

Neuropatia óptica dominante associada à hipoacusia e apresentação tardia

Kjer's disease associated with hypoacusis and late clinical manifestation

Eduardo Scaldini Buscacio¹, Juliana Glicéria Monteiro da Silva¹, Yoshifumi Yamane²

RESUMO

A neuropatia óptica de Kjer, ou atrofia óptica dominante, é a mais frequente das neuropatias ópticas familiares. Trata-se de uma atrofia óptica de caráter autossômico dominante que se dá por uma alteração no gene OPA1, no cromossomo 3q28, com penetrância de 98%. Apenas 15% dos casos possuem acuidade visual de 0,1 ou pior, apresentando ainda diferentes graus de atrofia do disco. Este relato objetiva descrever as características genéticas e clínicas da doença, bem como apresentar medidas de aconselhamento familiar. Para isso, será relatado um caso clínico de atrofia óptica dominante no qual se constata perda acentuada da acuidade visual, início de manifestações atipicamente tardias e hipoacusia bilateral.

Descritores: Atrofia óptica autossômica dominante/genética; Surdez; Defeitos da visão cromática; Aconselhamento genético; Relatos de caso

ABSTRACT

The optic neuropathy of Kjer, or dominant optic atrophy, is the most common among optic neuropathies. It is an optical atrophy of dominant autosomal character that is caused by an alteration in the gene on chromosome 3q28 with OPA1 penetration of 98%. Only 15% of cases have visual acuity of 0.1 or worse, while demonstrating different grades of atrophy of the disc. This report aims to describe the genetic and clinical characteristics, and methods of family counseling through the presentation of a case of dominant optic atrophy with severe loss of visual acuity, together with the onset of unusually late and bilateral hearing loss.

Keywords: *Optic atrophy, autosomal dominant/genetics; Deafness; Color vision defects; Genetic counseling; Case reports*

¹ Residente, Hospital Municipal da Piedade – Rio de Janeiro (RJ), Brasil;

² Doutor, professor, Universidade Gama Filho (UGF) – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

Os autores declaram não haver conflitos de interesse

Recebido para publicação em 5/2/2013 - Aceito para publicação em 20/6/2013

INTRODUÇÃO

A atrofia óptica dominante de Kjer, descrita pela primeira vez por Kjer através de um estudo de famílias dinamarquesas em 1959⁽¹⁾, é a mais comum das atrofias ópticas hereditárias, com prevalência estimada entre 1:10000 e 1:50000^(2,3).

Caracteriza-se por uma neuropatia óptica geralmente bilateral⁽³⁾, hereditária, associada à discromatopsia, alterações no campo visual, perda variável da acuidade visual⁽⁴⁾ e palidez do disco óptico. Inicia-se geralmente na infância⁽⁴⁾, tem hereditariedade autossômica dominante, ligada ao gene OPA1^(3,5), alta penetrância e expressividade variável^(4,6,7).

Este trabalho visa descrever as características genéticas e clínicas da doença, bem como apresentar medidas de aconselhamento familiar. Para isso, será relatado um caso clínico de atrofia óptica dominante no qual se constata perda acentuada da acuidade visual, início de manifestações atipicamente tardias e hipoacusia bilateral.

RELATO DE CASO

BB, 43 anos, sexo masculino, pardo, procedente e natural do Rio de Janeiro, foi atendido no ambulatório do Hospital Municipal da Piedade, com queixa de baixa acuidade visual progressiva há aproximadamente 16 anos. Apresentava história patológica pregressa de catarata, tendo realizado facectomia em ambos os olhos. Na história familiar, pais e irmãos com hipoacusia e baixa visão não investigados previamente.

Ao exame oftalmológico, observava-se acuidade visual de 0,1 em ambos os olhos (AO) com a melhor correção. À biomicroscopia, pseudofacia em ambos os olhos, sem outras alterações relevantes. A tonometria de aplanação de Goldman evidenciou pressão intraocular de 12 mmHg em AO. À biomicroscopia de fundo de olho, havia atrofia predominantemente temporal de ambos os discos ópticos e do epitélio pigmentar da retina (figura 1).

