

A Morfologia Endotelial e a Espessura Central da Córnea em Idade Pediátrica

Cardigos J.¹, Neri G.¹, Crisóstomo S.¹, Paixão A.², Martins M.³, Marques M.³, Toscano A.³

¹ Interno de Oftalmologia

² Assistente Hospitalar de Oftalmologia

³ Assistente Hospitalar Graduado de Oftalmologia
Centro Hospitalar de Lisboa Central

RESUMO

Introdução: O estudo morfológico e funcional do endotélio corneano é essencial para a criação de bases normativas de comparação, com utilidade na prática clínica e investigação científica. O objectivo deste estudo é a avaliação da morfologia endotelial e espessura central da córnea (ECC) em crianças saudáveis entre os 5 e os 15 anos, avaliando a sua variação segundo a idade.

Métodos: Estudo de coorte transversal de 40 olhos de 40 crianças saudáveis, divididos em dois grupos. O grupo 1 formado por 20 crianças entre os 5-9 anos; o grupo 2 formado por 20 crianças entre os 10-15 anos. A densidade celular endotelial (DCE), o coeficiente de variação (CV) e a percentagem de células hexagonais (HEX) foram avaliados por microscopia especular de não contacto. A ECC foi avaliada por tomografia de segmento anterior.

Resultados: A DCE revelou-se maior no grupo 1 ($2906,05 \pm 344,91$ cel/mm²) comparativamente ao grupo 2 ($2597,89 \pm 276,61$ cel/mm²), ($p= 0,003$). Não foram encontradas diferenças significativas relativas ao CV, HEX e ECC entre o grupo 1 e o grupo 2. ADCE correlacionou-se negativamente com a idade ($r=-0,438$ e $p=0,005$) e a percentagem de células hexagonais correlacionou-se negativamente com o CV ($r= - 0,345$; $p= 0,029$).

Conclusão: A DCE diminui com o aumento da idade em crianças saudáveis. Não se verificaram variações significativas da CV, HEX e da ECC entre os dois grupos etários. Salienta-se a importância dos dados obtidos como base normativa e a sua relevância para estudo da patologia da superfície ocular na criança.

Palavras-Chave: microscopia especular, paquimetria, densidade celular endotelial, coeficiente de variação, percentagem de células hexagonais.

ABSTRACT

Introduction: Morphological and functional study of corneal endothelium is essential to create normative comparison data, useful in clinical practice and scientific investigation. The aim of this study is to evaluate corneal endothelial morphology and central corneal thickness (CCT) in healthy children between 5 and 15 years, assessing their variation according to age.

Methods: Cross-sectional study of 40 eyes of 40 healthy children, divided into two groups. Group 1: 20 children between 5-9 years; Group 2: 20 children between 10-15 years. Endothelial cell density (ECD), coefficient of variation (CV) and cell hexagonality (HEX) were assessed by non-contact specular microscopy. Central corneal thickness was assessed by anterior segment tomography.

Results: The ECD was higher in group 1 ($2906,05 \pm 344,91$ cells / mm^2) compared to group 2 ($2597,89 \pm 276,61$ cel/ mm^2), ($p= 0,003$). There were no statistically significant differences in CV, HEX and CCT between group 1 and group 2. The ECD correlated negatively with age ($r= - 0,438$ and $p= 0,005$) and HEX correlated negatively with the CV ($r= - 0,345$, $p= 0,029$).

Conclusion: In healthy children, the ECD decreases with increasing age. However, there was no significant variation in CV, HEX and CCT between the two age groups. The importance of the data obtained as a normative basis and its relevance for the study of ocular surface pathology in children is highlighted.

