

Terapia nutricional proposta para conjuntivite lenhosa: estudo de caso e revisão de literatura

Nutritional treatment for leagnous conjunctivitis: case report and literature review and case report

Mariana Granito¹, João Maria Ferreira²

RESUMO

A conjuntivite lenhosa é resultante de um raro distúrbio autossômico recessivo hereditário, a deficiência de plasminogênio. Esta apresenta sintomas crônicos, como lesões conjuntivais membranosas características, inicialmente finas e com a persistência da inflamação evoluem se tornando esbranquiçadas, espessas e enrijecidas, lacrimejamento, secreção mucosa e hiperemia ocular acompanhados de espessas pseudomembranas lenhosa (PL) que recobrem a parte interior da conjuntiva tarsal. A literatura apresenta alguns tratamentos, entretanto nenhum deles alcançou a cura da doença. A terapia nutricional abordada neste estudo trata-se da combinação de nutrientes dentro dos limites estabelecidos para ingestão diária, baseada na nutrição ortomolecular, visando ao aumento da taxa de plasminogênio funcional, e a consequente redução dos sintomas associados à sua deficiência. Notou-se o desaparecimento de sintomas associados e redução do crescimento da PL, e também um aumento de 25% do plasminogênio funcional. Um aumento de 25% na dosagem de plasminogênio pode não ser altamente significativo, mas abre um respaldo para maiores estudos, pois já apresentou minimização dos sintomas da paciente.

Descritores: Conjuntivite/etiologia; Plasminogênio/deficiência; Oftalmopatias; Terapia nutricional; Relato de casos

ABSTRACT

Ligneous conjunctivitis is the result of a rare inherited autosomal recessive disorder, the plasminogen deficiency. This presents chronic symptoms such as growth spongiosa meat, tearing, mucous discharge and ocular reddening accompanied by ligenous pseudomembranes (PL) coat the inside of the tarsal conjunctiva. The literature presents some treatments, but none of them reached a cure. The nutritional therapy addressed in this study is a combination of nutrients within the limits of daily intake, based on orthomolecular nutrition, aimed at increasing functional plasminogen rate, and the consequent reduction of symptoms associated with their disability. It was noted disappearance of the symptoms associated and a 25% increase in the functional plasminogen. A 25% increase in plasminogen dosage may not be highly significant, but it opens up a support for further study, as already presented reduction of symptoms of the patient.

Keywords: Conjunctivitis/etiology; Plasminogen/deficiency; Eye disease; Nutrition therapy; Case reports

¹ Nutricionistas; Mestranda em Ciências Médicas pela UFF-Universidade Federal Fluminense – Niterói, (RJ), Brasil;

² Curso de Medicina, Centro Universitário Serra dos Órgãos (UniFeso) – Teresópolis (RJ), Brasil.

Trabalho realizado no Centro Universitário Serra dos Órgãos (UniFeso), Teresópolis, (RJ), Brasil.

Os autores declaram não haver conflitos de interesse

Received for publication 18/07/2015 - Accepted for publication 11/12/2015

INTRODUÇÃO

A conjuntivite lenhosa é uma rara doença autossômica recessiva. O diagnóstico é baseado em dados clínicos, histológicos e eventualmente na história familiar positiva. Os achados clínicos geralmente são: Lacrimejamento crônico, hiperemia conjuntival, crescimento de pseudomembranas lenhosas (PL) em conjuntiva e/ou em outros sítios mucosos do corpo, eventualmente associadas com milium colóide ou hidrocefalia congênita obstrutiva⁽¹⁻³⁾.

Ela é causada devido à deficiência de plasminogênio, faz com que haja acúmulo de filamentos de muco e de membranas de fibrina, estimulando os fibroblastos e as células inflamatórias da superfície ocular (mas também pode se acumular em outras superfícies, como na gengiva, causando a gengivite lenhosa^(2,3).

RELATO DE CASO

Histórico do paciente

Paciente C.G.C.P., 13 anos, sexo feminino, diagnosticada aos 3 anos de idade com conjuntivite lenhosa resultante de uma deficiência homozigótica sintomática de plasminogênio (Plasminogênio funcional de 20%; Limiar de referência segundo o laboratório de medicina diagnóstica: 70% a 140%). Concomitante a doença, a mesma apresentava baixa imunidade com frequente aparecimento de infecções de pele devido à dermatite atópica, e do trato respiratório, constantes assaduras, excessiva produção de secreções na mucosa da pálpebra, com crescimento de pseudomembrana lenhosa (PL).

