

IX CURSO
DOENÇAS HEREDITÁRIAS DO METABOLISMO
SOCIEDADE PORTUGUESA DE PEDIATRIA

Doenças Raras - Situações Comuns -

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS COMUNS DAS DHM MANIFESTAÇÕES OCULARES



Elisa Leão Teles

Centro Hospitalar Universitário São João

DHM: manifestações oculares

Plano

- DHM em Oftalmologia – patofisiologia
- Reconhecimento de DHM - Desafio!
 - Grupos de risco clínico: manifestações oculares
- Comentário final

DHM em Oftalmologia

- Particular susceptibilidade das estruturas oculares aos distúrbios metabólicos

Envolvimento ocular $\geq 25\%$

- ...olho – 4º sistema mais afectado
- Atingimento isolado/ multissistémico++



Manifestações: reconhecimento de doentes

Grupos de risco: ponderar etiologia metabólica

Segmento anterior

- Pálpebra - mobilidade (ptose), xantelasma, outros
- Conjuntiva e **córnea**: telangiectasias; opacificação, úlcera
- Íris : coloboma, hipoplasia
- **Cristalino**: catarata, luxação
- Glaucoma

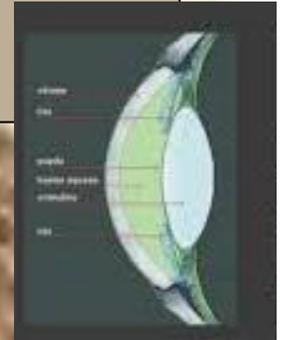
Segmento posterior

- **Retina**: degenerescência retiniana
- **Nervo óptico**: atrofia óptica

Músculos extraoculares - Alteração movimentos: crises oculogíricas, oftalmoplegias (estrabismo, oftalmoplegias específicas) movimentos sacádicos

SINAIS DE ALARME: VALORIZAR!

SEGMENTO ANTERIOR CÓRNEA, CRISTALINO



Córnea – grupos de risco

- Tecido transparente/avascular: área anterior do olho. Função óptica e proteção do globo ocular
- Constituída por cinco camadas: Epitélio, Membrana de Bowman, Estroma, Membrana de Descemet e Endotélio
 - **Alteração da transparência**
 - **Alteração integridade estrutural**
- Alteração da transparência: Opacidade
 - acumulação de substâncias no epitélio /estroma/membrana Descemet
- Alteração da estrutura – Úlcera

Córnea – grupos de risco

Opacidade

- Doenças do lisossoma(DSL):
 - MPSs, oligossacaridoses, mucopolidoses, def múltipla sulfatases, gangliosidose GM1, D. Fabry, cistinose
- Erros do metabolismo lipídico: hipercolesterolemia familiar
- Erros do metabolismo do cobre: D. Wilson

Córnea - DSL

Opacidade

- **Mucopolissacaridoses I, VI, VII, IV(-),/ similares**
 - Fenótipo particular
 - Baixa estatura/Alterações esqueléticas
 - Organomegalia. Alt cardíaca/respiratória
 - ...envolvimento neurológico
 - **Envolvimento oftalmológico diverso**
 - Acumulação sulfato de **dermatano** (++) e queratano
 - + outras manifestações oculares



Apresentações moderadas/tardias!



- Terapêutica de reposição enzimática.../outras em avaliação..

Córnea: DSL

□ **Córnea verticillata** → **ceratopatia**

Doença de Fabry

- **Cardiomiopatia hipertrófica**
- **Nefropatia**
- **Parestesias/...**
- **Alteração dermatológica**
- **Heterozigotas (lig.X)**

- opacidade difusa na camada basal epitelial que, progressivamente, toma a forma verticilada
+ alt vascular: vasos engorgitados conjuntiva/retina/catarata

- **Terapêutica de reposição enzimática/ chaperona/...**

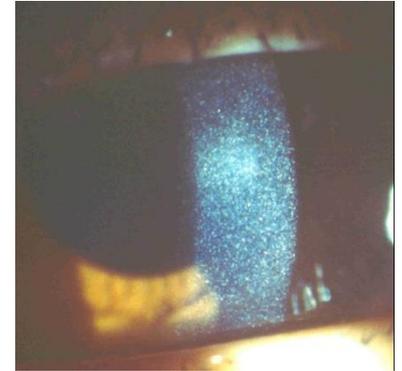


Córnea - DSL

Deposição de cristais

□ Cistinose

- Fotofobia - sinal revelador!
- Nefropatia → Insuficiência renal
- Distúrbio endocrinológico
- Baixa estatura
- Miopatia
- Terapêutica: cisteamina



- Deposição de cristais no estroma da córnea, mas também iris, retina.

