatment of sympathetic ophthalmia is primarily medical, and high-doses of systemic corticosteroids are at the first line therapy.

Nowadays, with a prompt diagnosis and treatment, most patients can expect to have a relatively good visual prognosis. However, the potential morbidity and relapsing nature associated with sympathetic ophthalmia requires careful lifetime follow-up to ensure the immediate treatment of potentially serious sequelae of a chronic panuveitis.

Currents research efforts in this area aim to explain the exact mechanism of onset of the disease and to determine the best treatment protocols. The aim is to rapidly control the disease in order to preserve visual acuity, with the additional benefits of preventing recurrent attacks.

Key-words:

Sympathetic ophthalmia • Granulomatous uveitis • Ocular trauma • Immune inflammatory reaction • Dalen-Fuch's nodules • Clinical features • Immunosuppressive therapy • Enucleation • Evisceration

Oftalmia Simpática

Introdução

A Oftalmia Simpática (SO) ou Uveíte Simpática é uma uveíte endógena não infecciosa, limitada ao olho, caracterizada por uma inflamação granulomatosa bilateral e que geralmente afecta todos os componentes da úvea, designando-se de panuveíte ^[1].

Trata-se de uma situação clínica bastante rara que surge, embora com algumas excepções, após um traumatismo penetrante num dos globos oculares. O olho lesado é designado de *excitante* enquanto o olho contralateral, posteriormente afectado, é referido como *simpatizante*. A sua etiopatogenia não é ainda claramente compreendida, contudo várias evidências sugerem tratar-se de uma reacção auto-imune dirigida contra antigénios oculares expostos no olho activador.

Apresenta um início insidioso, após um período de latência variável de pelo menos 10 dias, e uma evolução progressiva. Habitualmente está associada a traumatismos oculares penetrantes, acidentais ou cirúrgicos mas, no entanto, encontram-se descritos casos de oftalmia simpática na sequência de processos ou traumatismos não-penetrantes, o que pressupõe que a perfuração ocular não é essencial para o desenvolvimento da doença ^[2, 3].

Apesar de incomum, a SO é, na realidade, uma doença ocular grave que pode potencialmente conduzir à cegueira, tanto do olho traumatizado ou excitante, como do olho contra-lateral ou simpatizante, constituindo uma das complicações mais temíveis de qualquer cirurgia ocular.

Em 1966, Stewart Duke-Elder facultou provavelmente uma das melhores definições da doença: “*Sympathetic ophthalmitis is a specific bilateral inflammation of the entire uveal tract of unknown etiology, characterized clinically by an insidious onset and a progressive course with exacerbations, and pathologically by a nodular or diffuse infiltration of the uveal*

tract with lymphocytes and epithelioid cells; it almost invariably follows a perforating wound involving uveal tissue” ^[4].

Perspectiva histórica

As primeiras referências a esta entidade patológica remontam ao tempo de Hipócrates, há mais de 2000 atrás ^[5]. Contudo, a designação “Oftalmia Simpática” coube ao escocês William Mackenzie que, no século XIX, realizou uma descrição clínica completa da doença ao apresentar seis casos de inflamação ocular após um ferimento penetrante no olho contralateral, num intervalo de três semanas a um ano ^[2]. Em 1905, Ernest Fuchs estabeleceu-a como uma entidade clínica distinta e individualizada, ao descrever as suas características histopatológicas clássicas ^[5].

Pensa-se que o francês Louis Braille, inventor do alfabeto Braille, no início do século XIX, tenha perdido gradualmente a visão na infância devido a uma oftalmia simpática, na sequência de um traumatismo ocular penetrante do olho contralateral ocorrido dois anos antes^[6].

Epidemiologia

A SO representa aproximadamente 1% a 2% de todos os casos de uveítes ^[7] mas, no entanto, a verdadeira incidência e prevalência da oftalmia simpática tem sido difícil de estabelecer, não só devido à sua rara ocorrência mas, também, ao facto do seu diagnóstico se basear fundamentalmente em dados clínicos.

Em 1979, as estimativas de um estudo retrospectivo indicavam uma incidência de 0,2% a 0,5% após um traumatismo ocular accidental, e 0,1% após uma cirurgia intra-ocular ^[5]. No entanto, a incidência de oftalmia simpática sofreu uma diminuição acentuada nos últimos

trinta anos, não só devido a melhorias significativas ao nível da prevenção e controlo de traumatismos oculares, como ao surgimento de novas terapêuticas imunomoduladoras.

Anteriormente, os traumatismos oculares penetrantes acidentais eram a causa mais comum de oftalmia simpática. Hoje, a cirurgia intraocular, particularmente a cirurgia vitreo-retiniana, tornou-se um importante factor de risco ^[8] (Quadro I). Em 1982, um estudo desenvolvido por Gass ^[2] registou uma prevalência de oftalmia simpática após vitrectomia via *pars plana* de 0,01%, aumentando para 0,06% quando esta era realizada no contexto de outras lesões oculares penetrantes. Evidências recentes sugerem que esse risco é mais do dobro do valor apresentado por Gass, e pode ser significativamente maior que o risco de endoftalmite infecciosa após vitrectomia ^[8].

Quadro I. Contribuição relativa da cirurgia intraocular no desenvolvimento de oftalmia simpática em comparação com a etiologia traumática acidental (adaptado de Su e Chee ^[9]).

Contribuição relativa da cirurgia intra-ocular no desenvolvimento de oftalmia simpática (SO) em comparação com a etiologia traumática acidental		
Autor	Período	Proporção de casos de SO após cirurgia intra-ocular (%)
Su e Chee	1993– 2003	70
Kilmartin et al.	1997– 1998	56
Chan et al.	1982– 1992	28
Jennings e Tessler	1974– 1985	25
Hakin et al.	Desconhecido (antes de 1992)	17

Outros procedimentos cirúrgicos perfurantes e não-perfurantes, que afectam igualmente a integridade do tecido úveo-retiniano, foram também implicados no desenvolvimento da

doença, como a extracção de cataratas, a cirurgia do glaucoma, a reparação do descolamento da retina, a ressecção de melanoma irido-ciliar, a cicloterapia laser, a ciclocrioterapia e a radioterapia por feixe de protões no melanoma da coróide ^[2,5]. Ocasionalmente, a oftalmia simpática resulta de úlcera da córnea perfurada, contusão ocular sem ruptura do globo ⁽¹⁾ e neoplasias intra-oculares (em associação com perfuração espontânea) ^[4, 10].

A modificação do perfil etiológico, de traumatismo accidental para traumatismo cirúrgico, pode ser parcialmente explicada pelos melhores acessos aos cuidados de saúde em caso de lesão ocular accidental, em conjunto com o avanço das técnicas de microcirurgia ocular, que conduziram a um aumento significativo do número de cirurgias realizadas.

Foram ainda verificadas alterações ao nível do padrão demográfico da oftalmia simpática. No passado, o género masculino e as crianças eram os grupos populacionais mais afectados, devido à sua maior susceptibilidade para traumatismos oculares. Actualmente, parece não existir predilecção de género, verificando-se um aumento do número de pessoas idosas afectadas. Este facto relaciona-se provavelmente com a eficácia dos programas de prevenção de traumatismos oculares, e com a crescente necessidade de cirurgia ocular na população idosa ^[8].

Um estudo retrospectivo desenvolvido pelo Nacional Eye Institute, em Bethesda, entre 1982 e 1992, registou 32 casos de oftalmia simpática em 2287 doentes com uveítes (1,4%). O intervalo de idades registado compreendia doentes dos 3 aos 80 anos, afectando todos os grupos etários e sem evidências de predilecção racial ^[11].

Recentemente, um estudo prospectivo, conduzido por Kilmartin et al. na Inglaterra e na Irlanda, estimou uma incidência mínima para a oftalmia simpática de 0,03/100.000 habitantes por ano, identificando 23 novos casos no período de 15 meses ^[12].

¹ Encontra-se descrito um caso de desenvolvimento de oftalmia simpática quatro semanas após um hifema por traumatismo ocular não perfurante ^[3].

Etiopatogenia

Evidências de uma resposta auto-imune

A etiologia precisa da oftalmia simpática ainda não é claramente compreendida. A hipótese postulada por MacKenzie, em 1940, propunha que o processo inflamatório se estendia de um olho para o outro através do nervo e do quiasma óptico ^[2]. Porém, estudos clínicos e experimentais sugeriram tratar-se de uma reacção inflamatória auto-imune dirigida contra antígenos oculares expostos ao nível do olho activador ^[7]. Já em 1910, Elschnig defendia esta teoria, sugerindo como estímulo desencadeante o tecido uveal ^[13].

Várias evidências indicam que os melanócitos da coróide podem ser os responsáveis pelo início do desenvolvimento da resposta imuno-inflamatória. Foram desenvolvidos testes funcionais *in vitro*, utilizando sangue periférico de doentes com oftalmia simpática, que demonstraram um aumento da actividade proliferativa dos linfócitos T quando expostos a extractos uveo-retinianos ^[2]. Além disso, a perda selectiva de melanócitos da coróide, a nível histológico, e as semelhanças clínicas com a Síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (VKH), constituem um suporte adicional em como os melanócitos são possivelmente o “gatilho” para o despoletar da resposta imuno-inflamatória” ^[2].

No entanto, a localização precisa do auto-antígeno responsável permanece inconclusiva, tendo já sido considerados antígenos retinianos do segmento externo dos fotorreceptores, como o antígeno-S retiniano e o *Interphotoreceptor Retinoid Binding Protein* (IRBP), antígenos associados à melanina e antígenos derivados do epitélio pigmentar da retina (EPR) e da coróide ^[8].

