

AMAUROSE CONGÊNITA DE LEBER: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

AUTORES

DELFRARO, Diogo Ordones

SANTANA, Lucas Pasqual Boaventura

ARDENGHI, Beatriz Borro

MELLO, Marina Alves Jacintho

Discentes da União das Faculdades dos Grandes Lagos - UNILAGO

TANIOS, Thais Tirapelli

Médica assistente do corpo clínico do Hospital de Olhos Redentora de São José do Rio Preto

DUARTE, Thaissa Faloppa

Docente da União das Faculdades dos Grandes Lagos - UNILAGO

RESUMO

A Amaurose Congênita de Leber (ACL) é a mais severa distrofia da retina e é majoritariamente autossômica recessiva, na qual um defeito gênico causa um significativo prejuízo funcional de fotorreceptores retinianos. Foi descrita pela primeira vez em 1869 e atualmente é responsável por cerca de 20% dos casos de cegueira nas crianças em idade escolar e pelo acometimento de 4,5 milhões de pessoas em todo o mundo, sendo que em populações consanguíneas ou em comunidades isoladas a frequência da doença aumenta de forma considerável. Até o presente momento, 23 tipos de genes foram descobertos como sendo responsáveis por desencadear a doença. Pacientes portadores de ACL, além de uma perda severa da acuidade visual desde o nascimento, apresentam uma variedade de outras alterações oculares como fotofobia, nictalpia e ceratocone, além de diversas anomalias retinianas como degeneração e atrofia corio-retiniana, maculopatia e pseudopapiledema do disco óptico. É possível, ainda encontrarmos alterações no sistema nervoso central associadas à ACL tais como, atraso no desenvolvimento e comprometimento da habilidade motora. O diagnóstico da doença é realizado através das alterações detectadas no teste de fundo de olho e no teste genético molecular. O tratamento consiste em uma abordagem terapêutica através de terapia farmacológica, reposição gênica e transplante de célula RPE. Atualmente, testes de terapia de reposição gênica para o RPE65 correspondem ao tratamento mais estudado, mais seguro e eficaz em relação à ACL.

PALAVRAS - CHAVE

Amaurose Congênita de Leber, Distrofia retiniana, Doença autossômica recessiva, Perda da acuidade visual

ABSTRACT

Leber Congenital Amaurosis (LCA) is the most severe retinal dystrophy and it is mostly autosomal recessive, in which a genetic defect causes a significant functional impairment of retinal photoreceptors. It was first described in 1869, and it is currently responsible for approximately 20% of cases of blindness in school-age children and for the involvement of 4.5 million people worldwide, and in inbred populations or in isolated communities the frequency of the disease increases considerably. To date, 23 types of genes have been discovered to be responsible for triggering the disease. Patients with LCA, in addition to a severe loss of visual acuity since birth, have a variety of other eye changes such as photophobia, nictalpia and keratoconus, besides of several retinal anomalies like chorio-retinal degeneration and atrophy, maculopathy and pseudopapilledema of the disc optical. It is also possible to also find changes in the central nervous system associated with LCA like, delay in development and impaired motor ability. The diagnosis of the disease is made through the changes detected in the fundus test and in the molecular genetic test. It consists in a therapeutic approach through pharmacological therapy, gene replacement and RPE cell transplantation. Currently, tests for gene replacement therapy for RPE65 correspond to the most studied, safest and most effective treatment in relation to LCA.

Keywords: Leber Congenital Amaurosis. Retinal dystrophy. Autosomal recessive disease. Loss of visual acuity.

1. INTRODUÇÃO

Distrofias Hereditárias da retina (DHR) representam um grupo de desordens na qual um gene defeituoso leva a disfunção ou morte de fotorreceptores. Dentre as DHR encontra-se a Amaurose Congênita de Leber (ACL), a qual leva a cegueira precoce na infância (ALKHARASHI AND FULTON, 2017).

