



LISBOA

UNIVERSIDADE  
DE LISBOA



FACULDADE DE  
**MEDICINA**  
LISBOA

# **TRABALHO FINAL**

## **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

---

Clínica Universitária de Oftalmologia

### **Catarata    Pediátrica    secundária    a**

### **Galactosémia tipo 2: A Propósito de um**

### **Caso Clínico**

Maria Inês Oliveira Chaves

**Orientado por:**

Professor Doutor Carlos Marques Neves

**Co-Orientado por:**

Dr<sup>a</sup> Patrícia José

---

**Maio 2022**



## **Resumo**

A catarata caracteriza-se por uma opacidade do cristalino, sendo a principal causa de perda de visão no mundo. Em idade pediátrica a sua prevalência estimada é de 4.3/10000 crianças (Bremond-Gignac et al., 2020). Em cerca de dois terços, as cataratas congénitas são bilaterais e a etiologia pode ser identificada em 50% destas crianças (Wilson ME, 2015). A investigação clínica da criança com catarata deve incluir uma avaliação pediátrica completa para exclusão de patologia sistémica associada (nomeadamente infeções intrauterinas, exposição a radiação/fármacos, doenças metabólicas e síndromes multissistémicas) e uma avaliação genética.

A galactosémia tipo 2 é uma doença autossómica recessiva caracterizada pela incorreta metabolização da galactose na sequência do défice enzimático da galactocinase (enzima responsável pela conversão de galactose em galactose-1-fosfato). Nesta patologia, a acumulação da galactose proveniente da dieta origina complicações a nível ocular nomeadamente uma opacidade do cristalino com morfologia em "gota de óleo" (*oil droplet*) durante as primeiras semanas de vida. A prevalência estimada deste défice metabólico encontra-se entre 1/153 000 e 1/286 000 (Stambolian, 1988).

O objetivo deste trabalho é a descrição de um caso clínico de catarata secundária a galactosémia. Será realizada uma revisão da literatura baseada nas causas secundárias de catarata em idade pediátrica e, mais especificamente, nas características associadas à galactosémia.

**Palavras-chave:** Catarata Pediátrica; Galactosémia

O Trabalho Final é da exclusiva responsabilidade do seu autor, não cabendo qualquer responsabilidade à FMUL pelos conteúdos nele apresentados.

## **Abstract**

Cataracts are characterized by an opacification of the lens, being the main cause of vision loss in the world. In pediatric age, its estimated prevalence is 4.3/10000 children (Bremond-Gignac et al., 2020). In about two-thirds, congenital cataracts are bilateral, and the etiology can be identified in 50% of these children (Wilson ME, 2015). The clinical investigation of the child with cataract should include a genetic evaluation and it is also essential to exclude associated systemic pathology (namely intrauterine infections, exposure to radiation/drugs, metabolic diseases and multisystemic syndromes).

Type 2 galactosemia is an autosomal recessive disease characterized by the incorrect metabolization of galactose following an enzymatic deficit of galactokinase (the enzyme responsible for the conversion of galactose to galactose-1-phosphate). In this pathology, the accumulation of galactose from the diet causes ocular complications typically developing an opacity of the lens in “oil droplet” during the first weeks of life. The estimated prevalence of this metabolic deficit is between 1/153 000 and 1/286 000 (Stambolian, 1988).

Our aim is to describe a clinical case of cataract secondary to a systemic disease (galactosemia). A literature review will be carried out on the secondary causes of cataract in pediatric age and more specifically on the characteristics associated with galactosemia.

**Key-words:** Childhood cataract; Galactosemia

This work is the sole responsibility of its author, and the Faculty of Medicine of the University of Lisbon is not responsible for any of the content presented here.

## Índice

Definição e Classificação.....	3
Epidemiologia .....	6
Fisiopatologia.....	7
Etiologia .....	9
Diagnóstico .....	13
Tratamento.....	17
1. Tratamento Médico .....	17
2. Tratamento Cirúrgico.....	18
3. Critérios para Intervenção Cirúrgica .....	18
4. Opções Cirúrgicas – colocação de lente intraocular ou afaquia.....	19
5. Complicações Intra e Pós-Operatórias .....	21
6. <i>Follow-up</i> .....	23
Galactosémia .....	25
1. Fisiopatologia .....	26
2. Alterações Sistémicas .....	27
3. Alterações Oculares .....	28
Caso Clínico.....	29
1. Primeira Observação e Diagnóstico .....	29
2. Avaliação Genética.....	29
3. Abordagem Terapêutica e Evolução Clínica .....	30
Discussão .....	33
Agradecimentos.....	40
Bibliografia.....	41
Anexo .....	46

## **Introdução**

A catarata é definida como uma perda de transparência do cristalino, levando a alterações naquela que é a sua principal função, a refração da luz (Bremond-Gignac et al., 2020). Associada a esta patologia, outras alterações podem ser observadas, nomeadamente alterações do crescimento do cristalino, do desenvolvimento do comprimento axial do globo ocular e erros refrativos, podendo culminar com ambliopia (Bremond-Gignac et al., 2020).

De acordo com a idade de aparecimento, podemos classificar a catarata em: congénita (observada no primeiro ano de vida) ou infantil (caso surja nos primeiros dez anos de vida) (Medsinge & Nischal, 2015).

A maioria das cataratas pediátricas surge de forma isolada, sendo que, em 93% dos casos a causa é idiopática (Zetterström et al., 2005). No entanto, a catarata na infância pode estar associada a outras patologias oculares e a doenças sistémicas (anomalias cromossómicas, doenças metabólicas, infeções intrauterinas, etc). A galactosémia é uma das doenças metabólicas que pode manifestar-se com catarata em idade pediátrica (Bremond-Gignac et al., 2020).

O primeiro caso de galactosémia foi reportado por von Reuss em 1908, sem qualquer referência às enzimas envolvidas na fisiopatologia da doença nem descrição de envolvimento ocular (Stambolian, 1988). A primeira descrição de catarata congénita bilateral como manifestação clínica de galactosémia é feita dez anos mais tarde, em 1918, por Bossert (Stambolian, 1988).

A galactosémia é uma patologia hereditária, de transmissão autossómica recessiva, que se caracteriza por um defeito na metabolização da galactose (Schulpis et al., 2017). Este defeito cursa com hipergalactosémia e ocorre devido a uma alteração numa das três enzimas que participa na via de degradação da galactose (Via de Leloir): galactocinase (GALK), galactose-1-fosfato uridililtransferase (GALT) e UDP-galactose 4-epimerase (GALE) (Demirbas et al., 2018). A alteração mais comum é a deficiência da GALT, também designada por galactosémia clássica, tipo 1 ou hereditária. Recém-nascidos com este tipo de galactosémia podem apresentar-se com icterícia, hipoglicemia, sépsis e convulsões. O défice de GALK origina galactosémia tipo 2, onde

as manifestações oculares (nomeadamente catarata) são predominantes. O défice de GALE origina galactosémia tipo 3, a forma mais rara com manifestações clínicas semelhantes às da galactosémia clássica (Schulpis et al., 2017; Stambolian, 1988).

Neste trabalho será feita uma abordagem à catarata congénita com especial destaque para as causas secundárias, nomeadamente a galactosémia, sendo apresentado um caso clínico ilustrativo desta patologia.

## Definição e Classificação

A catarata é, por definição, uma opacidade do cristalino, sendo uma das principais causas de perda de visão reversível em todo o mundo (Scott R. Lambert & Lyons, 2017a).

Na criança, a catarata pode ser classificada com base na idade, na morfologia e na sua etiologia, sendo que, estas classificações se complementam entre si (Al, 2013; Scott R. Lambert & Lyons, 2017a; Wilson ME, 2015).

A classificação pela idade divide a catarata em dois grupos: congênita e infantil (Medsinge & Nischal, 2015). A catarata congênita está presente ao nascimento ou surge durante o primeiro ano de vida. No entanto, a observação e diagnóstico de uma catarata depois deste tempo, não exclui uma causa congênita. A catarata infantil surge em crianças após 1 ano de idade, independentemente da sua etiologia. Ou seja, na presença de uma catarata infantil, não podem ser excluídas causas genéticas (Wilson ME, 2015).

A morfologia da catarata é essencial para o diagnóstico, uma vez que a dadas morfologias podem estar associadas determinadas etiologias, para além de ser um fator indicativo de prognóstico (Taylor, 1998). De uma forma geral, a catarata pode ser classificada em total, central, anterior, posterior, piramidal, lamelar cortical, nuclear fetal, pulverulenta e associada a Persistência de Vasculatura Fetal (PVF) (Medsinge & Nischal, 2015). A **catarata total/difusa** é uma forma relativamente comum de catarata congênita e pode estar associada à síndrome de Down, doenças metabólicas e rubéola congênita (Taylor, 1998). Relativamente às **cataratas anteriores**, a catarata polar está associada a bom prognóstico (Wilson ME, 2015); a catarata subcapsular está mais frequentemente associada a história de uveíte, trauma e dermatite atópica (Medsinge & Nischal, 2015); a catarata piramidal é uma forma mais grave, descrita em crianças com retinoblastoma e síndrome de Ehlers-Danlos e associada a aniridia (Al, 2013; Medsinge & Nischal, 2015); a catarata lenticular é característica do síndrome de Alport e, mais raramente, do síndrome de Waardenburg (Al, 2013; Medsinge & Nischal, 2015). A catarata lamelar cortical está mais associada à transmissão autossómica dominante e tem bom prognóstico (Wilson ME, 2015); a catarata nuclear fetal é



encontrada, frequentemente, associada a microftalmia e tem maior incidência de glaucoma no pós-operatório (Wilson ME, 2015). Quanto às **cataratas posteriores**, a catarata polar está associada a mutações no gene PITX3, tem bom prognóstico, não afeta a visão e não progride (Scott R. Lambert & Lyons, 2017a; Wilson ME, 2015); a catarata lenticular está associada a distorção do cristalino e a uma miopização da refração (Wilson ME, 2015); a catarata subcapsular está mais associada a etiologia adquirida, como uveíte, trauma ou utilização de corticosteróides (Medsing & Nischal, 2015; Wilson ME, 2015). A catarata associada a PVF refere-se à presença de uma membrana retrolenticular, podendo ter envolvimento posterior com remanescentes da vítreo/vascularização fetal (Scott R. Lambert & Lyons, 2017a; Wilson ME, 2015). A catarata com manchas em "gota de óleo" é caracterizada por opacidades nucleares, frequentemente observadas em crianças com galactosémia (Medsing & Nischal, 2015).

Com base na etiologia, podemos incluir a catarata num dos seguintes grupos:

- hereditária, onde se englobam os padrões de transmissão autossômico dominante (o mais comum), recessivo e ligado ao X;
- metabólica, da qual faz parte a catarata secundária a galactosémia, secundária ao déficit de glicose 6-fosfato desidrogenase, hipoglicemia e hipocalcemia;
- traumática;
- associada a doenças sistémicas como a artrite idiopática juvenil, utilização de fármacos ou radioterapia;
- infecciosa, causada, maioritariamente por infeção durante a gravidez por microrganismos do grupo TORCH;
- associada a síndromes, como, por exemplo, a trissomia 21;
- idiopática como diagnóstico de exclusão (Al, 2013).

A catarata pediátrica pode ser unilateral ou bilateral. Quando unilateral é mais provável resultar de uma disgenésia do segmento anterior, sendo menos provável a associação a doença sistémica. A sua causa é maioritariamente idiopática (92%) (Al,

2013). Quando a catarata é bilateral a sua associação com doenças sistêmicas é mais frequente, apresentando uma forte relação hereditária (56%), seguindo, mais frequentemente, um padrão autossômico dominante. Dentro das doenças sistêmicas causadoras de catarata incluímos os defeitos genéticos, as doenças metabólicas (galactosémia) e as infecções (Al, 2013).

## **Epidemiologia**

A catarata pediátrica apresenta uma prevalência mundial estimada de 1 a 15/10 000 crianças, sendo responsável por 5 a 20% dos casos de perda de visão neste grupo etário (Al, 2013). Existe uma grande variabilidade de prevalência entre os países desenvolvidos e os países em desenvolvimento (maior neste último grupo) causada por uma maior exposição a microrganismos e outros fatores de risco (Foster et al., 1997).