O papel das feridas oculares penetrantes

Classicamente, o desenvolvimento de oftalmia simpática requer a perfuração da esclera, permitindo que auto-antígenos oculares previamente sequestrados tenham acesso ao sistema de drenagem linfática conjuntival (Fig. 1) ^[8].

O compartimento intra-ocular é considerado um local imunologicamente privilegiado devido, por um lado, à presença de barreiras hemato-retinianas, interna e externa, ao nível do endotélio vascular da retina e do epitélio pigmentar da retina, e por outro, devido à presumível falta de drenagem linfática ^[8].

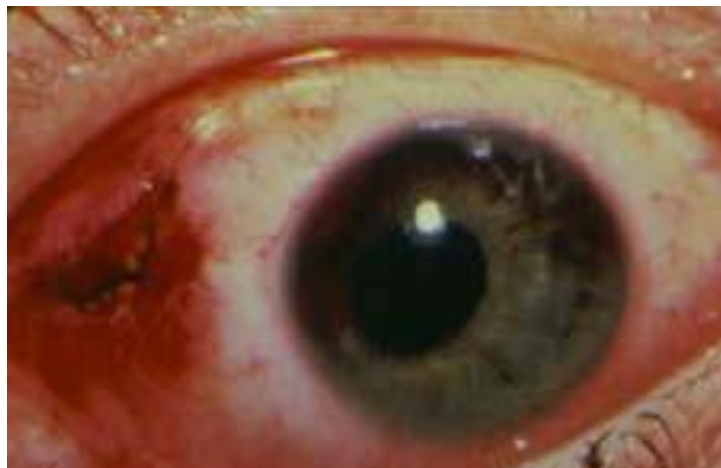


Fig. 1. Exemplo de uma ferida ocular penetrante, observa-se tecido uveal ao nível da laceração da esclera temporal. A exposição do tecido uveal ao sistema linfático conjuntival é considerada o maior factor de risco para o desenvolvimento de oftalmia simpática.

Com o objectivo de estudar o papel das feridas oculares penetrantes na patogénese da oftalmia simpática, em 1983, Rao et al. desenvolveram um modelo experimental em coelhos utilizando o antígeno S retiniano de origem bovina, para comparar a apresentação antigénica

intraocular com a apresentação antigénica extraocular. Verificaram que a injeção subconjuntival de antígeno-S retiniano num olho induzia uma uveíte simpática bilateral, enquanto a injeção intraocular era ineficaz na indução da doença. Os autores sugeriram que a ferida penetrante participaria no desenvolvimento de SO através da exposição dos antígenos uveo-retinianos aos linfáticos da conjuntiva e, por esse meio, induziria a resposta imunopatológica subsequente. Contudo, nenhum anticorpo anti-antígeno-S retiniano foi detectado nos doentes com oftalmia simpática ^[14].

Outros factores foram considerados relevantes no desenvolvimento da SO, como a possível função imunossupressora do humor aquoso, a produção retiniana de moléculas anti-inflamatórias, e a predisposição genética associada aos subtipos de HLA (*Human Leukocyte Antigens*) ^[5].

Predisposição genética

A SO tem sido associada a um conjunto específico de haplotipos de antígenos major de histocompatibilidade (MHC), reforçando o papel da desregulação imunitária ao nível da sua etiopatogénese ^[2]. Os doentes expressam mais frequentemente o antígeno HLA-A11. Em comparação com um grupo de controlo, o risco de desenvolvimento de SO foi onze vezes maior nestes doentes ^[13].

Outra associação foi demonstrada para o antígeno HLA-DR4, e os estreitamente relacionados HLA-DQw3 e HLA-DRw53 ^[2]. Estudos recentes, realizados no Reino Unido e no Japão, referem ainda um aumento da susceptibilidade e da gravidade da SO para os haplótipos HLA-DRB1*04 e HLA-DQA1*03 ^[15]. Estes fenótipos são igualmente mais frequentes em doentes com a síndrome de VKH, que apresenta características clinicopatológicas similares à oftalmia simpática ^[15].

Determinados polimorfismos genéticos das citocinas são também marcadores da gravidade da doença. Estão relacionados com casos de recorrência e com os níveis de imunossupressores necessários para controlar a inflamação ocular ^[16].

Possível papel dos agentes infecciosos

Alguns autores propuseram que determinados agentes infecciosos poderiam desempenhar um papel coadjuvante no processo etiológico mas, no entanto, nenhum microrganismo foi consistentemente isolado ^[5].

Recentemente, Buller e al. ^[10] descreveram um caso de SO após uma queratite fúngica e colocaram a hipótese da infecção, ao possibilitar a difusão intraocular de antígenos fúngicos e mediadores pró-inflamatórios, conduzir a um distúrbio da barreira hemato-retiniana, permitindo assim a exposição dos antígenos retinianos.

Anteriormente, considerava-se que as infecções oculares purulentas provocavam uma extensa destruição do tecido uveal, de tal forma que não era possível o surgimento de SO. No entanto, um estudo clinicopatológico documentou três casos de SO após endoftalmite bacteriana, indicando que a infecção não previne o desenvolvimento da doença ^[17]. Estes resultados sugerem que o auto-antígeno responsável não é afectado pela inflamação, e que a infecção pode ainda facilitar o desenvolvimento de SO. A incidência da coexistência de endoftalmite e SO é variável, situando-se no intervalo de 1% a 9%, segundo os trabalhos de Lubin e Trowbridge ^[5].

Histopatologia

Tipicamente, a oftalmia simpática caracteriza-se por uma inflamação granulomatosa difusa não-necrotizante de todo o tracto uveal (Fig. 2) ^[14], sendo as alterações histológicas idênticas no olho excitante e no olho simpatizante ^[2].

A úvea, sobretudo a coróide posterior, apresenta-se infiltrada e difusamente espessada por numerosos linfócitos, com ninhos mal definidos de células epitelióides exibindo fagocitose de pigmento (Fig. 3 e 4) ^[18]. Ocasionalmente, podem também encontrar-se eosinófilos e plasmócitos, e mais raramente neutrófilos ^[14].

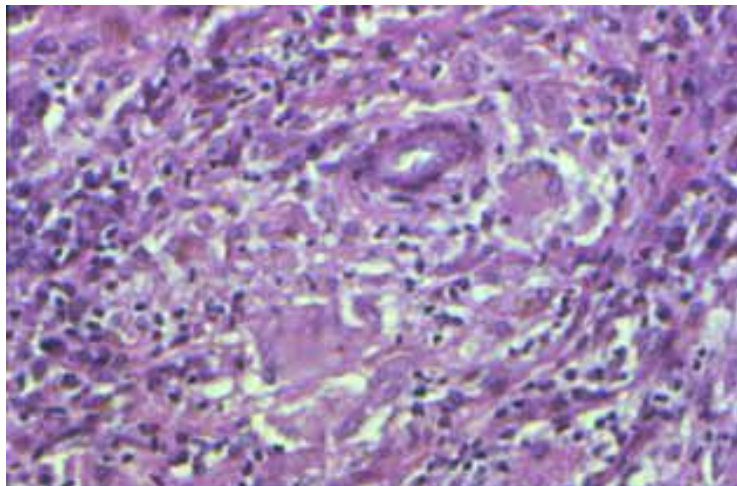


Fig. 2. Grande ampliação do infiltrado uveal, demonstrando inflamação granulomatosa crónica constituída por linfócitos, células epitelióides e células gigantes multinucleadas (HE, 400x).

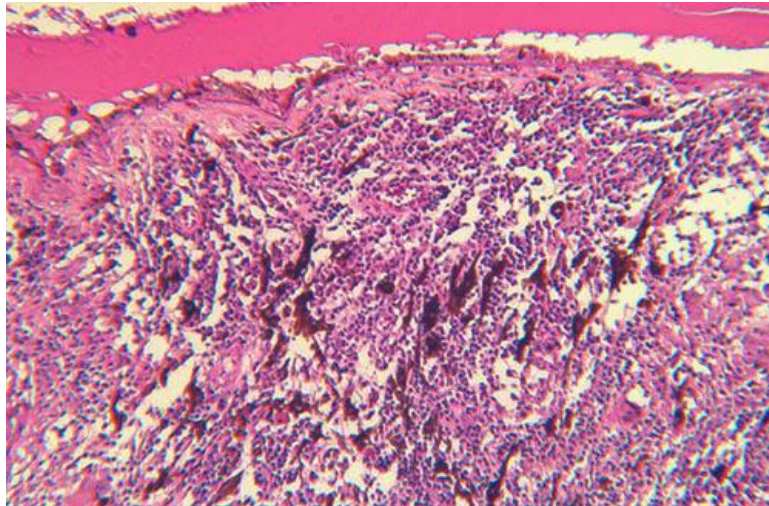


Fig. 3. Corte histológico das camadas externas da retina. Observam-se agregados de pigmento, por fagocitose das células epitelióides e das células gigantes multinucleadas.