Córnea: metabolismo do cobre

Anel de Kayser-Fleischer

- ❑ **Doença de Wilson:** AR. Gene ATP7B

Insuficiência hepática/cirrose

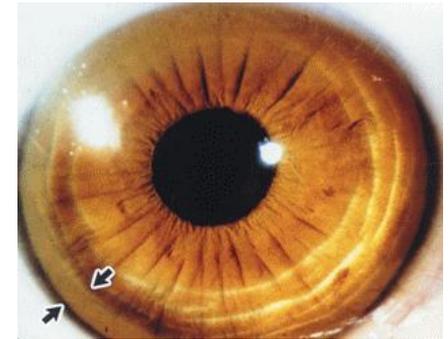
Envolvimento neurológico

Alteração psiquiátrica

Terapêutica: abordagem diversa: penicilamina, trientine, Zn

Transplante,... terapia génica (ensaios clínicos)

- ❑ Anel pigmentado, na periferia da córnea, devido a depósitos de Cu na membrana de Descemet. Outras alterações: catarata

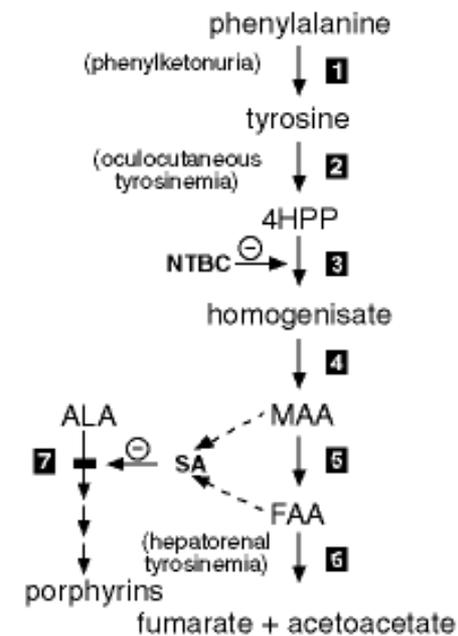


Córnea: metabolismo dos aminoácidos

Úlcera

- ❑ **Tirosinemia tipo II (oculo cutânea): sinal evocador inicial – DIAGNÓSTICO**
 - ❑ **Fotofobia, lacrimejo, dor+.....**lesões cutâneas+ ADPM/microcefalia/convulsões
 - ❑ Lesões herpéticas bilaterais, com neovascularização
 - ❑ dieta com restrição proteica (fenilalanina/tirosina)

- ❑ **Tirosinemia tipo I em tratamento privação substrato**
 - ❑ NTBC+ dieta controlada



Cristalino – grupos de risco

- ❑ Catarata (opacificação)
 - ❑ Congénita/neonatal/lactente/ infantil/ mais tardia

- ❑ Luxação/subluxação: *ectopia lentis*

Cristalino: Catarata

□ **Intoxicação**

- **Defeito do metabolismo dos açúcares e polióis**
- Defeito do met. Aminoácidos (Intolerância Lisina)
- Doença de Wilson

□ **Moléculas complexas**

- Doença do peroxisoma
- Doença do lisossoma
- Defeito do metabolismo do colesterol

□ **Defeito energético**

- Patologia mitocondrial

Catarata: **metabolismo dos açúcares**

- ❑ **Galactosemias:** acumulação galactitol
- ❑ **Clássica-** def galactose-1-fosfato-uridiltransferase/ epimerase
 - Apresentação neonatal
 - Recusa alimentar, vômitos
 - Insuficiência hepática/Tubulopatia (rim)
- ❑ **Deficiência de galactoquinase**
 - Catarata isolada
- ❑ Tratamento: dieta sem lactose/galactose....
- ❑ Heterozigotos...

