

Contribuição oftalmológica no exame de pacientes do Serviço de Genética do Hospital das Clínicas da UFMG

Ophthalmology contribution to patients referred from the genetic service of UFMG University Hospital

Joziele de Souza Lima¹ Rodrigo Arantes¹ Melissa Machado¹ Maria Frasson²,
Letícia Lima Leão³, Marcos José Burle Aguiar⁴, Marcio Bittar Nehemy⁵

RESUMO

Objetivos: determinar o perfil dos pacientes encaminhados do Serviço Especial de Genética do Hospital das Clínicas da UFMG para avaliação oftalmológica no Hospital São Geraldo, no período de julho de 2008 a janeiro de 2010; determinar as principais causas desses encaminhamentos, as alterações encontradas nos pacientes e os achados mais comuns em algumas das doenças encontradas. **Métodos:** estudo descritivo baseado em dados dos pacientes atendidos no Setor de Retina do Hospital São Geraldo, encaminhados do Serviço Especial de Genética do Hospital das Clínicas da UFMG, no período de julho de 2008 a janeiro de 2010. Foram coletadas informações sobre gênero, idade, motivo do encaminhamento, principais características clínicas e suspeita diagnóstica. Para cada paciente foram realizados biomicroscopia do segmento anterior e exame do fundo de olho. **Resultados:** no período foram avaliados 100 pacientes. As principais suspeitas diagnósticas foram retardo mental e dismorfismos sem diagnóstico estabelecido (21%), síndrome de Marfan (12%), síndrome de Cohen (11%), erro inato do metabolismo (9%), neurofibromatose tipo 1 (5%) e síndrome de Stickler (4%). A avaliação oftalmológica contribuiu para o esclarecimento diagnóstico em 66% dos casos. As principais alterações encontradas foram: palidez de disco óptico 10%; estrabismo, iridodonsese e alteração da pigmentação da retina, 7% cada; aumento da escavação do disco óptico 6%, disco óptico hipoplásico 5%, coloboma e ptose palpebral, 4% cada. **Conclusões:** as alterações oftalmológicas são características importantes em diversas doenças genéticas. Quando avaliadas adequadamente podem contribuir para o diagnóstico e para estabelecer o prognóstico das síndromes genéticas.

Palavras-chave: Serviços em Genética; Oftalmopatias/diagnóstico; Oftalmopatias/genética; Oftalmopatias Hereditárias.

ABSTRACT

Objectives: To identify the profile of the patients referred from the Special Genetic Service of UFMG University Hospital to ophthalmologic evaluation at São Geraldo Hospital from July 2008 through January 2010; to determine the major causes of such referrals, the patients' disorders, and the most common findings for some of the diseases. **Methods:** This is a descriptive study based on data of patients at the Retina Sector of São Geraldo Hospital that were referred from the Special Genetic Service of UFMG University Hospital from July 2008 through 2010. The collection included data on gender, age, reason for referral, main clinical characteristic, and suspected diagnosis. Biomicroscopy of the anterior segment and fundoscopy were carried out for all patients **Results:** A total of 100 patients was assessed in the period. The main suspected diagnoses were mental retardation and dimorphisms without established diagnosis (21 %), Marfan syndrome (12 %), Cohen

¹ Médica Geneticista. Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG. Belo Horizonte, MG – Brasil.

² Médica Oftalmologista do Hospital das Clínicas – Doutora em Oftalmologia – UFMG – Belo Horizonte, MG – Brasil.

³ Pediatra e Geneticista. Hospital das Clínicas da UFMG. Belo Horizonte, MG – Brasil.

⁴ Professor Associado III do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da UFMG; Coordenador do Serviço Especial de Genética do Hospital das Clínicas da UFMG. Belo Horizonte, MG – Brasil.

⁵ Professor Titular do Departamento de Oftalmologia e Otorrinolaringologia da Faculdade de Medicina da UFMG, Coordenador do Serviço de Oftalmologia do Hospital São Geraldo da UFMG. Belo Horizonte – MG.

Recebido em: 09/06/2010
Aprovado em: 12/06/2012

Instituição
Hospital das Clínicas. Faculdade de Medicina UFMG
Belo Horizonte, MG – Brasil

Endereço para correspondência:
Joziele de Souza Lima
Rua Abre Campo, 133/401, Santo Antônio
30350-190, Belo Horizonte – MG
E-mail: jozielelima@yahoo.com.br

syndrome (11 %), innate errors of the metabolism (9 %), neurofibromatosis type 1 (5 %), and Stickler syndrome (4 %). The ophthalmologic examination contributed to clarifying diagnosis in 66 % of the cases. The major disorders found were: pale optic disc (10 %); strabismus, irregular retinal pigmentation, and iridodonesis (7 % each); increased optic disc cupping (6 %); hypoplastic optic disc (5 %); and coloboma and ptosis (4 % each). Conclusions: Ophthalmologic disorders are important characteristics inherent to several genetic disorders. When properly assessed, they are of great relevance for diagnosis and prognostic of genetic syndromes.