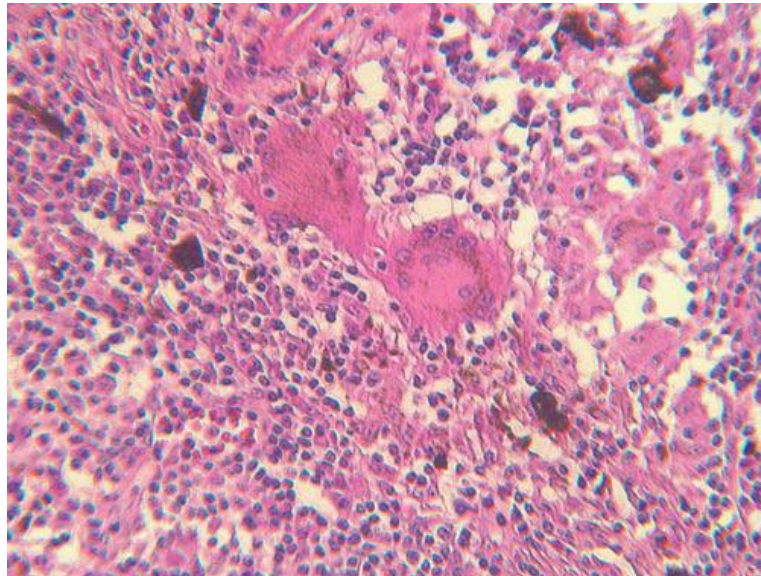


Fig. 4. Preparação histológica da retina. Observam-se granulomas não necrotizantes rodeados por células epitelióides. São visíveis histiócitos, neutrófilos, linfócitos e grânulos de pigmentos periféricos.

No estudo histopatológico podem ser observados os característicos nódulos de Dalen-Fuchs (Fig. 5) ^[5]. Estas lesões consistem em aglomerados de linfócitos, histiócitos e células despigmentadas do epitélio pigmentar da retina, geralmente localizados anteriormente à membrana de Bruch ^[14]. Os nódulos de Dalen-Fuchs foram descritos inicialmente em doentes

com oftalmia simpática, no entanto, não são patognomônicos desta situação clínica. Outras doenças inflamatórias granulomatosas oculares podem igualmente apresentar este achado. Num estudo composto por 32 doentes, apenas 15 (47%) apresentavam nódulos de Dalen-Fuchs^[11] e numa meta-análise de 60 casos, apenas 20 (33%)^[5].

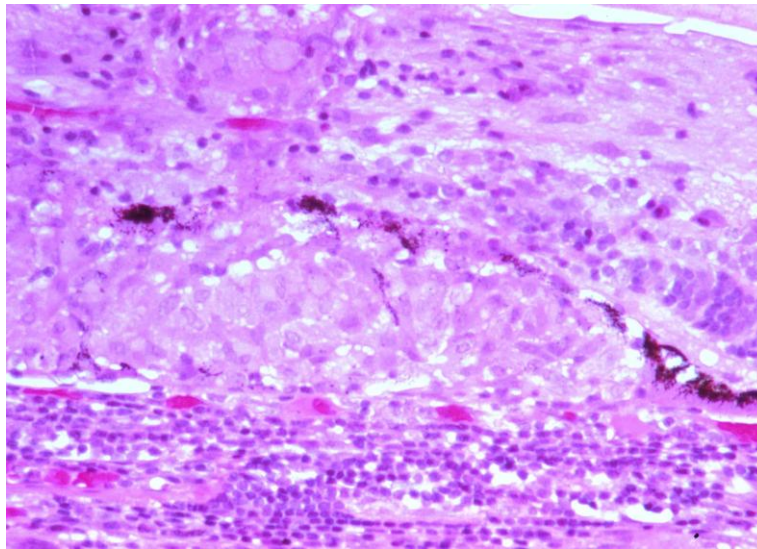


Fig. 5. Nódulo tipo Dalen-Fuchs. A coriocapilar não envolvida.

O epitélio pigmentar da retina permanece habitualmente com a sua estrutura conservada mas, ao nível destes nódulos, pode ou não apresentar-se intacto. Com base nestas observações, os nódulos de Dalen-Fuchs foram considerados extensões do processo inflamatório da coróide^[14].

A coriocapilar e a retina, por regra, não são envolvidos pelo processo inflamatório (Fig. 5) mas, contudo, existem excepções. Vários autores relacionam esta evidência histológica com a presença de substâncias anti-inflamatórias libertadas ao nível do epitélio pigmentar da retina, tais como o factor transformador de crescimento beta (TGF- β) e uma proteína protectora, os quais inibem a libertação de aniões superóxidos pelas células fagocitárias,

suprimindo deste modo a inflamação ^[5]. No entanto, é de salientar que o grau de envolvimento coriocalilar pode depender da progressão da doença, sendo mais provável em estádios avançados.

As características histológicas anteriormente descritas são as mais frequentemente encontradas (Quadro II). Porém, casos atípicos de SO podem também apresentar escassa infiltração linfocitária sem formação de granulomas ^[18], retinite, perivasculite retiniana, descolamento da retina, gliose, bem como envolvimento focal da coriocalilar ^[2].

Quadro II. Características histopatológicas observadas na Oftalmia Simpática

Características histopatológicas observadas na SO
<ul style="list-style-type: none">• Granulomatose difusa não-necrotizante do tracto uveal• Predomínio de infiltrado inflamatório linfocítico• Ninhos mal definidos de células epitelióides• Nódulos de Dalen-Fuchs• Ausência de envolvimento inflamatório da coriocalilar e da retina• Extensão para os canais esclerais e meninges do nervo óptico

Estudos de imuno-histoquímica têm realçado o papel dos linfócitos T na inflamação da coróide. Nos estádios iniciais são observados principalmente linfócitos T CD4⁺ (linfócitos T *helper/inducer*) que são substituídos, ao longo do curso da doença, por linfócitos T CD8⁺ (linfócitos T *suppressor/cytotoxic*) ^[13]. A modificação do subtipo de células T ao longo do tempo reflecte uma situação dinâmica, na qual existe uma tentativa de diminuição – “*down-regulation*” - da resposta imunitária com o influxo de células T supressoras. Estes achados sugerem que o mecanismo patogénico subjacente à SO pode estar relacionado com uma reacção de hipersensibilidade do tipo IV ^[14].

Características clínicas

Intervalo entre o traumatismo do olho excitante e o início dos sintomas no olho simpaticizante

O tempo que decorre desde a lesão ocular até ao desenvolvimento de oftalmia simpática é muito variável, sendo a amplitude descrita de 5 dias a 66 anos após a lesão inicial ^[9]. O menor intervalo de tempo, documentado satisfatoriamente em termos clínicos e histopatológicos, é de 10 dias. No entanto, a oftalmia simpática surge em cerca de 80% dos casos dentro de três meses e em 90% dos casos manifesta-se dentro de um ano ^[14].

Manifestações oculares

A oftalmia simpática envolve um amplo espectro de sinais e sintomas, dependendo da gravidade da doença (Quadro III), e resultando desde uma perturbação ligeira da visão a uma perda visual significativa.

Quadro III. Manifestações oculares na Oftalmia Simpática

Manifestações oculares na SO
História de traumatismo ou cirurgia ocular
Uveíte bilateral difusa
Precipitados queráticos em “gordura de carneiro”
Vitrite
Coroidite
Lesões coroideias branco-amareladas
Papilite
Descolamento exsudativo da retina

Tipicamente surge de forma insidiosa, como uma uveíte bilateral difusa, quase sempre com início no segmento anterior, ocasionalmente no segmento posterior (Fig. 6) ^[14].

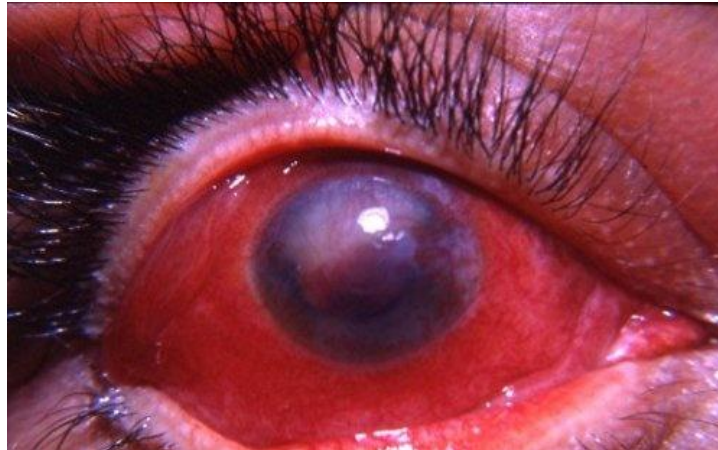


Fig. 6. Olho excitante num caso de oftalmia simpática.

Os doentes referem o desenvolvimento progressivo de visão turva, dor ocular, fotofobia, lacrimejo e baixa de visão (Fig. 7). Estes sintomas estão associados a hiperémia ciliar e, geralmente, a uma reacção granulomatosa na câmara anterior, visualizando-se precipitados queráticos em “gordura de carneiro” ao nível do endotélio corneano (Fig. 8) ^[2, 19]. Pode observar-se um espessamento da íris devido à infiltração linfocitária e a ocorrência de sinéquias posteriores, nos casos de inflamação grave ^[2].

A pressão intraocular poderá apresentar-se aumentada ou diminuída, devido respectivamente ao bloqueio da malha trabecular por células inflamatórias ou à inflamação do corpo ciliar ^[2]. É possível ocorrer um comprometimento da visão ao perto relacionada com alterações na acomodação ^[5].

