

Avaliação do Disco Ótico na Drepanocitose em Idade Pediátrica

Tomás Loureiro¹; Diogo Lopes¹; Sónia Parreira¹; Ana Cardoso²; Audrey Sampaio²; Teresa Fonseca⁴; Ana Vide Escada³; Nuno Campos^{4,5}

¹ Interno de Formação Específica de Oftalmologia, Hospital Garcia de Orta

² Assistente Hospitalar de Oftalmologia, Hospital Garcia de Orta

³ Assistente Hospitalar Graduado de Oftalmologia, Hospital Garcia de Orta

⁴ Assistente Hospitalar Graduado Sênior de Oftalmologia, Hospital Garcia de Orta

⁵ Chefe do Serviço de Oftalmologia, Hospital Garcia de Orta

RESUMO

Introdução: A drepanocitose é uma hemoglobinopatia que está associada a complicações vasculares multissistémicas que se podem repercutir a nível oftalmológico, atingindo essencialmente a retina.

Este estudo teve como objetivo realizar uma análise morfológica e vascular dos discos óticos de crianças com drepanocitose e procurar correlacioná-las com parâmetros oftalmológicos e dados clínicos da doença.

Material e métodos: Estudo prospetivo e observacional com 18 olhos de 10 crianças com drepanocitose com idade média de $11 \pm 3,3$ anos, 70% do sexo feminino. Realizou-se angiografia por tomografia de coerência ótica (OCT-A) – Cirrus 5000 Angioplex – com avaliação morfológica e da densidade vascular do disco ótico.

Resultados: A melhor acuidade visual média foi de 0,9 em ambos os olhos. O equivalente esférico médio foi de + 0,50 no olho direito e + 0,70 no olho esquerdo. Na biomicroscopia, salienta-se a presença de icterícia das escleróticas em 6 olhos (33%).

Observou-se a presença de retinopatia em 8 olhos (44%), em todos não proliferativa. A relação escavação-disco vertical foi de $0,56 \pm 0,16$ em olhos com retinopatia, superior à dos olhos de crianças sem retinopatia - $0,41 \pm 0,11$ ($p=0,003$). A densidade média central de vasos superficial ($44,58 \pm 1,08$ % vs $50,64 \pm 1,29$ %; $p=0,001$) e profunda ($35,33 \pm 1,62$ % vs $41,67 \pm 1,02$ %; $p=0,001$) foi inferior em crianças com retinopatia.

Conclusão: Este estudo apresenta os primeiros dados sobre a avaliação do nervo ótico por OCT-A em crianças com drepanocitose em Portugal. O estudo permitiu concluir que a relação escavação-disco nas crianças com drepanocitose e retinopatia está ligeiramente aumentada quando comparada com a de crianças com drepanocitose sem retinopatia. A densidade vascular do disco ótico foi inferior em olhos com retinopatia. São necessários mais estudos para validar a real importância diagnóstica e prognóstica destes exames na drepanocitose.

Palavras chave: drepanocitose, retinopatia, microvasculatura, disco ótico, densidade vascular.

ABSTRACT

Introduction: Sickle cell disease (SCD) is the most prevalent hemoglobinopathy in the world. SCD is associated with multi-systemic vascular occlusive events that may affect retinal microvasculature.

The aim of this study was to make a structural and vascular analyses of the optic disk of children with SCD and try to correlate the findings with clinical data.

Methods: Prospective study including 18 eyes of 10 children with average age of $11 \pm 3,3$ years. Optical Coherence Tomography Angiography (OCT-A) - Zeiss Cirrus HD-OCT 5000 Model with Angioplex – were performed centered in optic disk. Morphologic values and vascular density were analyzed.

Results: The best corrected visual acuity was 0,9 bilaterally. The mean cycloplegic spherical equivalent was + 0,5 in the right eye and + 0,70 in the left eye. Six eyes presented sclerotic jaundice (33%).

Eight eyes presented with non-proliferative retinopathy (44%), none with proliferative retinopathy.

The mean cup-to-disk ratio higher in eyes with retinopathy than in eyes with no retinopathy ($0,56 \pm 0,16$ vs $0,41 \pm 0,11$; $p=0,003$).

