

Drepanocitose em Idade Pediátrica: Avaliação por Imagem Multimodal

Mafalda Mota¹; Diana Silva¹; Graça Pires¹; Susana Teixeira¹; Filomena Silva¹; Alexandra Dias²; Isabel Prieto¹

¹ Serviço de Oftalmologia, Hospital Prof. Dr. Fernando Fonseca E.P.E.

² Serviço de Pediatria, Hospital Prof. Dr. Fernando Fonseca E.P.E.

RESUMO

Objectivo: Avaliar as alterações maculares observadas através de Tomografia de Coerência Óptica (OCT), em crianças com drepanocitose, fazendo a sua correlação com OCT angiografia (OCTA) e com angiografia fluoresceínica (AF). **Material e Métodos:** Estudo prospetivo transversal com 36 olhos de 18 crianças com drepanocitose. Todos realizaram OCT, os que apresentaram alterações no OCT realizaram OCTA e em alguns casos AF. Foi realizada a análise da densidade de vasos na região macular (OCTA), usando como controlo o olho adelfo.

Resultados: Observámos retinopatia em 16 olhos, proliferativa em 6. Em 4 olhos de diferentes crianças, uma delas sem retinopatia, observámos uma diminuição marcada da espessura temporal da mácula, no OCT. No OCTA deste subgrupo, a densidade de vasos na mácula estava significativamente diminuída na zona temporal do anel externo, quando comparada com o olho adelfo ($p=0,043$), zona correspondente à alterada no OCT. Observou-se também uma marcada zona avascular nesta área (OCTA). Não se observaram alterações relevantes na AF.

Conclusão: O estudo por imagem multimodal permitiu-nos compreender que as alterações vasculares na drepanocitose não estão apenas presentes na retina periférica, como classicamente descrito. As alterações maculares evidentes por OCT e OCTA parecem reflectir uma isquémia crónica das camadas mais internas da retina, observadas pela primeira vez em crianças. São necessários mais estudos para avaliar a utilização desta alteração como um biomarcador. Estas alterações são assintomáticas e não observáveis na fundoscopia nem na AF. Concluímos que o OCT e o OCTA devem integrar o protocolo de avaliação destes doentes, desde a idade pediátrica.

Palavras chave: Drepanocitose, idade pediátrica, OCTA, OCT, alterações maculares

INTRODUÇÃO

A drepanocitose ou doença falciforme (“anemia das células falciformes”) é a doença genética mais frequente a nível mundial.¹⁻⁴ Nesta hemoglobinopatia estrutural, os eritrócitos polimerizam em condições fisiológicas adversas, originando eritrócitos em forma de foice.²⁻⁴ Esta deformação favorece oclusões de vasos de pequeno calibre, como os da retina, condicionando uma isquémia tecidual em vários tecidos corporais.²⁻⁴ A sua capacidade para atravessar pequenos vasos está também alterada, assim como uma aderência anormal ao endotélio vascular, o que poderá favorecer ainda mais os fenómenos isquémicos, por si só.² A heterozigotia HbSC e HbS-Betatalassémia apresentam um maior risco de retinopatia grave, quando comparados com os homozigóticos HbS.¹⁻⁴

A retinopatia da drepanocitose pode ser classificada em não proliferativa e em proliferativa, sendo a última mais grave. Das alterações não proliferativas da doença destacam-se: tortuosidade venosa periférica, estrias angioides, hemorragias em salmão, lesões lesões sem pressão, depósitos refrácteis iridescentes e lesões negras sem pressão.⁴ A retinopatia proliferativa é classificada em cinco estadios: oclusão arteriolar periférica (estadio 1), anastomoses arteriovenosas periféricas (estadio 2), áreas de proliferação fibrovascular/”*sea-fans*” (estadio 3), hemovítreo (estadio 4) e descolamento de retina (estadio 5).²⁻⁴