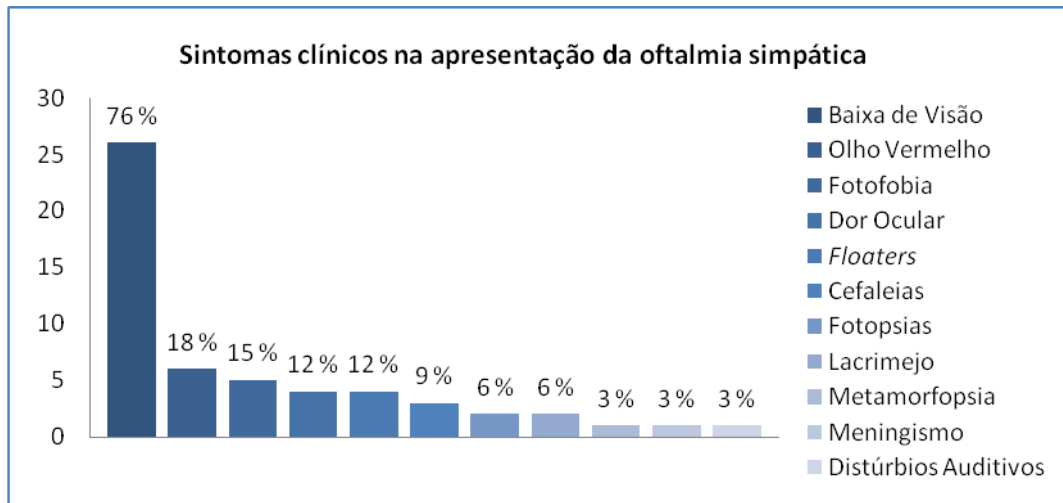


Fig. 7. Distribuição dos sintomas clínicos na apresentação da oftalmia simpática em 32 doentes. Resultados obtidos num estudo de meta-análise sobre a oftalmia simpática (adaptado de Castiblanco e Adelman^[5]).

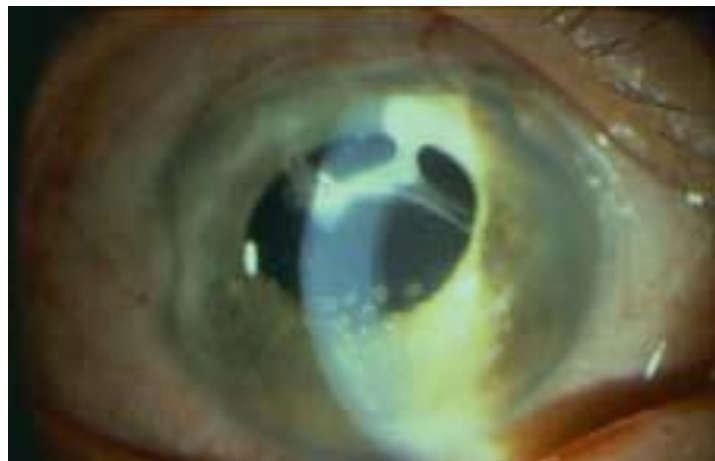


Fig. 8. Olho com oftalmia simpática mostrando precipitados queráticos em “gordura de carneiro”, característicos da inflamação granulomatosa. É visível a cicatriz do ferimento original na córnea superior.

No segmento posterior a extensão do processo inflamatório é variável. Caracteristicamente os doentes manifestam vitrite (moderada a grave) com lesões branco-amareladas coróideias no pólo posterior, equador e média periferia (Fig. 9). Estas lesões correspondem aos nódulos de Dalen-Fuchs, descritos ao exame histopatológico, e podem

tornar-se confluentes ^[2]. Outros sinais podem também surgir, como coroidite, atrofia da coróide peri-papilar, papilite e descolamento exsudativo da retina ^[2, 5, 19, 20].

A oftalmia simpática é auto-limitada em alguns casos, no entanto, na maioria dos doentes, a inflamação persiste durante muitos anos, ocorrendo períodos de exacerbação aguda e recorrência da doença ^[5].

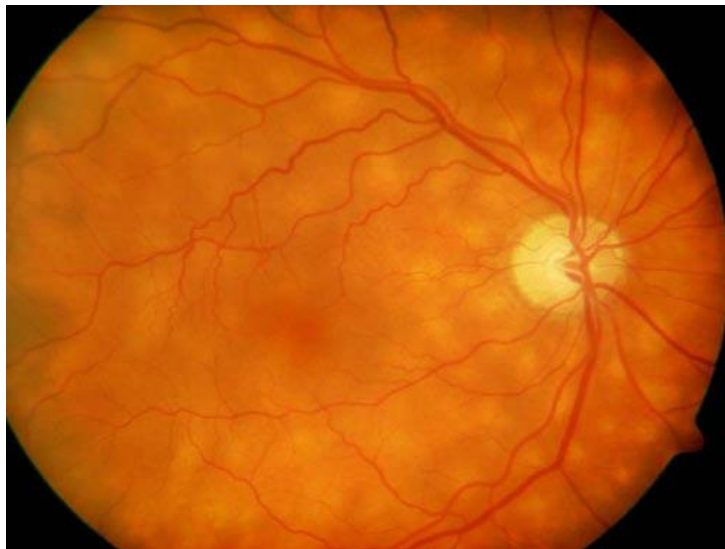


Fig. 9. Fundoscopia de um olho simpaticizante, no qual se observa opacidade do vítreo e múltiplos infiltrados sub-retinianos, lesões branco-amareladas, correspondentes a nódulos de Dalen-Fuchs.

Complicações

Devido à inflamação crônica intraocular, a oftalmia simpática pode conduzir a várias complicações, incluindo catarata, glaucoma, neovascularização da coróide, fibrose subretiniana, atrofia do nervo óptico, da retina ou da coróide e *phthisis bulbi* ^[2, 14]. A neovascularização da coróide, a atrofia óptica e coriorretiniana e a *phthisis bulbi* são raras e normalmente estão relacionadas com um diagnóstico tardio e um tratamento inapropriado ^[2].

Manifestações extra-oculares

A oftalmia simpática pode associar-se a manifestações sistêmicas como cefaleias, meningismo, surdez neuro-sensorial, alopecia, poliose (Fig. 10), vitiligo (Fig. 11) e pleocitose do líquido cefalorraquidiano (LCR) ^[5], assemelhando-se às da síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada. Estas manifestações são raras, ao contrário do que sucede na Síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada, no entanto, reforçam o conceito de oftalmia simpática como uma doença sistêmica ^[2]. Uma explicação para a presença de distúrbios auditivos na oftalmia simpática refere a possibilidade da úvea e do labirinto auditivo compartilharem determinados antigénios, uma vez que ambos apresentam origem embriológica comum na crista neural ^[21].



Fig. 10. Poliose.



Fig. 11. Vitiligo.

Diagnóstico diferencial

Antes de estabelecer o diagnóstico de oftalmia simpática é necessário excluir outras causas de uveíte granulomatosa difusa (Fig. 12).

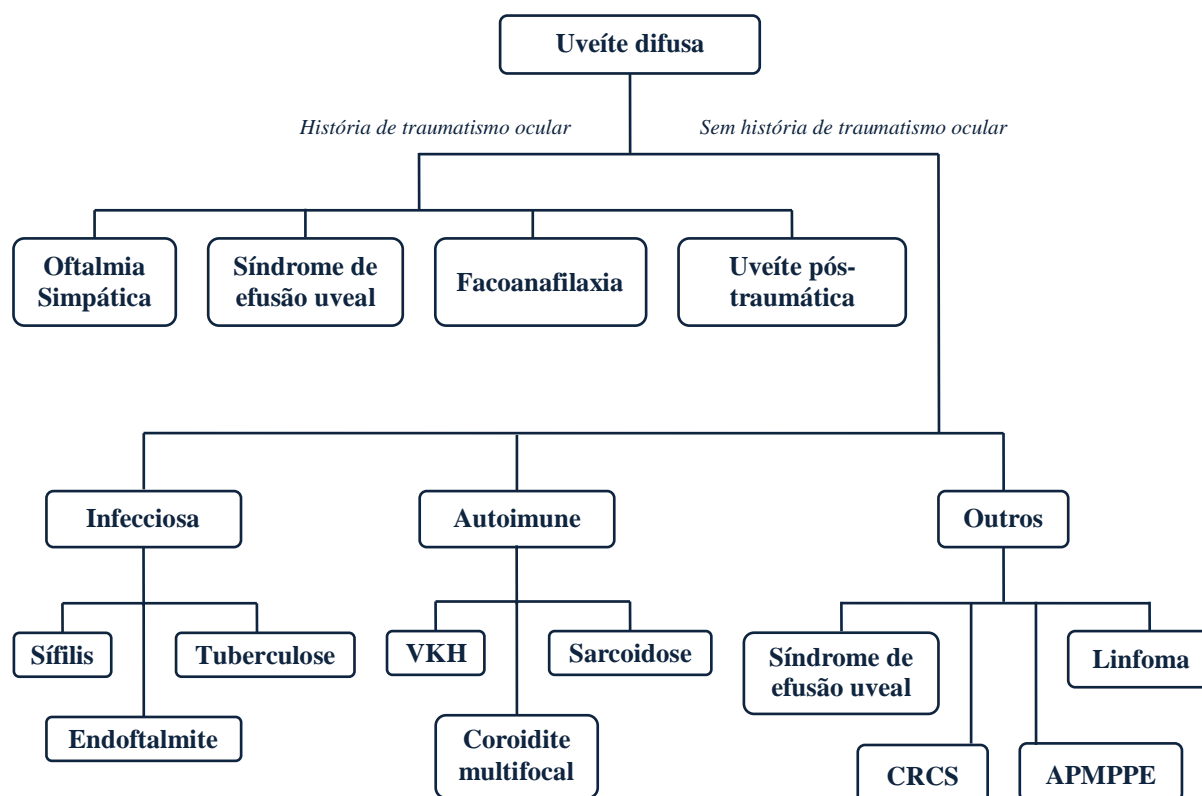


Fig. 12. Diagnósticos diferenciais de oftalmia simpática (adaptado de Damico et al. ^[2]).

A Síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) constitui um importante diagnóstico diferencial devido às semelhanças clínicas e patológicas com a oftalmia simpática (Quadro IV). Vários estudos publicados chegam a analisar as duas entidades clínicas de forma conjunta por apresentarem hipóteses etiopatogénicas idênticas ^[14]. Assim, torna-se por vezes difícil fazer a distinção entre ambas mas, no entanto, na síndrome de VKH não existe história

de traumatismo ocular prévio e surge um maior número de casos de envolvimento do nervo óptico e descolamento exsudativo da retina.

Os doentes com síndrome de VKH evidenciam também frequentemente sinais e sintomas sistémicos associados às manifestações oculares que não são descritos classicamente na SO, tais como distúrbios auditivos, alterações dermatológicas (alopécia, vililigo e poliose), sinais meníngeos e pleocitose do líquido cefalorraquídeo.

A sarcoidose e a coroidite multifocal são igualmente doenças auto-imunes que podem reproduzir um quadro clínico semelhante ao da oftalmia simpática.

Quadro IV. Comparação entre Oftalmia Simpática e Síndrome de VKH.

	Oftalmia Simpática	S. de Vogt-Koyanagi-Harada
Idade	Todas	20-50 anos
Predisposição racial	Nenhuma	Asiáticos e negros
Traumatismo penetrante	Quase sempre presente	Ausente
Manifestações cutâneas	Raras ou não relacionadas	Comuns (60-90%)
Manifestações do SNC	Raras	Comuns (85%)
Manifestações auditivas	Raras	Comuns (75%)
Descolamento exsudativo da retina	Raras	Frequentemente observado
Envolvimento da coriocapilar	Geralmente ausente	Frequente
Alterações do LCR	Geralmente normal	Pleocitose (84%)

Se existe história de traumatismo ocular prévio é necessário considerar, como possível, uma síndrome de efusão uveal, uma facoanafilaxia/uveíte induzida pelo cristalino ou uma uveíte pos-traumática. Nos doentes aos quais foram administradas elevadas doses de corticosteróides, na sequência do traumatismo ocular, e que posteriormente manifestam perda de visão, é importante excluir uma coriorretinopatia serosa central (CRCS). Esta pode ser precipitada pelo stress e pelos corticosteróides e distingue-se clinicamente da oftalmia simpática, já que a continuação da corticoterapia agrava a situação clínica ^[22].

É também fundamental excluir a tuberculose ocular, a sífilis e outras causas infecciosas, bacterianas ou fúngicas, que podem evoluir rapidamente para endoftalmite grave. No diagnóstico diferencial de oftalmia simpática é ainda incluído o linfoma intraocular e a epiteliopatia pigmentar placóide multifocal posterior aguda (APMPPE).

Diagnóstico e Exames Complementares de Diagnóstico

Na maioria dos casos, o diagnóstico de oftalmia simpática é estabelecido com base na história clínica e no exame objectivo, atendendo particularmente aos antecedentes de traumatismo ocular perfurante. Apenas cerca de 20% dos casos são confirmados pelo exame histológico ^[5].

Não existem exames complementares de diagnóstico específicos para a oftalmia simpática mas, no entanto, podem ser preconizados exames para exclusão de outras entidades patológicas que possam apresentar um quadro clínico semelhante.

Exames laboratoriais

Se existirem dúvidas quanto ao diagnóstico de oftalmia simpática, deve realizar-se uma punção lombar e proceder-se ao estudo do líquido cefalorraquídeo. A presença de pleocitose, constituída maioritariamente por linfócitos e monócitos, é a favor da síndrome de VKH, na qual esta é observada em cerca de 84% dos casos.

Nos doentes que apresentam sinais e sintomas constitucionais de doença sistémica subjacente dever-se-á considerar a realização de exames específicos para a sarcoidose (enzima conversora da angiotensina sérica, lisozima e radiografia do tórax), tuberculose (teste de Mantoux e radiografia do tórax) e sífilis (VDRL e FTA-ABS), no sentido de excluir estas patologias ^[2].

A fenotipagem HLA pode ser útil na confirmação do diagnóstico de oftalmia simpática, porém não é essencial ^[2].

Exames oftalmológicos

Angiografia Fluresceínica (FA)

A angiografia com fluresceína sódica (AF) (Fig. 13) é frequentemente utilizada para confirmar o diagnóstico de oftalmia simpática, bem como para estabelecer a sua extensão e gravidade ^[5]. Encontram-se descritos vários padrões diferentes de oftalmia simpática na AF^[2,3].

Na maioria dos casos, na fase aguda de doença, observam-se múltiplos focos hiperfluorescentes precoces ao nível do EPR, durante a fase venosa da angiografia (“*multiple pin point lesions*”) ^[2, 24]. Na presença de nódulos de Dalen-Fuchs ou de vasculite retiniana, as áreas de “*leakage*”⁽²⁾ correspondem a estas lesões ^[14]. Por vezes é observada uma impregnação tardia do disco óptico na angiografia, mesmo aquando da ausência clínica de edema ou

² Derrame difuso do corante, com margens irregulares e mal delimitadas.

papilite ^[5]. Nas situações mais graves, pode ocorrer coalescência dos focos de hiperfluorescência sob áreas de descolamento exsudativo da retina ^[24].

Menos comumente são descritas lesões hipofluorescentes numa fase inicial, seguidas de impregnação tardia. Esta apresentação simula o padrão visualizado na APMPE.

É provável que o estado do EPR sobrejacente aos nódulos de Dalen-Fuchs determine a natureza hiperfluorescente ou hipofluorescente inicial das lesões observadas ^[24].

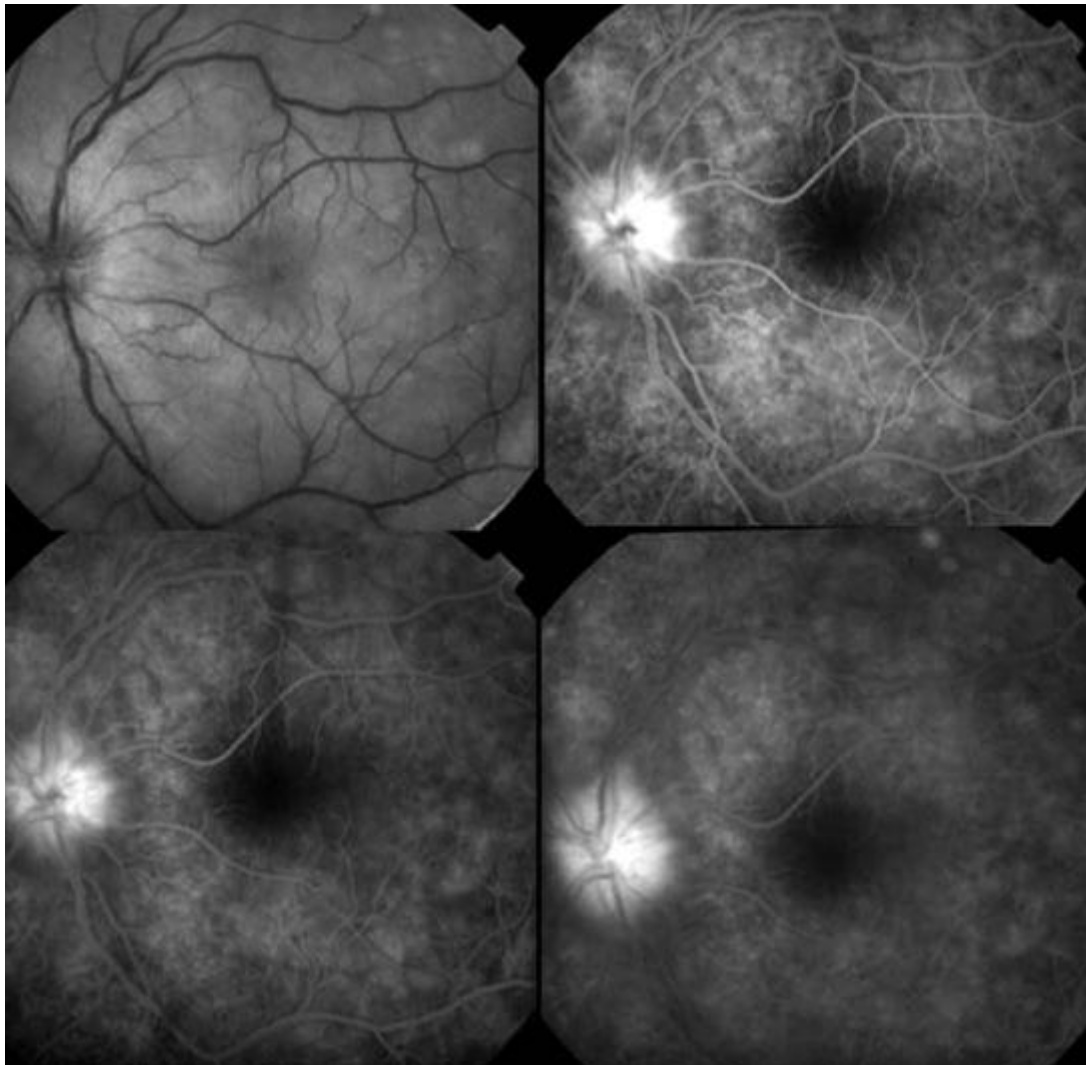


Fig. 13. Angiografia fluoresceínica, observando-se múltiplos focos de hiperfluorescência difusa e uma impregnação tardia do disco óptico.

Angiografia com Verde de Indocianina (ICGA)

Exame recentemente utilizado, no qual as lesões activas da coróide manifestam-se sob a forma de áreas de hipofluorescência durante a fase intermédia (Fig. 14) ^[5]. Nalguns casos, apenas a ICGA consegue detectar estas alterações, as quais correspondem a zonas de bloqueio devido ao infiltrado inflamatório da coróide e ao edema da coriocapilar ^[24].