A ACL é a mais severa distrofia da retina, causando alto impacto na sociedade visto que representa mais de 5% de todas as retinopatias e corresponde a aproximadamente 20% das crianças que frequentam escolas para cegos, causando alterações oftalmológicas e não-oftalmológicas (DEN HOLLANDER, ROEPMAN et al., 2008). Tem caráter majoritariamente autossômico recessivo, sendo que até o momento já foram identificados 23 tipos de genes responsáveis por desencadear a doença, sendo 4 deles os mais relevantes (SABUGUEIRO, 2014; ALKHARASHI AND FULTON, 2017).

O diagnóstico da ACL em crianças é desafiador, e devido as poucas opções terapêuticas, muitas vezes, o tratamento é frustrante tanto para os pais como para os médicos, porém, recentemente, testes de terapia de substituição gênica para uma forma específica de ACL começaram a ser realizados, representando o primeiro exemplo de tratamento para cegueira hereditária (CHUNG AND TRABOULSI, 2009; CHACON-CAMACHO and ZENTENO, 2015).

2. MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de um estudo do tipo descritivo e retrospectivo bibliográfico.

Foi realizada uma busca de artigos científicos, nas bases de dados PUBMED e MEDLINE, reunindo e comparando os diferentes dados encontrados nas fontes de consulta afim de selecionar trabalhos pertinentes ao tema. Além disso, foram analisadas, as referências de alguns dos artigos consultados. Ao final da revisão foram selecionados 13 artigos que abordavam a etiologia, epidemiologia, manifestações clínicas, diagnóstico e tratamento da Amaurose Congênita de Leber, sendo que os critérios de inclusão foram os seguintes: Amaurose Congênita de Leber, Distrofia retiniana, Terapia genética.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1. História natural da doença

O oftalmologista alemão Theodore Leber foi o primeiro a descrever a doença em 1869, o qual relatou pacientes com profunda perda de visão ao nascimento ou após alguns dias de vida, nistagmo, resposta pupilar lenta e retinopatia pigmentar; posteriormente, Franceschetti e Dieterle acrescentaram à descrição de Leber a ausência ou diminuição das respostas elétricas na eletrorretinografia (ERG) (HEHER, TRABOULSI et al., 1992).

Em 1957, Waardenburg observou uma associação da ACL com catarata e ceratocone e no mesmo ano, a natureza predominante autossômica recessiva da ACL foi estabelecida por Alstom e Olson, sendo que em 1963, Waardenburg juntamente com Schappert-Kimmijser, relataram a heterogeneidade genética da doença (AHMED and LOEWENSTEIN, 2008).

Ainda em 1963, na revisão de Henkes e Verduin, aplasia, displasia e degeneração foram propostos como sendo os três processos patológicos que podiam levar à uma manifestação da ACL, além da pigmentação, retinopatia, nistagmo sensorial, pupilas amauróticas e nistagmo sensorial, perda visual grave no nascimento ou próximo a essa data e severa redução ou abolição das respostas elétricas na eletrorretinografia (ERG) (AHMED and LOEWENSTEIN, 2008).

3.2. Epidemiologia

A ACL é uma importante forma de cegueira congênita. Essa rara distrofia de retina tem frequência populacional entre 1:30.000 a 1:81.000 afetando, aproximadamente 4,5 milhões de pessoas em todo mundo. Além disso, possui alto impacto social abrangendo mais de 5% de todas as retinopatias, além de ser responsável por aproximadamente 20% das crianças que frequentam escolas para cegos (DEN HOLLANDER, ROEPMAN et al., 2008).

Entretanto, em populações consanguíneas ou em comunidades isoladas a frequência da doença aumenta de forma considerável, reforçando a carga genética que a doença carrega consigo (CHACON-CAMACHO and ZENTENO, 2015).