Keywords: specular microscopy, pachimetry, endothelial cell density, coefficient of variation, cell hexagonality

INTRODUÇÃO

O endotélio corneano é constituído por uma camada simples de células, na sua maioria hexagonais, localizada na superfície posterior da córnea e cujas principais funções são a manutenção da sua espessura e transparência óptica¹. A capacidade regenerativa das células endoteliais é limitada, pelo que o número total diminui com a idade. As células remanescentes aumentam de tamanho, com consequente aumento compensatório do pleomorfismo e polimegatismo celulares, para recobrir a superfície posterior da córnea²⁻⁵. Após a introdução do conceito de microscopia especular por David Maurice em 19686, vários microscópios especulares de contacto e de não-contacto foram desenvolvidos para estudo do endotélio da córnea in vivo⁷⁻⁹. Esta técnica tem sido amplamente utilizada no estudo morfológico das células endoteliais na patologia da córnea e da superfície ocular, todavia é também importante a

compreensão das variações normais relacionadas com a idade¹⁰.

Através da utilização da microscopia especular de não-contacto é actualmente possível uma melhor aquisição de variáveis morfológicas endoteliais, nomeadamente a densidade celular endotelial (células/ mm^2) (DCE), o coeficiente de variação (CV) e a percentagem de células hexagonais.

A paquimetria corneana é também fundamental para o estudo semiológico da córnea, uma vez que a medição da espessura central da córnea (ECC) é actualmente considerada um indicador sensível da função endotelial^{11,12}.

O conhecimento da camada endotelial em idade pediátrica mostra ainda algumas lacunas. O objectivo deste estudo é a avaliação da morfologia endotelial e ECC em crianças saudáveis entre os 5 e os 15 anos, avaliando a sua variação segundo a idade.

MÉTODOS

Estudo de corte transversal de 40 crianças saudáveis com idades compreendidas entre os 5 e os 15 anos, recrutadas da consulta de Oftalmologia Pediátrica do Hospital de São José - Centro Hospitalar de Lisboa Central (CHLC).

Foram formados dois grupos de estudo: o grupo 1 constituído por 20 crianças entre os 5-9 anos e o grupo 2 formado por 20 crianças entre os 10-15 anos.

Foram considerados critérios de exclusão: história de prematuridade, erro refractivo $\geq \pm 1,5$ dioptrias de equivalente esférico, utilização de lentes de contacto, diagnóstico de patologia ocular de segmento anterior e/ou posterior; história de cirurgia ocular prévia e diagnóstico de patologia sistémica crónica.

Todos os participantes foram submetidos a uma avaliação oftalmológica completa que incluiu a avaliação da melhor acuidade visual corrigida (MAVC), biomicroscopia, fundoscopia, avaliação da pressão intra-ocular, microscopia especular e tomografia de segmento anterior. O exame oftalmológico foi realizado bilateralmente, mas apenas um olho, aleatoriamente escolhido, foi incluído no estudo.

A participação das crianças no estudo respeitou as normas de ética do CHLC, que segue os princípios da Declaração de Helsínquia.

Imagem

A aquisição das imagens foi efectuada pelo mesmo técnico sem acesso à informação clínica dos participantes.

Foram adquiridas imagens do endotélio da área central da córnea recorrendo a microscopia especular de não contacto (Topcon - SP-3000[®]), após o alinhamento e centralização semi-automáticos do aparelho. A análise da morfologia endotelial foi realizada de forma automática pela técnica de marcação dos limites celulares e as variáveis estudadas foram a Densidade Celular Endotelial (DCE), expressa em células/mm², a percentagem de Coeficiente de Variação (CV) e a percentagem de células hexagonais (HEX). Apenas foram incluídas no estudo uma imagem por participante, com qualidade suficiente para a visualização clara das células endoteliais e seus limites. (Figura 1)