**Cataratas precoces NN –
metabolismo açúcares**

**Regressão com dieta
livre de lactose/galactose**

Catarata: moléculas complexas

□ Defeito do metabolismo do colesterol

- Síndrome Smith-Lemli-Opitz
- Xantomatose cerebrotendinosa - juvenil

□ Doenças do peroxissoma

- Sind. Zellweger
- Condrodisplasia rizomélica punctata

□ Doenças do lisossoma

- Oligossacaridoses
- ...D. Fabry (tardia)

apresentação precoce/tardia

Catarata: **metabolismo energético**

1º AVALIAÇÃO:

Internamento: CATARATAS

Gastroenterite. Valorizado ADPM

- ❑ Encefalomiopatia. Hiperlactacidemia
- ❑ ADPM. Epilepsia
- ❑ Envolvimento multissistémico.
- ❑ Retinopatia pigmentar. Hipoacusia.
- ❑ Ataxia. Dificuldades alimentares

Def. Múltipla dos complexos CRM
Síndrome de depleção DNA mitocondrial

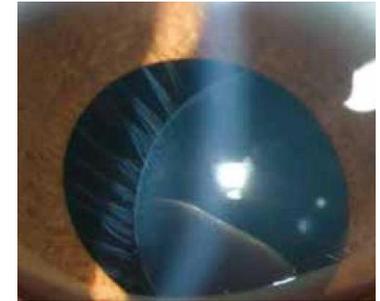
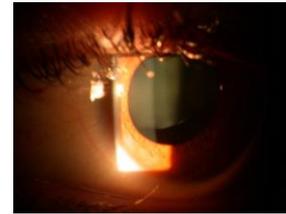
Luxação do cristalino

❑ Homocistinúria – subluxação!

- ❑ Habitus marfanóide
- ❑ Miopia progressiva
- ❑ Atraso mental, alt. neurológica
- ❑ Fenómenos tromboembólicos

❑ Deficiência de sulfito-oxidase

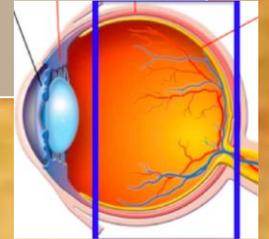
- ❑ Encefalopatia epiléptica
- ❑ Atraso psicomotor progressivo
- ❑ Microcefalia



Equacionar sempre
Homocistinúria

Evolução melhorada com
dieta+ fármacos quelantes

SEGMENTO POSTERIOR RETINA/NERVO ÓPTICO



Retina: grupos de risco

> 400 D. Hereditárias - com envolvimento substancial **retina /coroide/ mácula e n.óptico**

❑ **Degenerescência retiniana**

- ❑ Retinopatia pigmentar (RP)
- ❑ Mancha vermelho cereja
- ❑ Atrofia girata e outros (albinismo)
- ❑ Hemorragia retiniana

Retinopatia pigmentar

Mecanismos patofisiológicos envolvidos

- ❑ Defeito bioquímico hereditário 1° nas células fotorreceptoras
- ❑ Defeito bioquímico 1° nas células do epitélio pigmentar
- ❑ Sensibilidade particular dos fotorreceptores ou do epitélio pigmentar da retina a um defeito metabólico generalizado (secundária)

Retinopatia Pigmentar secundária

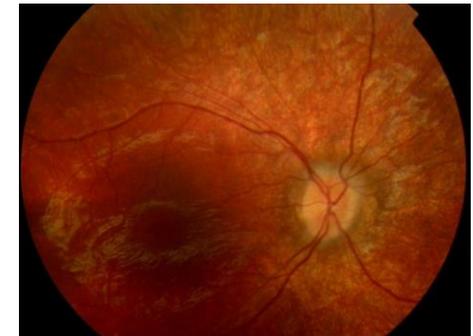
- degenerescência retiniana associada a outras manifestações (SNC, perda auditiva, dismorfia, envolvimento da pele, nefropatia, hepatopatia, enteropatia, miopatia, cardiomiopatia.....)

DHM – Degenerescência Retiniana

□ Retinopatia pigmentar

Grupo de doenças com **degenerescência das células fotoreceptoras da retina:**

- Cegueira noturna
- Constrição dos campos visuais
- Perda visual progressiva
- ERG anormal ou não detectável



fenótipo —————> diferentes genótipos

Nas fases precoces: Bastonetes mais atingidos do que os cones

1º SINAL - DEFICIENTE VISÃO NOCTURNA

- perda difusa da sensibilidade
- bastonetes e cones - CEGUEIRA

Retinopatia pigmentar

Se DHM é possível

❑ **Manifestações MS**

- ❑ Erro do metabolismo lipídico (β -oxidação ác.gordos CL , abetalipoproteinemia)
- ❑ AMM com homocistinúria def Cobalamina C
- ❑ Erro metabolismo energético mitocondrial
- ❑ Moléculas complexas: Doenças lisossomais (DSL); Peroxissomais; Deficiência congênita de glicoproteínas (CDG)

❑ **Isolada**

- ❑ Alt retiniana isolada: Atrofia girata

Retinopatia Pigmentar

□ **Defeito β -oxidação mitocondrial dos ácidos gordos de cadeia longa**

- deficiência LCHAD
- deficiência MTP

Atitude terapêutica ++/?