Para a avaliação do senso cromático, foi utilizado o teste de Ishihara. O exame foi realizado a 40 cm e a 100 cm de distância do paciente, em condições de iluminação uniforme, e evidenciou-se discromatopsia generalizada e inespecífica. À perimetria manual de Goldman, notou-se uma contração periférica em AO e um escotoma contendo a mancha cega em olho esquerdo (OE) (figura 2). A ressonância nuclear magnética não evidenciou alterações. À audiometria verificou-se perda neurossensorial severa bilateral.

Foi realizada uma análise dos demais membros da família gerando o heredograma apresentado na figura 3. Foram considerados acometidos os pacientes que apresentavam algum grau de atrofia do disco óptico além de diferentes graus de acometimento da acuidade visual, variando entre 0,05 e 1,0.

Optou-se por não se realizar nenhum tratamento específico para o paciente. A família foi encaminhada para realização de aconselhamento genético e acompanhamento ambulatorial regular.

DISCUSSÃO

Foram mapeados quatro *loci* associados à atrofia óptica: OPA1 (autossômico dominante; 3q28 a 29), OPA2 (ligado ao X; Xp11.4 a 11.21), OPA3 (autossômico recessivo; 19q13.2 a 13.3),

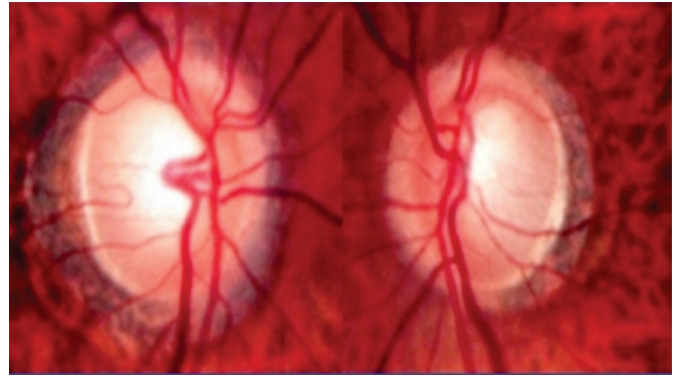


Figura 1: Atrofia de DO temporal bilateral

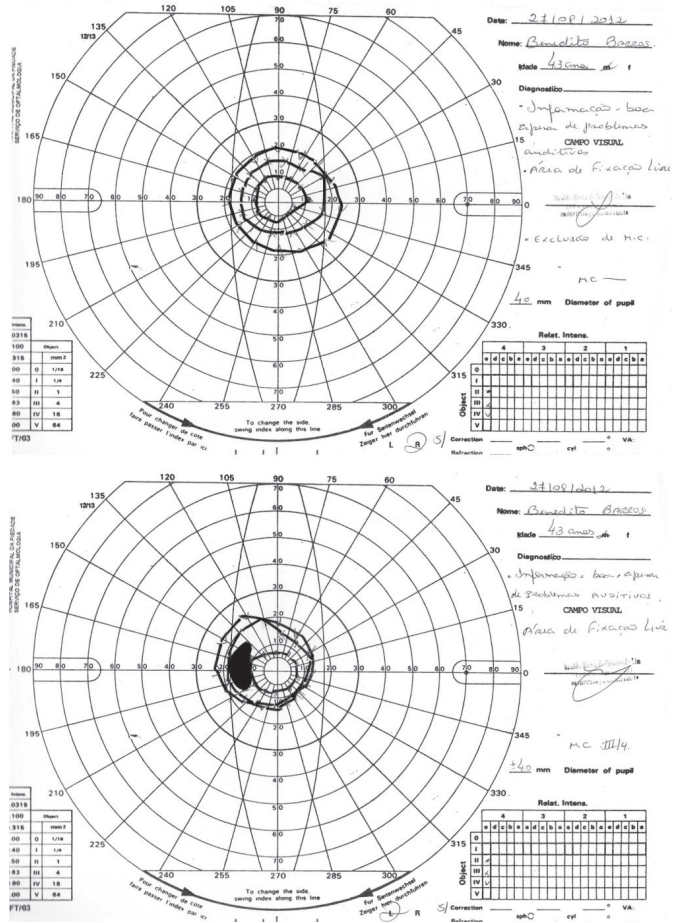


Figura 2: Campo visual de Goldman

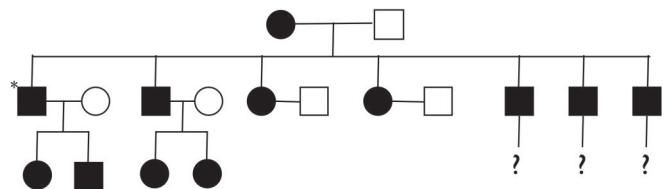


Figura 3: Heredograma

e OPA4 (autossômico dominante; 18q12.2 a 12.3)⁽⁸⁾. Nesses quatro *loci*, um gene foi identificado, o OPA 1. Mutações nesse gene foram responsáveis por 90% dos casos de atrofia óptica dominante, com variados graus de severidade. A mutação ocorre principalmente no cromossomo 3q28-q29, com penetrância média de 98%, mas há evidência de heterogeneidade genética^(9,10).

Smith, em 1972, fez uma revisão das características clínicas da atrofia óptica dominante e listou os critérios para seu diagnóstico⁽¹¹⁾. Em uma família afetada pela atrofia óptica dominante, os critérios mínimos de diagnóstico são palidez de disco óptico total ou temporal e qualquer defeito na visão de cores. A doença manifesta-se geralmente na infância e juventude^(3,5), e em metade dos indivíduos afetados o aparecimento ocorre antes dos 10 anos⁽⁶⁾.