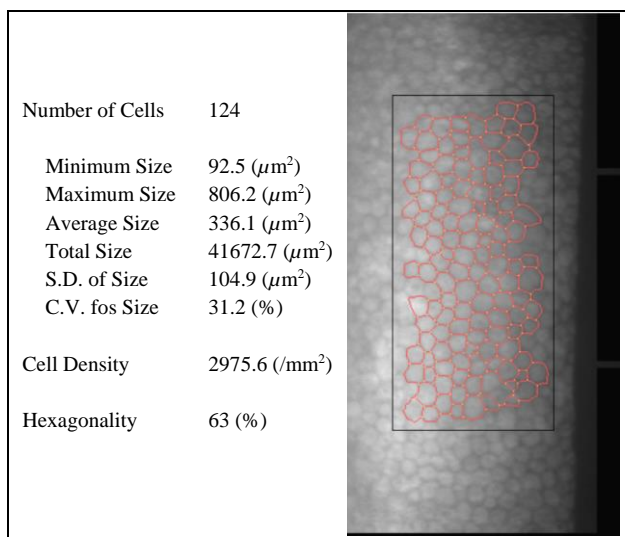


Figura 1 - Avaliação da morfologia endotelial da córnea por microscopia especular (Topcon - SP-3000[®])

A ECC foi avaliada por tomografia de segmento anterior (Scheimpflug Camera, Pentacam[®]), com aquisição de 25 imagens em 1 segundo e correcção automática da centralização do dispositivo com os movimentos oculares. Foi analisado o mapa paquimétrico total de cada participante, tendo sido apenas incluído no estudo o valor paquimétrico central. (Figura 2)

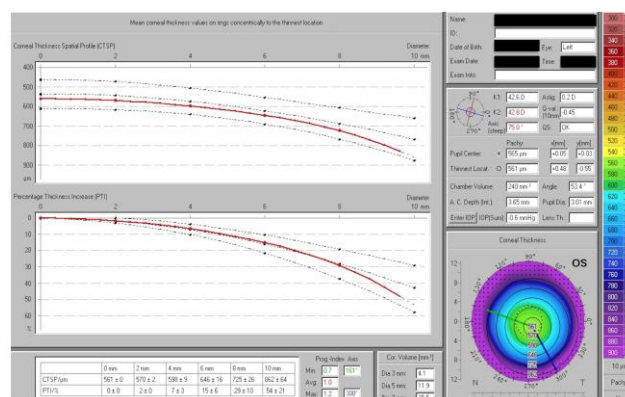


Figura 2 - Avaliação mapa paquimétrico por tomografia de segmento anterior (Scheimpflug Camera, Pentacam[®])

Análise Estatística

Os dados foram analisados utilizando o software analítico comercial Statistical Package for Social Sciences para Windows versão 22 (SPSS Inc., Chicago, Illinois[®]) e os resultados são apresentados como média \pm desvio padrão.

A análise dos dados entre os dois grupos foi realizada através do teste não paramétrico *t de Student* e teste de correlação de *Spearman*. Um valor de probabilidade inferior a 0,05 ($p < 0,05$) foi considerado estatisticamente significativo.

RESULTADOS

Foram incluídos no estudo um total de 40 crianças. No grupo 1, 20 crianças (10 do sexo masculino e 10 do sexo feminino) com uma média de idades de $7,33 \pm 1,33$ anos. No grupo 2, 20 crianças (12 do sexo masculino e 8 do sexo feminino) com uma média de idades de $13,09 \pm 1,54$ anos.

As variáveis em estudo demonstraram uma distribuição normal.

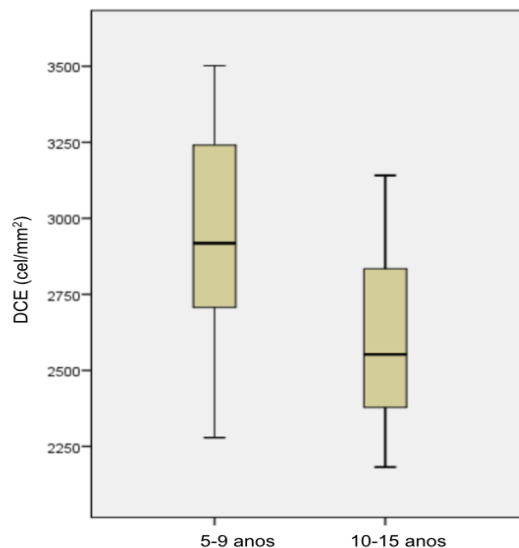
As características demográficas encontram-se resumidas na Tabela 1.

Tabela 1 - Características demográficas da amostra populacional. Valores apresentados como média \pm desvio padrão.