3.3. Etiologia

A Amaurose Congênita de Leber representa um conjunto de distrofias retinianas que apresentam um padrão de hereditariedade, principalmente, autossômico recessivo, porém em casos raros o padrão autossômico dominante pode ser encontrado, sendo que até o presente momento já foram identificados 23 tipos de genes responsáveis por desencadear a doença, destacando-se os tipos RPE65, CEP290, GUCY2D e CRB1 (DEN HOLLANDER, ROEPMAN et al., 2008; ALKHARASHI and FULTON, 2017).

Ademais, sabe-se que os defeitos nas vias bioquímicas da retina e degeneração dos fotorreceptores com morte precoce, associada a aplasia com anormalidade no desenvolvimento embriológico, constituem as três categorias de doença em que a ACL pode ser classificada (AHMED and LOEWENSTEIN, 2008).

3.4. Quadro clínico

Os portadores da ACL apresentam grave déficit visual ao nascer, o qual é detectado por volta das seis semanas de vida, devido a oscilações no movimento dos olhos ou ausência de fixação do olhar e além disso,

nota-se a presença de nistagmo, diminuição da velocidade de resposta pupilar e uma aparente normalidade de fundo de olho, que acaba evoluindo para um caso de inflamação retiniana (CHACON-CAMACHO and ZENTENO, 2015).

Enquanto algumas mutações gênicas causam perdas visuais mais severas representando a maioria dos casos, outras causam menor impacto na acuidade visual, como as mutações dos genes CRB1, LRAT ou RPE65 que proporcionam acuidade visual de 20/50, sendo que esses valores tendem a não permanecer estáveis (CHUNG and TRABOULSI, 2009).

Desse modo, alguns pacientes apresentam capacidade visual que lhes permite deambular ou mesmo ler na idade adulta, enquanto outros perdem a capacidade de leitura visual em alguns anos ou até mesmo não a apresentam, lendo apenas em Braille (HUFNAGEL, AHMED et al., 2012).

3.5. Alterações oftalmológicas

A princípio, a retina apresenta uma aparência normal, porém diversas anomalias podem desenvolver-se posteriormente, como a atenuação moderada de sua vascularização, o pseudopapiledema do disco óptico, a maculopatia, a pigmentação do tipo “espícula óssea”, a pigmentação em “sal e pimenta”, as manchas amarelas confluentes periféricas, as manchas brancas retinianas, a retina com aspecto marmorizado, o epitélio pigmentar periarteriolar preservado, a reação de Coats e o coloboma macular (que neste caso não se trata de um verdadeiro coloboma, mas reflete uma discreta degeneração e atrofia corio-retiniana centrada sobre a fóvea) (ALKHARASHI and FULTON, 2017).

Os defeitos de refração são variáveis, sendo que os pacientes com Amaurose Congênita de Leber apresentam mais comumente hipermetropia, porém podem cursar com altos graus de miopia e algumas crianças podem, ainda desenvolver fotofobia e nictalpia (CHACON-CAMACHO and ZENTENO, 2015). Outros achados comuns de serem encontrados são o ceratocone, que está geralmente associado com a ACL e pode reduzir a acuidade visual ainda mais e a catarata que normalmente é encontrada em quadros mais severos de ACL (DEN HOLLANDER, ROEPMAN et al., 2008).

O sinal óculo-digital de Franceschetti, um fenômeno que consiste em pressionar o globo ocular para dentro da órbita à procura de eventuais sensações luminosas, apesar de ser comum em pacientes com ACL, não é patognomônico da doença, podendo estar presente em outras síndromes (DEN HOLLANDER, ROEPMAN et al., 2008; CHACON-CAMACHO and ZENTENO, 2015).

3.6. Alterações não-oftalmológicas

Quanto aos fatores não oftalmológicos associados a ACL, a principal desordem é o retardo mental, o qual foi reportado em 52% dos pacientes com a doença, porém acredita-se que esses dados são superestimados visto que na maioria dos casos em que foram reportados retardo mental, não foram realizados exames de imagem do parênquima cerebral (CHACON-CAMACHO and ZENTENO, 2015).

