



ISSN: 0975-833X

Available online at <http://www.journalcra.com>

INTERNATIONAL JOURNAL
OF CURRENT RESEARCH

International Journal of Current Research
Vol. 13, Issue, 08, pp.18558-18561, August, 2021

DOI: <https://doi.org/10.24941/ijcr.41023.08.2021>

RESEARCH ARTICLE

AMAUROSE CONGÊNITA DE LEBER: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

1,*DELFRARO, Diogo Ordonez, 1SANTANA, Lucas Pasqual Boaventura, 1ARDENGHI, Beatriz Borro, 1MELLO, Marina Alves Jacintho, 2TANIOS, Thais Tirapelli and 2 DUARTE, Thaissa Faloppa

¹Discentes da União das Faculdades dos Grandes Lagos - UNILAGO

²Médica assistente do corpo clínico do Hospital de Olhos Redentorade São José do Rio Preto

ARTICLE INFO

Article History:

Received 28th May, 2021
Received in revised form
25th June, 2021
Accepted 19th July, 2021
Published online 31st August, 2021

Key Words:

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

*Corresponding author:
DELFRARO, Diogo Ordonez

ABSTRACT

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 (Amaurose Congênita de Leber), 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 (Amaurose Congênita de Leber), 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 na abordagem terapêutica através de terapia farmacológica, reposição gênica e transplante de célula RPE (Retinal Pigment Epithelium). Atualmente, a terapia de reposição gênica para o RPE65 (Retinal Pigment Epithelium – Specific Protein, 65-KD corresponde ao tratamento mais estudado, mais seguro e eficaz em relação à ACL (Amaurose Congênita de Leber).

Copyright © 2021. DELFRARO, Diogo Ordonez et al. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Citation: DELFRARO, Diogo Ordonez, SANTANA, Lucas Pasqual Boaventura, ARDENGHI, Beatriz Borro, MELLO, Marina Alves Jacintho, TANIOS, Thais Tirapelli and DUARTE, Thaissa Faloppa, "Amaurose congênita de leber: uma revisão bibliográfica", 2021. International Journal of Current Research, 13, (08), 18558-18561.

INTRODUCTION

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

O diagnóstico da ACL em crianças é desafiador. Esse baseia-se em teste genético no qual já foram identificados 23 genes responsáveis, destacando-se os tipos RPE65, CEP290, GUCY2DeCRB1 e em específicas manifestações clínicas como movimentos oculares itinerantes e retinopatia pigmentar periférica leve. Em relação ao tratamento, encontram-se três abordagens de intervenção terapêutica tais como, terapia farmacológica, reposição gênica e transplante de célula RPE (Ahmed and Loewenstein 2008).

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.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

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 poderiam levar à uma manifestação da ACL, além da pigmentação, retinopatia, pupilas amauróticas e movimento involuntário dos olhos 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).

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).

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 genes responsáveis, destacando-se os tipos RPE65, CEP290, GUCY2DeCRB1 (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).

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).

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 patognômico da doença, podendo estar presente em outras síndromes (den Hollander, Roepman *et al.* 2008; Chacon-Camacho and Zenteno 2015).

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 à 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).

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 à visão

e também às 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. No exame de fundo de olho é possível constatar 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).

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).

Tratamento: A dificuldade no tratamento da Amaurose 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 Amaurose Congênita 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 restabelecimento 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 três abordagens citadas, uma prótese foi desenvolvida para atuar em retinas que não possuem células de transdução visual, realizando essa transdução fotoelétrica por meio de circuitos, com capacidade de converter informações visuais em impulsos elétricos, restaurando a visão por meio das vias usuais (Ahmed and Loewenstein 2008).

Terapia Genética para a forma RPE65 da Amaurose Congênita de Leber: Até hoje, 23 genes foram associados com a Amaurose Congênita 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, consequentemente, 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 Amaurose Congênita 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).

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 às

opções terapêuticas e abordagem diagnóstica, devido à 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 ou 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.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Ahmed, E. and J. Loewenstein, 2008. "Leber congenital amaurosis: disease, genetics and therapy." *Semin Ophthalmol* 23(1): 39-43.
- Alkharashi, M. and A. B. Fulton, 2017. "Available Evidence on Leber Congenital Amaurosis and Gene Therapy." *Semin Ophthalmol* 32(1): 14-21.
- Atalar, A., C. S., et al. 2016. "Leber's (plus?) Hereditary Optic Neuropathy: A Case Report." *Journal of Pediatric Neurological Disorders* 02.
- Chacon-Camacho, O. F. and J. C. Zenteno, 2015. "Review and update on the molecular basis of Leber congenital amaurosis." *World J Clin Cases* 3(2): 112-124.
- Chung, D. C. and E. I. Traboulsi, 2009. "Leber congenital amaurosis: clinical correlations with genotypes, gene therapy trials update, and future directions." *J AAPOS* 13(6): 587-592.
- den Hollander, A. I., R. Roepman, et al. 2008. "Leber congenital amaurosis: genes, proteins and disease mechanisms." *Prog Retin Eye Res* 27(4): 391-419.
- Heher, K. L., E. I. Traboulsi, et al. 1992. "The natural history of Leber's congenital amaurosis. Age-related findings in 35 patients." *Ophthalmology* 99(2): 241-245.
- Hufnagel, R. B., Z. M. Ahmed, et al. 2012. "Gene therapy for Leber congenital amaurosis: advances and future directions." *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 250(8): 1117-1128.
- Kumaran, N., A. T. Moore, et al. 2017. "Leber congenital amaurosis/early-onset severe retinal dystrophy: clinical features, molecular genetics and therapeutic interventions." *Br J Ophthalmol* 101(9): 1147-1154.
- Kumaran, N., G. S. Rubin, et al. 2018. "A Cross-Sectional and Longitudinal Study of Retinal Sensitivity in RPE65-Associated Leber Congenital Amaurosis." *Invest Ophthalmol Vis Sci* 59(8): 3330-3339.
- Sabugueiro, A. I. S. 2014. Amaurose congênita de Leber: apresentação clínica, genética e novas estratégias terapêuticas. Universidade de Lisboa
- Teive, H. A., A. R. Troiano, et al. 2004. "Leber's hereditary optic neuropathy--case report and literature review." *Sao Paulo Med J* 122(6): 276-279.
- Weleber, R. G., M. E. Pennesi, et al. 2016. "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.
