

# Coloboma: Chave ocular para patologia sistémica

Rita Pinto Proença<sup>1</sup>, Sara Crisóstomo<sup>1</sup>, Ana Luísa Basílio<sup>1</sup>, Ana Paixão<sup>2</sup>,  
Mariza Martins<sup>3</sup>, Margarida Marques<sup>3</sup>, Alcina Toscano<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Médico Interno de Oftalmologia

<sup>2</sup>Assistente Hospitalar de Oftalmologia

<sup>3</sup>Assistente Hospitalar Graduado de Oftalmologia

Serviço de Oftalmologia do Centro Hospitalar de Lisboa Central, Lisboa, Portugal

## RESUMO

**Introdução:** Um coloboma é uma anomalia do desenvolvimento que se caracteriza, na maioria dos casos, por um deficiente encerramento da fissura embrionária na 6ª semana da gestação. Trata-se de um defeito que pode afectar diferentes estruturas do globo ocular, nomeadamente, a íris, corpo ciliar, coróide, retina ou nervo óptico. A eventual associação com patologia sistémica e alterações genéticas faz com que o diagnóstico oftalmológico seja fundamental para a orientação e seguimento dos doentes.

**Material e métodos:** Estudo retrospectivo de 26 doentes da Consulta de Oftalmologia Pediátrica do Hospital de São José, do Centro Hospitalar de Lisboa Central. Os dados foram obtidos através da consulta do processo, exames complementares de diagnóstico e registo fotográfico.

Foram caracterizados os doentes de acordo com o sexo, idade, antecedentes familiares de anomalias oculares, antecedentes gestacionais, tipo de coloboma, localização, lateralidade, melhor acuidade visual corrigida, presença de outras anomalias oculares concomitantes e associação com doenças sistémicas.

Com este estudo pretendemos conhecer o tipo de colobomas na nossa população, comparando-o com o descrito na literatura, bem como identificar os que devem ser avaliados por outras especialidades afim de excluir doenças sistémicas.

**Resultados:** Dos 26 doentes avaliados, 14 (54%) eram do sexo feminino, e 12 (46%) do sexo masculino. A idade variou entre 1 e 25 anos, com média de 11,23 anos. A média da idade do diagnóstico foi de 2,6 anos, variando entre 1 mês e 8 anos de idade. Nenhum doente apresentava história familiar de coloboma, existindo história de prematuridade em 2 casos (8%). Quanto à localização, 16 casos (62%) apresentavam coloboma do disco óptico, 14 (54%) da íris e 13 (50%) colobomascoriorretinianos. Em 13 casos (50%) o coloboma atingia mais do que uma estrutura anatómica e era bilateral em 11 casos (42%). As acuidades visuais variaram entre ausência de percepção luminosa e 20/20.

Apenas 3 casos (12%) apresentavam um coloboma isolado, sendo os restantes associados a outras alterações oftalmológicas, nomeadamente estrabismo em 13 casos (50%), microftalmia em 8 casos (31%), catarata em 3 casos (12%), descolamento de retina em 3 casos (12%) e nistagmus em 4 casos (15%).

Da série de 26 doentes, 19 (73%) não apresentavam doenças sistémicas associadas ao coloboma. 4 doentes (15%) foram classificados como tendo síndrome CHARGE, 1 aguardando confirmação molecular (4%), 1 síndrome de Joubert, 1 síndrome de Kabuki e 1 síndrome de DiGeorge. Foram detectadas anomalias do desenvolvimento psicomotor em 8 casos (31%).

**Conclusões:** O exame oftalmológico completo é importante no diagnóstico, prognóstico e vigilância de doentes com coloboma. O coloboma é frequentemente o primeiro achado diagnóstico nestas crianças, sendo que a referenciação pela Oftalmologia a outras especialidades é fundamental, devendo incluir o despiste das várias anomalias sistémicas que podem estar associadas.

### Palavras-chave

Coloboma; microftalmia; CHARGE; Joubert; Kabuki; DiGeorge.

## ABSTRACT

**Introduction:** Ocular coloboma is a congenital anomaly caused, in most cases, by a defective closure of the embryonic fissure during the 6<sup>th</sup> week of fetal life. Colobomas may involve different ocular structures, including the iris, ciliary body, choroid, retina, and optic nerve. Its association with systemic pathology and genetic abnormalities makes the ophthalmologic diagnosis fundamental for the work up and follow up of these patients.