A acuidade visual pode estar diminuída ou apresentar-se normal. Quando reduzida, geralmente é alterada em ambos os olhos de forma simétrica. Apenas 15% dos casos possuem acuidade visual de 0,1 ou pior, e há grande variabilidade na acuidade visual entre indivíduos de uma mesma família e entre diferentes famílias^(4,12). O paciente em questão teve uma baixa acuidade visual grave e de início tardio, o que torna o caso ainda mais peculiar.

O grau de atrofia do disco óptico também apresenta variabilidade inter e intrafamiliar⁽¹³⁾. A atrofia óptica desses pacientes pode ser sutil, temporal e com escavação triangular ou difusa, envolvendo todo o nervo óptico^(7,13).

A doença afeta primariamente a camada de células ganglionares da retina, gerando atrofia óptica ascendente. Existe atrofia difusa da camada de células ganglionares da retina sem afetar as camadas nucleares interna e externa; ocorre desmielinização não inflamatória no nervo óptico e perda de tecido nervoso no lado temporal do disco⁽¹⁴⁾. Os estudos eletrofisiológicos e histopatológicos também sugerem um defeito na camada de células ganglionares. Pode-se inferir, portanto, que o gene responsável pela atrofia óptica se expressa nas células ganglionares⁽³⁾.

As alterações na visão de cores geralmente se apresentam com alterações no eixo azul-amarelo ou tritanopia^(3,12), porém podem apresentar-se como uma perda generalizada inespecífica^(12,15), como no paciente em questão.

Em relação à perimetria, as alterações mais comumente encontradas nesse tipo de atrofia são escotomas centrais e cecocentrais⁽¹²⁾, enquanto o paciente apresenta uma contração bilateral e escotoma contendo a mancha cega em OE.

É infrequente que a doença seja acompanhada de alterações neurológicas, porém há relatos de associação com retardo mental e surdez neurossensorial⁽⁴⁾, como no presente estudo.

Não há tratamento disponível para prevenir a perda visual, adiar a progressão da doença ou restaurar a visão do paciente⁽⁶⁾.

O diagnóstico diferencial inclui outras doenças que cursam com atrofia óptica, incluindo a neuropatia óptica hereditária de Leber, a síndrome de Leigh, a síndrome da atrofia óptica de Costeff, o glaucoma de pressão normal e carências nutricionais^(16,17).