Moshfeghi et al. ^[23] correlacionaram a evolução das lesões de oftalmia simpática na fundoscopia com as alterações observadas na AF e na ICGA, ao longo do tempo. Previamente ao tratamento, descreveram lesões branco-amareladas⁽³⁾ da coróide que corresponderam a áreas de hipofluorescência na fase intermédia da ICGA. Após a instituição da terapêutica corticosteróide, as alterações encontradas na ICGA desapareceram, permanecendo lesões visíveis na fundoscopia e na AF. Porém, com a continuação do estudo, reapareceram múltiplos focos de hipofluorescência na fase tardia da ICGA. Estas observações sugerem que a ICGA é um exame complementar útil para confirmar o diagnóstico de oftalmia simpática, mas, sobretudo, para monitorizar a resposta à terapêutica ^[5].

Ecografia no modo B

Pode ser utilizada para avaliar o espessamento da coróide.

Tomografia de Coerência Óptica (OCT)⁽⁴⁾

Eventualmente utilizada para avaliar a elevação e o descolamento exsudativo da retina, bem como monitorizar o estado da retina ao longo do tratamento ^[5].

³ Apresentação clínica dos nódulos de Dalen-Fuchs.

⁴ Método de diagnóstico que permite uma visão bidimensional das estruturas oculares análoga à da ecografia modo B, mas que utiliza um feixe de luz infravermelho em lugar dos ultrassons.

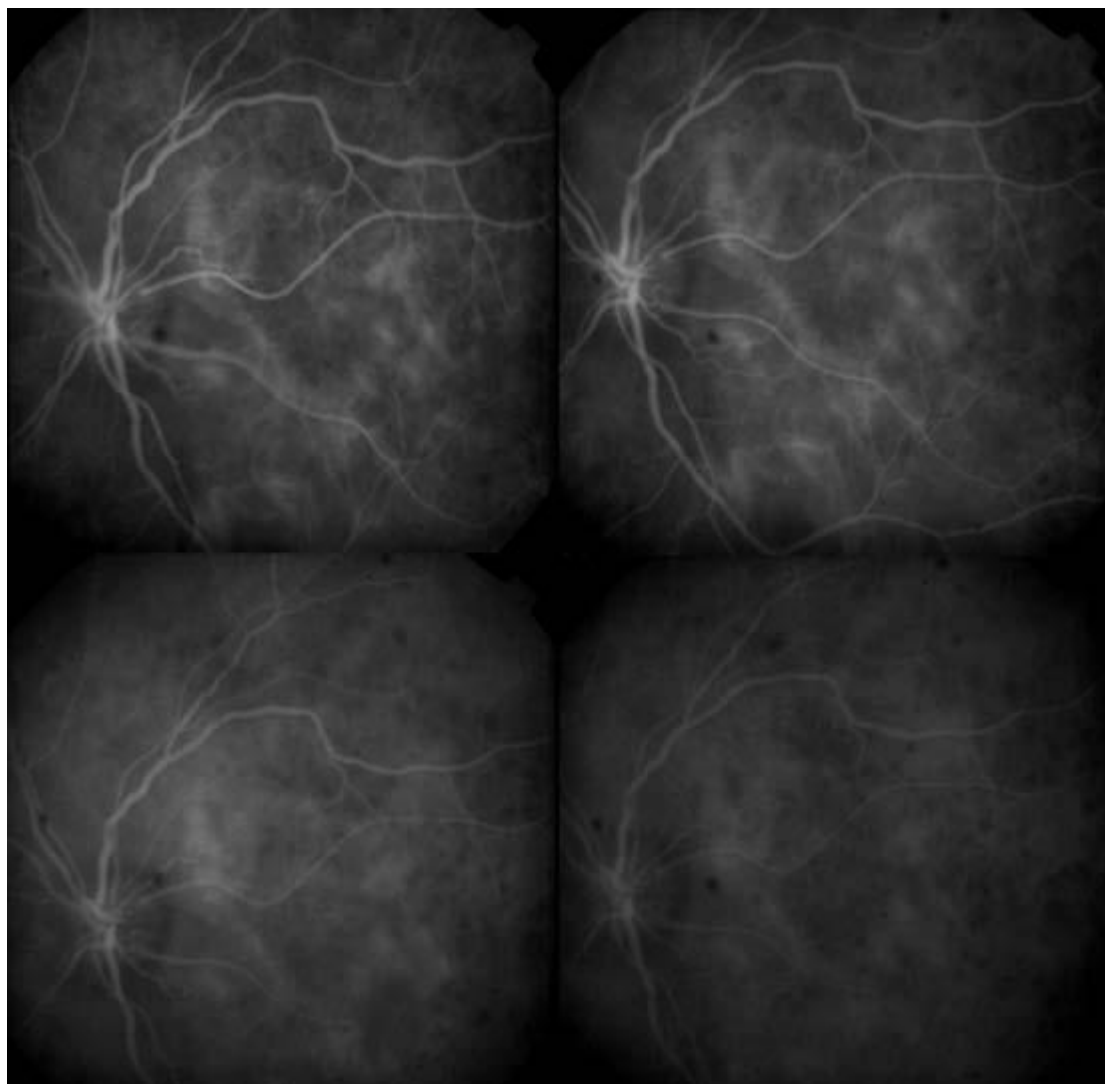


Fig. 14. ICGA, observando-se uma fraca delimitação da circulação coroideia e áreas hipofluorescentes persistentes.

Tratamento

Tratamento médico

O tratamento da oftalmia simpática é primariamente médico, tendo como base a utilização de corticosteróides e imunomoduladores sistêmicos (Fig. 15) ^[2].

Corticosteróides

A corticoterapia sistêmica, precoce e em doses elevadas, constitui a terapêutica de primeira linha na oftalmia simpática. Geralmente, o tratamento é iniciado com uma dose elevada de prednisolona oral, de 0,5 a 2,0 mg/Kg/dia⁽⁵⁾ ^[6]. Corticosteróides tópicos e ciclopégicos são utilizados de forma adjuvante para prevenir a formação de sinéquias resultantes da reação inflamatória na câmara anterior ^[2]. Nos casos mais graves, é recomendada terapêutica endovenosa com pulsos de corticosteróides, p. ex. metilprednisolona 1,0 gr/dia durante três dias, seguida de prednisolona oral ^[2,5].

A corticoterapia oral deve ser mantida no mínimo durante três meses ^[2]. Após este período, se se verificar uma diminuição significativa da resposta inflamatória, poderá ser iniciada uma redução da dose nos 2-3 meses seguintes, até uma dose de manutenção de 5-10 mg/dia ^[4, 8]. A redução deve ser gradual e depende da resposta clínica do doente, sendo comuns as recorrências nesta fase do tratamento.

Uma vez estabelecida a dose de manutenção, o doente deve continuar a terapêutica por mais 3-6 meses, seguindo-se provas de cessação e monitorização de possíveis agudizações da inflamação ^[2]. O tratamento pode prolongar-se por meses ou anos, dependendo da resposta clínica e das exacerbações ^[2].

⁵ A dosagem inicial de prednisolona depende da gravidade da reação inflamatória.

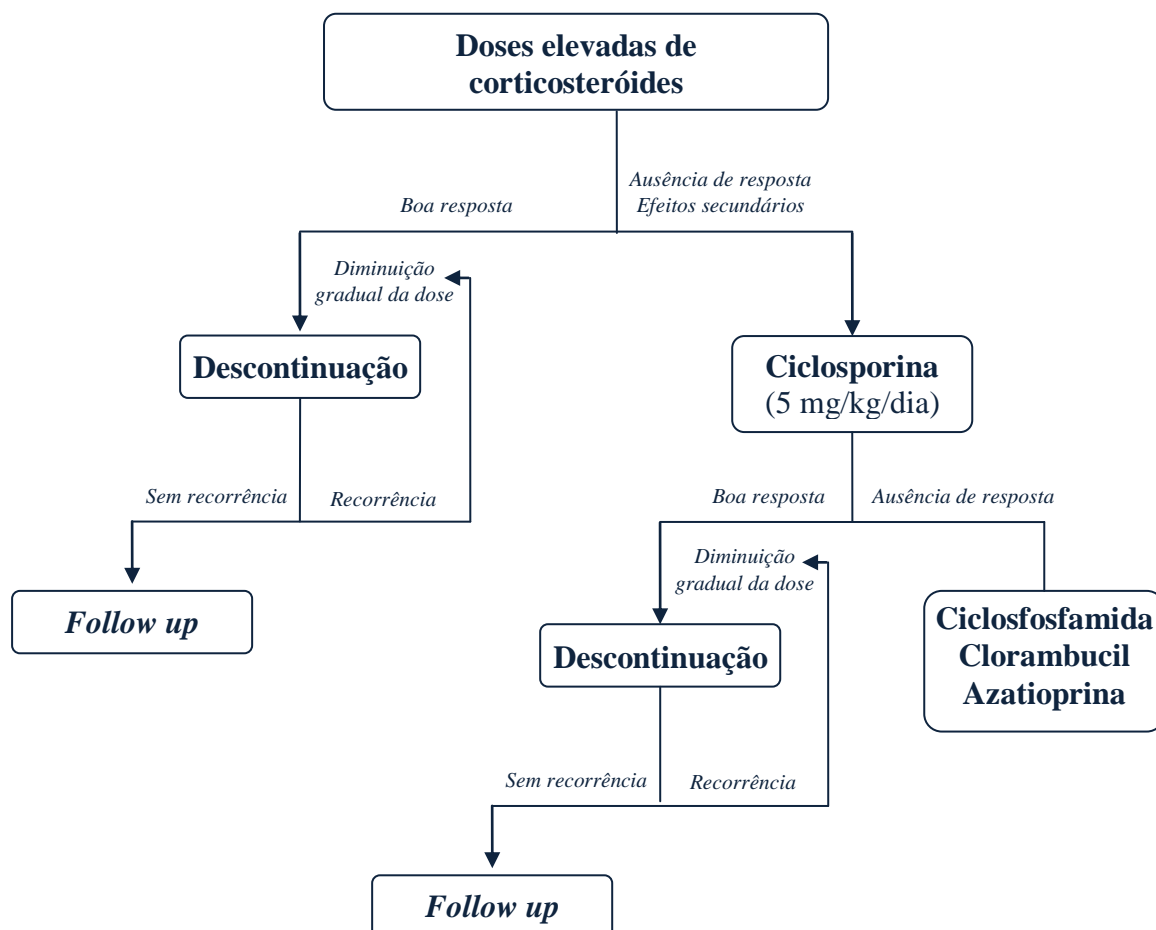


Fig. 15. Algoritmo de tratamento da oftalmia simpática (adaptado de Damico et al. ^[2]).