	GRUPO 1	GRUPO 2
Amostra (número)	20	20
Idade (anos)	$7,33 \pm 1,33$	$13,09 \pm 1,54$
MAVC (logMAR)	0	0
Equivalente esférico (D)	$0,83 \pm 0,22$	$0,74 \pm 0,22$
EEC (μm)	$556,35 \pm 29,03$	$537,90 \pm 29,22$
DCE (células/ mm^2)	$2906,05 \pm 344,91$	$2597,89 \pm 276,61$
CV (%)	$24,40 \pm 5,83$	$25,00 \pm 7,94$
HEX (%)	$70,20 \pm 21,64$	$58,69 \pm 31,07$

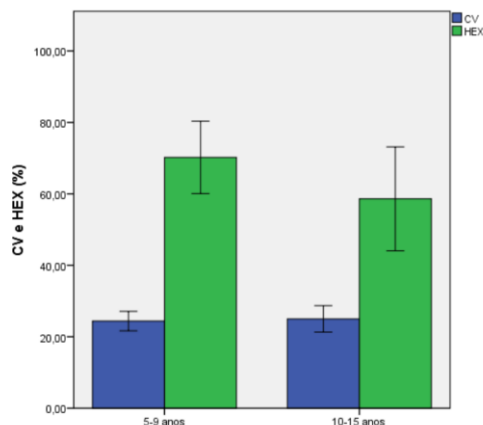
A DCE revelou ser maior no grupo 1 ($2906,05 \pm 344,91$ cel/ mm^2) comparativamente ao grupo 2 ($2597,89 \pm 276,61$ cel/ mm^2), com significância estatística de 308,35 (intervalo de confiança 95%, 108,11 – 508,39), $t(38)=3,12$, $p=0,003$ – Gráfico 1.

Gráfico 1 - Diminuição da Densidade celular endotelial com a idade ($p=0,003$)



Não foram encontradas variações significativas do CV (grupo 1: $24,40 \pm 5,83$; grupo 2: $25,00 \pm 7,94$) e HEX (grupo 1: $70,20 \pm 21,64$; grupo 2: $58,69 \pm 31,07$) entre os dois grupos etários ($p > 0,05$) – Gráfico 2.

Gráfico 3 - Variação do Coeficiente de Variação e percentagem de células hexagonais com a idade ($p < 0,05$)



Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas da ECC entre o grupo 1 ($556,35 \pm 29,03 \mu\text{m}$) e o grupo 2 ($537,90 \pm 29,22 \mu\text{m}$) ($p > 0,05$).

A DCE correlacionou-se negativamente com a idade ($r = -0,438$ e $p = 0,005$), e a percentagem de células hexagonais correlacionou-se negativamente com o CV ($r = -0,345$; $p = 0,029$) – Tabela 2.

Tabela 2 - Correlações de Spearman. (SPSS Inc., Chicago, Illinois[®])

			DCE	CV	HEX	IDADE	ECC
Spearman's rho	DCE	Correlation Coefficient	1,000	-,155	,170	-,438	-,011
		Sig. (2-tailed)	.	.	,296	,005	,947
		N	40	40	40	40	40
	CV	Correlation Coefficient	-,155	1,000	-,345	-,345	,008
		Sig. (2-tailed)	,339	.	,029	,811	,963
		N	40	40	40	40	40
	HEX	Correlation Coefficient	,170	-,345	1,000	-,078	-,127
		Sig. (2-tailed)	,296	,029	.	,632	,435
		N	40	40	40	40	40
	IDADE	Correlation Coefficient	-,438	-,039	-,078	1,000	-,303
		Sig. (2-tailed)	,005	,811	,632	.	,057
		N	40	40	40	40	40
	ECC	Correlation Coefficient	-,011	,008	-,127	-,303	1,000
		Sig. (2-tailed)	,947	,963	,435	,057	.
		N	40	40	40	40	40

* Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed)

** Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed)

DISCUSSÃO

A camada endotelial da córnea é fundamental para a manutenção da sua espessura e transparência óptica, por mecanismo de barreira e transporte activo de iões⁵. Sabe-se que a estrutura em monocamada e a forma hexagonal das células são importantes para que a função endotelial seja assegurada, mas é ainda necessário estabelecer de forma quantitativa de que forma o mosaico endotelial se relaciona com a sua função².