CONCLUSÃO

Apesar da atrofia óptica de Kjer ser a mais comum das atrofias ópticas familiares, ela ainda é uma doença relativamente rara. Este caso em particular torna-se mais interessante pelo conjunto de manifestações atípicas que apresenta. É essencial que mesmo o oftalmologista generalista esteja familiarizado com a do-

ença, pois caso contrário, ela pode não ser reconhecida como uma desordem familiar, gerando custos desnecessários de investigação, bem como a omissão do aconselhamento genético familiar.

REFERÊNCIAS

1. Kjer P. Infantile optic atrophy with dominant mode of inheritance: a clinical and genetic study of 19 Danish families. *Acta Ophthalmol Suppl.* 1959;164(Suppl 54):1-147.
2. Lyle WM. Genetic risks. Waterloo, Ontario: University of Waterloo Press; 1990.
3. Kjer B, Eidberg H, Kjer P, Rosenberg T. Dominant optic atrophy mapped to chromosome 3q region. II. Clinical and epidemiological aspects. *Acta Ophthalmol Scand.* 1996;74(1):3-7
4. Hoyt CS. Autosomal dominant optic atrophy. A spectrum of disability. *Ophthalmology.* 1980;87(3):245-51.
5. Omim® - Online Mendelian Inheritance in Man®. Baltimore, MD., National Center for Biotechnology Information; [cited 1999 Set 9].
6. Johnston RL, Seller MJ, Behnam JT, Burdon MA, Spalton DJ. Dominant optic atrophy. Refining the clinical diagnostic criteria in light of genetic linkage studies. *Ophthalmology.* 1999; 106(1): 123-8.
7. Votruba M, Fitzke FW, Holder GE, Carter A, Bhattacharya SS, Moore AT. Clinical features in affected individuals from 21 pedigrees with dominant optic atrophy. *Arch Ophthalmol.* 1998; 116(3):351-8. Comment in *Arch Ophthalmol.* 1999; 117(2): 287-8.
8. Delettre C, Griffoin JM, Kaplan J, Dollfus H, Lorenz B, Faivre L, et al. Mutation spectrum and splicing variants in the OPA1 gene. *Hum Genet.* 2001;109(6):584-91.
9. Seller MJ, Behnam JT, Lewis CM, Johnston RL, Burdon MA, Skalton DJ. Linkage studies in dominant optic atrophy, Kjer type: possible evidence for heterogeneity. *J Med Genet.* 1997;34(12):967-72.
10. Kerrison JB, Arnould VJ, Ferraz Sallum JM, Vagefi MR, Barmada MM, Li Y, et al. Genetic heterogeneity of dominant optic atrophy, Kjer type: identification of a second locus on chromosome 18q12.2- 12.3. *Arch Ophthalmol.* 1999;117(6):805-10.
11. Smith DP. Diagnostic criteria in cominantly inherited juvenile optic atrophy. A report of three new families. *Am J Optom Arch Am Acad Optom.* 1972;49(3):183-200.
12. Kline LB, Glaser JS. Dominant optic atrophy. The clinical profile. *Arch Ophthalmol.* 1979;97(9):1680-6.
13. Newman NJ, Biousse V. Hereditary optic neuropathies. *Eye (Lond).* 2004;18(11):1144-60. Review.
14. Kjer P, Jensen OA, Klinken L. Histopathology of eye, optic nerve and brain in a case of dominant optic atrophy. *Acta Ophthalmol (Copenh).* 1983;61(2):300-12.
15. Newman NJ. Hereditary optic neuropathies. In: Miller NR, Newman NJ, Biousse V, Kerrison JB, editors. *Walsh & Hoyt clinical neuro-ophthalmology.* 6th ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. v. 1. p. 465-501.
16. Amigo MH, Bárbara EC, Ghirelli W. Autoimmune optic neuropathy as the first manifestation of systemic lupus erythematosus. *Rev Bras Oftalmol.* 2012;71(2):106-10.
17. Amigo MH, Ghirelli W. Neuropatia óptica isquêmica posterior como complicação pós-cirurgia de blefaroplastia. *Rev Bras Oftalmol.* 2011;70(6):422-5.

Autor correspondente:

Eduardo Scaldini Buscacio
Rua Senador Vergueiro 93/503 - Flamengo
CEP 22230-000 – Rio de Janeiro – (RJ), Brasil