É importante realçar que a administração crónica de corticosteróides sistémicos está associada a vários efeitos secundários, como diabetes mellitus, hipertensão arterial, obesidade, osteoporose, insuficiência das supra-renais, gastrite, irritabilidade, atraso do crescimento (nas crianças) e maior susceptibilidade a infecções ^[5, 6, 14]. Deste modo é imprescindível uma avaliação periódica da glicémia e da pressão arterial durante o tratamento, bem como a exclusão de patologia infecciosa antes da sua iniciação ^[4].

Por outro lado, o uso de corticosteróides tópicos está associado ao desenvolvimento de cataratas e glaucoma.

Adicionalmente, pode ser preconizado o uso de corticosteróides intravítreos. Esta forma de administração permite atingir elevadas concentrações de fármaco a nível ocular, minimizando alguns dos efeitos secundários descritos anteriormente [25, 26]. A injeção intravítrea de acetonido de triancinolona (IVTA) demonstrou ser útil na diminuição temporária da inflamação intraocular, na melhoria do campo visual, no aumento da acuidade visual e na redução das necessidades de terapêutica imunomoduladora sistémica [27, 28]. Jonas et al. [25] descreveram um caso de oftalmia simpática crónica tratada eficazmente com injeções IVTA de 20 mg a cada 2 a 4 meses. O doente tolerou 8 injeções IVTA no período de 2,5 anos, sem registo de efeitos secundários intraoculares significativos. Porém, permanece por esclarecer qual a duração adequada de tratamento e qual a dose óptima necessária [5]. As complicações associadas a esta via de administração incluem aumento da pressão intraocular (em 50% dos casos), cataratogénese, endoftalmite e lesões da retina [28]. A administração de corticosteróides intravítreos pode apresentar riscos significativos, particularmente nos doentes que possuem apenas um olho funcional [5].

Recentemente, estudos publicados apresentam a utilização de dispositivos intravítreos de libertação prolongada de corticosteróides (implantes de acetonido de triancinolona) como possível alternativa às múltiplas injeções de IVTA no tratamento a longo prazo da oftalmia simpática [29 e 30].

Importa ainda referir, que apesar da eficácia dos corticosteróides no tratamento da oftalmia simpática, estes não conseguem prevenir o desenvolvimento da doença. Vários estudos demonstraram que a oftalmia simpática pode surgir apesar da corticoterapia sistémica ou tópica profiláctica [4, 22].

Se posteriormente for necessário submeter o doente a cirurgia ocular para tratamento de sequelas da SO, como cataratas ou glaucoma, é recomendado o uso de esquemas terapêuticos de curta duração de corticosteróides ou outros agentes imunomoduladores.

Agentes imunomoduladores e imunossupressores

A ciclosporina constitui um tratamento de segunda linha na oftalmia simpática. Além de ser utilizada nos casos de ausência de resposta favorável aos corticosteróides, ou quando estes estão absolutamente contra-indicados, a ciclosporina é recomendada nos doentes que requerem uma dose elevada de corticosteróides para permanecer em remissão da inflamação ocular (> 20-25 mg/dia) ^[6]. Este fármaco é um potente inibidor da função dos linfócitos T ^[4, 6], implicados na patogénese da doença.

A dose inicial de ciclosporina recomendada é de 5,0 mg/kg/dia, quando utilizada isoladamente. Esta dose pode ser aumentada sucessivamente até completo controlo da inflamação ^[2], embora com mais efeitos secundários. Nestes casos, é preferível uma associação a doses baixas de corticosteróides sistémicos. Após três meses de remissão da doença pode iniciar-se uma diminuição gradual da dose de ciclosporina (0,5 mg/kg/dia a cada 1-2 meses).

Uma vez que a ciclosporina se encontra associada a hepatotoxicidade, nefrotoxicidade, neurotoxicidade, bem como ao desenvolvimento de hipertensão, os doentes necessitam de ser avaliados periodicamente ^[2, 4 e 6].

Fármacos citotóxicos, como a azatioprina, o clorambucil, a ciclofosfamida, são alternativas a considerar nas uveítes refractárias aos corticosteróides a à ciclosporina ^[2, 5]. Encontram-se descritos vários casos de oftalmia simpática tratados eficazmente com a associação de diferentes agentes imunossupressores. Hakin et al. advogaram a associação

de azatioprina e ciclosporina A como eficaz no tratamento e controlo da oftalmia simpática^[14]. Kilmartin et al. ^[12] demonstraram resultados promissores na utilização de micofenolato de mofetil, ciclosporina A e azatioprina.

Dada a toxicidade destes fármacos é aconselhável um controlo multidisciplinar aquando da sua utilização.

Tratamento cirúrgico

A enucleação deve ser considerada apenas nas situações em que o olho ferido não tem percepção luminosa ou apresenta um grave traumatismo ^[5, 31]. Esta opção cirúrgica, efectuada antes de ocorrer a sensibilização, constitui a única medida fundamentada capaz de prevenir o desenvolvimento de oftalmia simpática, salvo raras excepções ^[4, 6]. Classicamente, preconiza-se a sua realização dentro de duas semanas após o evento traumático inicial ^[4 e 6]. Se existem dúvidas quanto ao prognóstico visual de um olho traumatizado, devem ser feitos todos os esforços no sentido de o preservar. Com o progresso das técnicas de microcirurgia ocular, o pronto encerramento de todas as feridas penetrantes, pode também, teoricamente, prevenir o surgimento de oftalmia simpática. Deve ser sempre evitado o encarceramento da úvea na ferida ^[4].

Após o início da oftalmia simpática, as vantagens da enucleação do olho excitante são controversas. Alguns estudos sugerem que a enucleação pode condicionar um melhor prognóstico se efectuada dentro das duas primeiras semanas, após do início dos sintomas, enquanto outros autores referem a ausência de benefícios ^[6]. Devido à falta de consenso, a decisão pela enucleação deve ser prudente. Nestas situações só deve ser considerada se o olho traumatizado é cego ou doloroso, uma vez que existe a remota possibilidade de o olho excitante se tornar a longo prazo no olho com melhor acuidade visual ^[2, 14].

A evisceração como possível alternativa à enucleação é igualmente um tema controverso ^[32]. Consiste numa cirurgia simples, com um tempo de recuperação mais rápido e que conduz a melhores resultados em termos estéticos. Porém, vários estudos demonstram que a oftalmia simpática pode ocorrer após a evisceração, provavelmente devido à presença de tecido uveal remanescente nos canais emissários da esclera ^[4, 5]. Ward ^[4] defende que a evisceração não é uma alternativa aceitável na oftalmia simpática, excepto nos casos de endoftalmite ou nos doentes com mau estado geral, que possam não suportar um procedimento agressivo como a enucleação. Já Gürdal et al. ^[33] propõem a evisceração como o tratamento de escolha nas situações em que não é possível a reparação primária da ferida ocular, devido aos bons resultados estéticos e ao baixo risco de oftalmia simpática. Apesar do baixo risco, existe uma forte preferência entre os oftalmologistas pela enucleação relativamente à evisceração.

Prognóstico

A oftalmia simpática permanece uma doença cuja melhoria espontânea é rara e, se não tratada, conduz à perda de visão e *phthisis bulbi*. Apesar de não existir consenso sobre qual a melhor abordagem terapêutica, é unânime que a oftalmia simpática requer um rápido diagnóstico e um pronto tratamento. Geralmente, quando uma terapêutica adequada é instituída o prognóstico é favorável ^[14].

No tempo de Mackenzie, antes da utilização de corticosteróides, o tratamento baseava-se na administração de mercúrio oral e na aplicação de sanguessugas ao nível da conjuntiva ^[14]. O prognóstico visual era geralmente pobre, com cegueira definitiva em 70% dos casos ^[4].

Actualmente, devido à maior acessibilidade aos cuidados de saúde, ao tratamento imediato das feridas oculares penetrantes e à maior consciencialização para esta entidade patológica, o prognóstico dos doentes com oftalmia simpática é notavelmente melhor.

A corticoterapia sistémica, precoce e em doses elevadas, combinada quando necessário a outros agentes imunossuppressores ou imunomoduladores, foi associada a um bom prognóstico visual num estudo retrospectivo de 32 casos de oftalmia simpática desenvolvido pelo *National Eye Institute* ^[11], no qual mais de 50% dos casos (16 doentes) demonstram uma acuidade final de 20/40 ou superior. Por outro lado, uma acuidade visual pior que 20/200 (10 doentes) foi associada a um tratamento inadequado, do qual resultou inflamação persistente, maculopatia crónica e glaucoma secundário.