The mean central superficial and deep vascular density was inferior in eyes with retinopathy than in eyes without – $44 \pm 1,08\%$ vs $50,64 \pm 1,29\%$; $p=0,001$ and $35,33 \pm 1,62\%$ vs $41,67 \pm 1,02\%$; $p=0,001$, respectively.

Conclusion: This is the first study reporting data about optic disk evaluation by OCT-A in children with sickle cell disease in Portugal.

The study concludes that the cup-to-disk ratio was higher in eyes with retinopathy than in eyes without. The vascular density was inferior in eyes with retinopathy in both superficial and deep plexus.

More studies are needed to validate the real diagnostic and prognostic role of these exams in sickle cell disease.

INTRODUÇÃO

A drepanocitose é a hemoglobinopatia mais comum em todo o mundo e está associada a complicações vasculares multissistémicas que se podem repercutir a nível oftalmológico, atingindo essencialmente a microvasculatura retiniana pela estase e oclusão dos pequenos vasos pelos eritrócitos deformados.

A retinopatia associada à drepanocitose é classificada em não proliferativa – onde figuram alterações periféricas como tortuosidade venosa, hemorragias em salmão, *black sunburst* e depósitos iridescentes - e proliferativa, caracterizada

pela presença de neovascularização. No que diz respeito à retinopatia proliferativa, foi descrita por Goldberg¹ em cinco estádios: I: oclusões arteriais periféricas; II: anastomoses arteriovenosas periféricas; III: proliferação fibrosa e neovascular (*sea fan*); IV: hemovítreo; V: descolamento de retina tracional. Quando não diagnosticados e tratados atempadamente, podem evoluir para perda irreversível da acuidade visual².

Recentemente têm sido demonstradas alterações retinianas, essencialmente maculares, cuja presença está relacionada com maior risco de desenvolvimento de retinopatia, especialmente proliferativa³. No entanto, essas

alterações são apenas detetadas através de exames de imagem, de entre os quais o OCT-A desempenha um papel promissor.

Sabendo que há compromisso da microvasculatura retiniana, é pertinente pensar que pode afetar a microvasculatura do nervo ótico, não havendo até à data estudo descritivo sobre tal.

Este estudo teve como objetivo realizar uma avaliação do disco ótico – morfológica e da densidade vascular - e procurar correlacionar as eventuais alterações com aspetos clínicos da doença.

MATERIAIS E MÉTODOS

Foi realizado um estudo prospetivo que incluiu crianças até aos 18 anos com o diagnóstico de drepanocitose. Foram excluídas crianças com erros refrativos com equivalente esférico superior a 6 dioptrias, com opacificação dos meios, com qualquer outro tipo de retinopatia e aquelas que não foram capazes de colaborar integralmente na realização dos exames.

Foi colhida informação demográfica, clínica e laboratorial.

A avaliação oftalmológica incluiu a melhor acuidade visual corrigida (MAVC) apresentada na escala decimal, auto-refratómetro sob cicloplegia, avaliação do segmento anterior e fundoscopia.

A todas as crianças foi realizada uma tomografia de coerência ótica de domínio espectral (OCT - SD) e angiografia por tomografia de coerência ótica (OCT-A) do disco ótico de ambos os olhos (Zeiss Cirrus HD-OCT Modelo 5000 com Angioplex), registando-se os valores da área, relação escavação/disco (E/D), espessura das camadas de fibras nervosas peripapilares (CFN) e densidade vascular superficial calculadas automaticamente.

As imagens do plexo profundo foram exportadas e avaliadas num programa *ImageJ* a fim de calcular a respetiva densidade vascular, como descrito por *Battaglia Parodi M et al*⁴. As imagens foram convertidas do formato *8bit* para *RGB* (*red blue green*) após ter sido realizado o ajuste do *threshold* para uma escala de brancos sob fundo preto. A área a analisar foi delimitada manualmente, sendo a restante imagem recoberta por um fundo azul. Os pixéis brancos foram considerados vasos, os pretos como fundo e os azuis foram excluídos. A densidade de vasos foi expressa como a relação entre os pixéis de vasos e a área total.