Desde o início do aparecimento das lesões, por volta de 2 anos de idade, a mesma passou diversas vezes por processos cirúrgicos para remoção das PL, que reincidiam semanas após a remoção. Este processo era realizado conforme relatado neste trabalho, sem o uso da medicação específica descrita. Apenas utilizava-se o uso de colírio anestésico no período pós-operatório e uso tópico de etabonato de loteprednol (2mg aplicado 3x/dia). Também foi realizado tratamento com cerca de 1g/dia de lisado ácido de timo de vitelo, equivalente a 20 mg do princípio ativo de timomodulina, na tentativa de melhorar o quadro imunológico, sem grandes resultados.

Devido ao desconhecimento a respeito da doença por parte de todos os profissionais de saúde consultados, passaram-se cerca de 4 anos sem utilização de tratamento específico para a doença, mesmo após seu diagnóstico.

Aos 6 anos de idade, iniciou um tratamento com uso de soro autólogo, onde o sangue paterno era extraído e centrifugado, e o plasma decantado era armazenado em embalagens tipo contagotas estéreis e congelado para uso tópico na PL. O mesmo demonstrou amenizar os sintomas de produção de muco e hiperemia. O mesmo foi usado por 4 anos, mas não demonstrou significância no tratamento. Concomitante ao uso do soro, a cirurgia de remoção era realizada com periodicidade de cerca de 3 meses.

Aos 10 anos de idade da paciente, no ano de 2011, deu-se início ao tratamento relatado neste trabalho. Foi elaborada uma terapia nutricional por uma profissional Nutricionista, de acordo com estudos realizados a respeito das propriedades de cada nutriente e suas funções, já a remoção cirúrgica é feita por um médico oftalmologista no centro cirúrgico do hospital São José, em Teresópolis. Já o exame histopatológico foi realizado pelo laboratório do mesmo hospital onde a cirurgia é realizada.

Terapia nutricional

A terapia nutricional aplicada foi elaborada em 3 fases. A fase 1 aborda a complementação nutricional com 1g de colágeno, colaborando na estrutura proteica, e 1g de colostro, buscando um maior equilíbrio imunológico. Esta fase teve a duração de um ano e foi seguida pela fase 2. Nesta segunda fase se administrou 100mg de CoQ10, Magnésio e Cálcio, conforme proposto pela prática ortomolecular⁽³⁾.

E em ambas as fases, a redução da lactose foi proposta para a melhora no quadro de assadura, enquanto os demais nutrientes estavam voltados diretamente para o tratamento da deficiência de plasminogênio, causa da conjuntivite lenhosa⁽³⁾. O tratamento foi elaborado conforme o quadro abaixo:

Quadro 1
Administração do tratamento nutricional ortomolecular para deficiência de plasminogênio

Nutriente administrado	Quantidade diária	Fase
Colágeno	1g	1
Colostro	1g	
Coenzima Q10	200mg	
Magnésio	200mg	2
Cálcio	200mg	
Redução da lactose	Isenção de leite	1 e 2

Terapia nutricional por alimentos

Após 3 anos de terapia ortomolecular, iniciou-se concomitantemente, a terapia nutricional funcional com o objetivo de promover ação anti-inflamatória, com foco nos compostos bioativos.

Foi acrescentado na dieta os elementos demonstrados no quadro 2.

Quadro 2
Administração do tratamento nutricional funcional para deficiência de plasminogênio

Elemento administrado	Quantidade	Composto desejado
Azeite de oliva	7g 2x/dia	Ômega 9
Suco de uva integral tinto	150ml 1x/dia	Resveratrol
Aveia	2x/dia	Polifenóis
Linhaça	1x/dia	Polifenóis

Além da administração dos nutrientes descritos acima, reduziu-se o consumo de alimentos ricos em gorduras saturadas, como frituras, chocolates, queijos amarelos etc. Também foi administrado própolis na forma de aplicação tópica na gengiva 1x dia.

Terapia nutricional por complementação

Foi administrado uma complementação de vitaminas e minerais, além de alguns compostos bioativos através da administração de capsulas manipuladas (por farmácia de manipulação devidamente regularizada). Os compostos administrados estão especificados no quadro 3.