Atualmente, a cada ano são diagnosticados 20 000 a 40 000 casos de catarata congénita bilateral, estando a sua prevalência estimada entre 2,2 e 13,6/10 000 (Al, 2013; Self et al., 2020). O número de crianças cegas por catarata bilateral congénita é cerca de 200 000 (Al, 2013).

Na Europa, a prevalência de catarata pediátrica varia entre 2,2 e 4/ 10 000, sendo que estes valores diferem ligeiramente entre países. Em França, a prevalência é de cerca de 2,2/10 000, sendo semelhante à Dinamarca com 2,3/10 000. No Reino Unido, a prevalência é cerca de 2,49 – 3,46/10 000. Sendo que, 66% das cataratas diagnosticadas (congénitas e infantis) são cataratas bilaterais. Na Suécia regista-se a prevalência mais alta de 4,0/10 000 (Al, 2013).

Em Portugal, um estudo realizado em 2017, no Hospital Pedro Hispano de Matosinhos, mostrou uma prevalência de catarata pediátrica semelhante à encontrada no resto da Europa (2,2 e 4/ 10 000). Foi encontrada uma maior predominância de catarata bilateral (64,3%), sendo que, quando unilateral não pareceu existir predominância de lado. No que refere à etiologia, 59,5% foram idiopáticas e, a segunda causa mais frequente foi associada a síndromes genéticas e a doenças metabólicas (19,0%) (Moreira et al., 2017).

## **Fisiopatologia**

A fisiopatologia da catarata ainda não é totalmente conhecida. No entanto, em algumas patologias parece haver um maior conhecimento do processo de cataratogénese (Taylor, 1998).

O cristalino é uma lente biconvexa, transparente e avascular. É constituído por colagénio e proteínas e, por ser avascular, é nutrido pelo humor aquoso. Localiza-se posteriormente à íris e é mantido em posição pelas zónulas do corpo ciliar. É composto por 4 estruturas: a cápsula, o epitélio, o córtex e o núcleo (Scott R. Lambert & Lyons, 2017a).

Na galactosémia a formação da catarata ocorre pelo aumento do galactiol no cristalino, um agente de grande poder osmótico, que atrai água para o cristalino. Esta acumulação de água vai levar à disrupção das fibras do cristalino, com posterior formação da catarata (Taylor, 1998).

O défice familiar de sorbitol desidrogenase leva à formação de catarata por um mecanismo semelhante ao descrito para a galactosémia, no entanto, neste caso, é a acumulação de oligossacarídeos ricos em manose que promovem, por osmose, a passagem da água para o cristalino, com posterior formação de catarata (Taylor, 1998).

No défice de glicose-6-fosfato desidrogenase encontramos uma alteração naquela que é a principal função desta enzima: a proteção das células contra fatores oxidativos, através da produção de glutatião, um importante antioxidante. Sendo o cristalino, uma lente avascular constituída por proteínas (cristalinas) suscetíveis à lesão oxidativa, possui elevados níveis de glutatião. Existindo uma alteração na glicose-6-fosfato desidrogenase, os níveis de glutatião no cristalino diminuem e este fica mais exposto ao stress oxidativo, levando à formação de agregados proteicos insolúveis e, conseqüentemente, à formação da catarata (Nair et al., 2013).

Também a hipoglicemia e a hipocalcemia promovem a formação de catarata. O mecanismo, pelo qual a hipoglicemia o induz ainda não é totalmente conhecido, mas sabe-se que o défice metabólico tem de ser grave. A hipocalcemia tem um papel de

menor relevância na fisiopatologia da catarata. Pelo facto do cálcio ser um ião que participa na sinalização celular, a sua libertação, a partir do interior das células, faz com que se acumule no cristalino (Taylor, 1998).

O stress oxidativo é um fator promotor da cataratogénese observado, em particular, em crianças com trissomia 21. Os radicais livres de oxigénio, por serem compostos extremamente reativos, são capazes de oxidar lípidos e proteínas. Como tal, as membranas celulares ficam danificadas e tornam-se incapazes de desempenhar as suas funções. Sendo o cristalino constituído por proteínas solúveis em água (cristalinas) a sua oxidação irá levar ao desenvolvimento da catarata (Taylor, 1998).

## **Etiologia**

A catarata pediátrica apresenta um vasto número de etiologias possíveis: doenças oftalmológicas adquiridas; doenças oftalmológicas não-adquiridas; causas hereditárias; iatrogénicas; infecciosas; doenças metabólicas; síndromes multissistémicas. Assim, é necessário que a sua abordagem seja feita de forma sistematizada de forma a permitir o diagnóstico etiológico mais correto (Al, 2013; S. R. Lambert & Drack, 1996; Scott R. Lambert & Lyons, 2017a; Wilson ME, 2015; Zetterström et al., 2005).

A etiologia mais comum de catarata pediátrica é a **idiopática**, correspondendo a 60% dos casos (Medsing & Nischal, 2015). No entanto, este é um diagnóstico de exclusão (Al, 2013). É, mais frequentemente, unilateral (92%), enquanto a catarata hereditária é bilateral em 56% dos casos (Al, 2013).

Dentro das **doenças oftalmológicas adquiridas**, a causa mais comum de catarata é o traumatismo penetrante ou contuso do globo ocular (especialmente no sexo masculino) (Wilson ME, 2015). A inflamação crónica encontrada em episódios de uveíte (como por exemplo, na artrite idiopática juvenil) também é de considerar neste contexto (Al, 2013; Barut et al., 2017). Apesar de serem uma causa incomum de catarata adquirida, os tumores intraoculares (como por exemplo o retinoblastoma) também devem ser considerados no diagnóstico diferencial. O mais frequente é a catarata ser consequência da terapêutica (radiação) realizada para tratamento do tumor primário (Al, 2013). Por último, o descolamento de retina também pode cursar com catarata (Wilson ME, 2015).

No grupo das **doenças oftalmológicas não-adquiridas** temos a PVF, microftalmia, distrofias da retina e aniridia. A PVF descreve um amplo espectro de anomalias oculares que incluem placas retrolentais, num olho com microftalmia e vasos proeminentes na íris e na cápsula do cristalino, entre outras anomalias. Na maioria dos casos, a PVF é unilateral (Scott R. Lambert & Lyons, 2017a). A aniridia é uma doença definida pela hipoplasia completa ou parcial da íris, afetando outras estruturas oculares, como o cristalino. A maioria dos casos é causada por uma mutação no gene PAX6, que se localiza no braço curto do cromossoma 11 (11p13) e que codifica um fator de transcrição necessário para o desenvolvimento do cristalino e iris. Deste modo, uma

alteração neste gene vai levar a alterações no desenvolvimento do cristalino, com posterior formação de catarata (Hingorani et al., 2012).

As causas **hereditárias** contabilizam 50% dos casos de catarata pediátrica (Wilson ME, 2015). Pode apresentar um padrão autossómico dominante, recessivo ou ligado ao X, sendo que as mutações ocorrem em genes envolvidos na codificação de proteínas do cristalino (ver em Anexo) (Wilson ME, 2015). Cerca de 75% tem um padrão de transmissão autossómico dominante, no entanto, em populações com alto grau de consanguinidade, a transmissão autossómica recessiva é mais frequente (Al, 2013).

Em relação à **iatrogenia** como causa de catarata, os principais agentes envolvidos são os corticosteróides, principalmente quando administrados de forma sistémica e de forma intraocular (em especial, os intravítreos). Corticosteróides inalados, como os utilizados na terapêutica da asma, raramente provocam catarata (Wilson ME, 2015). A morfologia mais comum de uma catarata induzida pela corticoterapia é subcapsular posterior. A radiação pode também ser um fator causal de catarata, principalmente quando utilizada no tratamento do retinoblastoma, uma vez que quando utilizada para tratamento de outras patologias em estruturas anatómicas da cabeça, os olhos são, geralmente, protegidos (Wilson ME, 2015).

As causas **infeciosas** são, geralmente, devido a microrganismos do grupo TORCH (Toxoplasma, Vírus da Rubéola, Citomegalovírus (CMV), Vírus Herpes Simplex (HSV), Vírus Epstein- Barr, e Treponema *Pallidum* -Sífilis) (Al, 2013). Dentro deste grupo, a mais comum é a catarata secundária a rubéola congénita, em particular em países onde a vacinação não está disponível (Al, 2013). Atualmente, em Portugal, as causas infecciosas, em especial causadas pela rubéola, são raras (Moreira et al., 2017).

A causa **metabólica** que é mais frequentemente associada a catarata em idade pediátrica é a galactosémia. Também o défice de glicose-6-fosfato desidrogenase, défice familiar de sorbitol desidrogenase, a hipoglicemia e a hipocalcemia podem levar ao desenvolvimento de catarata (Al, 2013).

A catarata pediátrica pode também estar **associada a** outras **alterações sistémicas** sendo, por isso, uma manifestação clínica de uma síndrome hereditária. Um exemplo

ilustrativo é a trissomia 21, que pode ter associada catarata em 1 a 1.4% dos casos (Postolache et al., 2021). Existem outras síndromes com alterações em órgãos-alvo que apresentam concomitantemente catarata: **doenças renais** (síndrome de Lowe e síndrome de Alport), **doenças esqueléticas** (síndrome de Stickler de Ehlers-Danlos, e de Marfan), **doenças neurometabólicas** (síndrome de Zellweger) e **dermatológicas** (dermatite atópica) (Scott R. Lambert & Lyons, 2017a). A síndrome de Lowe é uma doença rara de transmissão recessiva ligada ao X que leva à formação de catarata pela degeneração das fibras posteriores do cristalino, numa fase precoce da embriogénese. Associado, crianças com esta síndrome desenvolvem também disfunção tubular proximal, hipotonia e atraso do desenvolvimento intelectual (Bremond-Gignac et al., 2020). A síndrome de Alport é uma doença hereditária caracterizada por alterações renais (hematúria), podendo progredir para insuficiência renal, associada a perda auditiva e alterações oculares, nomeadamente catarata (a catarata tipicamente surge após a 2ª década de vida e tem tipicamente morfologia lenticular). Não apresenta um único padrão de hereditariedade (ligado ao X, autossómico dominante e autossómico recessivo) (Nozu et al., 2019). A síndrome de Stickler faz parte de um espectro de colagenopatias, sendo a sua transmissão autossómica dominante. A maioria dos casos são do tipo 1 e apresentam características específicas como: surdez, artropatia e fenda do palato. A catarata surge pelas alterações congénitas do colagénico (Scott R. Lambert & Lyons, 2017e). A síndrome de Zellweger é uma doença grave, de transmissão autossómica recessiva, que faz parte de um espectro de doenças caracterizada por disfunção dos peroxissomas, neste caso resulta de uma biogénese defeituosa. Estas crianças apresentam características típicas com dismorfismo craniofacial, surdez, hipotonia, convulsões, quistos renais e atraso no desenvolvimento psicomotor. A catarata surge pela vacuolização das fibras do cristalino (Folz & Trobe, 1991). A dermatite atópica é uma doença dermatológica inflamatória crónica comum, com uma prevalência de 10 a 20% em países desenvolvidos e está associada a múltiplas complicações oculares, dentro das quais se insere a catarata. Neste caso, a fisiopatologia da catarata não é totalmente conhecida, mas pensa-se que os principais mecanismos sejam a gravidade da própria doença, o stress oxidativo causado por radicais livres de oxigénio e o próprio uso de corticoesteróides (Jeon et al., 2018).