A drepanocitose é, pela sua classificação clássica, uma retinopatia de predominância periférica.¹⁻⁴ A sua avaliação e seguimento é realizada desde a idade pediátrica com avaliação da melhor acuidade visual corrigida (MAVC) e observação do segmento anterior e posterior, este último sob midríase farmacológica.² Caso se observe retinopatia, o exame de referência é a angiografia fluoresceínica (AF).²⁻⁴

No entanto, alguns estudos reportam alterações na área macular em adultos com drepanocitose que, até à actualidade, não estão contempladas na classificação desta retinopatia vascular.^{1,5,6,7} Alguns estudos, na maioria com pequenas séries de doentes, têm observado uma diminuição da espessura temporal da retina, na área macular, ainda de significado clínico desconhecido.^{1,5-9}

O advento de novos exames complementares de diagnóstico não invasivos, como a tomografia de coerência óptica (OCT) e OCT angiografia (OCTA), permitiu a melhor compreensão da patofisiologia das doenças

maculares, tendo-se mesmo reformulado a classificação de algumas, com base nos achados encontrados nestes exames. Na idade pediátrica estes exames são ainda mais importantes, dado serem não invasivos, de não contacto e de rápida realização.

O objectivo deste trabalho é avaliar as alterações maculares observadas através de OCT, em crianças e adolescentes com drepanocitose, fazendo a sua correlação com a AF e com OCTA.

MATERIAL E MÉTODOS

Estudo prospectivo transversal com 36 olhos de 18 crianças e adolescentes com drepanocitose, observados na Consulta de Retina Pediátrica do Hospital Professor Dr. Fernando Fonseca, de Abril a Julho de 2017.

Os critérios de inclusão no estudo foram o diagnóstico prévio de drepanocitose e idade não superior a 18 anos. Os critérios de exclusão foram erro refractivo ≥ -6.00 D, opacificação dos meios transparentes do olho, presença de qualquer tipo de outra retinopatia/maculopatia hereditária ou adquirida e cirurgia ocular prévia. Este estudo respeitou os critérios da Declaração de Helsinki.

Na Consulta de Retina Pediátrica, todas as crianças e adolescentes realizaram avaliação da MAVC, avaliação do segmento anterior e do posterior, este último sob midríase farmacológica, e OCT macular. Realizou-se OCTA aos que apresentaram alterações no OCT. Os valores de densidade de vasos, obtidos através de OCTA, foram analisados estatisticamente e comparados com os valores obtidos nos olhos adelfos, em que não se observavam alterações no OCT (amostra de conveniência). Nas crianças e adolescentes em que observámos retinopatia no fundo ocular (FO) foi realizada angiografia fluoresceínica (AF).

Todas as imagens de OCT foram obtidas com o OCT SPECTRALIS® (Heidelberg Engineering GmbH). A avaliação macular foi obtida com o protocolo de *scan* linear de alta resolução com 7 linhas paralelas entre si, com uma dimensão de varrimento de 30x5 graus, com posição do padrão centrado na fóvea, com uma distância entre secções de 240 μ m. As imagens foram avaliadas sempre pelo mesmo observador para análise de alterações qualitativas do exame, como a diminuição da espessura macular na zona temporal.

Utilizámos o ZEISS Angioplex™ Spectral Domain OCT Angiography (Carl Zeiss Meditec, Inc.) para avaliação da estrutura vascular macular. Análise obtida com recurso a um cubo de 6-mm x 6-mm, centrado na fóvea. Além da análise qualitativa da estrutura vascular em diferentes profundidades: plexo superficial e profundo e mapa da estrutura vascular por modelo de cores (plexo superficial – vermelho, profundo – verde e zona avascular – azul), analisámos ainda a densidade de vasos na região macular. Esta análise é realizada automaticamente pelo OCTA, fazendo uma relação entre a longitude de vasos e a área estudada, e é realizada aos 1 mm, 3 mm e 6 mm da grelha ETDRS, avaliando um círculo central (1 mm), um interno (3 mm) e um externo (6 mm), cada um dos dois últimos com 4 zonas de análise (nasal, superior, inferior e temporal).