**Material and methods:** Retrospective study of 26 patients observed at Centro Hospitalar de Lisboa Central, São José Hospital Pediatric Ophthalmology department. Clinical records, systemic testing and image records were reviewed.

Patient population was characterized according to age, gender, family history of ocular anomalies, gestational history, type of coloboma, localization, laterality, best corrected visual acuity, associated ocular disorders and associated systemic disorders.

The purpose of this study was to evaluate coloboma patient's characteristics and to compare them with previous studies, stressing the importance of its follow-up, screening of systemic diseases and treatment of complications.

**Results:** A total of 26 patients with coloboma were evaluated. Of these, 14 (54%) were female and 12 (46%) were male. Mean age at the time of initial examination was 11.2 (range 1-25 years) and of diagnosis was 2.6 (range 1 month-8 years). There was no family history of coloboma and 2 cases were premature (8%). Among the 26 patients, 16 (62%) presented with an optic disc coloboma, 14 (54%) an iris coloboma and 13 (50%) a chorioretinal coloboma. 13 cases (50%) had both anterior and posterior segment coloboma and coloboma was bilateral in 11 cases (42%). Visual acuity ranged from no light perception to 20/20.

Three patients (12%) had an isolated ocular coloboma. All others had an associated ocular disorder: strabismus (n=13, 50%), (n=8, 31%), cataract (n=3, 12%), retinal detachment (n=3, 12%), and nystagmus (n=4, 15%). Among the 26 coloboma patients, 19 (73%) had no systemic associated disorder.

Four patients (15%) were diagnosed with CHARGE syndrome, one with Joubert syndrome, one with Kabuki syndrome, and other with DiGeorge syndrome. A developmental delay was observed in 8 patients (31%).

**Conclusions:** A complete ophthalmological and systemic examination is important in coloboma patients. Coloboma is frequently the first diagnostic sign of a possible systemic disorder and it is important a multidisciplinary approach to establish a correct diagnosis and follow-up.

## Key-words

Coloboma; microphthalmia; CHARGE; Joubert; Kabuki; DiGeorge.

---

## INTRODUÇÃO

O coloboma é uma anomalia rara do desenvolvimento do globo ocular que se caracteriza, na maioria dos casos, por um deficiente encerramento da fissura embrionária que normalmente ocorre entre a 5<sup>a</sup> e a 7<sup>a</sup> semana de vida fetal.<sup>1,2,3</sup> O coloboma pode envolver qualquer estrutura ocular incluindo a íris, zónula e corpo ciliar, coroideia, retina e nervo óptico. Estima-se que a sua prevalência seja aproximadamente de 1 para 10.000 nados-vivos.<sup>4</sup> A maioria dos colobomas são esporádicos, contudo, pode existir

um padrão de hereditariedade autossómico dominante e, menos frequentemente, autossómico recessivo ou ligado ao cromossoma X. O coloboma pode surgir como uma anomalia isolada ou estar associado a outras anomalias congénitas, resultantes de alterações do desenvolvimento embrionário que ocorrem no mesmo período gestacional, podendo integrar-se numa síndrome sistémica com amplo fenótipo.

A eventual associação dos vários tipos de colobomas com patologia sistémica e alterações genéticas tem sido alvo de vários estudos epidemiológicos e clínicos ao longo

dos anos.<sup>5,6,7</sup> Na realidade, os colobomas podem ser um achado isolado ou fazer parte de um quadro sistémico, sendo o mais comum a síndrome CHARGE (*Coloboma, Heart defects, Atresia choanae, Retarded growth and development, Genitourinary anomalies e Ear anomalies/deafness*).<sup>8,9,10</sup> Outras anomalias associadas aos colobomas, e não incluídas na síndrome CHARGE, são as fendas orofaciais, a paralisia facial e as anomalias vestibulares.

O amplo espectro de alterações fenotípicas e genotípicas associadas ao coloboma são um desafio para o oftalmologista levantando várias questões, não só sobre um correcto seguimento e tratamento das suas complicações, mas sobretudo quanto à investigação a realizar.

## MATERIAL E MÉTODOS

Estudo retrospectivo de 26 doentes da Consulta de Oftalmologia Pediátrica do Hospital de São José, do Centro Hospitalar de Lisboa Central, entre 2006 e 2015, cujos dados foram obtidos através da consulta do processo clínico, exames complementares de diagnóstico e registo fotográfico.