**Tabela 1 - Etiologia da Catarata Pediátrica.**

<b>Etiologia da Catarata Pediátrica</b>	
<b>Idiopática</b>  <b>Doenças Oftalmológicas Adquiridas</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• traumatismo, AIJ, tumores</li></ul> <b>Doenças Oftalmológicas Não-Adquiridas</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• PVF, microftalmia, distrofias da retina e aniridia</li></ul> <b>Iatrogenia</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• corticoides, radiação</li></ul> <b>Hereditária</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Ver anexo</li></ul> <b>Infeção Intrauterina</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• varicela, rubéola, toxoplasmose, herpes simplex</li></ul>	<b>Metabólica</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• galactosémia, défice de glicose-6-fosfato desidrogenase, défice familiar de sorbitol desidrogenase, hipoglicemia, hipocalcemia</li></ul> <b>Alterações Sistémicas</b> <b>Doenças Renais</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• síndromes de Lowe e de Alport</li></ul> <b>Doenças Esqueléticas</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• síndromes de Stickler, de Ehlers-Danlos, de Marfan</li></ul> <b>Doenças Neurometabólicas</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• síndrome de Zellweger</li></ul> <b>Dermatológicas</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• dermatite atópica</li></ul>

Fonte: (Scott R. Lambert & Lyons, 2017a)

## Diagnóstico

A catarata é uma das principais causas de perda de visão reversível no mundo e, como tal, é necessária uma abordagem atempada e completa para evitar o desenvolvimento de ambliopia irreversível (Bremond-Gignac et al., 2020). Esta abordagem consiste em realizar um rastreio visual precoce de modo a detetar possíveis alterações do cristalino. Quanto mais tarde for feito o diagnóstico, pior será o *outcome* clínico (Wilson ME, 2015). Como tal, este rastreio deve ser feito através do Teste do Reflexo Vermelho a todos os recém-nascidos à saída da maternidade e em todas as consultas de saúde infantil até aos 5 anos de idade. O Teste do Reflexo Vermelho é feito com recurso a um oftalmoscópio direto, numa sala escura a cerca de 50 cm do doente iluminando ambas as pupilas ao mesmo tempo. A presença de qualquer assimetria de cor / tamanho / brilho ou a leucocória são consideradas patológicas, devendo ser referenciadas com urgência ao oftalmologista (Wilson ME, 2015).

Existem sinais e sintomas que podem fazer suspeitar de catarata e que, devem ser tidos em conta, numa avaliação inicial: presença de leucocória e estrabismo (principalmente quando catarata é unilateral e não tratada). O estrabismo é um sinal comum de apresentação da catarata unilateral, com características distintas caso a catarata seja congénita ou adquirida. No primeiro caso, a criança apresenta uma endotropia enquanto no segundo é mais frequente a presença de exotropia (Scott R. Lambert & Lyons, 2017a). Doentes com catarata bilateral não tratada podem desenvolver nistagmo nos três primeiros meses após o nascimento, uma vez que uma importante parte do desenvolvimento visual acontece nesta idade. Sinais mais gerais que podem ser sugestivos de catarata são a incapacidade em alcançar as diferentes etapas do desenvolvimento, nas idades chave, ou até mesmo incapacidade em reconhecer objetos e caras familiares (Al, 2013).

Na consulta de Oftalmologia, uma história clínica detalhada é necessária para o diagnóstico. Nesta consulta deve ser abordada a história pré e pós-natal, com especial destaque para a confirmação da realização de serologias da rubéola, toxoplasmose e sífilis (grupo TORCH) durante a gravidez (Al, 2013). Deve ser feito um questionário, relativamente à história familiar, de modo a avaliar possíveis padrões de transmissão

de hereditariedade (Self et al., 2020). Devem também ser questionadas as etapas do desenvolvimento atingidos pela criança e registados quaisquer dismorfismos observados (Wilson ME, 2015).

Quanto à avaliação oftalmológica, esta vai ter especificidades de acordo com a faixa etária em que se encontra a criança, devendo ser utilizados testes apropriados à mesma.

1) Avaliação da acuidade visual: na idade pré-verbal, a avaliação oftalmológica deve ser feita com recurso a testes que avaliem o olhar preferencial (Teste com Cartões de Teller, Teste de Cardiff), avaliação da fixação, perseguição e reação à oclusão. A presença de estrabismo ou nistagmo deve ser excluída. Assim que a criança já tenha capacidade de interagir e brincar, assim como de reconhecer letras e objetos (geralmente, a partir dos dois anos), podem ser utilizados outros recursos (HOTV *matching*, Símbolos de LEA, ect.). Em crianças colaborantes, a partir dos 4-5 anos de idade, pode ser utilizada a Escala de Snellen simbólica, alfabética e numérica (Wilson ME, 2015).

2) Avaliação da motilidade ocular intrínseca e extrínseca e estudo do alinhamento ocular.

3) Reflexo Fundo Vermelho

4) Observação ao biomicroscópio ou com recurso a lâmpada de fenda portátil (em crianças não colaborantes ou com idade inferior a 1-2anos), para que seja feita uma avaliação do segmento anterior nomeadamente observação da córnea, íris e descrição da morfologia da catarata. Esta avaliação deve ser realizada antes e depois da midríase farmacológica. Os pais e irmãos devem ser observados, uma vez que podem dar informações quanto à possível etiologia e padrão de transmissão da catarata.

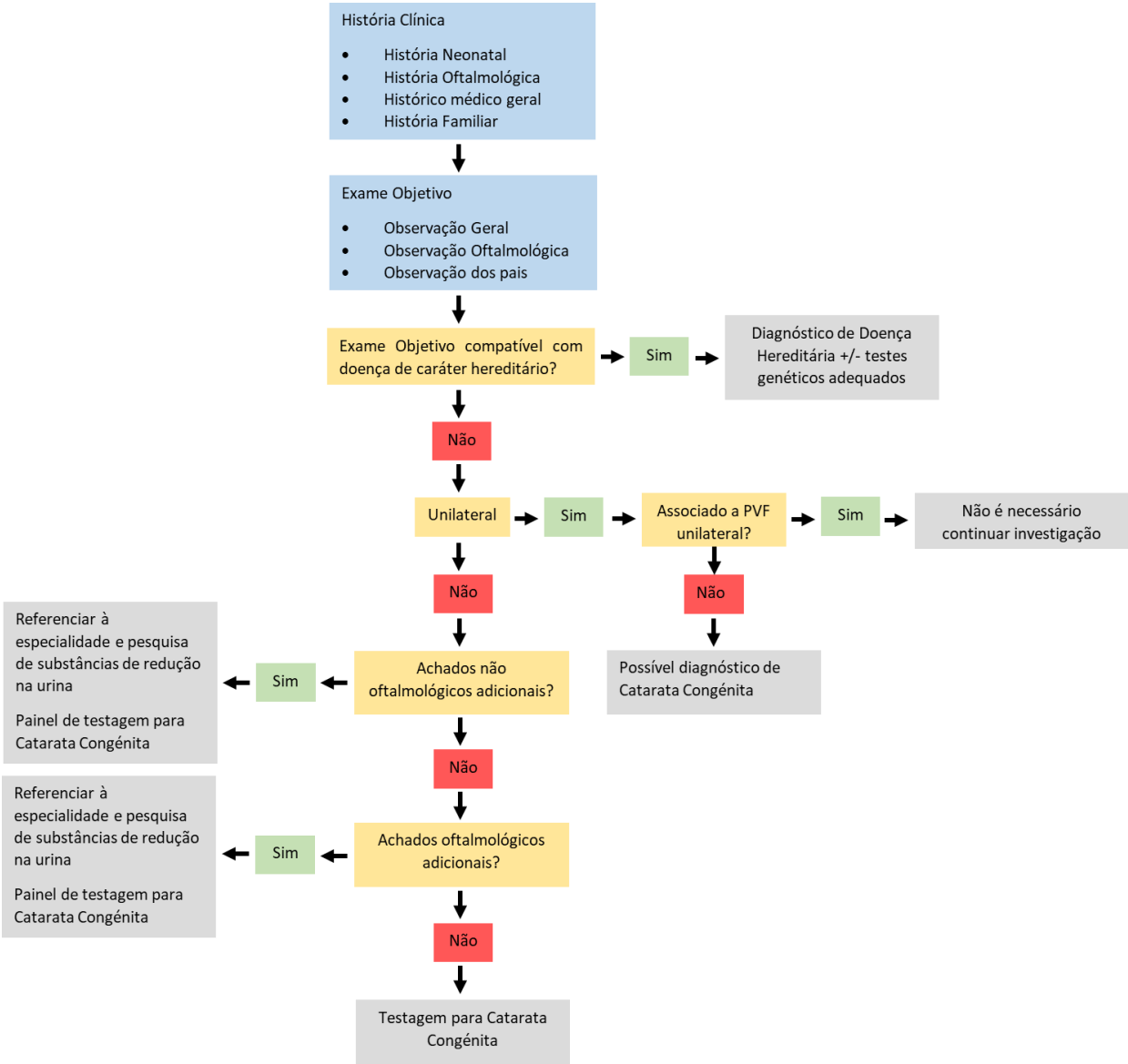
5) A pressão intraocular (PIO) deve ser avaliada sempre que possível. A forma clássica de avaliação da PIO é feita com recurso ao tonómetro de aplanção de Goldmann, no entanto, mais recentemente, é utilizado o tonómetro rebound iCare Pro, que é melhor tolerado e não necessita da aplicação de anestésico tópico (Scott R. Lambert & Lyons, 2017b).

6) Fundoscopia sob midríase, avaliação de patologia concomitante do vítreo, nervo óptico e ou, retina. Se tal não for possível ou se o cristalino for totalmente opaco é necessário a realização de uma ecografia de segmento posterior (Wilson ME, 2015).

A investigação sistémica não está indicada em todas as crianças com catarata. Se a catarata for unilateral não está indicada uma investigação sistémica, uma vez que a maioria deste tipo de catarata ocorre de forma isolada (PVF ou antecedentes de trauma). Já em crianças com catarata bilateral, uma avaliação geral pode estar indicada, principalmente em casos sem história familiar, de modo a pesquisar doenças metabólicas ou síndromes sistémicas- associadas a dismorfismos. Por ser necessário uma abordagem mais holística deve ser realizada uma avaliação multidisciplinar com o apoio da pediatria e da genética. Em relação à avaliação laboratorial, os testes que estão recomendados e devem ser pedidos são os títulos IgM para avaliar uma possível infecção pelo vírus da rubéola (em especial em população não vacinada por rotina), e serologias para o grupo TORCH e VDRL (Scott R. Lambert & Lyons, 2017a). Para além destes, e em especial em casos de crianças com catarata bilateral e não progressão estatura-ponderal, um exame metabólico mais alargado poderá ser feito (níveis de glucose em jejum, níveis séricos de cálcio e fósforo, produtos de redução na urina (após ingesta de leite), níveis de galctocinase) (Al, 2013; Wilson ME, 2015).

Sabe-se que, o padrão de hereditariedade, mais frequentemente associado à catarata, é o autossómico dominante e, atualmente, estão descritos mais de 100 genes associados à catarata pediátrica (Scott R. Lambert & Lyons, 2017a). Podem ser utilizados testes de “Next Generation Sequencing” (NGS) adaptados à patologia investigada, de forma a chegar, mais rapidamente, à etiologia e ao genótipo causador de catarata. Estudos recentes demonstraram uma eficiência no painel do NGS para diagnóstico de catarata entre 70 e 80% (catarata isolada) e cerca de 63% para catarata associada a síndromes sistémicas. Esta nova abordagem permite um diagnóstico mais precoce e, por conseguinte, um tratamento mais atempado, em especial, em catarata secundária causas sistémicas (Self et al., 2020).

**Figura 1 - Fluxograma de diagnóstico da catarata pediátrica.**



Fonte: (Self et al., 2020)

## **Tratamento**

O tratamento da catarata pode ser médico e/ou cirúrgico, sendo que os doentes propostos para cirurgia devem respeitar critérios específicos. Também a nível cirúrgico existem várias abordagens à catarata e *timings* para realizar a cirurgia.

### **1. Tratamento Médico**

Nem todas as cataratas pediátricas têm indicação cirúrgica (Medsing & Nischal, 2015). O tratamento da ambliopia causado pela opacidade do cristalino é essencial. A ambliopia é causada por uma estimulação visual anormal, durante aquele que é o período crítico para o desenvolvimento visual. Esta estimulação visual anormal vai levar a alterações na evolução estrutural e funcional do núcleo geniculado lateral e córtex estriado. A reversibilidade da ambliopia vai depender de três fatores: o estadió de desenvolvimento visual quando a opacidade surge, duração da privação de estimulação visual e da idade em que a terapêutica é instituída. Sabe-se que o período mais crítico é até aos dois meses de idade. Se for após os dois/ três meses existe maior grau de reversibilidade. Com o avançar da idade, até aos seis/sete anos, a sensibilidade à ambliopia diminui, mas continua a ser uma problemática importante neste tipo de patologias (Zetterström et al., 2005).