As retinografias e AF foram obtidas com o aparelho Topcon® TRC-50. Após midríase farmacológica, injectou-se intravenosamente o corante fluoresceína; as imagens foram obtidas durante as fases precoce, intermédia e tardia do angiograma, e analisadas e relatadas pelo mesmo observador.

A análise estatística foi realizada utilizando o *Statistical Package for Social Sciences (SPSS®) Version 22* (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). As diferenças entre os grupos foram analisadas utilizando o teste estatístico *Mann-Whitney*. Os testes foram considerados significativos para um nível de significância de $\alpha=0,05$.

RESULTADOS

A nossa amostra consistia em 36 olhos de 18 crianças e adolescentes com drepanocitose, todos classificados electroforeticamente com hemoglobina SS. A idade média encontrada na nossa amostra foi de 13,83 anos (mínimo: 8 anos e máximo: 18 anos). A amostra distribuía-se igualmente entre sexos (50%). A MAVC foi de 10/10 em todos os doentes e nenhum apresentou alterações no segmento anterior do olho.

Através da observação do FO registámos a presença de retinopatia em 16 olhos (42,11%), dos quais 6 (15,79% da amostra total; 37,5% da amostra com retinopatia) apresentavam retinopatia proliferativa (estádio máximo encontrado: II, em 2 olhos).

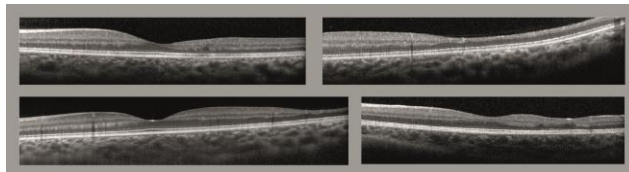


Figura 1 - Imagens de OCT das crianças com diminuição da espessura retiniana, na zona temporal da mácula

Em 4 olhos (11,11% da amostra total) de 4 crianças, observámos a mesma alteração no OCT macular: diminuição marcada da espessura retiniana a nível temporal, com atrofia predominante nas camadas mais internas, a linha do EPR e fotorreceptores mantinha-se íntegra (Fig.1). Esta alteração surgiu em apenas um olho, das 4 crianças afectadas. Neste subgrupo, uma criança não apresentava qualquer indício de retinopatia à observação do FO, duas apresentavam retinopatia não proliferativa e uma retinopatia proliferativa grau I (caracterização deste subgrupo na Tabela 1).

Tabela 1 - Caracterização do subgrupo de crianças com alterações no OCT macular (n=4)

Sexo masculino	3
Sexo feminino	1
Olho direito	0
Olho esquerdo	4
Idade média	15,2 anos (mínimo: 11 anos; máximo 18 anos)
Sem retinopatia	1
Retinopatia não proliferativa	2
Retinopatia proliferativa	1

Este subgrupo realizou OCTA, no qual foi possível observar uma diminuição marcada na vascularização retiniana na zona onde se observava a diminuição da espessura macular no OCT (Fig.2). Estas alterações eram evidentes tanto nos mapas de cores, predominando nesta zona a cor azul (avascular), como no mapa do plexo superficial (Fig.2), sendo discretamente menos evidente no mapa do plexo profundo. Da análise estatística efectuada neste subgrupo, observámos que a densidade de vasos na mácula (OCTA) estava significativamente diminuída na zona temporal do anel externo, quando comparada com o olho adelfo ($p=0,043$), zona correspondente à alteração do OCT, já especificada em cima (Fig.2 e Tabela 2).