Além disso, já foram descritos casos de disfunção olfatória associada a mutação do gene CEP290 e movimentos estereotipados, como fricção das mãos, toque no cabelo e caretas nos pacientes portadores da ACL (DEN HOLLANDER, ROEPMAN et al., 2008; CHACON-CAMACHO and ZENTENO, 2015).

3.7. Diagnóstico

Pelo fato de a Amaurose Congênita de Leber ser uma doença rara, a dificuldade em realizar um exame oftalmológico abrangente em bebês e a falta de achados característicos tornam o diagnóstico desafiador, entretanto é de extrema importância a detecção precoce da doença, a fim de se alcançar o máximo benefício ao paciente no que tange a visão e também as questões psicológicas e emocionais acarretadas pelas disfunções visuais (ALKHARASHI and FULTON, 2017).

O diagnóstico baseia-se nas manifestações clínicas, tais como, movimentos oculares itinerantes ou nistagmo e respostas precárias da luz pupilar, sendo que no exame de fundo de olho podemos notar palidez de disco e retinopatia pigmentar periférica leve e em alguns casos edema ou pseudopapiloedema no disco óptico, retina manchada, maculopatia ou pigmentação numular (TEIVE, TROIANO et al., 2004; ATALAR et al., 2016; KUMARAN, MOORE et al., 2017).

A confirmação da distrofia ocular é realizada através do teste genético molecular, que é utilizado para a avaliação das principais mutações encontradas na doença (TEIVE, TROIANO et al. 2004). Nas distrofias de retina, testes genéticos são indispensáveis para a realização do diagnóstico definitivo e os estudos na área da genética têm sido de suma importância para o surgimento de melhores meios de classificar e entender os mecanismos da doença, assim como para a abrangência de novos avanços no que tange ao tratamento (ALKHARASHI and FULTON, 2017).

Vale ressaltar que ao diagnosticar a ACL é necessário esclarecer e aconselhar os familiares da criança sobre o prognóstico e progressão da doença, abordando aspectos como herança familiar e evolução das disfunções visuais (ALKHARASHI and FULTON, 2017).

3.8. Diagnóstico diferencial

O diagnóstico diferencial da Amaurose Congênita de Leber é complexo e estima-se que desde o processo de investigação até ser firmado o diagnóstico definitivo da doença, os pacientes com cegueira congênita se consultam com cerca de 7 médicos oftalmologistas pois há uma diversidade de disfunções visuais que possuem semelhanças com a ACL, caracterizadas por distrofias de retina que acarretam em uma perda de visão completa ou parcial, podendo estas afetarem principalmente os olhos ou serem síndromes que possuem cegueira congênita com associação sistêmica (HUFNAGEL, AHMED et al., 2012; ALKHARASHI and FULTON, 2017).

As principais doenças que fazem o diagnóstico diferencial com a ACL são a Acromatopsia completa, Acromatopsia incompleta, Estacionário congênito completo, Estacionário congênito incompleto, Cegueira noturna, e Albinismo, sendo que essas patologias diferenciam-se da Amaurose de Leber pelo grau da perda de visão, pela aparência do fundo do olho e pela presença ou ausência de visão colorida (AHMED and LOEWENSTEIN, 2008; ALKHARASHI and FULTON, 2017).

Por fim, as principais síndromes que fazem o diagnóstico diferencial com a ACL são: Síndrome de Alstrom, Síndrome de Bardet-Biedl, Síndrome de Joubert, Síndrome de Senior-Loken, Doença de Refsum, Abetalipoproteinemia, Doença de Batten, Síndrome de Usher, Síndrome de Saldino-Mainzer, Síndrome de L'Hermitt-Ductos, Doença de Zellwegers e a Distrofia Neonatal Adrenoleica, sendo que as manifestações sistêmicas relativas a cada uma delas, ajudam a elucidar o diagnóstico (AHMED and LOEWENSTEIN, 2008; ALKHARASHI and FULTON, 2017).