Quadro 3
Administração da complementação nutricional para
deficiência de plasminogênio

Elemento administrado	Quantidade diária
Ômega 3	3000mg
Ferro	14mg
Cúrcuma	500mg
Vitamina B12	2,4mcg
Zinco	30mg
Retinol	500ui
Ac Pantotênico	50mg
Magnésio	100 mg
Cálcio	200 mg
Cobre	800mcg
Selênio	60mcg
Alfa tocoferol	400mg
Tiamina	5mg
Nicotiamida	20mg
Piridoxina	2mg
Riboflavina	5mg
Pantotenato de cálcio	3mg
Ácido Fólico	300mcg
Cúrcuma	400mg

A exérese cirúrgica das PL fazem-se necessária devido ao rápido crescimento, levando conseqüentemente ao traumatismo das córneas, embora sabe-se que as recidivas são inevitáveis. Porém, notou-se significativa redução do crescimento da PL, tendo se estendido o período entre as cirurgias, passando de 3 meses para 1 ano, em média. Após exame físico, notou-se o desaparecimento das recorrentes assaduras e infecções de pele. Acredita-se que seja devido a isenção da lactose e o uso de nutrientes anti-inflamatórios e antioxidantes.

Quanto à parte bioquímica, notou-se um aumento de 25% na dosagem de plasminogênio funcional da paciente, ou seja, ao iniciar o tratamento, a paciente apresentava 20% de plasminogênio sérico, e três anos após o início a mesma passou a apresentar 25% na dosagem total, representando um aumento de 25%.

Ressalta-se que não havia nenhum tipo de tratamento concomitante ao descrito.

Tratamento cirúrgico

Quando as PLs se encontram incômodas para a paciente, as mesmas são removidas cirurgicamente. Normalmente isto é necessário quando as PLs crescem, agredindo a cornea (Figuras 1 e 2), porém não geram lesões diretas a esta. É realizado um debridamento cirúrgico (figura 3) das PLs localizadas na conjuntiva tarsal das pálpebras superiores e inferiores de ambos os olhos. Para esta remoção, a paciente é submetida ao processo de anestesia local associada à sedação assistida.

Após a remoção do tecido, é feita a cauterização da conjuntiva restante com o auxílio de um cautério bipolar. Também é realizada a aplicação de mitomicina 0,02% emebida em haste flexível com algodão permanecendo em contato com a superfície conjuntival lesada por um período de 45 segundos.

No pós cirurgico (figura 4), é utilizado um colírio de ciclosporina 0,05% por 15 dias. Um cololírio de etabonato de loteprednol_(2,0mg) é utilizado de forma tópica como complemento ao tratamento (2 gotas, 2x/dia).



Figura 1: PG da pálpebra superior do olho esquerdo



Figura 2: PG da pálpebra inferior do olho direito

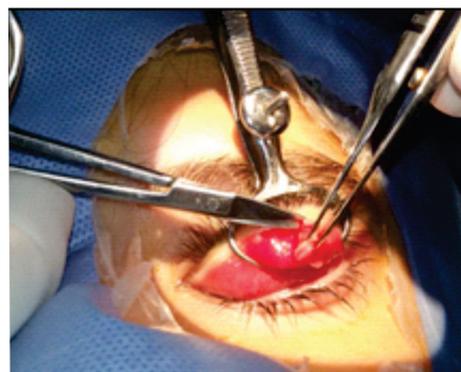


Figura 3: Cirurgia da pálpebra superior esquerda

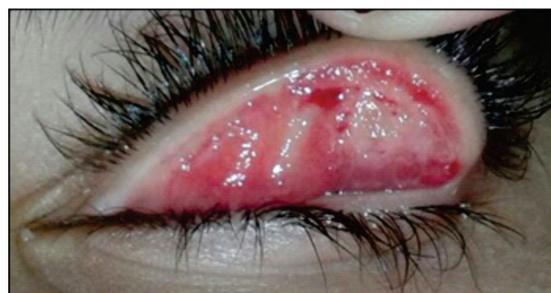


Figura 4: Pós-cirurgico da pálpebra superior do olho esquerdo (2 dias após a remoção)

Em análise histopatológica do tecido removido, realizada pelo laboratório do hospital onde a cirurgia é realizada, observou-se processo inflamatório agudo nas glândulas de Meibonium, com ausência de malignidade.

REVISÃO DE LITERATURA

A conjuntivite lenhosa (CL) é uma rara patologia, sem predileção étnica específica, no entanto, considera-se que ela pode ter maior prevalência em áreas onde consanguinidade é mais comum^(1, 2). As PL estão profundamente aderidas na conjuntiva da pálpebra, estando com sua extremidade livre. Sua remoção tende a provocar sangramento, pois a área é vascularizada^(4,5).