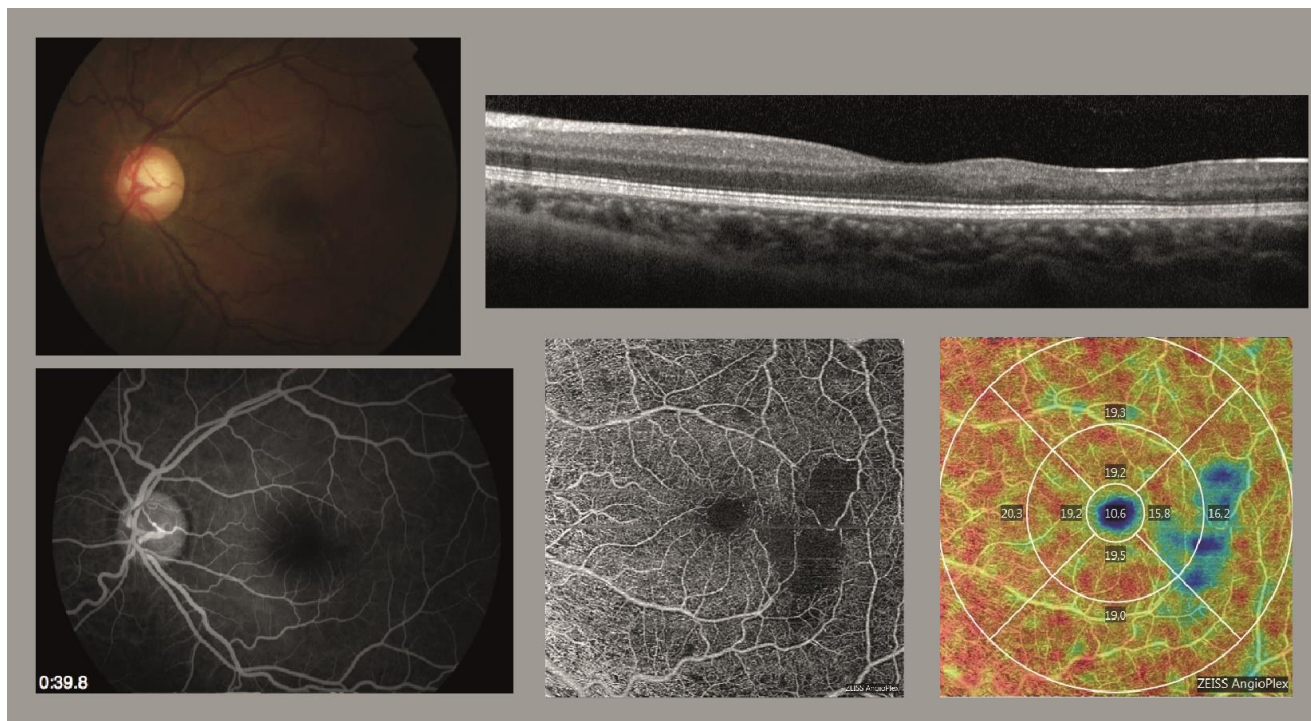


Figura 2 - Exemplo do estudo por imagem multimodal de criança com drepanocitose. Em cima e à esquerda: Retinografia com tortuosidade vascular, sem alterações maculares relevantes. Em cima e à direita: OCT com diminuição da espessura da retina na zona temporal à mácula. Em baixo e à esquerda: AF sem alterações relevantes. Em baixo e no meio: Mapa do plexo superficial do OCTA que apresenta zonas de diminuição marcada da vascularização temporais à mácula, na mesma zona de diminuição de espessura retiniana observada no OCT. Em baixo e à direita: Mapa de cores do OCTA onde se destaca zona azul (avascular) temporal à mácula, com sobreposição da grelha de densidade vascular, onde se observa valores mais baixos nas regiões temporais

Tabela 2 - Média da densidade de vasos no OCTA por olho (OD: controlo) e por zona (mm-1)

	Sup-Ext	Temp-Ext	Inf-Ext	Nasal Ext	Sup	Temp	Inf	Nasal	Central
Média OD	18,88	19,05	19,05	19,70	19,18	19,50	19,53	19,05	11,15
Média OE	18,83	17,65	19,43	20,20	19,15	18,33	19,30	19,25	11,23

OD: olho direito; OE: olho esquerdo; Sup: superior; Ext: externa; Temp: temporal; Inf: inferior

Na AF não se observaram alterações relevantes, como áreas de isquémia macular (Fig.2). Nas retinografias efectuadas também não se observavam alterações na zona macular (Fig.2).