Key words: Genetic Service; Ophthalmopathy/diagnosis; Ophthalmopathy/genetics; Inherited Ophthalmopathy.

INTRODUÇÃO

O conhecimento das doenças genéticas tem se tornado cada vez mais importante na prática médica, uma vez que aproximadamente um em cada 20 recém-nascidos vivos apresenta ou vai apresentar alguma doença genética. Além disso, o melhor controle sobre causas externas de mortalidade na infância, como as doenças infecto-contagiosas, tem tornado as anomalias congênitas uma das principais causas de morbimortalidade infantil.¹⁻³ São inúmeras as descobertas feitas nas últimas cinco décadas nas áreas de: herança genética, teratogênese, diagnóstico pré-natal, cuidados médicos e cirúrgicos para esses pacientes.

O diagnóstico dessas doenças nem sempre é fácil e frequentemente é necessária a colaboração multidisciplinar. A Oftalmologia é uma das especialidades que contribuem para o esclarecimento diagnóstico de muitas delas.

A avaliação oftalmológica em genética tem três objetivos mais importantes: ajudar no esclarecimento diagnóstico, identificar anomalias oculares em pacientes afetados por síndromes sabidamente determinantes de anomalias oculares; e acompanhar a evolução das anomalias oculares encontradas nos pacientes afetados por síndromes ou doenças genéticas.

Existem mais de 1.200 síndromes genéticas com algum tipo de alteração oftalmológica envolvendo: globo ocular, câmara anterior, retina, distúrbios da refração e/ou movimentação ocular.⁴ Algumas são doenças muito raras. Outras fazem parte do cotidiano do pediatra, geneticista, oftalmologista e de vários outros especialistas, como a síndrome de Marfan, as neurofibromatoses e os erros inatos do metabolismo (EIM).

OBJETIVOS

Determinar o perfil etário e de gênero dos pacientes encaminhados do Serviço Especial de Genética do Hospital das Clínicas da UFMG para avaliação oftalmológica no Hospital São Geraldo, no período de julho de 2008 a janeiro de 2010.

Determinar as principais causas desses encaminhamentos, as alterações encontradas nos pacientes e os achados mais comuns em algumas das doenças encontradas.

MÉTODOS

Trata-se de estudo descritivo baseado em dados dos pacientes atendidos no Setor de Retina do Hospital São Geraldo, encaminhados pelo Serviço Especial de Genética do Hospital das Clínicas da UFMG, no período de julho de 2008 a janeiro de 2010. Foram coletadas informações sobre gênero, idade, motivo do encaminhamento, principais características clínicas e suspeita diagnóstica. Essas informações foram obtidas no pedido de interconsulta (encaminhamento).

Para determinar o perfil etário, os pacientes foram divididos em cinco categorias, por faixa etária: lactentes (zero a dois anos), pré-escolares (dois a seis anos), escolares (seis a 12 anos), adolescentes (12 a 18 anos) e adultos (maiores de 18 anos).

Para cada paciente foram realizados: ectoscopia, avaliação da motilidade ocular, biomicroscopia do segmento anterior e exame de fundo de olho. As alterações encontradas durante a avaliação oftalmológica foram relacionadas à suspeita diagnóstica do encaminhamento.

Não foram incluídos pacientes com síndrome de Down porque eles são acompanhados em centro de referência específico para lidar com essa síndrome.

RESULTADOS

Foram examinados 100 pacientes: 44% (44/100) do sexo masculino e 56% (56/100) do sexo feminino, sendo 7% lactentes, 35% pré-escolares, 26% escolares, 20% adolescentes e 12% adultos.

As principais causas do encaminhamento foram: retardo mental e dismorfismos sem diagnóstico estabelecido (21%), síndrome de Marfan (12%), síndrome de Cohen (11%), erro inato do metabolismo (9%),

neurofibromatose tipo 1 (5%), síndrome de Stickler (4%), síndrome de Bardet-Biedl (3%), síndrome de Angelman (3%), alterações cromossômicas (3%), síndrome de Waardenburg, síndrome de Albright, síndrome orofaciodigital, síndrome de Noonan, associação Charge, síndrome de Fanconi, doença neurodegenerativa a esclarecer e distormismos a esclarecer, 2% cada. Outras suspeitas diagnósticas responderam por 13% dos encaminhamentos. A Tabela 1 apresenta o número de casos por síndrome genética.