É possível constatar a presença de mastócitos e eosinófilos nas lesões, o que leva a acreditar que a deposição das secreções seria por degranulação destes mastócitos. Entende-se também que o extravasamento massivo de constituintes plasmáticos, fibrina em particular que terminam formando uma espécie de granuloma⁽⁶⁾. Além da região ocular, outras mucosas podem estar envolvidas, como oral, nasofaríngea, gengiva, traquéia e vagina^(7,8). Diversos casos de conjuntivite lenhosa e/ou periodontite lenhosa foram encontradas em associação com deficiência de plasminogênio tipo I^(9,10).

A CL é causada pela deficiência de plasminogênio. Este está ligado à dissolução de fibrina, e conseqüentemente, de trombos. Quando a fibrina não é devidamente removida, ela se acumula nos tecidos mucosos, criando uma espécie de pseudomembrana lenhosa^(2,3). Ele desempenha um papel importante no recrutamento de macrófagos durante a resposta inflamatória, na invasão e metástases de células tumorais, cicatrização de feridas, remodelação de tecidos, crescimento de neuritos e tecido muscular esquelético^(10,11). Os valores de referência variam de acordo com o laboratório. Neste trabalho, o valor de referência estabelecido foi de 70% a 140%, conforme fornecido pelo laboratório onde o exame foi realizado.

A deficiência de plasminogênio é uma rara doença autossômica recessiva, que pode ser heterozigótica assintomática ou homozigótica sintomática. Pode-se correlacionar o aparecimento de baixos níveis de plasminogênio em crianças, cujos pais apresentam valores reduzidos^(12,13). Ela pode ser classificada de duas formas: Tipo I (hipoplasminogenemia) ou tipo II (displasminogenemia). O tipo I, abordado nesse estudo, é caracterizado por uma grande dificuldade de cicatrização e tem como sua principal manifestação a conjuntivite lenhosa⁽¹⁴⁾. Já o Tipo II tem como principal risco a trombose⁽¹⁵⁾. A Conjuntivite lenhosas é a apresentação mais comum das síndromes clínicas associadas com a deficiência de plasminogênio tipo I^(1, 2).

A prevalência desta doença ainda não foi estabelecida. A prevalência teórica de pacientes homozigotos ou heterozigotos (associados) foi calculada como sendo de 1,6 por 1.000.000⁽⁶⁾. No entanto, outros estudos epidemiológicos são necessários para melhor determinar a prevalência desta deficiência⁽²⁾.

Na literatura, encontram-se relatos de intervenções cirúrgicas realizadas para remover a PL, uso tópico de plasmina ou plasminogênio na área^(14,16), de Imunossuppressores, como a ciclosporina e a heparina e do soro autólogo positivos⁽⁵⁾ mostraram resultado positivo pouco significativos, entretanto, ao cessar o tratamento, os granulomas retornavam. Ressalta-se que nenhum tratamento alcançou a cura da doença. O uso de

concentrado oftalmológico de plasminogênio e de plasma fresco congelado sistemicamente mostraram-se eficiente, porém não são produtos de acesso ao paciente, não estando disponíveis no mercado^[2].

DISCUSSÃO

A literatura atual é muito escassa quanto aos possíveis tratamentos a serem realizados, nenhum deles demonstrando uma possível cura para a doença, nem mesmo para amenizar os sintomas^[2,5].

Quanto ao tratamento nutricional, após três anos de tratamento das fases 1 e 2, notou-se um aumento de 25% na dosagem de plasminogênio. Esta pode não ser altamente significativa de imediato, mas abre um respaldo para maiores estudos, pois observado melhora no quadro geral da paciente, podendo estar relacionado com este aumento. Este resultado não foi encontrado em nenhum estudo na presente literatura⁽³⁾. Também observou-se redução na produção de secreção de muco após 15 dias da administração da terapia nutricional por complementação.

A nível do tratamento cirúrgico, o mesmo é paliativo, pois após alguns meses de pós operatório há uma recidiva das membranas conjuntivais⁽²⁾. Notou-se um aumento do intervalo entre os processos cirúrgicos (de 3 meses para 1 ano) que pode ter sido relacionado à elevação da taxa percentual de plasminogênio sérico.

Quanto ao processo inflamatório agudo nas glândulas de Meibonium, estudos mostram que esta pode ter efeitos com hormônios, como o estrogênio⁽¹⁷⁾. Sendo assim, especulou-se que a presente lesão na conjuntiva possa ter aumentado devido à influência do aumento nas taxa de estrogênio pelo processo de puberdade. Visto essa circunstância, iniciou-se uma terapia de suplementação hormonal para analisar posteriormente os resultados gerados.