DISCUSSÃO

Neste estudo apresentamos a primeira avaliação por imagem multimodal das alterações maculares associadas à drepanocitose em idade pediátrica. A alteração que encontramos no OCT macular destas crianças e adolescentes com drepanocitose (diminuição da espessura da retina, na zona temporal à mácula) já tinha sido relatada em alguns estudos, mas sempre em adultos.^{1,5-10} A maior série de doentes estudados foi apresentada pelo grupo de

Mathew *et al.*⁹, que encontrou esta alteração no OCT em 44% dos olhos de doentes com drepanocitose, de uma amostra de 208 olhos de doentes adultos.⁹ Esta alteração parece dever-se a uma atrofia predominante das camadas internas e intermédias da retina, poupando as camadas mais externas, tal como observado no nosso estudo.^{1,5-10} Alguns estudos histopatológicos demonstraram a existência de uma atrofia selectiva das camadas mais internas da retina em algumas doenças vaso-occlusivas, após pequenos enfartes da retina.⁹ Esta atrofia parece afectar principalmente a camada de células ganglionares, camada nuclear interna e células de Muller.⁹ Ao encontrarmos esta alteração também no nosso estudo permite-nos afirmar que, já na idade pediátrica, estes doentes apresentam uma isquémia crónica das camadas mais internas da retina. Os fenómenos retinianos vaso-

oclusivos na drepanocitose iniciam-se aparentemente bastante precocemente na vida destes doentes, mais cedo do que classicamente descrito. O facto de esta alteração ser na região temporal da mácula, não afectando a região nasal, temporal ou superior, parece dever-se ao pequeno calibre das arteríolas da retina na sua região terminal, na zona temporal da mácula.⁹

Raros estudos com OCTA, sempre com amostras muito pequenas, observaram achados semelhantes aos encontrados pelo nosso grupo, em adultos com drepanocitose: uma diminuição da vascularização nas zonas de diminuição de espessura da retina (OCT). Minvielle *et al.*¹⁰, num estudo com 9 doentes adultos, observou ainda um aumento da zona avascular foveal no OCTA.¹⁰ Já Falavarjani *et al.*¹, num estudo com 10 doentes adultos, documentou a existência de um índice de isquémia maior nos doentes que apresentavam diminuição de espessura retiniana, na zona temporal da mácula.¹ No nosso estudo, documentámos pela primeira vez a existência de alterações vasculares nitidamente observáveis no OCTA em crianças e adolescentes com drepanocitose, na zona correspondente à diminuição de espessura da retina. Avaliámos ainda a densidade de vasos na região macular externa, na zona temporal, registando uma diferença significativa, quando comparada com o grupo de controlo. Concluimos então que esta diminuição de espessura temporal da mácula, observada no OCT, está provavelmente relacionada com a diminuição da densidade de vasos nesta zona, principalmente devido ao aumento da zona avascular no plexo superficial da retina. Estes dados parecem corroborar a hipótese de Mathew *et al.*⁹, que afirmava que esta diminuição da espessura retiniana se devia a pequenas vaso-ocluções neste território.⁹ Dado que as camadas mais externas da retina mantêm-se íntegras, não se observando alterações no EPR nem nos fotorreceptores, estas crianças e adolescentes mantêm uma boa acuidade visual, apesar de apresentarem alterações mesmo na zona macular. Demonstrámos ainda que estas alterações não são visíveis na AF, exame que se mantém o *gold standard* nesta doença, pois a barreira hemato-retiniana interna e externa não apresenta alterações, não sendo possível observar estas pequenas oclusões nas redes capilares intra-retinianas.