Dados recentes, apresentados num estudo retrospectivo multicêntrico ^[34] onde foram incluídos 86 doente com oftalmia simpática, no período de 1976 a 2006, revelam que 59% dos doentes mantiveram uma acuidade visual melhor que 20/50 no olho simpatizante e 75% melhor que 20/200. O mesmo estudo verificou a ocorrência de complicações oculares em 47% dos casos, apesar da maioria dos doentes manter uma acuidade visual funcional, sendo a presença de descolamento exsudativo da retina e de inflamação intraocular activa correlacionadas com uma acuidade visual pobre no olho simpatizante.

A potencial morbidade e a natureza recidivante associada à oftalmia simpática exige um cuidadoso *follow-up* ao longo da vida do doente, de forma a assegurar o tratamento imediato de potenciais sequelas graves da panuveíte crónica, mesmo após vários anos de doença quiescente ^[2].

Conclusões

Apesar de rara, a SO é uma temível complicação decorrente de um traumatismo penetrante do globo ocular. Nos últimos anos, a cirurgia intraocular, especialmente a vitrectomia, tornou-se um factor de risco relevante no seu desenvolvimento. Deste modo, é fundamental ponderar este diagnóstico nos doentes submetidos a cirurgia que desenvolvem posteriormente uveíte bilateral. É igualmente importante ter em consideração que a SO pode manifestar-se através de amplo espectro de sinais e sintomas, nenhum deles patognomónico.

O prognóstico desta entidade clínica está directamente relacionado com o início precoce do tratamento. Os corticosteróides sistémicos, tópicos e intravítreos, constituem a terapêutica de eleição, podendo ser associados agentes imunomoduladores / imunossupressores como a ciclosporina, o clorambucil e a ciclofosfamida, especialmente úteis nos doentes que não respondem à terapêutica, ou que desenvolvem efeitos secundários relacionados com a corticoterapia sistémica de longa duração.

A enucleação do olho traumatizado antes do envolvimento do olho simpaticizante constitui o único tratamento preventivo conhecido. No entanto, após o desenvolvimento da doença, a enucleação permanece uma questão controversa.

A SO representa deste modo um desafio em todos os aspectos, quer no diagnóstico, que deve ser de exclusão, quer na terapêutica, que deve ser precoce e agressiva.

Futuramente, uma melhor compreensão da etiopatogénese desta doença poderá permitir determinar um protocolo terapêutico mais seguro e eficaz, possibilitando um melhor prognóstico visual. Entretanto, devido à sua natureza recidivante, os doentes requerem uma vigilância contínua, mesmo após vários anos de quiescência.

BIBLIOGRAFIA

- [1] Kumar V, Abbas AK, Fausto N (2005) O Olho. In: Patologia - Bases Patológicas das Doenças, pp1499. Rio de Janeiro: Elsevier.
- [2] Damico FM, Kiss S, Young LH (2005) Sympathetic ophthalmia. *Seminars in Ophthalmology* 20: 191-197.
- [3] Bakri SJ, Peters GB (2005) Sympathetic ophthalmia after a hyphema due to nonpenetrating trauma. *Ocular Immunology and Inflammation* 13: 85-86.
- [4] Ward TP (2003) Sympathetic ophthalmia. In: *Ophthalmic care of the combat casualty*, pp265-279. Washington, DC: TMM Publications.
- [5] Castiblanco C, Adelman R (2009) Sympathetic ophthalmia. *Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology* 247: 289-302.
- [6] Gasch AT, Foster CS, Grosskreutz CL, Pasquale LR (2000) Postoperative sympathetic ophthalmia. *International Ophthalmology Clinics* 40: 69-84.
- [7] Sen HN, Nussenblatt RB (2009) Sympathetic Ophthalmia: What Have We Learned?. *American Journal of Ophthalmology* 148: 632-633.
- [8] Kilmartin DJ, Dick AD, Forrester JV (2000) Sympathetic ophthalmia risk following vitrectomy: Should we counsel patients?. *British Journal of Ophthalmology* 84: 448-449.
- [9] Su DH, Chee SP (2006) Sympathetic ophthalmia in Singapore: New trends in an old disease. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology* 244: 243-247.
- [10] Buller AJ, Doris JP, Bonshek R, Brahma AK, Jones NP (2006) Sympathetic ophthalmia following severe fungal keratitis. *Eye* 20: 1306-1307.
- [11] Chan CC, Roberge FG, Whitcup SM, Nussenblatt RB (1995) 32 Cases of sympathetic ophthalmia: A retrospective study at the National Eye Institute, Bethesda, Md, from 1982 to 1992. *Archives of Ophthalmology* 113: 597-600.
- [12] Kilmartin DJ, Dick AD, Forrester JV (2000) Prospective surveillance of sympathetic ophthalmia in the UK and Republic of Ireland. *British Journal of Ophthalmology* 84: 259-263.
- [13] Pleyer U, Dutescu M (2009) Sympathische Ophthalmie. *Ophthalmologe* 106: 167-176.
- [14] Chu DS, Foster CS (2002) Sympathetic ophthalmia. *International Ophthalmology Clinics* 42: 179-185.
- [15] Kilmartin DJ, Wilson D, Liversidge J, Dick AD, Bruce J, Acheson RW, Urbaniak SJ, Forrester JV (2001) Immunogenetics and clinical phenotype of sympathetic ophthalmia in British and Irish patients. *British Journal of Ophthalmology* 85: 281-286.

- [16] Atan D, Turner SJ, Kilmartin DJ, Forrester JV, Bidwell J, Dick AD, Churchill AJ (2005) Cytokine gene polymorphism in sympathetic ophthalmia. *Investigative Ophthalmology and Visual Science* 46: 4245-4250.
- [17] Rathinam SR, Rao NA (2006) Sympathetic ophthalmia following postoperative bacterial endophthalmitis: A clinicopathologic study. *American Journal of Ophthalmology* 141: 498-507.
- [18] Pollack AL, McDonald HR, Ai E, Green WR, Halpern LS, Jampol LM, Leahy JM, Johnson RN, Spencer WH, Stern WH, Weinberg DV, Werner JC, Williams GA (2001) Sympathetic ophthalmia associated with pars plana vitrectomy without antecedent penetrating trauma. *Retina* 21: 146-154.
- [19] Ganesh SK, Narayana KM, Biswas J (2003) Peripapillary choroidal atrophy in sympathetic ophthalmia and management with triple-agent immunosuppression. *Ocular Immunology and Inflammation* 11: 61-65.
- [20] Chang CW, Hinz BJ, Macdonald EA, Baker CF, Greve MD (2006) Bilateral exudative retinal detachments as initial presentation of sympathetic ophthalmia in Turner syndrome. *Canadian Journal of Ophthalmology* 41: 494-496.
- [21] Comer M, Taylor C, Chen S, Martin K, Jordan K, Meyer P (2001) Sympathetic ophthalmia associated with high frequency deafness. *British Journal of Ophthalmology* 85: 496.
- [22] Tandon R, Vanathi M, Verma L, Bharadwaj A (2003) Central serous retinopathy masquerading as sympathetic ophthalmia. *Eye* 17: 666-667.
- [23] Moshfeghi AA, Harrison SA, Ferrone PJ (2005) Indocyanine green angiography findings in sympathetic ophthalmia. *Ophthalmic Surgery Lasers and Imaging* 36: 163-166.
- [24] Casella AM, Farah ME, Martins MC, Hasegawa A, Oguido AP (2008) Sympathetic ophthalmia - Histopathological correlation with fluorescein and indocyanine green angiography: case report. *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia* 71: 886-889.
- [25] Jonas JB, Spandau UH (2006) Repeated intravitreal triamcinolone acetonide for chronic sympathetic ophthalmia. *Acta Ophthalmologica Scandinavica* 84: 436.
- [26] Chan RV, Seiff BD, Lincoff HA, Coleman DJ (2006) Rapid recovery of sympathetic ophthalmia with treatment augmented by intravitreal steroids. *Retina* 26: 243-247.
- [27] Ozdemir H, Karacorlu M, Karacorlu S (2005) Intravitreal triamcinolone acetonide in sympathetic ophthalmia. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology* 243: 734-736.
- [28] Jonas JB (2004) Intravitreal triamcinolone acetonide for treatment of sympathetic ophthalmia. *American Journal of Ophthalmology* 137: 367-368.

[29] Mahajan VB, Gehrs KM, Goldstein DA, Fischer DH, Lopez JS, Folk JC (2009) Management of Sympathetic Ophthalmia with the Fluocinolone Acetonide Implant. *Ophthalmology* 116: 552-557

[30] Jonas JB, Rensch F (2008) Intravitreal steroid slow-release device replacing repeated intravitreal triamcinolone injections for sympathetic ophthalmia. *European Journal of Ophthalmology* 18: 834-836.

[31] Hollander DA, Jeng BH, Stewart JM (2004) Penetrating ocular injuries in previously injured blind eyes: Should we consider primary enucleation? *British Journal of Ophthalmology* 88: 438.

[32] Bilyk, JR (2000) Enucleation, evisceration, and sympathetic ophthalmia. *Current Opinion in Ophthalmology* 11: 372-386.

[33] Gürdal C, Erdener U, Irkeç M, Orhan M (2002) Incidence of sympathetic ophthalmia after penetrating eye injury and choice of treatment. *Ocular Immunology and Inflammation* 10: 223-227.

[34] Galor A [et al.] (2009) Sympathetic Ophthalmia: Incidence of Ocular Complications and Vision Loss in the Sympathizing Eye. *American Journal of Ophthalmology* 148: 704-710.