Pretendeu-se com este estudo avaliar a morfologia e função do endotélio corneano em crianças saudáveis entre os 5 e os 15 anos, avaliando a sua variação segundo a idade.

A DCE revelou diminuir com o aumento da idade.

Os resultados obtidos estão de acordo com os resultados apresentados em estudos publicados neste âmbito, os quais referem que a DCE diminui progressivamente com a idade. Ao nascimento a DCE é habitualmente superior a 4200 cel/mm² e na adolescência é de cerca de 2929 cel/mm², verificando-se um declínio mais acelerado nos primeiros 2 anos de vida. A perda celular não pode ser limitada pela replicação das células remanescentes, pelo que, para restabelecer uma barreira funcional, ocorre um alargamento celular desigual, com consequente irregularidade do tamanho (polimegatismo) e da forma (pleomorfismo) celulares, ambos associados a uma diminuição da reserva funcional do endotélio^{3,4,10,14}.

Farhan HA et al obteve resultados semelhantes num estudo que incluiu 412 crianças saudáveis da Arábia Saudita entre os 7 e os 12 anos².

A HEX correlacionou-se negativamente com o CV e verificou-se uma tendência para o aumento do pleomorfismo e polimegatismo celulares nas crianças em estudo. Mesmo no grupo de crianças entre os 5-9 anos a HEX foi de

aproximadamente 70%. Outros estudos verificaram uma diminuição da HEX e um aumento do CV com a idade¹⁵.

Existe a ideia de que, na criança, a camada endotelial da córnea é constituída por um mosaico regular composto por uma percentagem elevada de células hexagonais. No entanto, os resultados encontrados em estudos realizados numa idade mais precoce, evidenciam uma HEX inferior ao esperado, mesmo quando a DCE se mostra semelhante entre as diferentes amostras. Sugere-se que, nesta faixa etária, o endotélio considerado saudável é caracteristicamente não-uniforme e sujeito a reorganização com posterior atingimento de uma HEX máxima, a partir do qual se verifica uma diminuição dependente da idade¹⁰.

A ECC, por sua vez, apresenta uma variação moderada com a idade, com aumento ligeiro durante a primeira década de vida e estabilização subsequente, atingindo valores semelhantes à dos adultos por volta dos 5 anos¹⁶⁻¹⁸. No presente estudo apenas foram incluídas crianças com mais de 5 anos, motivo pelo qual se explica a ausência de diferenças significativas nas idades avaliadas, no que respeita a este parâmetro.

Embora exista uma variação significativa na contagem de células endoteliais entre indivíduos da mesma idade, a variação entre os 2 olhos normais de um indivíduo é extremamente pequena¹⁹. Por este motivo, foi analisado 1 olho de cada participante, escolhido de forma aleatória.

A DCE apresenta uma variação semelhante entre o sexo masculino e feminino¹⁵, pelo que, tendo em conta o tamanho da amostra em estudo, não foram avaliadas as diferenças entre os sexos.

A metodologia seguida neste estudo apresenta algumas limitações que devem ser referidas, nomeadamente o facto de se tratar de um estudo de coorte transversal, a pequena dimensão da amostra e a inclusão de crianças apenas a partir dos 5 anos de

idade. Este facto impossibilita a avaliação das variações da morfologia endotelial por grupos com um intervalo etário menor e variação das avaliações de forma prospectiva em cada grupo. São, por isso, necessários estudos mais alargados para uma melhor avaliação e caracterização da morfologia do endotélio corneano em crianças saudáveis.

Em conclusão e de acordo com os resultados obtidos, podemos dizer que a DCE diminui com o aumento da idade em crianças saudáveis. Não se verificaram variações significativas da CV, HEX e ECC entre os dois grupos etários.