Tabela 1 - Número de casos por síndrome genética

Síndromes Genéticas	Número de Casos
Retardo Mental e distormismos	21
S. Marfan	12
S. Cohen	11
Erro Inato do Metabolismo	9
Neurofibromatose tipo 1	5
S. Stickler	4
S. Angelman	3
S. Bardet-Biedl	3
Cromossomopatia	3
S. Albright	2
Associação Charge	2
Doença Neurodegenerativa	2
Distormismos	2
S. Fanconi	2
S. Noonan	2
S. Orofaciodigital	2
S. Waardenburg	2
S. Cardiofaciocutâneo	1
S. Chediak-Higashi	1
S. Cockayne	1
Displasia de Mondini	1
Displasia Septo-optica	1
S. Ehlers-danlos	1
Sequência Moebius	1
S. Optiz	1
OSMED	1
S. Prader-Willi	1
S. Rett	1
S. Williams	1

A avaliação oftalmológica não evidenciou alterações em 34% dos casos. Em 66% deles foi encontrada alguma alteração oftalmológica que contribuiu para o esclarecimento diagnóstico. Em 21% dos casos o exame oftalmológico confirmou a suspeita diagnóstica.

As alterações oftalmológicas mais frequentemente encontradas, em ordem decrescente, foram: palidez de disco óptico (10 casos), estrabismo (sete), iridodoneze (sete), alteração da pigmentação da retina (sete), aumento da escavação do disco óptico (seis), disco óptico hipoplásico (cinco), coloboma (quatro), ptose palpebral (quatro), câmara anterior profunda (três), retinose pigmentar (três), ceratoconjuntivite (três), blefarofimose (três), *fundus* miópico (três), hipoplasia de íris (três), nódulos de Lisch (dois), nistagmo (dois), esclera azulada (dois), embriotoxon posterior (dois), entre outras. A avaliação foi normal em 34 pacientes.

DISCUSSÃO

O diagnóstico de doenças genéticas tem se tornado mais comum em todas as áreas médicas e tem demandado dos especialistas mais conhecimento sobre as implicações que essas doenças trazem à sua especialidade. Além das doenças oftalmológicas sabidamente de causas genéticas ou mesmo multifatoriais, existem diversas síndromes genéticas nas quais as manifestações oculares são cruciais para firmar o diagnóstico. Existem ainda complicações oculares comuns na história natural de diversas síndromes dismórficas e doenças genéticas, primordialmente não oftalmológicas. O oftalmologista deve estar atento a todos esses aspectos, pois a sua intervenção nesses casos é muito importante ou mesmo decisiva. Por outro lado, o médico geneticista, ou outro especialista, deve reconhecer a importância do oftalmologista no diagnóstico e acompanhamento clínico desses pacientes, aumentando a acurácia diagnóstica e prevenindo ou tratando as complicações comuns nessas doenças.^{5,6}

Entre os 100 pacientes avaliados em nosso estudo, houve discreto predomínio do sexo feminino (56%). A faixa etária predominante foi de pré-escolares, o que pode ser explicado pelo maior volume de pacientes atendidos, nessa idade, no Serviço Especial de Genética.

A avaliação oftalmológica é reconhecidamente importante nos pacientes com retardo mental e distormismos sem diagnóstico sindrômico.^{5,6} Neste trabalho eles representaram a maioria dos pacientes encaminhados.

Uma das síndromes genéticas que mais geraram encaminhamentos para avaliação oftalmológica foi a de Marfan. Trata-se de doença autossômica dominan-

te que cursa com manifestações esqueléticas, como alta estatura, aracnodactilia, *pectus excavatum* ou *carinatum* e escoliose; manifestações cardiovasculares, principalmente a dilatação da aorta ascendente e prolapso de valva mitral; manifestações oculares, destacando-se a subluxação do cristalino, que pode ser sutil, manifestando-se como facodonesse ou iridodonesse, aumento do comprimento axial do globo ocular, miopia e descolamento de retina, além de outras manifestações menos comuns.^{7,8}

Dos pacientes avaliados com suspeita de síndrome de Marfan, 50% apresentaram iridodonesse, 33% subluxação do cristalino, 25% avaliação ocular normal e 25% outras alterações.