As variáveis quantitativas foram apresentadas pela média \pm desvio padrão (intervalo) e foram comparados com os valores descritos na literatura ajustados para idade, sexo e raça. Foram também estudadas as diferenças entre os olhos sem e com retinopatia com recurso ao Teste-T para amostras independentes, após ser testada a normalidade da amostra.

Procuraram encontrar-se associações entre dados clínicos e a presença de retinopatia pelo teste do Qui-quadrado.

A análise estatística foi realizada com recurso ao IBM SPSS *Statistics* versão 23.0. A significância estatística foi definida por $p < 0,05$.

RESULTADOS

Foram observadas dez crianças com idade média de $11 \pm 3,3$ (8 – 18) anos, todas de raça negra (Tabela 1). Sete do sexo feminino (70%) e três do sexo masculino (30%).

O genótipo foi HbSS em quatro (40%), traço talassémico em quatro (40%) e HbSC em duas (20%).

Dos valores analíticos, salienta-se o valor médio de hemoglobina (Hb) $8,3 \pm 1,9$ g/dL (6,5 – 12,4), HbS de $83,7 \pm 7,2$ % (75 – 95) e HbF de $13,7 \pm 9,9$ % (1-30) (Tabela 2).

Dois olhos foram excluídos dado que duas crianças não foram capazes de colaborar integralmente em todos os exames num dos olhos, totalizando dezoito olhos para estudo.

A MAVC média foi de 0,9 em ambos os olhos. Em seis olhos (33%) registou-se icterícia das escleróticas, não se registando outras alterações no segmento anterior.

Oito olhos (44%) apresentaram retinopatia, em todos no estágio não proliferativo.

Da análise estrutural do disco, a área média foi de $2,1 \pm 0,5$ mm.² A relação escavação/disco foi de $0,48 \pm 0,12$, apresentando valores superiores nas crianças com retinopatia ($0,41 \pm 0,11$ vs $0,56 \pm 0,16$, $p=0,003$).

Não se registaram alterações significativas nas camadas de fibras nervosas, tanto globais como setoriais.

Observou-se uma tendência para valores diminuídos da densidade vascular nos plexos superficiais ($47,95 \pm 3,3$ %) e profundos ($39,8 \pm 3,48$ %), sendo inferiores no grupo com retinopatia em relação ao grupo sem retinopatia: plexos superficiais ($44,58 \pm 1,08$ % vs $50,64 \pm 1,29$ %; $p=0,001$) e plexos profundos ($35,23 \pm 1,62$ % vs $41,67 \pm 1,02$ %; $p=0,001$).

Não foi encontrada qualquer correlação entre a presença de retinopatia e diversas variáveis analisadas, nomeadamente a presença de complicações da doença ($p=0,667$), crise vaso-oclusiva ($p=0,548$), necessidade de transfusões ($p=0,667$), HbF inferior a 15% (0,738) e presença de icterícia ($p=0,29$).

Tabela 1 - Dados demográficos (n=10)

Idade, anos	11 ± 3,3 (8-18)
Sexo, n (%)	
Masculino	3 (30%)
Feminino	7 (70%)
Raça, n (%)	
Negra	10 (100%)
Genótipo, n (%)	
HbSS	4 (40%)
HbSC	2 (20%)
HbS/β ⁰	4 (40%)
Medicação, n (%)	
Ácido Fólico	9 (90%)
Hidroxiureia	4 (40%)
Transfusão, n (%)	
Sim	2 (20%)
Não	8 (80%)
Complicações da doença, n (%)	
Sim	7 (70%)
Crise vaso-oclusiva	4
Datilite	2
Crise aplásica	1
Necrose asséptica da cabeça do fémur	1
Não	3 (30%)

HbSS: homocigóticos para HbS; HbSC: heterocigóticos compostos para HbS e HbC; HbS/β⁰: traço β talassémico

Tabela 2 - Valores analíticos (n=10)

Hb (g/dL)	8,3 ± 1,9 (6,5 – 12,4)
HbS (%)	83,7 ± 7,2 (75 – 95)
HbF (%)	13,7 ± 9,9 (1 – 30)
Reticulócitos (%)	7,65 ± 3,21 (2,9 – 12)
Plaquetas	307610 ± 79917 (197000 - 421000)
Leucócitos	11200 ± 3825 (7000 – 18000)
LDH	879,1 ± 554,6 (306 – 1994)

Hb: hemoglobina; HbS: hemoglobina em foice (*sickle*); HbF: hemoglobina fetal.