Em cataratas setoriais, unilaterais, assimétricas, de pequenas dimensões que condicionam pouca redução da acuidade visual pode ser utilizada uma estratégia de tratamento da ambliopia apenas. A cirurgia pode, nestes casos ser adiada, caso o comportamento visual seja normal e caso o fundo ocular seja observável com oftalmoscópio. Em cataratas bilaterais, a utilização de cicloplégico tópico, de forma crónica, pode ser vantajosa, em particular se catarata incompleta/central ou com menos de 3mm (Wilson ME, 2015). Caso seja feito este tratamento, é necessário o recurso a correção óptica de forma a corrigir a hipermetropia (Al, 2013; Scott R. Lambert & Lyons, 2017a). No entanto, estudos recentes, mostraram que as crianças, com cataratas parciais e submetidas a tratamento médico, tinham um pior *outcome* visual a longo prazo (Medsing & Nischal, 2015).

## **2. Tratamento Cirúrgico**

A cirurgia da catarata pediátrica é feita com recurso a anestesia geral, sendo que a técnica cirúrgica vai depender da idade da criança e da indicação para ser implantada uma lente intraocular (LIO) (Self et al., 2020). Até aos 7 anos de idade ou em crianças com dificuldades na colaboração ao exame objetivo deve ser realizada lensectomia com vitrectomia anterior. Posterior a esta idade realiza-se lensectomia apenas. O implante de LIO dependerá da idade (geralmente após 12 meses de idade é implantada LIO), etiologia da catarata (nos casos uveíticos geralmente não se implanta LIO), e dimensões do globo ocular (microftalmias graves não se implanta LIO) (Self et al., 2020).

## **3. Critérios para Intervenção Cirúrgica**

A cirurgia da catarata está, geralmente, indicada em casos: (1) melhor acuidade visual corrigida inferior a 5/10; (2) se está associada a um comportamento de baixa visão (estrabismo/nistagmo/não fixa ou segue); (3) quando a opacidade ocupa mais de metade do eixo visual. De uma forma geral, caso a melhor acuidade visual corrigida não possa ser melhorada para 4/10 ou mais com terapêutica para a ambliopia, a intervenção cirúrgica deve ser adiada (Wilson ME, 2015).

Quando existe indicação cirúrgica, o *timing* para a realização da intervenção numa catarata pediátrica, é discutível, e deve ter em conta vários fatores, nomeadamente, estado geral da criança/risco anestésico, idade e existência de patologia ocular concomitante.

De acordo com os resultados do IATS e do IOLunder2 (Inoshima et al., 2012; Solebo et al., 2018) nos casos de catarata unilateral a cirurgia deve ser realizada entre as 4 e as 6 semanas de vida e nos casos bilaterais entre as 6 e 8 semanas de idade, sendo que idealmente o tempo entre a cirurgia do primeiro e segundo olho, não deve ultrapassar 1 semana (Koo et al., 2018; Scott R. Lambert & Lyons, 2017a; Self et al., 2020; Wilson ME, 2015). A cirurgia da catarata congénita não deve ser realizada antes destas idades

pois segundo os resultados destes estudos a cirurgia mais precoce está associada a um risco de glaucoma muito elevado de 10 a 25% (Self et al., 2020).

Sabe-se que o melhor preditor de prognóstico na cirurgia de catarata pediátrica é a idade em que a cirurgia é realizada, sendo que, quanto mais tarde menor o risco de desenvolvimento de glaucoma secundário, mas pior será o resultado em termos de *outcome* visual (Self et al., 2020).

#### **4. Opções Cirúrgicas – colocação de lente intraocular ou afaquia**

Atualmente, as opções cirúrgicas dividem-se em dois grandes grupos: implantação de lente intraocular (LIO) e afaquia. Até há alguns anos, a afaquia era a opção cirúrgica mais utilizada (Lloyd et al., 2007).

A afaquia consiste em manter a criança com ausência de cristalino, neste caso, após intervenção cirúrgica, sendo necessária uma correção óptica pelo erro refrativo inerente. Após a cirurgia, para correção óptica pode-se usar óculos ou lentes de contacto, sendo estas últimas utilizadas desde 1950. Inicialmente, eram feitas de polimetilmetacrilato ou hidrogel, mas, por serem pouco permeáveis ao oxigénio, foram sendo substituídas por material mais permeável, como o hidrogel silicone (Scott R. Lambert et al., 2018). Por necessitar de correção adicional com lentes de contacto, a intervenção cirúrgica com recurso à afaquia apresenta algumas desvantagens nomeadamente, os cuidados contínuos por parte dos pais, maior risco de desenvolver queratite bacteriana, grande dificuldade na colocação e remoção destas lentes e custos. Já a correção óptica com óculos, devido ao poder refrativo muito elevado, resulta em lentes de grande volume com implicações cosméticas, em especial em crianças mais velhas. No caso de catarata unilateral, a correção óptica é essencial de modo a estimular o desenvolvimento de binocularidade e evitando a anisometropia (Scott R. Lambert et al., 2019).

Apesar da implantação de LIO ser o tratamento de eleição em crianças mais velhas, o seu uso em crianças mais pequenas (<1 ano de idade (Al, 2013)) está associado a uma maior taxa de complicações (opacificação da cápsula posterior do cristalino, glaucoma



e descolamento de retina). Outra grande preocupação relaciona-se com o desenvolvimento de erros refrativos nas crianças mais pequenas, pelo crescimento axial do globo ocular após o implante da LIO (Scott R. Lambert et al., 2019).

Para avaliar esta opção de tratamento, foi criado o estudo IoLunder2. É um estudo prospetivo, não-randomizado que avaliou um *cohort* de 158 crianças com catarata uni ou bilateral (excluídos casos de PVF, microcornea ou microftalmia grave), submetidas a lensectomia nos dois primeiros anos de vida. O *outcome* visual final foi avaliado aos cinco anos após a cirurgia (Scott R. Lambert et al., 2019). Em ambos os casos de catarata uni e bilateral o *outcome visual* final foi semelhante entre as crianças submetidas a implante de LIO ou afáquicas com correção óptica ou lentes de contacto (Long et al., 2006; Solebo et al., 2018).

As conclusões dos estudos mostram *outcomes* visuais semelhantes em crianças com catarata uni e bilateral submetidas a implantação de LIO ou afaquia com correção ótica ou lentes de contacto, até aos seis meses de vida. Após os 12 meses o procedimento a realizar deve ser o de implante de LIO (Scott R. Lambert et al., 2019). No entanto, tanto o estudo IATs como o IoLunder2 demonstraram uma maior associação de opacificações do eixo visual (opacificação da cápsula posterior do cristalino) e consequente necessidade de intervenções cirúrgicas para a sua resolução nas crianças com implante de LIO antes dos 2 anos de idade. Quanto ao risco de desenvolver glaucoma, existem evidências contraditórias. Apesar da afaquia em crianças estar associada a um aumento do risco de glaucoma, o IATs não encontrou associação entre a implantação de LIO e a redução do mesmo. A implantação da LIO num olho ainda em crescimento pode resultar num *shift* miópico (Al, 2013; Scott R. Lambert et al., 2018).

De modo geral na maioria dos centros de referência de catarata pediátrica, com base na melhor evidência existente até à data, a implantação da LIO está recomendada para crianças acima dos 12 meses de idade, visto que antes desta idade a LIO está associada a maior número de complicações e maior necessidade de reintervenção cirúrgica (Scott R. Lambert et al., 2019).

Em casos especiais o implante de LIO também não está recomendado nomeadamente: catarata traumática, catarata uveítica ou microftalmia grave (comprimento axial <16mm) (Solebo et al., 2018).

## 5. Complicações Intra e Pós-Operatórias

As complicações apresentam uma relação de proporcionalidade inversa com a idade no momento da cirurgia e estão associadas a fatores como: anomalias oculares concomitantes, técnica cirúrgica e duração do *follow-up* (Wilson ME, 2015).

As complicações intra-operatórias incluem: trauma accidental da córnea ou da íris, fuga da capsulorréxis, rutura da cápsula posterior, em especial em doentes submetidos a implantação de LIO perda do vítreo (Repka et al., 2017; Taylor, 1998).

As grandes complicações pós-operatórias da cirurgia da catarata em idade pediátrica são: opacificação do eixo visual, glaucoma secundário, uveíte, complicações relacionadas com a LIO e lentes de contacto, endoftalmite, descolamento de retina, *shift* miótico, entre outras (Al, 2013; Scott R. Lambert & Lyons, 2017a; Lloyd et al., 2007; Wilson ME, 2015; Zetterström et al., 2005).

A **opacificação do eixo visual** é uma das principais complicações e resulta da formação de fibrina que vai levar a uma opacificação da porção residual da cápsula posterior ou de uma re-proliferação das células epiteliais do cristalino (Scott R. Lambert & Lyons, 2017a). Como é muito comum, atualmente, está preconizada a realização de capsulotomia posterior e vitrectomia anterior como abordagem cirúrgica da catarata em crianças com menos de cinco anos de idade. Em crianças com mais de cinco anos, a cápsula posterior do cristalino pode ser mantida intacta e, mais tarde, como forma de tratamento da opacificação, pode ser realizada uma capsulotomia com YAG laser (Scott R. Lambert & Lyons, 2017a; Zetterström et al., 2005).

O **glaucoma** secundário (de ângulo aberto) é uma das complicações mais frequentes, ocorrendo em cerca de 19% dos doentes (Lloyd et al., 2007). Pode ocorrer no período pós-operatório precoce ou até décadas após a cirurgia, sendo que cerca de 50% desenvolve glaucoma secundário nos primeiros 5 anos após a intervenção. O principal

fator de risco é a cirurgia numa idade muito precoce, menos de um mês de vida (Scott R. Lambert & Lyons, 2017a). A sua apresentação clínica depende do início mais insidioso, podendo ou não apresentar os sinais típicos (bftalmos, edema da córnea, epífora). Como tal, deve ser avaliada, nas consultas de *follow-up*, a PIO e devem ser pesquisados sinais anatómicos de glaucoma (*cupping* do disco óptico, aumento do comprimento axial ou diâmetro da córnea e um rápido *shift* miótico) (Scott R. Lambert & Lyons, 2017a; Wilson ME, 2015). O seu tratamento é geralmente médico, mas é cada vez mais frequente o recurso à cirurgia. O procedimento que está mais associado a taxas de sucesso é a colocação de implantes de drenagem posterior (Lloyd et al., 2007).

A **uveíte** após cirurgia é mais frequente na criança que no adulto pelo aumento da reatividade tecidual, e pode ser exacerbada por um tempo prolongado de cirurgia e maior manipulação da íris (Lloyd et al., 2007; Wilson ME, 2015). Em última instância, a formação de sinéquias posteriores, como resultado de uveítes prolongadas, pode causar um glaucoma de ângulo fechado (Lloyd et al., 2007). De modo a diminuir a ocorrência desta entidade, a prevenção é necessária e pode ser feita através da administração tópica de corticosteroide e cicloplégico, durante algumas semanas após a cirurgia (Lloyd et al., 2007).

A utilização de lentes de contacto pode provocar **queratite bacteriana** e, também, opacidade querática. Estas complicações, juntamente com a neovascularização querática são as mais comuns associadas à utilização de lentes de contacto (Wilson ME, 2015).

Na cirurgia com colocação de LIO pode ocorrer a **deslocação** da mesma. As causas mais comuns de mal posicionamento da LIO são a fibrose excessiva da cápsula posterior e a fixação assimétrica da LIO. Nestes casos, a lente poderá ter que ser reposicionada ou até mesmo retirada com intervenção cirúrgica (Wilson ME, 2015).

A **endoftalmite** é uma complicação rara, mas grave (Scott R. Lambert & Lyons, 2017a). Os microorganismos mais comuns de endoftalmite após cirurgia de catarata são o *Staphylococcus aureus*, o *Staphylococcus epidermidis* e o *Streptococcus viridans*. Estudos em adultos mostraram que a utilização de antibióticos intracamerulares

(cefuroxime, vancomicina ou moxifloxacina) diminuem a incidência de endoftalmite (Wilson ME, 2015).

Atualmente, o **descolamento de retina** (DR) é uma complicação pouco frequente na cirurgia pediátrica de catarata, devido à evolução das técnicas cirúrgicas (Lloyd et al., 2007; Wilson ME, 2015). Em olhos com maior risco de desenvolver DR (como aumento do comprimento axial, PVF, catarata traumática ou cirurgias de repetição) é recomendada uma avaliação da retina periférica, no mínimo, anualmente (Wilson ME, 2015).

Na infância, o crescimento do globo ocular faz-se através de um padrão que é bem definido: um aumento do comprimento axial e diminuição da curvatura da córnea e cristalino. Este crescimento faz com que ocorra um *shift* miópico que, em doentes com LIO é mais pronunciado, uma vez que, com o crescimento do globo ocular, a LIO pode mudar a sua posição (Lloyd et al., 2007).