3.9. Tratamento

A dificuldade no tratamento da Doença Congênita de Leber deve-se a sua ampla diversidade de mutações genéticas, pois cada gene mutado causa uma anormalidade molecular distinta resultando em diferentes e específicos processos terapêuticos (ALKHARASHI and FULTON, 2017).

Os fotorreceptores ou transplante de célula RPE, a reposição gênica e a terapia farmacológica, representam as três abordagens da intervenção terapêutica da Doença de Leber (AHMED and LOEWENSTEIN, 2008).

O transplante de células da retina consiste na recolocação de fotorreceptores ou células RPE com o intuito de restaurar a função retiniana e pelo fato de ser uma abordagem relativamente nova, ainda há alguns desafios a serem enfrentados (AHMED and LOEWENSTEIN, 2008). Sabe-se, por exemplo, que existe uma certa dificuldade no reestabelecimento normal da retina quando há o surgimento de neurites após a realização do transplante e, mediante a esse quadro e a fim de atrasar a perda celular e proteger os fotorreceptores nativos da retina contra uma inflamação, oferece-se suporte a esses fotorreceptores através de transplante tecidual de retina (AHMED and LOEWENSTEIN, 2008).

A terapia farmacológica consiste em alvos terapêuticos baseados em conhecimentos sobre bioquímica e mecanismos baseados em intervenções (AHMED and LOEWENSTEIN, 2008).

Já a terapia de reposição gênica restaura funções normais e um certo nível de proteínas no paciente ao introduzir na retina uma cópia de genes normais, sendo importante ressaltar que essa terapia precisa ser realizada antes da degeneração da retina (AHMED and LOEWENSTEIN, 2008).

Além dessas 3 abordagens citadas, houve a criação de uma prótese que atua em retinas que não possuem células de transdução visual, realizando essa transdução fotoelétrica através de circuitos, sendo que a prótese tem a capacidade de converter informações visuais à impulsos elétricos, restaurando a visão através das vias visuais (AHMED and LOEWENSTEIN, 2008).

3.9.1. Terapia Genética para a forma RPE65 da Doença de Leber

Até hoje, 25 genes foram associados com a Doença de Leber, sendo que o tratamento mais estudado, mais seguro e mais eficaz é a terapia de reposição gênica para o RPE65 (WELEBER, PENNESI et al., 2016; KUMARAN, RUBIN et al., 2018).

A mutação no gene RPE65 afeta o metabolismo da vitamina A e causa a interrupção de um ciclo contendo o RPE65, que é responsável pela isomerização do retinol all-trans que regenera Retina 11-cis, ocasionando uma degeneração do respectivo gene e dos fotorreceptores e, conseqüentemente, da visão (WELEBER, PENNESI et al. 2016; ALKHARASHI and FULTON, 2017).

É importante ressaltar que as células neurosensoriais da retina são bem preservadas no início da vida na Doença de Leber causada pelo RPE65, sendo esse fato de suma importância para o tratamento, pois na teoria da terapia genética, um RPE relativamente preservado substitui o gene afetado por um gene RPE65 do tipo selvagem em funcionamento, através da injeção de um vetor viral adeno-associado recombinante no espaço sub-retiniano (ALKHARASHI and FULTON, 2017).

Por outro lado, ocorrem limitações na terapia genética para a forma RPE65, já que um grande ponto de preocupação consiste na duração do efeito da terapia gênica, pois estudos demonstram que, apesar de haver uma melhora na função visual, após 3 anos do tratamento, a mesma começou a apresentar declínio progressivo (ALKHARASHI and FULTON, 2017).

Além disso, apesar de fazerem parte do tratamento, os fotorreceptores continuam a se degenerar de forma progressiva, e embora houvesse uma melhora em relação a sensibilidade à luz e a função visual, a acuidade visual central não apresentou melhoras significativas (ALKHARASHI and FULTON, 2017).