□ **Defeito metabolismo Cobalamina C – ac metilmalónica com Homocistinúria**

Atitude terapêutica ++/?

Retinopatia Pigmentar

Erro do metabolismo energético mitocondrial

Síndromes **NARP**/MILS, MELAS

Síndrome Kearns-Sayre

Depleção mtDNA

Síndrome KS

Ptose palpebral
Oftalmoplegia externa progressiva
Retinopatia pigmentar “SAL E PIMENTA”

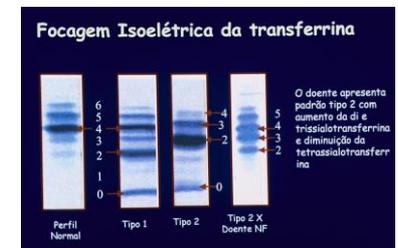
bloqueio cardíaco/ ataxia /fraqueza
muscular, surdez, demência, alt.
endócrinológicas ou renais...

Deleção mtDNA....

ESPORÁDICA

Retinopatia Pigmentar: moléculas complexas

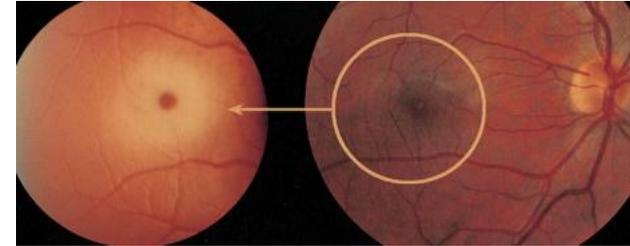
- **Doenças sobrecarga lisossomal**
 - **Neurodegenerativas:**
Ceroidlipofuscinoses
 - **Envolvimento Multisistémico:**
MPSs – deposição **Sulfato Heparano** (Tipo II...I, III)
Mucopolidoses
- **Doença peroxissomal**
 - S. Zellweger / adrenoleucodistrofia neonatal
 - S. Refsum – infantil/clássico/ atípico
- **CDG** – defeitos congénitos da glicosilação



DHM: Degenerescência Retiniana - Mácula



□ Mancha vermelho cereja



Ausência de células ganglionares na fóvea originando mancha vermelha rodeada por células brancas doentes.

- Doença de Tay- Sachs
- Doença de Sandhoff
- Gangliosidose GM1 (infantil)
- Niemann-Pick tipo A: visceral infantil
- Gaucher tipo 2

- Sialidoses tipo I e II; Galactosialidose

Equacionar sempre

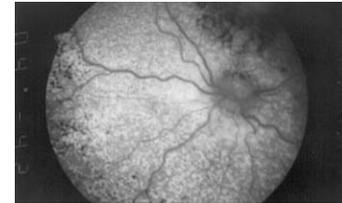
**Doenças lisossomais
neurodegenerativas:**

Lipidoses

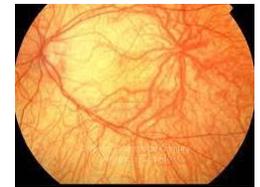
Oligossacaridoses

DHM – Degenerescência Retiniana

Retinopatia com cristais: hiperoxalúria/cistinose



Alteração epitélio pigmentar – Albinismo

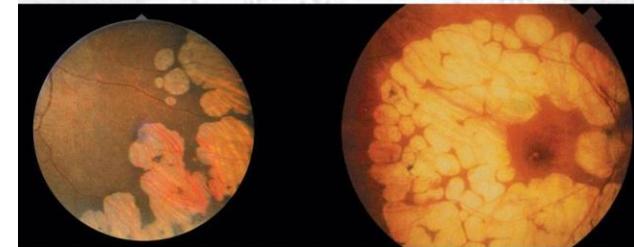


Alteração Isolada - Atrofia Girata

Manchas arredondadas de atrofia corioretiniana

Hiperornitinemia – def OAT
(dieta+ piridoxina)

Efectuar perfil aminoácidos!!