Outras síndromes genéticas avaliadas foram: síndrome de Cohen, cuja etiologia é autossômica recessiva e manifesta-se com hipotonia, obesidade, retardo mental, microcefalia, incisivos centrais proeminentes, mãos estreitas com dedos longos e alterações oftalmológicas como diminuição da acuidade visual, estrabismo, distrofia coriorretiniana, depósitos pigmentares e atrofia óptica.^{7,9}

Dos 11 pacientes avaliados com suspeita dessa síndrome, cinco não apresentaram alterações, ocorrendo dois casos de estrabismo, dois com alterações da íris, um com palidez de discos ópticos e um com a câmara anterior profunda. A avaliação oftalmológica normal em crianças menores de cinco anos com suspeita de síndrome de Cohen não exclui esse diagnóstico, uma vez que miopia e distrofia coriorretiniana, apesar de progressivas, geralmente surgem após essa idade.^{9,10}

A neurofibromatose tipo 1 é uma doença autossômica dominante com alta penetrância, mas com grande variabilidade de expressão. Caracteriza-se por alterações cutâneas como áreas de hipo ou hiperpigmentação, com manchas café-com-leite em número de seis ou mais (maiores que 0,5 cm em crianças e maiores que 1,5 cm em adultos) e sardas axilares ou inguinais; neurofibromas cutâneos/subcutâneos ou plexiformes e/ou glioma de nervo óptico; nódulos de Lisch (hamartomas da íris presentes em 90 a 95% dos pacientes após os seis anos de idade), além de outras manifestações menos comuns.^{7,11,12} Os nódulos de Lisch são manifestações das mais precoces e úteis para o diagnóstico dessa síndrome.⁷

Foram encaminhados ao Hospital São Geraldo cinco pacientes com suspeita de neurofibromatose tipo 1, dos quais dois apresentaram nódulos de Lisch e três avaliação oftalmológica normal.

A síndrome de Stickler é uma doença do colágeno com herança autossômica dominante que apresenta anormalidades orofaciais como: face achatada, face média pouco desenvolvida, sequência de Pierre Robin e anomalias dentárias e manifestações músculo-esqueléticas como hipotonia, hiperextensibilidade articular e osteoartrite com dores articulares que podem simular artrite reumatoide juvenil e escoliose. O estudo radiológico revela displasia espondiloepifisária. Além disso, apresenta alterações oculares, principalmente miopia (> 8 dioptrias), presente antes dos 10 anos de idade e frequentemente associada a: catarata, anormalidades do vítreo, mais predisposição a glaucoma, descolamento de retina e surdez.^{7,13,14}

Todos os pacientes avaliados com suspeita diagnóstica de síndrome de Stickler tinham exame oftalmológico normal. No entanto, não foi determinada a acuidade visual desses pacientes.

A síndrome de Bardet-Biedl tem etiologia autossômica recessiva com grande variabilidade de expressão. Suas principais características são: obesidade, retardo mental, polidactilia pós-axial, sindactilia e/ou braquidactilia, hipogonadismo, alterações renais estruturais ou funcionais, como cistos renais, atrofia cortical, agenesia renal, lobulação fetal e alteração da concentração urinária, entre outras. As alterações oculares incluem distrofia retiniana, alterações pigmentares da retina, erros de refração, nistagmo, glaucoma e catarata. A distrofia retiniana envolve cones e bastonetes, surge na primeira década de vida, é progressiva e geralmente acomete a mácula. A síndrome de Bardet-Biedl responde por 5% de todos os casos de retinose pigmentar.^{7,15-17}

Dos pacientes encaminhados com suspeita de síndrome de Bardet-Biedl, dois manifestaram retinose pigmentar e um distúrbio na coloração da retina.

Outra importante causa de encaminhamento para avaliação oftalmológica foi a suspeita de EIM. Eles resultam da redução ou ausência de atividade enzimática ou alteração no transporte de proteínas. Essas doenças são, em sua maioria, autossômicas recessivas. As alterações oculares estão presentes em vários tipos de EIM, mas nem sempre são detectadas no momento do diagnóstico. As doenças de depósito lisossômico e de glicogênio, as peroxissomais, os defeitos de β-oxidação dos ácidos graxos e as doenças mitocondriais são aquelas que mais comumente apresentam manifestações oculares, tais como: catarata, subluxação de cristalino, degeneração retiniana, opacidade corneana, glaucoma e atrofia óptica.¹⁸⁻²⁰ Entre os pa-

cientes com suspeita de EIM, um apresentou atrofia óptica, cinco palidez de disco óptico, um estrabismo, um mais acúmulo de xantofila na mácula e em um a avaliação oftalmológica foi normal.