4. CONCLUSÃO

Apesar de a Amaurose Congênita de Leber ser uma rara e grave distrofia de retina com herança genética, ainda é subdiagnosticada e tem suas limitações no que se refere as opções terapêuticas e abordagem diagnóstica devido a ampla variedade de mutações genéticas relativas a doença. Além disso, é relevante ressaltar a íntima relação entre a ACL e a perda de acuidade visual na infância e, por conseguinte, a diminuição da qualidade de vida do paciente acometido ao longo dos anos.

Dessa forma, é de extrema importância a conscientização dos pais sobre a necessidade de procurar um oftalmologista mediante quaisquer manifestações oculares, tais como oscilações no movimento dos olhos ou ausência de fixação do olhar, nistagmo, diminuição da velocidade de resposta pupilar, afim se realizar um diagnóstico e intervenção terapêuticas precocemente, tanto da ACL, quanto de outras disfunções oftalmológicas da infância.

Por fim, apesar de ainda haver uma dificuldade terapêutica devido a existência de uma ampla diversidade de mutações genéticas, inúmeros estudos vem sendo realizados e comprovam a eficácia de determinadas terapias existentes como por exemplo, os fotorreceptores ou transplante de célula RPE, a reposição gênica e a terapia farmacológica.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AHMED, E. and LOEWENSTEIN, J. Leber congenital amaurosis: disease, genetics and therapy. **Semin Ophthalmol** 23(1): 39-43, 2008.
- ALKHARASHI, M. and FULTON, A. B. Available Evidence on Leber Congenital Amaurosis and Gene Therapy. **Semin Ophthalmol** 32(1): 14-21, 2017.
- ATALAR, A. C. S., et al. Leber's (plus?) Hereditary Optic Neuropathy: A Case Report. **Journal of Pediatric Neurological Disorders** 02, 2016.
- CHACON-CAMACHO, O. F. and ZENTENO, J. C. Review and update on the molecular basis of Leber congenital amaurosis. **World J Clin Cases** 3(2): 112-124, 2015.
- CHUNG, D. C. and TRABOULSI, E. I. Leber congenital amaurosis: clinical correlations with genotypes, gene therapy trials update, and future directions. **J AAPOS** 13(6): 587-592, 2009.
- DEN HOLLANDER, A. I., ROEPMAN, R., et al. Leber congenital amaurosis: genes, proteins and disease mechanisms. **Prog Retin Eye Res** 27(4): 391-419, 2008.
- HEHER, K. L., TRABOULSI, E. I., et al. The natural history of Leber's congenital amaurosis. Age-related findings in 35 patients. **Ophthalmology** 99(2): 241-245, 1992.
- HUFNAGEI, R. B., AHMED, Z. M., et al. Gene therapy for Leber congenital amaurosis: advances and future directions. **Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol** 250(8): 1117-1128, 2012.
- KUMARAN, N., MOORE, A. T., et al. Leber congenital amaurosis/early-onset severe retinal dystrophy: clinical features, molecular genetics and therapeutic interventions. **Br J Ophthalmol** 101(9): 1147-1154, 2017.

KUMARAN, N., RUBIN, G. S., et al. A Cross-Sectional and Longitudinal Study of Retinal Sensitivity in RPE65-Associated Leber Congenital Amaurosis. **Invest Ophthalmol Vis Sci** 59(8): 3330-3339, 2018.

SABUGUEIRO, A. I. S. **Amaurose congênita de Leber: apresentação clínica, genética e novas estratégias terapêuticas**. Universidade de Lisboa. 2014

TEIVE, H. A., TROIANO, A. R., et al. Leber's hereditary optic neuropathy--case report and literature review. **Sao Paulo Med J** 122(6): 276-279, 2004.

WELEBER, R. G., PENNES, M. E. I., et al. Results at 2 Years after Gene Therapy for RPE65-Deficient Leber Congenital Amaurosis and Severe Early-Childhood-Onset Retinal Dystrophy. **Ophthalmology** 123(7): 1606-1620, 2016.