São necessários mais estudos, e de longo prazo, para perceber se estes achados, encontrados pela primeira vez em crianças e adolescentes, estão correlacionados com uma doença com maior gravidade, com mais crises vaso-

oclusivas sistémicas, e se implicam agravamento do prognóstico na idade adulta. Dado termos realizado este estudo em idade pediátrica, observámos esta diminuição da espessura retiniana antes de se observarem quaisquer indícios de retinopatia no exame do FO. Assim, no futuro, seria também interessante perceber se esta alteração no OCT e OCTA poderia servir como um biomarcador de uma retinopatia mais grave.

Este estudo apresenta algumas limitações: o tamanho da amostra e o facto de não termos realizado OCTA a todas as crianças e adolescentes, mas apenas aos que apresentavam alterações no OCT. Não podemos então afirmar que não existam alterações no OCTA prévias às alterações no OCT. É também uma limitação o facto de só podermos avaliar uma pequena área da retina, pois o OCTA só nos permitir realizar a análise da densidade de vasos em cubos de 6-mm x 6-mm. Pensamos que num futuro próximo, com a evolução deste exame, uma área maior da retina possa ser avaliada com este método não invasivo.

O estudo por imagem multimodal na drepanocitose permitiu-nos concluir que as alterações vasculares associadas à doença não estão apenas presentes na retina periférica, como classicamente descrito por Goldberg, em 1971.¹ Esta classificação é baseada nos achados da AF, com este estudo concluimos que algumas revisões devem ser realizadas à luz do conhecimento obtido com os novos exames complementares de diagnóstico (OCT e OCTA). Estes exames não invasivos têm especial importância para estudar a população pediátrica pois, como demonstrámos com este estudo, já existem alterações maculares nesta idade. Concluimos ainda que o OCT e o OCTA, dado serem exames não invasivos, deveriam integrar o protocolo de avaliação dos doentes com drepanocitose, logo desde a idade pediátrica.

BIBLIOGRAFIA

1. Falavarjani K *et al.*, Correlation of multimodal imaging in sickle cell retinopathy, *Retina*, 36(12): S111-S117, 2016
2. Azevedo AR *et al.*, No rasto da drepanocitose, *Oftalmologia*, 35: 341-350, 2011
3. Kasper DL *et al.*, *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 16th Edition, McGraw-Hill Companies Inc., 593-599, 2005

4. Reynolds SA *et al.*, Retinopathy in patients with sickle cell trait, *Optometry*, 78: 582-587, 2007
5. Sambhav K *et al.*, Temporal thinning in sickle cell retinopathy is associated with diminished perfusion on OCTA and dense scotoma on microperimetry, *Retinal Cases and Brief Reports*, 0: 1-6, 2017
6. Sanfilippo CJ *et al.*, Optical coherence tomography angiography of sickle cell maculopathy, *Retinal Cases and Brief Reports*, 9(4): 360-362, 2015
7. Han AC *et al.*, Macular vascular abnormalities identified by optical coherence tomographic angiography in patients with sickle cell disease, *JAMA Ophthalmol*, 133(11): 1337-1340, 2015
8. Oltra EZ *et al.*, Cross-sectional analysis of neurocognitive function, retinopathy, and retinal thinning by spectral-domain optical coherence tomography in sickle cell patients, *Middle East Afr J Ophthalmol*, 23(1): 79-83, 2016
9. Mathew R *et al.*, Spectral domain optical coherence tomography in patients with sickle cell disease, *Br J Ophthalmol*, 0:1-6, 2015
10. Minvielle W *et al.*, Macular microangiopathy in sickle cell disease using optical coherence tomography angiography, *AM J Ophthalmol*, 164:137-144, 2016

CONTACTO

Mafalda Mota
Serviço de Oftalmologia
Hospital Prof Doutor Fernando da Fonseca EPE
2720-276 Amadora
E-mail: mafaldamsbm@gmail.com

Os autores negam quaisquer conflitos de interesse na realização deste artigo.
Os autores negam a publicação prévia deste artigo.
Os autores cedem os direitos de autor à Sociedade Portuguesa de Oftalmologia.