Foram caracterizados os doentes de acordo com o sexo, idade, antecedentes familiares de anomalias oculares, antecedentes gestacionais, tipo de coloboma, localização, lateralidade, melhor acuidade visual corrigida (MAVC) na última observação, presença de outras anomalias oculares concomitantes e associação com doenças

Com este estudo pretendemos conhecer o tipo de colobomas existente numa população portuguesa, comparando-o com o descrito na literatura, bem como identificar o espectro de doenças sistémicas associadas.

## RESULTADOS

### Características dos doentes

Foram estudados um total de 26 doentes com o diagnóstico de coloboma, observados na Consulta de Oftalmologia Pediátrica do Serviço de Oftalmologia do Hospital de São José (Centro Hospitalar de Lisboa Central), entre Janeiro de 2006 e Janeiro de 2015 (9 anos). A média de idades no momento do diagnóstico foi de  $2,6 \pm 2,7$  anos, variando entre 1 mês e 8 anos de idade. A média de idades no momento da observação inicial na Consulta do Serviço era de  $11,2 \pm 6,8$  anos, variando entre 1 e 25 anos. Do total de doentes, 14 (54%) eram do sexo feminino, e 12 (46%) do sexo masculino. Nenhum doente apresentava história familiar de coloboma, existindo antecedentes de prematuridade em 2 casos (8%).

### Manifestações oculares

Dos 26 doentes estudados, 15 (57,7%) apresentavam coloboma unilaterale 11 (42,3%) coloboma bilateral (Quadro I). Quanto à localização anatómica, dos 37 olhos com coloboma, o envolvimento isolado do segmento posterior foi o mais frequente.

**Quadro 1 | Localização do coloboma**

Localização	Envolvimento unilateral	Envolvimento bilateral	Total
<b>Segmento anterior</b>	<b>4</b>	<b>-</b>	<b>4</b>
Íris	4	-	4
<b>Segmento posterior</b>	<b>5</b>	<b>17</b>	<b>22</b>
Disco óptico	3	11	14
Coroideia e retina	1	6	7
Disco óptico, coroideia e retina	1	-	1
<b>Segmentos anterior e posterior</b>	<b>6</b>	<b>5</b>	<b>11</b>
Íris e disco óptico	1	-	1
Íris, coroideia e retina	3	2	5
Íris, disco óptico, coroideia e retina	2	3	5
<b>Total*</b>	<b>15 (15)</b>	<b>11 (22)</b>	<b>26 (37)</b>

sistémicas. Foram igualmente avaliados os exames complementares de diagnóstico, assim como os estudos genéticos efectuados.

A acuidade visual pôde ser quantificada em apenas 22 doentes (32 olhos) por causa de uma idade precoce ou atraso de desenvolvimento psicomotor, apresentando-se,

**Quadro II | Acuidade visual em olhos com coloboma**

Acuidade visual (MAVC)	n	%
≥ 20/40	15	46,9
20/50 - 20/70	2	6,3
20/80 - 20/160	5	15,6
20/200 - 20/300	3	9,4
≤ 20/400	1	3,1
MM	2	6,3
CD	1	3,1
PL	-	-
SPL	3	9,4

MM – movimentos de mão; CD – conta dedos; PL – percepção luminosa; SPL – sem percepção luminosa

no Quadro II, a melhor acuidade visual corrigida na última observação.

Outras anomalias concomitantes do globo ocular foram encontradas em 23 casos (88,5%) e estão sumarizadas no Quadro III.

**Quadro III | Prevalência de outras anomalias oculares (n=26)**

Outras anomalias oculares	n	%
Estrabismo	13	50,0
Esotropia	8	-
Exotropia	4	-
Misto	1	-
Ambliopia	11	42,3
Anisometropia	8	30,8
Microftalmia	8	30,8
Nistagmus	4	15,4
Catarata	4	15,4
Descolamento da retina	3	11,5
Microcórnea	1	3,9
Hipoplasia do disco óptico	1	3,9

Dos três doentes com descolamentos de retina encontrados, um ocorreu num doente com coloboma isolado do disco óptico, enquanto os outros ocorreram em doentes com colobomascoriorretinianos e da íris. Nenhum dos descolamentos ocorreu em doentes com síndromes polimalformativas associadas.