Existem outras complicações, menos frequentes associadas à cirurgia de catarata pediátrica como o **edema macular**, **edema querático**, **heterocromia da íris**, que resultam, frequentemente, do trauma provocado aquando do procedimento cirúrgico (Scott R. Lambert & Lyons, 2017a; Wilson ME, 2015).

## **6. Follow-up**

De modo geral o seguimento após cirurgia deve ser realizado em dia 1, semana 1, mês 1, mês 3 e a cada 3-4 meses nos primeiros dois anos. Após os dois primeiros anos, a avaliação deve ser semestral nos três anos seguintes (Wilson ME, 2015) e posteriormente uma avaliação anual.

Em cada consulta de *follow-up* é necessário avaliar, de forma sistemática: a acuidade visual (exceto até ao primeiro mês pós-operatório), a refração (exceto até ao primeiro mês pós-operatório), o alinhamento ocular, PIO, segmento anterior (com particular atenção a uveíte, transparência do eixo visual, LIO) e o fundo ocular (Wilson ME, 2015).

Após a cirurgia, é necessário garantir a correção adequada dos erros refrativos, de modo a conseguir o melhor *outcome* visual possível. Esta correção deve garantir uma visão ao perto otimizada em crianças mais pequenas e, a partir dos 2-3 anos, a otimização da visão ao longe deve ser proposta, sendo prescritos óculos bifocais ou progressivos. Esta correção de erros refrativos pode ser feita com: óculos ou lentes de contacto e deve ter em conta o tipo de cirurgia e, a presença ou não, de afaquia. Assim, em crianças submetidas a cirurgia, com a implantação de LIO, os óculos podem ser necessários para otimizar a visão ao perto ou ao longe, uma vez que, se este implante de LIO ocorrer numa idade muito precoce, o olho irá sofrer um *shift* miótico, com algum grau de miopia anos mais tarde (Wilson ME, 2015). Em doentes com afaquia bilateral tanto as lentes de contacto como os óculos são opções viáveis. Já na afaquia unilateral, as lentes de contacto são a melhor escolha, uma vez que diminui a distorção dos óculos e evita a anisometropia (Al, 2013; Wilson ME, 2015).

## Galactosémia

A galactosémia é uma doença hereditária de transmissão autossômica recessiva, caracterizada por uma alteração no metabolismo da galactose, um hidrato de carbono. Esta alteração pode ocorrer em qualquer uma das três enzimas (a galactocinase (GALK), a galactose-1-fosfato uridililtransferase (GALT) e UDP-galactose 4-epimerase (GALE) que participam no metabolismo da galactose (Demirbas et al., 2018; Endres & Shin, 1990; Schulpis et al., 2017).

Dependendo da enzima afetada, a galactosémia pode ser dividida em três tipos: galactosémia hereditária ou clássica, quando a enzima afetada é a GALT, galactosémia tipo 2, quando a enzima afetada é a GALK e galactosémia tipo 3, quando a enzima afetada é a GALE. A galactosémia clássica é a mais frequente enquanto a galactosémia tipo 3 é a mais rara (Stambolian, 1988).

A prevalência da galactosémia depende da enzima afetada. A galactosémia por déficit de GALT apresenta uma prevalência de 1/40 000-60 000 quer na Europa quer nos Estados Unidos e o déficit de GALK ocorre com uma frequência inferior a 1/1 000 000 (Demirbas et al., 2018). A prevalência do déficit de GALE está estimada em 1/178 000 (Schulpis et al., 2017)

Sendo os distúrbios do metabolismo da galactose doenças de transmissão hereditária (padrão de transmissão autossômico recessivo), a localização dos genes já é conhecida e pode ser encontrada na seguinte tabela:

**Tabela 2 - Relação entre a enzima afetada, a localização do gene e os sinais sistêmicos e catarata.**

Enzima Afetada	Localização do Gene (cromossoma)	Sinais sistêmicos e catarata
GALK	17	Catarata, raramente sintomas sistêmicos.
GALT	9	Catarata e sintomas sistêmicos (forma Clássica)
GALE	1	Catarata e sintomas sistêmicos (forma mais grave)

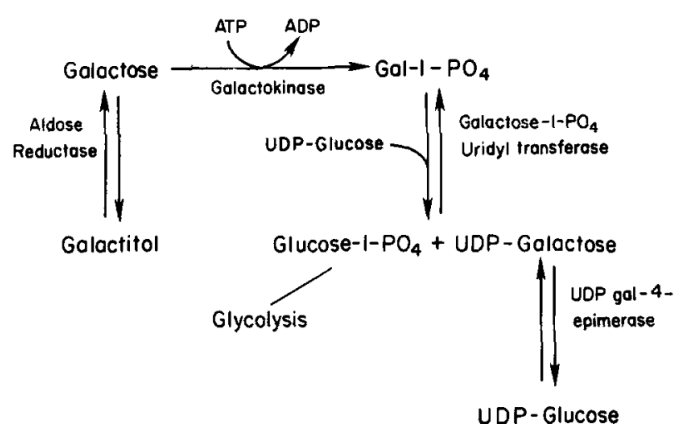
Fonte: (Stambolian, 1988)

## 1. Fisiopatologia

A galactose é um monossacarídeo que resulta da degradação da lactose (maior constituinte do leite), no epitélio do jejuno-íleon, pela enzima lactase. Cerca de 90% dos produtos de degradação da lactose (glicose e galactose) são transportados, via veia porta, até ao fígado. No fígado, a galactose é utilizada na síntese de glicolípidos e de glicoproteínas, para além de ser convertida em glicose, pela via de Leloir, e ser utilizada como fonte de glicose em períodos de inanição (Stambolian, 1988).

Na via de Leloir vamos encontrar três enzimas principais: a GALK, a GALT e a GALE, que permitem a conversão de galactose em glicose. Ainda que cada enzima atue a diferentes níveis na via (de Leloir), um defeito em qualquer uma das três enzimas irá provocar uma hipergalactosémia (Stambolian, 1988).

**Figura 2 - Metabolismo da Galactose.**



Fonte: (Stambolian, 1988)

Existindo uma acumulação de galactose, vias alternativas à via de Leloir tornam-se mais ativas, o que vai levar a uma acumulação de outros metabolitos (galactitol e galactonato) (Demirbas et al., 2018).

O galactiol é produto enzimático que não é capaz de se difundir através da membrana celular e, acumula-se na célula. Este aumento de galactiol provoca um aumento do stress osmótico e oxidativo (Demirbas et al., 2018; Stambolian, 1988).

O galactonato, por sua vez, pode ser excretado pela urina ou convertido a D-xylose (Demirbas et al., 2018).

## 2. Alterações Sistémicas

Ainda que um defeito em qualquer uma das enzimas da via de Leloir curse com hipergalactosémia, dependendo do tipo de galactosémia, também as manifestações podem ser diferentes (Demirbas et al., 2018).

Na galactosémia clássica, os sintomas surgem ainda no período neonatal com diminuição da ingesta, falha na progressão ponderal, icterícia, hepatomegalia e disfunção hepática, letargia, hipotonia, doença tubular renal e catarata. A restrição dietética de galactose pode resolver estes sintomas e, se este tratamento se mantiver, as crianças podem ter um desenvolvimento semelhante às crianças saudáveis da mesma idade, até aos 18-36 meses. A partir deste período, problemas na linguagem começam a surgir. Ainda que diagnosticados e tratados de forma atempada, doentes com galactosémia clássica irão desenvolver complicações a longo-termo (cérebro e gónadas). Ao nível do Sistema Nervoso Central (SNC), a gravidade vai variar (mesmo com o mesmo genótipo). As manifestações podem variar entre défice cognitivo ligeiro, alterações nas funções executivas, dificuldade na aprendizagem, distúrbios motores, alterações da linguagem e fala. Nestes doentes, também é mais comum a presença de sintomas psiquiátricos como depressão, ansiedade, perturbação obsessivo-compulsiva e perturbações do espectro do autismo. A nível neurológico, há um maior risco de desenvolvimento de tremor, ataxia, distonia, dismetria e disartria. Os efeitos da galactosémia clássica a nível gonadal diferem entre homem e mulher, sendo que na mulher está relatado insuficiência ovárica primária e, no homem, não existem alterações na sua fertilidade (no entanto, esta informação é limitada) (Demirbas et al., 2018).

A galactosémia tipo 2 raramente se associa a sintomas sistémicos, apenas sintomas e sinais a nível ocular, com a formação de cataratas bilaterais. No entanto, as alterações da GALK já foram associadas a existência concomitante de convulsões, pseudotumor cerebri, atraso do desenvolvimento mental e défice de C2 (Schulpis et al., 2017; Stambolian, 1988).

A galactosémia tipo 3 tem uma apresentação semelhante à galactosémia clássica. No entanto, é mais rara (Demirbas et al., 2018).



### **3. Alterações Oculares**

As alterações oculares ocorrem sob a forma de catarata bilateral. Isto acontece, uma vez que a galactose ao ser convertida em galactiol no cristalino, aumenta o fluxo de água por osmose (S. R. Lambert & Drack, 1996). Estas alterações oculares ocorrem de forma isolada, mais frequentemente, na galactosémia tipo 2. Na fase inicial de apresentação, o cristalino apresenta alterações típicas, com aparência de *oil-droplet*. Estas alterações, quanto mais precocemente forem detetas e for feita a restrição da galactose da dieta é possível que sejam revertidas. Se não tratadas podem progredir para uma catarata total (S. R. Lambert & Drack, 1996).

## **Caso Clínico**

### **1. Primeira Observação e Diagnóstico**

Primeira consulta a 08/06/2017. LNMRTC, sexo masculino, 6 meses, encaminhado pelo médico de família por leucocória bilateral. Os pais traziam documentação fotográfica de 03/04/2017 sem leucocória e de 26/04/2017 com leucocória bilateral, com agravamento clínico progressivo.

Relativamente à história gestacional, a gravidez foi vigiada sem intercorrências, sem alterações ecográficas ou analíticas, nomeadamente serologias do grupo TORCH negativas. Cesariana segmentar transversa com peso ao nascer 4100g e Índice de Apgar 9/10/10. Até à data com bom desenvolvimento psico-motor e estaturponderal. Pais não consanguíneos e sem antecedentes de doenças de caráter hereditário familiar. Mãe de nacionalidade portuguesa e pai dos Balcãs.

À primeira observação, acuidade visual em binocularidade = 1.3cy/mm (T. Olhar Preferencial ref: 1.6 a 6.5). Pálpebras sem alterações. Pupilas isocóricas com reflexos pupilares normais e simétricos. Fixa e segue, mas com movimentos nistagmiformes, ortotrópico. À observação do segmento anterior, apresentava uma córnea transparente, câmara anterior opticamente vazia, catarata branca total com quistos corticais tipo “gota de óleo” mais evidentes no olho direito. À fundoscopia não foi possível observar o fundo ocular, dada a opacidade dos meios. Fez ecografia ocular que demonstrou opacificação de ambos os cristalinos (mais evidente no olho direito), sem aparentes alterações da morfologia e diâmetro antero-posterior, silêncio vítreo mantido e retina aplicada.

Dada a história clínica e o exame oftalmológico com catarata bilateral foram pedidas consultas de pediatria e de doenças metabólicas urgentes. Com o apoio de Pediatria foi feito o diagnóstico de Galactosémia – GALK (défice de galactocinase), aos 7 meses.

### **2. Avaliação Genética**

Confirmado diagnóstico por estudo molecular, com recurso a NGS, aos 7 meses de idade.

### 3. Abordagem Terapêutica e Evolução Clínica

Após o diagnóstico de Galactosémia tipo 2 e com o apoio da Consulta de Pediatria e Nutrição, foi instituído um plano de dieta específica para este subtipo de galactosémia, com maior restrição em galactose, numa dieta adaptada à idade. Após um mês sob dieta, os pais referiram uma melhoria do comportamento visual, com menor depressão do globo ocular e maior procura pelos brinquedos. Os movimentos nistagmiformes que se iniciaram antes da implementação da dieta também melhoraram. No entanto, tendo em conta que aos 8 meses de idade a criança mantinha catarata com opacidade total do eixo visual com endotropia alternante e nistagmo, o caso foi discutido e decidiu-se avançar para a intervenção cirúrgica.