Salienta-se a importância dos dados obtidos como base normativa e a sua relevância para estudo da patologia da superfície ocular na criança.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. American Academy of Ophthalmology. Basic and Science Course. 2014-2015. Section 2: Fundamentals and Principles of Ophthalmology.
2. Farhan HA, Albaow W, Masoud W. Normal corneal endothelial morphology of healthy Saudi children aged 7–12 years. *Journal of Egyptian Ophthalmological Society* 2014; 107:63-66
3. Bourne WM, Kaufman HE. Specular microscopy of human corneal endothelium in vivo. *Am J Ophthalmol* 1976; 81:319-323
4. Laule A, Cable MK, Hoffman CE, Hanna C. Endothelial cell population changes of human cornea during life. *Arch Ophthalmol* 1978; 96:2031
5. Waring III GO, Bourne WM, Edelhauser HF, Kenyon KR. The corneal endothelium: normal and pathologic structure and function. *Ophthalmology* 1982; 89(6):531-590
6. Maurice DM. Cellular membrane activity in the corneal endothelium of the intact eye. *Experientia* 1968; 24:1094-95
7. Laing RA, Sandstrom MM, Leibowitz HM. Clinical specular microscopy. I. Optical principles. *Arc Ophthalmol* 1975; 97(9):1714-9
8. Lohman LE, Rao GN, Aguavella JA. Optics and clinical applications of wide-field specular microscopy. *Am J Ophthalmol* 1981; 92(1): 43- 8
9. Melo C. Estudo das Amostras Endoteliais de Microscopia Especular de Córnea. Tese de Doutoramento em Oftalmologia. Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília. 2007
10. Müller A, Doughty MJ, Wright L. Reassessment of the corneal. *Br J Ophthalmol* 2000; 84:692-696
11. Jurkunas U, Colby K. Evaluation of corneal endothelium. *Contemp Ophthalmol* 2005; 4(1): 1-5
12. Anbar M, Ammar h, Mahmoud RA. Corneal Endothelial Morphology in Children with Type 1 Diabetes. *J Diabetes Res* 2016; 2016:7319047
13. Nucci P, Brancato R, Mets MB, Shevell SK. Normal endothelial cell density range in childhood. *Arch Ophthalmol* 1990; 108:247-248
14. Urban B, Raczyńska D, Bakunowicz-Lazarczyk A, Raczyńska K, Krętowska M. Evaluation of corneal endothelium in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Mediators Inflamm* 2013; 913754
15. Jorge J, Queirós A, Peixoto-de-Matos SC, Ferrer-Blasco T, González- Méijome JM. Age-related changes of corneal endothelium in normal eyes with a non-contact specular microscope. *J Emmetropia* 2010; 1:132-139
16. Dai E, Gunderson CA. Pediatric central corneal thickness variation among major ethnic populations. *J AAPOS*. 2006; 10:22-25
17. Doughty MJ, Laiquzzaman M, Muller A, Oblak E, Button NF. Central corneal thickness in European (white) individuals, especially children and the elderly, and assessment of its possible importance in clinical measures of intra-ocular pressure. *Ophthalmic Physiol Opt* 2002; 22:491-504 [PubMed: 12477013]
18. Pediatric Eye Disease Investigator Group. Central Corneal Thickness in Children. *Arch Ophthalmol* 2011 September; 129(9): 1132-1138
19. Sturrock GD, Sherrard ES, Rice SC. Specular microscopy of the corneal endothelium. *British Journal of Ophthalmology* 1978; 62, 809-814

CONTACTO

Joana Sofia Dionísio Cardigos, MD
Hospital Santo António dos Capuchos
Alameda de Santo António dos Capuchos
1169-050 Lisboa
Portugal
E-mail: joanadcardigos@gmail.com

Os autores são responsáveis pelo desenho do estudo, colheita, análise e interpretação dos dados.

Os autores não apresentam nenhum conflito de interesse a ser declarado.

Os autores afirmam que este artigo não foi publicado ou submetido simultaneamente para publicação em outro lugar.