Tabela 3 - Exame objetivo (n=18)

	OD	OE	Total
Equivalente esférico	+ 0,50	+ 0,70	-----
Melhor acuidade visual corrigida	0,9	0,9	-----
Segmento anterior			
Sem alterações	7	5	12 (67%)
Iterícia da esclera	3	3	6 (33%)
Retinopatia			
Não	6	4	10 (56%)
Sim	4	4	8 (44%)
Não proliferativa	4	4	8
Proliferativa	0	0	0

Tabela 4 - Análise estrutural do disco ótico (n=18)

	Geral (n=18)	Sem retinopatia (n=10)	Com retinopatia (n=8)	p-value
Área (mm²)	2,1 ± 0,5	2,1 ± 0,61	2,04 ± 0,36	0,6
E/D vertical	0,48 ± 0,12	0,41 ± 0,11	0,56 ± 0,16	0,003
Volume da escavação (mm³)	0,23 ± 0,11	0,23 ± 0,15	0,24 ± 0,2	0,87
Área anel neurorretiniano (mm²)	1,53 ± 0,23	1,58 ± 0,27	1,48 ± 0,16	0,35
CFN (µm)	104,61 ± 18,37	105,75 ± 20,7	103,72 ± 16,18	0,75
Inferior	137,28 ± 29,9	133 ± 36,6	142,63 ± 19,76	0,5
Superior	128,50 ± 12,2	132,3 ± 10,5	123,75 ± 13,13	0,14
Nasal	78,28 ± 11,77	83,88 ± 8,4	75,6 ± 14,75	0,07
Temporal	74,39 ± 14,69	73,8 ± 12,5	72,88 ± 15,47	0,7
Densidade vasos superficiais (%)	47,95 ± 3,3	50,64 ± 1,29	44,58 ± 1,08	0,001
Densidade de vasos profunda (%)	39,8 ± 3,48	41,67 ± 1,02	35,33 ± 1,62	0,001

E/D: Relação entre o tamanho da escavação e do disco ótico; CFN: espessura da camada de fibras nervosas

DISCUSSÃO

A drepanocitose é uma reconhecida causa de retinopatia que pode levar ao desenvolvimento de alterações graves e irreversíveis. Recentemente, têm sido reunidos esforços no sentido de detetar alterações mais precoces para que se possa prevenir o desenvolvimento das formas proliferativas, onde predominam alterações neovasculares.

É aceite que a necessidade transfusional, valores baixos de HbF (<15%) e antecedentes pessoais de crise vaso-oclusiva se correlacionam com a presença de retinopatia⁵, o que não se verificou no nosso estudo. Tal pode dever-se à dimensão reduzida da nossa amostra.

A fisiopatologia assenta em fenómenos oclusivos potenciados pela deformação dos eritrócitos e pela estase que induzem inflamação e isquémia, característicos da entidade. Sabe-se que estes eventos ocorrem essencialmente na microvasculatura, daí a retina ser tão propensa aos danos⁶.

É cada vez maior o número de estudos que procuram encontrar alterações pré-clínicas que possam preceder as manifestações clínicas graves da retinopatia, com recurso a exames de imagem. No entanto, estes estudos centram-se essencialmente na região macular. Sendo o nervo ótico uma estrutura rica em vasos, e não havendo nenhum estudo do nosso conhecimento até à data, é pertinente avaliar a sua estrutura e procurar alterações que possam indicar o desenvolvimento de alterações mais graves.

Da nossa análise morfológica, comparativamente com a literatura, os valores de área do disco da nossa amostra vão de encontro aos descritos⁷. No entanto, e apesar da relação E/D ser concordante com outros estudos⁸, verificou-se um aumento estatisticamente significativo da mesma no grupo que apresentou retinopatia em relação às crianças que não apresentaram. Apesar de não existirem alterações nas CFN, parece-nos importante investigar qual o impacto deste achado no curso clínico da retinopatia.