#### Alterações no exame físico e na avaliação do desenvolvimento

O exame físico detalhado e a avaliação do desenvolvimento foram realizados por pediatras do Centro Hospitalar de Lisboa Central. Quando necessário, foi pedido o apoio de outras especialidades, nomeadamente Neurologia, Cardiologia, Nefrologia, Otorrinolaringologia e Genética. No

**Quadro IV | Alterações no exame físico e na avaliação do desenvolvimento (n=26)**

Alterações	n / N	%
<b>Anomalias de crescimento</b>	7	26,9
Baixa estatura	7	26,9
Atraso de crescimento	7	26,9
<b>Alterações dismórficas</b>	7	26,9
Faciédismórfico	7	26,9
Craniossinostose	1	3,9
Cifose/escoliose	1	3,9
Braquidactilia	1	3,9
Sindactilia	1	3,9
Polidactilia	1	3,9
<b>Alterações cutâneas</b>	4	15,4
Malformações do pavilhão auricular	3	11,5
Sinuspilonidalsacro-coccigeo	1	3,9
<b>Atraso de desenvolvimento psicomotor</b>	8	30,8
<b>Hipotonia</b>	2	7,7

Quadro IV encontram-se sumarizadas as alterações encontradas e que incluem anomalias de crescimento, alterações dismórficas, alterações cutâneas e anomalias do desenvolvimento psicomotor.

#### Anomalias extra-oculares

Os exames complementares de diagnóstico, realizados neste grupo de estudo, permitiram constatar anomalias sistémicas (extra-oculares) em 7 dos 26 casos de coloboma (26,9%), todos associados a síndromes sistémicas definidas.

**Quadro V | Prevalência de anomalias extra-oculares (n=26)**

Outras anomalias oculares	n / N	%
<b>Anomalias urogenitais</b>	6 casos	23,1
Rins poliquísticos	2	7,7
Hipoplasia renal	1	3,9
Nefrocalcinose	1	3,9
Refluxo vesico-ureteral	1	3,9
Criptorquidia	1	3,9
Hipospadia	2	7,7
Ovários poliquísticos	1	3,9
<b>Anomalias cardíacas</b>	5 casos	19,2
Tetralogia de Fallot	1	3,9
Defeito septo ventricular	1	3,9
Defeito septo auricular	1	3,9
Persistência do canal arterial	1	3,9
Estenose Pulmonar	1	3,9
Displasias valvulares	2	7,7

**Quadro V | Prevalência de anomalias extra-oculares (n=26)**  
Cont.

Outras anomalias oculares	n / N	%
<b>Alterações ORL</b>	5 casos	19,2
Atrésia ou estenose das coanas	4	15,4
Alterações do pavilhão e ouvido externo	4	15,4
Laringomalácia	2	7,7
Aritenoidomalácia	1	3,9
Fístula traqueo-esofágica	1	3,9
Malformações do ouvido interno	1	3,9
Hipoacusia (neurossensorial)	3	11,5
<b>Anomalias esqueléticas</b>	3 casos	11,5
Plagiocefalia e craniossinostose	1	3,9
Cifose/escoliose	1	3,9
Pé valgo	1	3,9
Braquidactilia	1	3,9
Sindactilia	1	3,9
Polidactilia	1	3,9
<b>Anomalias SNC</b>	2 casos	7,7
Malformações do cerebelo e vérmis	2	7,7
Malformações da protuberância	1	3,9
Horizontalização dos pedúnculos cerebelosos	1	3,9
Dismorfia do IV ventrículo	1	3,9
<b>Outras alterações</b>		
Atrésia do esôfago	1	3,9
Refluxo gastro-esofágico	2	7,7
Hipotireoidismo	1	3,9
Doença Celíaca	1	3,9
Linfopenia	3	11,5

**Síndromes sistêmicas associadas**

Foi possível enquadrar 7 dos 26 casos (26,9%) em síndromes sistêmicas específicas associadas ao coloboma (Quadro VI). O estudo genético foi efectuado em 5 dos doentes (19,2%) que apresentavam síndromes polimalformativas. Nos restantes doentes o estudo não foi efectuado por ausência de indicação ou por restrições económicas.

**Quadro VI | Prevalência de síndromes sistêmicas (n=26)**

Síndromes sistêmicas	n	%
Síndrome CHARGE	4	15,4
Síndrome de Joubert	1	3,9
Síndrome de Kabuki	1	3,9
Síndrome de DiGeorge	1	3,9

**Discussão**

O coloboma é uma anomalia rara do desenvolvimento do globo ocular que se caracteriza, na maioria dos casos, por um deficiente encerramento da fissura embrionária que

pode ocorrer isoladamente ou em associação com outras anomalias oculares ou sistêmicas.