Não foram incluídos os pacientes com síndrome de Down, a causa mais comum de encaminhamento de pacientes com doença genética ao oftalmologista, porque, devido à sua alta prevalência e ao conhecimento já acumulado sobre essa síndrome, existe em nosso município um centro de referência específico para essa síndrome e a avaliação oftalmológica dos mesmos é realizada na rede pública de saúde.

Este trabalho evidencia a importância da interação entre os serviços de referência em Genética e de Oftalmologia para a acurácia diagnóstica. Nos pacientes avaliados, os achados oculares foram importantes para a confirmação diagnóstica em 66% dos casos. Outro aspecto dessa integração não abordada neste trabalho é a necessidade do aconselhamento genético das famílias de inúmeros pacientes com doenças genéticas que são acompanhados em serviço de Oftalmologia.

REFERÊNCIAS

1. Stevenson DA, Carey JC. Contribution of malformations and genetic disorders to mortality in a children's hospital. *Am J Med Genet A*. 2004;126:393-7.
2. Aguiar MJB, Haddad LA. A criança com malformações. In: Leão E, Viana MB, Corrêa ED, Mota JAC. *Pediatria ambulatorial*. 3ª ed. Belo Horizonte: Cooperativa Editora e de Cultura Médica; 1998. p. 285-300.
3. Brasil. Ministério da Saúde, MS/SVS/DASIS. Sistema de informações sobre mortalidade (SIM). [Citado em 2010 mar 07]. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br>.
4. Center for Medical Genetics, Johns Hopkins University, National Library of Medicine. On-line Mendelian Inheritance in Man, OMIM. Bethesda: 2010. [Cited 2010 jun 10]. Available from: <http://www3.ncbi.nlm.nih.gov/omim>.
5. Moeschler JB, Shevell M. Clinical genetic evaluation of the child with mental retardation or developmental delays. *Pediatrics*. 2006; 117(6):2304-16.
6. Poplawski NK. Investigating intellectual disability: a genetic perspective. *J Pediatr Child Health*. 2003; 39:492-506.
7. Jones KL. Smith's recognizable patterns of human malformation. 6th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2006.
8. Nahum Y, Spierer A. Ocular Features of Marfan Syndrome: diagnosis and management. *IMAJ*. 2008; 10:179-81.
9. Chandler KE, Kidd A, Al-Gazali L, et al. Diagnostic criteria, clinical characteristics, and natural history of Cohen syndrome. *J Med Genet*. 2003; 40:233-41.
10. Kiviti-Kallio S, Norio R. Cohen syndrome: essential features, natural history, and heterogeneity. *Am J Med Genet*. 2001; 102:125-35.
11. Ferner RE, Huson SM, Thomas N, et al. Guidelines for the diagnosis and management of individuals with neurofibromatosis 1. *J Med Genet*. 2007; 44:81-8.
12. McKeever K, Shepherd CW, Crawford H, Morrison PJ. An epidemiological, clinical and genetic survey of Neurofibromatosis type 1 in children under sixteen years of age. *Ulster Med J*. 2008; 77(3):160-3.
13. Rose PS, Levy HP, Liberfarb M, et al. Stickler syndrome: clinical characteristics and diagnostic criteria. *Am J Med Genet A*. 2005 Oct 15; 138A(3):199-207.
14. Snead MP, Yates JRW. Clinical and molecular genetics of Stickler syndrome. *J Med Genet*. 1999; 36:353-9.
15. Lanello S, Bosco P, Cavaleri A, Camuto M, Milazzo P, Belfiore FA. A review of the literature of Bardet-Biedl disease and report of three cases associated with metabolic syndrome and diagnosed after the age of fifty. *Obes Rev*. 2002 May; 3(2):123-35.
16. Hamel CP. Cone rod dystrophies. *Orphanet J Rare Dis*. 2007; 2:1-7.
17. Slavotinek AM. Bardet-Biedl syndrome. In: Cassidy SB, Allanson JE. *Management of genetic syndromes*. Hoboken: John Wiley & sons; 2005. p. 87-100.
18. Fernandes J, Saudubray JM, Van den Berghe G, Walter JH. *Inborn Metabolic Diseases diagnosis and treatment*. 4th ed. Germany: Springer Medizin Verlag; 2006.
19. Burton BK. Inborn errors of metabolism in Infancy: a guide to diagnosis. *Pediatrics*. 1998; 102(6):1-9.
20. Poll-The BT, Maillette de Buy Wenniger-Prick LJ, Barth PG, Duran M. The eye as a window to inborn errors of metabolism. *J Inher Metab Dis*. 2003; 26:229-44.