Apesar da densidade vascular geral, tanto a nível superficial como profundo, ser discretamente inferior à encontrada em estudos realizados em crianças e adultos saudáveis⁹, não nos é possível concluir com toda a certeza que está diminuída dado não existirem até à data valores de normalidade parametrizados em crianças. Verificou-se uma diminuição da densidade vascular nos plexos superficial e profundo nos doentes com retinopatia em relação aos doentes sem retinopatia, merecendo também análise futura para clarificar o seu papel no decurso da doença. Tal facto poderá ser justificado pelos fenómenos oclusivos que condicionam diminuição do número de capilares e consequente isquémia.

Este estudo apresenta algumas limitações, nomeadamente o reduzido número da amostra e a ausência de casos de retinopatia proliferativa que não nos permite estudar as alterações em fases mais avançadas da doença.

CONCLUSÃO

A drepanocitose é a hemoglobinopatia estrutural mais comum em todo o mundo. A retinopatia representa a complicação oftalmológica que pode conduzir a alterações irreversíveis. Deste modo, é de primordial importância prevenir o desenvolvimento dos estádios mais graves.

Os exames de imagem, nomeadamente o OCT-A, têm um papel reconhecido em doenças vasculares oftalmológicas na medida em que permitem avaliar a presença de alterações pré-clínicas a nível vascular. Dado o seu carácter não invasivo, simples e rápido torna-se uma modalidade atraente, ainda mais em crianças.

Este estudo apresenta os primeiros dados sobre a avaliação do nervo ótico por OCT-A em crianças com drepanocitose em Portugal. O estudo permitiu concluir que a relação escavação disco é significativamente superior em olhos com retinopatia.

A densidade vascular do disco ótico foi inferior em olhos com retinopatia, tanto nos plexos superficiais e profundos.

São necessários mais estudos para validar tais achados e definir a real importância diagnóstica e prognóstica do OCT-A na drepanocitose.

BIBLIOGRAFIA

- Goldberg MF. Classification and pathogenesis of proliferative sickle retinopathy. *Am J Ophthalmol*. 1971;71(3):649–65.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5546311>
- Goldberg MF. Natural History of Untreated Proliferative Sickle Retinopathy. *Arch Ophthalmol*. 1971;85(4):428–37.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5554871>
- Minnal VR, Tsui I, Rosenberg JB. Central macular splaying and outer retinal thinning in asymptomatic sickle cell patients by spectral-domain optical coherence tomography. Vol. 152, *American Journal of Ophthalmology*. 2011. p. 1074.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21457923>
- Parodi MB, Cicinelli MV, Rabiolo A, Pierro L, Gagliardi M, Bolognesi G, et al. Vessel density analysis in patients with retinitis pigmentosa by means of optical coherence tomography angiography. *Br J Ophthalmol*. 2017;101(4):428–32.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27343210>

5. Dell'Arti L, Barteselli G, Riva L, Carini E, Graziadei G, Benatti E, et al. Sick cell maculopathy: Identification of systemic risk factors, and microstructural analysis of individual retinal layers of the macula. *PLoS One*. 2018;13(3).
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29494697>
6. Menaa F, Khan BA, Uzair B, Menaa A. Sick cell retinopathy: Improving care with a multidisciplinary approach. Vol. 10, *Journal of Multidisciplinary Healthcare*. 2017. p. 335–46.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28919773>
7. Pang Y, Trachimowicz R, Castells DD, Goodfellow GW, Maino DM. Optic nerve heads in pediatric african americans using retinal tomography. *Optom Vis Sci*. 2009;86(12):1346–51.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19826318>
8. Mansour AM. Racial variation of optic disc parameters in children. *Ophthalmic Surg [Internet]*. 1992;23(7):469–71.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1407944>
9. Yarmohammadi A, Zangwill LM, Diniz-Filho A, Suh MH, Manalastas PI, Fatehee N, et al. Optical coherence tomography angiography vessel density in healthy, glaucoma suspect, and glaucoma eyes. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2016;57(9):OCT451-OCT459.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27409505>

CONTACTO

Tomás Loureiro
Av. Torrado da Silva
2805-267 Almada
E-mail: loureiro.tomas@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.