Este estudo retrospectivo de uma população portuguesa descreve a incidência dos achados oculares e sistêmicos associados aos colobomas.

**Características dos doentes**

No grupo de doentes estudado, não foi encontrada uma predominância de género e a idade do diagnóstico está em concordância com a referida por outros estudos realizados<sup>11</sup>. Embora o coloboma seja uma anomalia congénita, geralmente diagnosticada precocemente, uma pequena percentagem de casos apenas foi diagnosticada aos 6-8 anos de idade, provavelmente por deficiente vigilância oftalmológica.

Nenhum doente apresentava história familiar de coloboma, de dismorfias ou de síndromes sistêmicas conhecidas, não se verificando, também, nenhuma história de consanguinidade na família. No entanto, uma história familiar de coloboma, descrita nalguns estudos<sup>11</sup>, sugere que os factores genéticos podem ser significativos nalguns casos. Enquanto alguns factores de risco, como uma idade paterna elevada, foram associados ao desenvolvimento de colobomas<sup>12,13</sup>, outros factores, como uma baixa idade gestacional e baixo peso ao nascimento não parecem estar relacionados<sup>4</sup>. A prematuridade, observada em 2 casos (7,7%) neste estudo, não parece ser um factor de risco para o coloboma, à semelhança do descrito por outros autores<sup>11</sup>.

**Manifestações oculares**

Foi observado um coloboma bilateral em 42% dos doentes do estudo, o que está de acordo com as percentagens descritas na literatura na Escócia (42%)<sup>14</sup> e na Hungria (47,5%)<sup>15</sup>. Não foi encontrado nenhum predomínio de lateralidade no presente estudo.

Neste estudo, 15% dos doentes apresentavam um coloboma isolado da íris, 55% isolado no segmento posterior e o envolvimento simultâneo dos segmentos anterior e posterior ocorreu em 30% dos casos. Num estudo retrospectivo de 33 doentes, Nakamura e col.<sup>11</sup> mostraram que 36% tinham um coloboma isolado do segmento anterior (íris), 39% do segmento posterior e 24% em ambos os segmentos. Bermejo e col.<sup>16</sup> reportaram 55 casos de colobomas, dos quais 47% envolviam a íris, 40% eram corioretinianos e 13% não especificados. A maior prevalência de colobomas da íris, nestes estudos, pode ser explicada por uma idade tardia do envio dos doentes à consulta de oftalmologia pediátrica na nossa população estudada. De acordo com as observações do presente estudo, os colobomas do segmento posterior são diagnosticados mais tardiamente que os do anterior.

No presente estudo, em 23 casos (88,5%) dos doentes



foram diagnosticadas outras alterações oculares. A associação de colobomas com outras doenças oculares foi descrita,<sup>2</sup> mas é desconhecida a prevalência de alterações oculares específicas na população com colobomas. Metade dos doentes deste estudo apresentava estrabismo e 42% ambliopia, percentagens superiores à estimada na população em geral: 1,6 a 3,5% e 4 a 6%, respectivamente.<sup>17,18</sup> Estas percentagens são, deste modo, superiores às descritas noutros estudos, como o de Huynh e col.<sup>5</sup>, de 30 e 33% e o referido por Nakamura<sup>11</sup>, de 19 e 10%. É difícil tirar conclusões da prevalência de ambliopia e estrabismo num grupo pequeno de doentes mas, no presente estudo, não foram observadas diferenças significativas entre os colobomas uni e bilaterais, nem entre os anteriores e os posteriores. Por outro lado, a experiência clínica suporta a importância da correção dos erros refractivos e tratamento da ambliopia, sendo que algumas destas crianças apresentam melhoria da acuidade visual com estas medidas.

A microftalmia estava associada ao coloboma em 30% dos casos deste estudo, número bastante superior ao referido noutros estudos<sup>11</sup> (15%), mas de acordo com o descrito por Huynh e col.<sup>5</sup> (30%). Coincidindo com o descrito noutros estudos, estes casos apresentavam uma pior acuidade visual na última observação.