CONCLUSÃO

O tratamento relatado traz novidade para a literatura, pois até então, nenhum artigo apresentava aumento da produção orgânica de plasminogênio. Isto abre respaldo para maiores estudos na área. É necessário continuar a se avaliar se ao longo do tempo haverá uma melhor resposta da paciente e é válido que se busque alternativas para complementar o tratamento, visando melhores resultados.

REFERÊNCIAS

1. Kraft J, Lieb W, Zeitler P, Schuster V. Ligneous conjunctivitis in a girl with severe type I plasminogen deficiency. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2000;238(9):797-800.
2. Mehta R, Shapiro AD. Plasminogen deficiency. *Haemophilia*. 2008;14(6):1261-8. Review.
3. Granito M, Schmidt B. Orthomolecular nutritional therapy for plasminogen deficiency: report of a case that showed positive results. *Haemophilia*. 2015;21(2):e139-41.
4. Holland EJ, Schwartz GS. Ligneous conjunctivitis. In: Krachmer JH, Mannis MJ. *Cornea and external disease: clinical diagnosis and management*. St. Louis: Mosby; 1997. 863-89.

5. Ang AY, Neff KD, Schwartz GS, Holland EJ. Conjuntivite lenhosa in: Holland EJ, Mannis MJ, Lee WD. Doenças da superfície ocular: Córnea, Conjuntiva e Filme Lacrimal. Elsevier, 1ªed, Rio de Janeiro, 2013. p. 183-188.
6. Schuster V, Seregard S. Ligneous conjunctivitis. *Surv Ophthalmol*. 2003;48(4):369-88. Review.
7. Heinz C, Kremmer S, Externbrink P, Steuhl KP. [Ligneous conjunctivitis in a patient with plasminogen type I deficiency—case report with review of literature]. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2002;219(3):156-8. German.
8. Tefs K, Gueorguieva M, Klammt J, Allen CM, Aktas D, Anlar FY, et al. Molecular and clinical spectrum of type I plasminogen deficiency: A series of 50 patients. *Blood*. 2006;108(9):3021-6.
9. El-Darouti M, Zayed AA, El-Kamah GY, Mostafa MI. Ligneous conjunctivitis with oral mucous membrane involvement and decreased plasminogen level. *Pediatr Dermatol*. 2009;26(4):448-51.
10. Yohe SL, Reyes M, Johnson DA, Fry CL, Scribbick FW, Kinney MC. Plasminogen deficiency as a rare cause of conjunctivitis and lymphadenopathy. *Am J Surg Pathol*. 2009 ;33(2):313-9.
11. Braunwald E, Zipes D, Libby P. Tratado de medicina cardiovascular. 6a ed. Rio de Janeiro: Roca; 2003
12. Miles LA, Plow EF, Waisman DM, Parmer RJ. Plasminogen receptors. *J Biomed Biotechnol*. 2012;2012:130735.
13. Lourenço DM. Trombofilia. In: Pitta GB, Castro AA, Burihan E. *Angiologia e cirurgia vascular: guia ilustrado*. Maceió: Uncisal/Ecmal & Lava; 2003.
14. Cohen J, Cohen S, Cymberknoh MC, Gross M, Hirshoren N, Shoseyov D. Laryngeal obstruction in congenital plasminogen deficiency. *Pediatr Pulmonol*. 2012;47(9):923-5.
15. Pergantou H, Likaki D, Fotopoulou M, Katsarou O, Xafaki P, Platokouki H. Management of ligneous conjunctivitis in a child with plasminogen deficiency. *Eur J Pediatr*. 2011;170(10):1333-6.
16. Schuster V, Hügler B, Tefs K. Plasminogen deficiency. *J Thromb Haemost*. 2007;5(12):2315-22. Review.
17. Heidemann DG, Williams GA, Hartzler M, Ohanian A, Citron ME. Treatment of ligneous conjunctivitis with topical plasmin and topical plasminogen. *Cornea*. 2003;22(8):760-2.
18. Del Castillo JM. *Ojo seco*. Granada: Tecnimedia; 1997.

Autor correspondente:

João Maria Ferreira
 Av. Alberto Torres, nº 111 - Alto Teresópolis, (RJ), Brasil
 Tel: (21) 2641-7128
 E-mail: clinoft@gmail.com