Aos 10 meses, realizou-se lensectomia com capsulorréxis manual anterior e posterior, vitrectomia anterior e implantação de LIO de 3 peças no saco capsular com injeção intracamerular de ceftriaxone e subconjuntival com dexametasona. Inicialmente do OE com LIO +31.00D e uma semana depois do OD com LIO +30.00D. Não foram documentadas intercorrências ou complicações intra-operatórias. No pós-operatório foi medicado com colírios tópicos de tobramicina+dexametasona de 2 em 2h, cicloplentolato de 8 em 8h, cloranfenicol+prednisolona pomada ao deitar e deflazacort gotas orais 1mg/kg/dia. O pós-operatório precoce decorreu sem intercorrências.

Após 2 meses de pós-operatório, aos 13 meses de idade apresentava à observação oftalmológica: teste olhar preferencial OD 4.8 e OE 4.8cy/cm (valores ref 2.4-6.5 cy/cm), refração com esquiastopia +3.00 +1.00x90º, endotropia alternante, córnea transparente, câmara anterior formada e profunda, LIO centrada e no saco capsular. Como tal, foi prescrita correção óptica (+3.00 +0.75x90º ODE), oclusão alternada 2h/dia e treino de estimulação visual.

Aos 20 meses, teste olhar preferencial OD 2.4 e OE 9.8cy/cm (valores ref 4.8 a 13 cy/cm), tendo sido alterado o esquema de oclusão para 2h/dia apenas do OE.

Aos 24 meses, a acuidade visual corrigida com teste do olhar preferencial era no OD 4.8 e no OE 6.5 cy/cm (valores ref 4.8-12 cy/cm), PIO (iCare) 14/13 mmHg, à biomicroscopia a córnea estava transparente e a LIO centrada e no saco capsular, com

opacificação da cápsula posterior do cristalino mais evidente no OD. A fundoscopia não apresentava alterações.

Por manter diminuição da acuidade visual do OD e dado o agravamento da opacificação da cápsula posterior do cristalino do OD, foi proposto para vitrectomia por via pars plana para capsulotomia posterior cirúrgica. A cirurgia decorreu sem intercorrências. Foi avaliado em D1, semana 1 e mês 1 de pós-operatório, sem alterações de relevo. Após um mês de cirurgia, apresentava à observação oftalmológica: motilidade ocular extrínseca sem alterações, bem como no reflexo vermelho, córnea transparente, conjuntiva calma, sem reação inflamatória na câmara anterior, LIO centrada no saco e sem opacificações do saco ODE, PIO (iCare) 19/20 e fundoscopia sem alterações. Foi prescrita correção óptica: OD +4.00 +0.50x30º e OE +1.00 +0.50x30º com adição para perto de +3.00 e oclusão 1h/dia OE.

Até aos quatro anos de idade manteve seguimento regular na consulta de Oftalmologia, sem intercorrências de relevo, apenas com alteração da correção óptica regular, de acordo com as necessidades refrativas. De salientar o nascimento de um irmão, também tendo sido diagnosticado com Galactosémia tipo 1, tendo sido instituída dieta adaptada desde o primeiro dia de vida e nas avaliações na consulta de oftalmologia não se verificaram alterações até à data.

À data da última observação, em outubro de 2021, aos 5 anos de idade, à observação oftalmológica apresentava acuidade visual corrigida do OD 6/10 e OE 8/10 (Escala de Snellen E's), ao biomicroscópio ODE LIO centradas, com ligeira fimose cápsula anterior mas eixo visual livre e uma opacidade cápsula posterior do OE. PIO ODE (iCare) 13 mmHg e fundoscopia sem alterações.

Do ponto de vista metabólico, o doente foi tendo acompanhamento na Consulta de Dieta e Nutrição Pediátrica e, também, na Consulta de Pediatria. Após o diagnóstico de galactosémia por défice de GALK foi alterada a sua dieta, com introdução de VISOY e papa sem lactose, que tolerou. Progrediu na diversificação alimentar e, aos 8 meses de idade, introduziu peixe magro e carne mantendo sempre VISOY. Segundo os pais, após a introdução da dieta, terá melhorado o comportamento visual com maior procura

pelos brinquedos e menor depressão do globo ocular. Esta melhoria foi objetivada pela redução marcada dos níveis de galactiol, de 3530 para 2029 (valores de referência: 10-63). Manteve dieta variada e adaptada, realizando 6 refeições diárias. A vigilância e controle era feito através da medição dos níveis de galactiol urinário e eritrocitário, com uma frequência semestral, sendo que a criança, sob restrição terapêutica foi apresentando níveis de galactiol dentro dos valores esperados.

A criança manteve um desenvolvimento estatura-ponderal adequado salvaguardando compromisso visual, acima do percentil 85 para peso e altura e acima do percentil 97 para perímetro cefálico. Ingressou na creche, aos 13 meses de idade, que decorreu sem intercorrências relevantes. Aos 23 meses apresentava linguagem diversificada com construção de frases de 2 palavras, jogo simbólico, marcha sem apoio e era capaz de subir e descer escadas. Aos 2 anos de idade identificava partes do corpo e fazia rabiscos lineares e circulares. Aos 3 anos apresentava continência esfinteriana, mas não completamente adquirida, identificava as cores básicas e animais. À data da última consulta de pediatria (25/08/2021) o doente apresentava um adequado desenvolvimento estatura-ponderal e neurológico.

## Discussão

O caso clínico apresentado é um exemplo paradigmático de catarata pediátrica. Neste caso, encontramos um doente, à idade de apresentação com 6 meses, que é referenciado a uma consulta de Oftalmologia após um rastreio oftalmológico com um resultado anormal (Reflexo do Olho Vermelho Anormal). Sendo a catarata pediátrica a causa de perda de visão em 5 a 10% dos casos neste grupo etário (Al, 2013), o seu rastreio é essencial para o diagnóstico precoce e tratamento atempado de modo a prevenir a ambliopia (Wilson ME, 2015).

Na primeira consulta de Oftalmologia, realiza-se uma história clínica completa (nomeadamente história gestacional, parto, possíveis complicações, história familiar, social e fatores de risco) e um exame objetivo detalhado com o intuito de realizar o diagnóstico diferencial de leucocória nomeadamente tumores oculares (retinoblastoma e meduloepitelioma), PVF, retinopatia da prematuridade, descolamento da retina, hamartoma astrocítico, endoftalmite, toxocaríase, coloboma do disco óptico, hemovítreo e doença de Coats (Scott R. Lambert & Lyons, 2017b; Self et al., 2020). O **retinoblastoma** é uma neoplasia do segmento posterior rara (1 em cada 18 000 nados-vivos) que, se diagnosticado tardiamente, apresenta uma taxa de mortalidade de 70% e quando tratado adequadamente tem uma taxa de cura de 95% (Scott R. Lambert & Lyons, 2017d). Neste caso, este diagnóstico pode ser excluído, uma vez que a retina do doente estava aplicada, não existindo sinais evidentes de lesões ocupando espaço na ecografia. O **meduloepitelioma** é um tumor sólido ou quístico do corpo ciliar que surge na primeira década de vida. Ainda que raro, é o segundo tumor mais frequente depois do retinoblastoma, não existem dados da sua prevalência e incidência, apenas alguns casos descritos (Saunders & Margo, 2012). Uma vez que o doente não apresentava, à observação do segmento anterior, alterações compatíveis (abaulamento da íris, corectopia,...) este diagnóstico pode ser excluído. A **retinopatia da prematuridade (RP)** foi descrita pela primeira vez em 1942. A RP é caracterizada pela proliferação de vasos sanguíneos retinianos anómalos em recém-nascidos (RN) prematuros. A vascularização da retina inicia-se à 16ª semana de gestação e ocorre centrifugamente do disco óptico em direção à ora serrata, atingindo, em média, a região nasal às 32 semanas e a região temporal às 40-42 semanas. O grau

de prematuridade do recém-nascido e o peso ao nascer são os fatores de maior preponderância para determinar a localização e o estadió da vascularização retiniana. A sua incidência e prevalência variam entre países desenvolvidos e em desenvolvimento, sendo que, nos primeiros, a prevalência de ambliopia associada a RP é de 3-8% (Scott R. Lambert & Lyons, 2017f). Neste caso, o doente não apresentava fatores de risco que pudessem levar ao desenvolvimento desta patologia (não era prematuro, não apresentava baixo peso ao nascer) nem alterações retinianas, como tal, este diagnóstico pode ser excluído. O **descolamento de retina** é uma patologia incomum em idade pediátrica, apresentando múltiplas etiologias: trauma (mais frequente em crianças mais velhas), alterações do desenvolvimento (coloboma, alterações do disco óptico e mácula) e associado a vitreorretinopatias (com associação a síndromes sistémicas). Dependendo da etiologia, também a prevalência varia (Scott R. Lambert & Lyons, 2017d). Neste caso, este diagnóstico pode ser excluído, uma vez que a retina se encontrava aplicada na ecografia realizada. O **hamartoma astrocítico** é um tumor benigno que tem origem na camada de fibras nervosas da retina podendo ser dividido em tipo 1 e tipo 2 consoante as suas características, estando associado a esclerose tuberosa (40%) e, com menor frequência, a neurofibromatose tipo 2. Apresenta características específicas na ecografia com lesões que contêm cálcio com uma aparência cavitada (Scott R. Lambert & Lyons, 2017c). Pelas características descritas na ecografia do doente, este diagnóstico pode ser excluído. A **endoftalmite** é definida como uma inflamação das estruturas do globo ocular (Durand, 2017). Pode ser dividida de acordo com a sua etiologia em bacteriana ou fúngica, exógena ou endógena. É uma patologia rara, sendo que a sua incidência varia de acordo com a sua etiologia - 0,1% após cirurgia de catarata podendo ir até aos 18% quando consequência de trauma penetrante (Scott R. Lambert & Lyons, 2017d). Da história clínica da criança não temos informação de cirurgias prévias nem de trauma ocular, como tal esta hipótese é menos provável, sendo que é possível excluí-la após a observação do segmento anterior e posterior que não apresentam alterações inflamatórias compatíveis com esta patologia. A **toxocaríase** é uma zoonose causada pelo parasita *Toxocara canis* que infeta cães, tanto em áreas urbanas como rurais. É uma infeção frequentemente assintomática, no entanto, pode manifestar-se com

lesão de órgão alvo, como o globo ocular, designando-se, neste caso, toxocaríase ocular, apresentando uma idade média de apresentação entre os 7,5 e os 8,9 anos de idade. A sua prevalência mantém-se um desafio, uma vez que a sua epidemiologia se baseia no diagnóstico serológico. Apresenta características específicas na ecografia: uma massa sólida localizada na periferia ou no centro (Arevalo et al., 2013) ou apresenta-se sob a forma de endoftalmite. Deste modo, o caso não apresenta alterações compatíveis com toxocaríase, e pela idade de apresentação desta doença (7,5 a 8,9 anos de idade) esta hipótese diagnóstica pode ser excluída. A **PVF**, em particular, a PVF posterior, na qual a anomalia está localizada no segmento posterior, é também um diagnóstico diferencial a considerar, em especial no primeiro ano de vida (Scott R. Lambert & Lyons, 2017e). Este diagnóstico pode ser excluído uma vez que o doente não apresentava alterações neste segmento. O **coloboma** é um defeito congénito que ocorre pelo anormal encerramento da fissura embrionária e que resulta em alterações das estruturas do globo ocular. Pode ocorrer de forma esporádica, hereditária e associada a alterações anatómicas. A maioria dos casos apresenta-se com globo ocular anormal à observação (microftalmia, com nistagmo, estrabismo e coloboma da íris) e, nos casos em que o coloboma tem grandes dimensões, com leucocória (Lingam et al., 2021). Neste caso, este diagnóstico pode ser excluído, uma vez que o doente não apresentava alterações das estruturas do globo ocular. O **hemovítreo** é raro em crianças apresentando múltiplas etiologias que variam de acordo com a faixa etária da criança. A etiologia mais comum é a traumática (trauma penetrante e não penetrante), dentro da qual também se insere a síndrome *do shaken baby* (Scott R. Lambert & Lyons, 2017g). Neste caso, este diagnóstico parece ser menos provável uma vez que na ecografia realizada apresentava silêncio vítreo mantido. A **doença de Coats** é uma patologia de causa idiopática caracterizada por telangiectasias com exsudação intra e sub-retiniana que pode progredir para descolamento de retina, glaucoma e catarata. Surge, frequentemente, nos primeiros 15 anos de vida, com o pico entre os 5 e os 10, estando a sua prevalência estimada em 0,09 por 100 000 (Scott R. Lambert & Lyons, 2017c). Uma vez que o doente não apresentou alterações do segmento posterior, este diagnóstico pode ser excluído. Também a favor da exclusão



deste diagnóstico é a idade do doente (6 meses), que se encontra fora do pico de incidência da doença de Coats.