Hemorragia retiniana: criança batida??

Def. metabolismo cobre: Sind Menkes



DHM – Nervo Óptico

- Atrofia óptica ocorre frequentemente como parte de processo neuro degenerativo
 - rastreio de doença neurodegenerativa

- **Doenças peroxissomais**

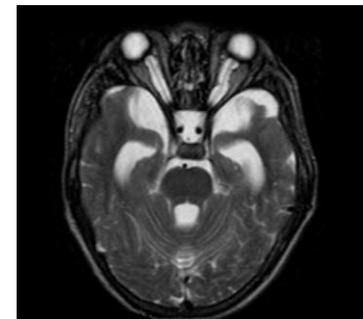
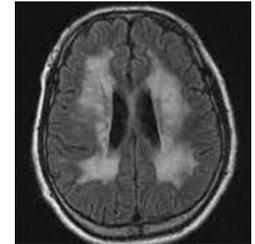
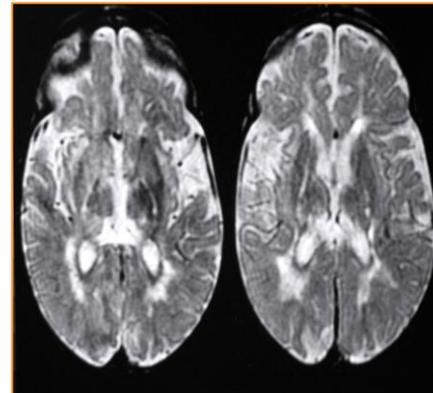
- X-ALD...

- **Doenças lisossomais**

- Doença de Krabbe
- Leucodistrofia metacromática
- MPS

- **Defeitos CRM**

- LHON (neuropatia óptica hereditária de Leber). Sind Leigh
- Sind atrofia óptica de Costeff – ac. 3-Metilglutacónica III



DHM – alteração movimento ocular

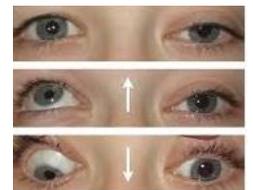
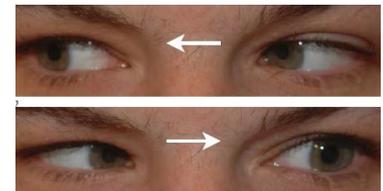
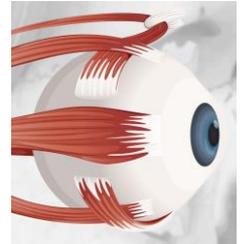
Limitação/alteração de mobilidade

- Crises oculógiras, nistagmo
- Oftalmoplegia
 - Estrabismo
 - Oftalmoplegia externa progressiva
 - Alt. específicas: paralisia supranuclear H/V

Doenças de tipo energético

Doenças de moléculas complexas: DSL

Exame neurooftalmológico cuidado!



DHM em Oftalmologia

□ Essencial conhecer

Manifestações oftalmológicas

Ponto de situação!

Equacionar: rever/ valorizar dados:

Rastreo de etiologia metabólica!

Ponderar sempre em primeiro lugar DHM TRATÁVEL: URGÊNCIA?

Importante para facilitar:

- diagnóstico precoce se envolvimento sugestivo
- abordagem holística se DHM conhecida: adequação de atitudes de acordo com evolução. Mesmo se **olho considerado normal**: repetir avaliação em fases posteriores mesma equipa

DISCUSSÃO CONJUNTA MULTIDISCIPLINAR

DHM - manifestações oculares

Bibliografia

- Davison JA. Eye involvement in inherited metabolic disorders. *Therapeutic Advances in Ophthalmology*. Dec 2020. <https://doi.org/10.1177/2515841420979109>
- Rajappa, M., Goyal, A. & Kaur, J. Inherited metabolic disorders involving the eye: a clinico-biochemical perspective. *Eye* 24, 507–518 (2010). <https://doi.org/10.1038/eye.2009.229>
- Saudubray J-M, Baumgartner M, Walter J. *Inborn metabolic diseases: diagnosis and treatment*. 6th ed. Berlin: Springer-Verlag, 2016