Perante o diagnóstico clínico de catarata em idade pediátrica, é fundamental realizar uma investigação sobre a etiologia. Assim, da história clínica do lactente podemos, à partida, excluir infeções pelo grupo TORCH, uma vez que a gravidez foi vigiada e com serologias negativas para os microrganismos deste grupo. Os pais não são consanguíneos e não existe história de doenças heredo-familiares e, em específico, não existe história de opacidade de meios. Não há história de uso de medicação (nomeadamente corticosteroides). Para além disto, o doente não apresentava dismorfismos típicos nem alterações sugestivas de entidades sindrômicas. Estes fatores ajudam-nos a excluir algumas etiologias nomeadamente: causas infecciosas, doenças hereditárias com padrão de transmissão autossómico dominante e ligado ao X, causas iatrogénicas e síndromes multissistémicas.

Do exame objetivo e, em especial, da avaliação oftalmológica podemos concluir a existência de catarata bilateral que, pela idade de surgimento (aos 6 meses de idade), pode ser classificada como congénita (Medsing & Nischal, 2015). À idade da primeira avaliação, o lactente apresentava movimentos nistagmiformes, mas não apresentava estrabismo, no entanto, ambos são sinais de relevo e sugestivos de catarata pediátrica, uma vez que a estimulação visual se encontra alterada. À observação ao biomicroscópio foi possível encontrar uma catarata totalmente branca com quistos corticais tipo “gota de óleo” muito sugestiva de etiologia metabólica, nomeadamente de galactosémia. Não foram encontradas outras alterações oftalmológicas como a presença de PVF, distrofias da retina ou sinais de trauma ou inflamação prévias, o que nos permitiu excluir a existência de doenças oftalmológicas adquiridas ou recentes.

Dada a história clínica e a apresentação típica de catarata “em gota de óleo”, é de especial relevância a avaliação genética. Uma vez que a galactosémia por ser uma doença de transmissão hereditária de carácter recessivo, é importante identificar o gene associado a esta patologia (Stambolian, 1988).

Esta avaliação permitiu fazer o diagnóstico de catarata congénita secundária a galactosémia tipo 2 (padrão de hereditariedade autossómico recessivo), com défice de

GALK, e adequar o tratamento à etiologia em questão. Ainda que a galactosémia tipo 2 esteja raramente associada a sintomas sistémicos, é necessária uma abordagem multidisciplinar desta patologia, com apoio da Pediatria para exclusão de manifestações sistémicas da doença.

Em relação ao tratamento, adotar uma dieta específica pode ser suficiente. Como tal, o doente passou a ter seguimento na Consulta de Nutrição Pediátrica com uma dieta específica à sua faixa etária e que tinha como grande pilar, a exclusão de alimentos com elevados níveis de galactose, em especial o leite. Se a catarata continuar a evoluir tendo repercussões importantes na acuidade visual do doente é essencial considerar a intervenção cirúrgica (Stambolian, 1988). Apesar do cumprimento da terapêutica, a situação clínica evoluiu desfavoravelmente com nistagmo, esotropia e diminuição da acuidade visual. Estas alterações surgiram em consequência do decréscimo da estimulação visual, causado pela catarata (Lloyd et al., 2007). Posto isto, foi necessário planear uma abordagem cirúrgica de modo a melhorar o *outcome* visual (Scott R. Lambert & Lyons, 2017a).

Ao decidir qual a abordagem cirúrgica a adotar e quando a realizar, é necessário ter em conta a idade do doente, uma vez que a melhor evidência existente até à data, nos mostra que a intervenção, em catarata bilateral, tem melhores resultados em crianças após as 8 semanas de idade (Self et al., 2020). Isto prende-se, essencialmente, com o facto de, em crianças com menos de 8 semanas, existir um risco elevado de desenvolvimento de glaucoma secundário (Scott R. Lambert & Lyons, 2017a). A patofisiologia do glaucoma secundário à cirurgia de catarata ainda não é totalmente conhecida. Existem potenciais causas que comprometem a drenagem do humor aquoso e atuam como insulto à função da malha trabecular como a inflamação, o trauma mecânico, exposição a corticosteróides, fatores vítreos e a libertação de células epiteliais. Para além destes fatores co-existem patologias oculares e mesmo técnicas cirúrgicas que aumentam a risco de desenvolvimento de glaucoma: capsulotomia posterior, microcornea, microftalmia, entre outros (Self et al., 2020). O risco de glaucoma é superior em recém-nascidos devido ao prolapso do vítreo para a câmara anterior aquando da lensectomia (Scott R. Lambert & Lyons, 2017b). No entanto, no caso clínico apresentado, o doente, já tinha 6 meses à idade de

referenciação, sendo por isso lícito avançar para cirurgia com a maior brevidade possível. Relativamente à abordagem cirúrgica, atualmente, existem duas alternativas após extração do cristalino: a implantação de LIO e a afaquia com posterior utilização de lente de contacto ou correção óptica (Scott R. Lambert et al., 2019). Os estudos existentes até à data mostraram um *outcome* semelhante em crianças até aos 6 meses de idade, quer com catarata unilateral como bilateral, quando submetidas a ambas as intervenções (Scott R. Lambert et al., 2019). No entanto, antes dos 6 meses, a implantação de LIO está associada a um maior número de complicações, nomeadamente a opacificações do eixo visual e, a afaquia está mais associada ao risco de desenvolvimento de glaucoma (Al, 2013; Scott R. Lambert et al., 2018). Assim, a intervenção que parece ser a mais adequada no doente em questão, e que foi realizada, é a implantação de LIO, uma vez que à data da cirurgia tinha 10 meses.

Após a cirurgia, o follow-up cumprido foi semelhante ao sugerido na literatura com observação no pós-operatório aos dias 1, 7, 30 e depois trimestralmente até aos 2 anos de idade (Wilson ME, 2015). Após os 2 primeiros anos, a avaliação foi feita semestralmente nos 3 anos seguintes.

Durante as avaliações subsequentes, foi observado um estrabismo convergente alternante, sem diplopia. A esotropia já estava presente antes da cirurgia e é um sinal comum de apresentação de catarata. E, o facto de ser uma esotropia, vai de encontro ao diagnóstico de catarata congénita, uma vez que as esotropias são mais frequentes neste tipo de catarata. Como tal, o tratamento que foi preconizado foi a correção óptica e a oclusão de duas horas diárias no olho esquerdo com treino de estimulação visual.

Aos dois anos de idade o doente desenvolveu aquela que é a complicação mais frequente associada à implantação de LIO, a opacificação do eixo visual, nomeadamente, da cápsula posterior do cristalino (Zetterström et al., 2005). Como descrito na literatura, a abordagem a esta opacificação secundária deve ser feita de acordo com a idade da criança. Como tal, em crianças com idade inferior a cinco anos, está preconizada a capsulotomia posterior com vitrectomia anterior. Em crianças com idade superior a cinco anos a abordagem deve ser a capsulotomia com YAG laser

(Lloyd et al., 2007; Scott R. Lambert & Lyons, 2017a), uma vez que, para a realização deste procedimento, é necessária a colaboração da criança. No caso clínico discutido, a abordagem realizada foi a capsulotomia posterior com vitrectomia anterior, uma vez que, a criança tinha dois anos no momento de diagnóstico da opacificação do eixo visual, indo de encontro ao que está descrito na literatura. Quanto às outras complicações do procedimento cirúrgico, como o glaucoma, a deslocação de LIO e o deslocamento de retina, até à data não foram observadas.

Após esta abordagem cirúrgica o doente manteve a correção óptica e a oclusão diária, sem outras alterações.

É importante referir que, sendo a galactosémia uma doença metabólica sistémica, a abordagem multidisciplinar nesta patologia é de elevada relevância. Como tal, o seguimento em consulta de Pediatria e de Nutrição permitiu ao doente o cumprimento de um plano dietético adequado às suas necessidades (com a evicção de alimentos com elevado teor em galactose), obtendo uma repercussão clínica positiva. Nas avaliações periódicas pediátricas a vigilância foi feita com a medição dos níveis de galactiol urinário e eritrocitário que se mantiveram dentro dos valores esperados para o doente. O doente manteve um desenvolvimento estatura-ponderal adequado à sua faixa etária alcançando as metas de desenvolvimento específicas.

A catarata pediátrica mantém-se, atualmente, uma causa importante de ambliopia reversível. Como tal, existe um esforço para que o seu diagnóstico seja feito de forma atempada, através do rastreio com recurso ao Teste de Reflexo Vermelho. Existe também uma crescente procura de conhecimento no que toca à etiologia da catarata, que se tornou possível com a introdução de métodos de biologia molecular (como a NGS). Todos estes fatores contribuem para uma melhor abordagem no diagnóstico e tratamento da catarata.

## **Agradecimentos**

Gostaria de agradecer ao Professor Dr. Carlos Marques Neves por ter aceite a realização deste Trabalho Final de Mestrado, sob a sua orientação, na Clínica Universitária de Oftalmologia.

À Dr<sup>a</sup> Patrícia José por ter aceite o meu convite e por toda a sua orientação, ajuda e disponibilidade.

Aos meus pais, aos meus avós e ao Diogo. Aos meus amigos de Viseu e aos de Lisboa. À Rafaela e à Marta.

Aos que me acompanharam à distância e à minha companhia de todos os dias.

## Bibliografia

- Al, M. E. D. I. C. (2013). *Pe d i a t r i c s*. May 2014, 10–12.
- Arevalo, J. F., Espinoza, J. V., & Arevalo, F. A. (2013). Ocular toxocariasis. *Journal of Pediatric Ophthalmology and Strabismus*, 50(2), 76–86.  
<https://doi.org/10.3928/01913913-20120821-01>
- Barut, K., Adrovic, A., Şahin, S., & Kasapçopur, Ö. (2017). Juvenile idiopathic arthritis. *Balkan Medical Journal*, 34(2), 90–101.  
<https://doi.org/10.4274/balkanmedj.2017.0111>
- Bremond-Gignac, D., Daruich, A., Robert, M. P., & Valleix, S. (2020). Recent developments in the management of congenital cataract. *Annals of Translational Medicine*, 8(22), 1545–1545. <https://doi.org/10.21037/atm-20-3033>
- Demirbas, D., Coelho, A. I., Rubio-Gozalbo, M. E., & Berry, G. T. (2018). Hereditary galactosemia. *Metabolism: Clinical and Experimental*, 83, 188–196.  
<https://doi.org/10.1016/j.metabol.2018.01.025>
- Durand, M. L. (2017). Bacterial and fungal endophthalmitis. *Clinical Microbiology Reviews*, 30(3), 597–613. <https://doi.org/10.1128/CMR.00113-16>
- Endres, W., & Shin, Y. S. (1990). Cataract and metabolic disease. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 13(4), 509–516. <https://doi.org/10.1007/BF01799508>
- Folz, S. J., & Trobe, J. D. (1991). The peroxisome and the eye. *Survey of Ophthalmology*, 35(5), 353–368. [https://doi.org/10.1016/0039-6257\(91\)90185-I](https://doi.org/10.1016/0039-6257(91)90185-I)
- Foster, A., Gilbert, C., & Rahi, J. (1997). Epidemiology of cataract in childhood: A global perspective. *Journal of Cataract and Refractive Surgery*, 23(5), 601–604.  
[https://doi.org/10.1016/S0886-3350\(97\)80040-5](https://doi.org/10.1016/S0886-3350(97)80040-5)
- Hingorani, M., Hanson, I., & Van Heyningen, V. (2012). Aniridia. *European Journal of Human Genetics*, 20(10), 1011–1017. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2012.100>
- Inoshima, I., Inoshima, N., Wilke, G., Powers, M., Frank, K., Wang, Y., & Wardenburg, J. B. (2012). *Comlications IOL groups IATS*. 17(10), 1310–1314.

<https://doi.org/10.1016/j.jaapos.2015.01.012>.The

Jeon, H. S., Choi, M., Byun, S. J., Hyon, J. Y., Park, K. H., & Park, S. J. (2018). Association of pediatric atopic dermatitis and cataract development and surgery. *JAMA Ophthalmology*, *136*(8), 912–918.

<https://doi.org/10.1001/JAMAOPHTHALMOL.2018.2166>

Koo, E. B., VanderVeen, D. K., & Lambert, S. R. (2018). Global Practice Patterns in the Management of Infantile Cataracts. *Eye & Contact Lens*, *44*(April 2017), S292–S296. <https://doi.org/10.1097/ICL.0000000000000461>

Lambert, S. R., & Drack, A. V. (1996). Infantile cataracts. *Survey of Ophthalmology*, *40*(6), 427–458. [https://doi.org/10.1016/S0039-6257\(96\)82011-X](https://doi.org/10.1016/S0039-6257(96)82011-X)

Lambert, Scott R., Aakalu, V. K., Hutchinson, A. K., Pineles, S. L., Galvin, J. A., Heidary, G., Binenbaum, G., & VanderVeen, D. K. (2019). Intraocular Lens Implantation during Early Childhood: A Report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology*, *126*(10), 1454–1461.

<https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2019.05.009>

Lambert, Scott R., Kraker, R. T., Pineles, S. L., Hutchinson, A. K., Wilson, L. B., Galvin, J. A., & VanderVeen, D. K. (2018). Contact Lens Correction of Aphakia in Children: A Report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology*, *125*(9), 1452–1458. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2018.03.014>

Lambert, Scott R., & Lyons, C. J. (2017a). Childhood Cataracts. In *Taylor & Hoyt's Pediatric Ophthalmology and Strabismus* (5th ed., pp. 346–361). Elsevier Inc.

Lambert, Scott R., & Lyons, C. J. (2017b). Childhood Glaucoma. In *Taylor & Hoyt's Pediatric Ophthalmology and Strabismus* (5th ed., pp. 362–377). Elsevier Inc.

Lambert, Scott R., & Lyons, C. J. (2017c). Congenital pigmentary and vascular abnormalities of the retina. In *Taylor & Hoyt's Pediatric Ophthalmology and Strabismus* (5th ed., pp. 516–524). Elsevier Inc.

Lambert, Scott R., & Lyons, C. J. (2017d). Endophthalmitis. In *Taylor & Hoyt's Pediatric Ophthalmology and Strabismus* (5th ed., pp. 124–129). Elsevier Inc.

- Lambert, Scott R., & Lyons, C. J. (2017e). Retinal detachment in children. In *Taylor & Hoyt's Pediatric Ophthalmology and Strabismus* (5th ed., pp. 546–561). Elsevier Inc.
- Lambert, Scott R., & Lyons, C. J. (2017f). Retinoblastoma. In *Taylor & Hoyt's Pediatric Ophthalmology and Strabismus* (5th ed., pp. 424–442). Elsevier Inc.
- Lambert, Scott R., & Lyons, C. J. (2017g). Vitreous. In *Taylor & Hoyt's Pediatric Ophthalmology and Strabismus* (5th ed., pp. 411–423). Elsevier Inc.
- Lingam, G., Sen, A. C., Lingam, V., Bhende, M., Padhi, T. R., & Xinyi, S. (2021). Ocular coloboma—a comprehensive review for the clinician. *Eye (Basingstoke)*, *35*(8), 2086–2109. <https://doi.org/10.1038/s41433-021-01501-5>
- Lloyd, I. C., Ashworth, J., Biswas, S., & Abadi, R. V. (2007). Advances in the management of congenital and infantile cataract. *Eye*, *21*(10), 1301–1309. <https://doi.org/10.1038/sj.eye.6702845>
- Long, V., Chen, S., & Hatt, S. R. (2006). Surgical interventions for bilateral congenital cataract. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, *3*. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd003171.pub2>
- Medsing, A., & Nischal, K. K. (2015). Pediatric cataract: Challenges and future directions. In *Clinical Ophthalmology* (Vol. 9). <https://doi.org/10.2147/OPHTH.S59009>
- Moreira, J., Ribeiro, I., Mota, Á., Gonçalves, R., Coelho, P., Maio, T., & Tenedório, P. (2017). *Cataratas em Idade Pediátrica : Estudo Retrospectivo de 12 Anos ( 2004 - 2016 ) Pediatric Cataracts : A Retrospective Study of 12 Years*. *30*(3), 169–174.
- Nair, V., Hasan, S. U., Romanchuk, K., Al Awad, E., Mansoor, A., & Yusuf, K. (2013). Bilateral cataracts associated with glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Journal of Perinatology*, *33*(7), 574–575. <https://doi.org/10.1038/jp.2012.148>
- Nozu, K., Nakanishi, K., Abe, Y., Udagawa, T., Okada, S., Okamoto, T., Kaito, H., Kanemoto, K., Kobayashi, A., Tanaka, E., Tanaka, K., Hama, T., Fujimaru, R., Miwa,



- S., Yamamura, T., Yamamura, N., Horinouchi, T., Minamikawa, S., Nagata, M., & Iijima, K. (2019). A review of clinical characteristics and genetic backgrounds in Alport syndrome. *Clinical and Experimental Nephrology*, 23(2), 158–168.  
<https://doi.org/10.1007/s10157-018-1629-4>
- Postolache, L., Monier, A., & Lhoir, S. (2021). Neuro-Ophthalmological manifestations in children with down syndrome: Current perspectives. *Eye and Brain*, 13, 193–203. <https://doi.org/10.2147/EB.S319817>
- Repka, M. X., Dean, T. W., Lazar, E. L., Kimberly, G., Lenhart, P. D., Freedman, S. F., Hug, D., Wang, S. X., Kraker, R. T., & Wallace, D. K. (2017). Age : Baseline Characteristics of the Cohort. 123(May 2014), 2462–2473.  
<https://doi.org/10.1016/j.optha.2016.09.003.Cataract>
- Saunders, T., & Margo, C. E. (2012). Intraocular medulloepithelioma. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*, 136(2), 212–216.  
<https://doi.org/10.5858/arpa.2010-0669-RS>
- Schulpis, K. H., Thodi, G., Iakovou, K., Chatzidaki, M., Dotsikas, Y., Molou, E., Triantafylli, O., & Loukas, Y. L. (2017). Clinical evaluation and mutational analysis of GALK and GALE genes in patients with galactosemia in Greece: One novel mutation and two rare cases. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, 30(7), 775–779. <https://doi.org/10.1515/jpem-2017-0065>
- Self, J. E., Taylor, R., Solebo, A. L., Biswas, S., Parulekar, M., Dev Borman, A., Ashworth, J., McClenaghan, R., Abbott, J., O’Flynn, E., Hildebrand, D., & Lloyd, I. C. (2020). Cataract management in children: a review of the literature and current practice across five large UK centres. *Eye (Basingstoke)*, 34(12), 2197–2218.  
<https://doi.org/10.1038/s41433-020-1115-6>
- Solebo, A. L., Cumberland, P., & Rahi, J. S. (2018). 5-year outcomes after primary intraocular lens implantation in children aged 2 years or younger with congenital or infantile cataract: findings from the IoLunder2 prospective inception cohort study. *The Lancet Child and Adolescent Health*, 2(12), 863–871.  
[https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(18\)30317-1](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(18)30317-1)

- Stambolian, D. (1988). Galactose and cataract. *Survey of Ophthalmology*, 32(5), 333–349. [https://doi.org/10.1016/0039-6257\(88\)90095-1](https://doi.org/10.1016/0039-6257(88)90095-1)
- Taylor, D. (1998). The Doyne Lecture. Congenital cataract: The history, the nature and the practice. *Eye*, 12(1), 9–36. <https://doi.org/10.1038/eye.1998.5>
- Wilson ME. (2015). Pediatric Cataracts: Overview. *American Academy of Ophthalmology*, 1–18. <https://www.aaof.org/disease-review/pediatric-cataracts-overview>
- Zetterström, C., Lundvall, A., & Kugelberg, M. (2005). Cataracts in children. *Journal of Cataract and Refractive Surgery*, 31(4), 824–840. <https://doi.org/10.1016/j.jcrs.2005.01.012>

## Anexo

Doença	Localização	Gene	Fenótipo
<b>Autossômico Dominante</b>			
Síndrome Hiperferritinemia-Catarata	19q13.33	FTL	Catarata Congénita com ferritina sérica elevada
Cataratas Coppock-like	2q33.3	CRYGC	Opacidade do núcleo fetal com envolvimento frequente da zónula
	22q11.23	CRYBB2	
Catarata Congénita tipo Volkmann	1p36	Desconhecido	Catarata central e zonular
Polar Posterior 1 (CTPP1)	1p36.13	EPHA2	Opacidade localizada na porção posterior do cristalino
Polar Posterior 2 (CTPP2)	11q23.1	CRYAB	Placa única, bem definida, no polo posterior do cristalino; bilateral
Polar Posterior 3 (CTPP3)	20q11.22	CHMP4B	Opacidade subcapsular posterior, progressiva, em forma de disco
Polar Posterior 4 (CTPP4)	10q24.32	PITX3	Placa única, bem definida, no polo posterior do cristalino
Polar Posterior 5 (CTPP5)	14q22-q23	Desconhecido	Reflexo na porção posterior do cristalino com progressão para disco bem definido
Catarata Pulverulenta 1	1q21.2	GJA8	Opacidade localizada no núcleo fetal com opacidades corticais dispersas
Catarata Pulverulenta 3	13q12.11	GJA3	Opacidade central pulverulenta rodeada de opacidade em forma de

			“snowflake” nas regiões corticais anteriores e posteriores
Catarata Polar Anterior 1	14q24-qter	Desconhecido	Pequenas opacidades na superfície anterior do cristalino
Catarata Polar Anterior 2	17q13	Desconhecido	Pequenas opacidades na superfície anterior do cristalino
Cerúlea Tipo 1 (CCA 1)	17q24	Desconhecido	Opacidades brancas circulares centrais e opacidades azuis periféricas
Cerúlea Tipo 2 (CCA 2)	22q11.23	CRYBB2	Opacidade progressiva (pontos azuis)
Cerúlea Tipo 3 (CCA 3)	2q33.3	CRYGD	Opacidade progressiva (pontos azuis)
Catarata Congénita não-nuclear polimórfica	2q33.3	CRYGD	Opacidades entre o núcleo e o córtex do cristalino
Distrofia Miotónica 1 (DM1)	19q13.32	DMPK	Miotonia, distrofia muscular, catarata, hipogonadismo, alterações no ECG
Catarata polimórfica e lamelar	12q13.3	MIP	Opacidades corticais e polares
Catarata, autossómica dominante, múltiplos tipos	3q22.1	BFSP2	Opacidades nucleares
<b>Autossómico Recessivo</b>			
Catarata congénita, dismorfismo facial e neuropatia	18q23	CTDP1	Catarata congénita, dismorfia facial, neuropatia, atraso do desenvolvimento motor,

			microcornea e hipogonadismo
Síndrome Marinesco-Sjogren	5q31.2	SIL1	Catarata congénita, ataxia cerebelar, fraqueza muscular, atraso desenvolvimento psicomotor, hipogonadismo
Síndrome Warburg micro 1	2q21.3	RAB3GAP1	Microcefalia, microftalmia, microcornea, atrofia óptica, displasia cortical (corpo caloso), atraso mental grave
Síndrome Warburg micro 2	1q41	RAB3GAP2	
Síndrome Warburg micro 3	10p12.1	RAB18	
Síndrome Martsolf	1q41	RAB3GAP2	Atraso mental, hipogonadismo, microcefalia
Síndrome Hallermann-Streiff	6q22.31	GJA1	Braquicefalia, hipotricose, microftalmia, atrofia da pele
Síndrome Rothmund-Thomson	8q24.3	RECQL4	Atrofia cutânea, telangiectasias, hiper/hipopigmentação, aumento do risco de doenças malignas
Catarata Nuclear Congénita	22q11.23	CRYBB3	Catarata nuclear
<b>Ligado ao X</b>			
Doença de Norrie	Xp11.3	NDP	Diminuição da acuidade visual precoce, alterações mentais e surdez neuro-sensorial
Síndrome Nance Horan	Xp22.13	NHS	Sexo Masculino: cataratas nucleares densas, microcornea, atraso do desenvolvimento intelectual  Sexo Feminino: catarata sutural