O descolamento da retina foi uma complicação menos frequente, apenas observada em 3 casos (11,5%) do estudo, o que está de acordo com trabalhos recentes<sup>11</sup>, bastante inferior às estimativas de 20 a 40% em estudos mais antigos.<sup>19,20</sup>

A função visual, e a sua relação com a lateralidade das malformações, é variável em diferentes estudos. Neste estudo foi utilizada uma classificação específica para a deficiência visual, semelhante à utilizada no estudo de Huynh,<sup>5</sup> embora a acuidade visual na última observação apenas possa ser quantificada em 22 doentes por causa de uma idade precoce ou atraso de desenvolvimento psicomotor.

A acuidade visual variou entre ausência de percepção luminosa no olho afectado até 20/20. Metade dos doentes apresentava uma acuidade visual igual ou superior a 20/40. Apenas um doente apresentava uma acuidade visual inferior a 20/60 no melhor olho (deficiente visual) e nenhum apresentava uma acuidade visual inferior a 20/200 no melhor olho (cegueira legal). Dez olhos apresentavam uma acuidade visual inferior a 20/200 e três apresentavam ausência de percepção luminosa. Estes casos correspondiam a colobomas no nervo óptico e a colobomas associados a microftalmia e a hipoplasia do nervo óptico.

### **Anomalias extra-oculares**

Os colobomas podem surgir isolados ou estar associados a outras anomalias sistémicas de gravidade variável. Neste

estudo, a sua associação com anomalias extra-oculares está de acordo com o descrito na literatura.<sup>1,3,11,21</sup> No entanto, é difícil determinar a prevalência exacta de anomalias sistémicas específicas em doentes com colobomas, devido à sua raridade. Por outro lado, as diferenças entre os estudos existentes podem ser explicadas pela utilização de diferentes metodologias, técnicas de exames ou demografia.

Maumenne e Mitchell<sup>3</sup> mostraram que 27% dos doentes apresentavam defeitos da linha média, anomalias urogenitais e cardíacas e defeitos intracranianos. Num estudo sobre 48 casos de colobomas da úvea, Daufenbach e col. encontraram anomalias sistémicas em 38% dos casos, incluindo 6 doentes com síndrome CHARGE.<sup>21</sup> Neste estudo constatou-se a existência de anomalias sistémicas em 7 dos 26 casos de coloboma (27%), e todos associados a síndromes sistémicas definidas. Alguns estudos apontam para uma maior frequência de anomalias sistémicas em doentes com colobomas bilaterais (70% vs 47%; odds ratio 2.7; P = 0.006), tal como se observou no presente estudo (71% em colobomas bilaterais).

As anomalias congénitas do desenvolvimento que resultam em colobomas podem estar associadas a malformações de vários outros órgãos que se desenvolvem nas mesmas fases da embriogénese e/ou apresentam os mesmos mecanismos moleculares.

No presente estudo foram encontradas anomalias urogenitais em 23% dos doentes do estudo através de ecografia abdominal (renal) e pélvica (realizada em 31%).

As alterações cardíacas ocorreram em 5 casos, em três dos 4 casos com síndrome CHARGE, e nos casos com síndrome de DiGeorge e de Kabuki. A ecocardiografia, realizada em 20% dos doentes do estudo, permitiu o diagnóstico de malformações cardíacas. De acordo com estudos prévios<sup>11,23</sup>, foi encontrado um espectro de doenças cardíacas congénitas em 21% a 53% dos casos, sendo anomalias combinadas em alguns casos.

Foram observadas alterações do foro otorrinolaringológico em 15% dos casos, quatro com síndrome CHARGE, e um com síndrome de Kabuki. Testes audiométricos foram realizados em 15% dos doentes do estudo, sendo úteis no diagnóstico de hipoacusia neurossensorial, observada em 12% dos casos.

As anomalias esqueléticas foram observadas em 12% dos casos, semelhante à observada noutros estudos<sup>5,11</sup>. A maioria das alterações descritas ocorrem na coluna vertebral, sendo frequente a ausência de vértebras em doentes com colobomas, o que sugere uma relação entre o encerramento da fissura óptica e a segmentação corporal nestes doentes.

Foram detectadas anomalias do sistema nervoso central em 8% dos casos, através de ressonância magnética

nuclear (realizada em 15% dos casos), valor inferior descrito por Huynh e col.<sup>5</sup> de 17%. A ressonância magnética nuclear foi igualmente útil na demonstração de anomalias do ouvido interno.

### Síndromes sistêmicas associadas

Na realidade, os colobomas podem ser um achado isolado e esporádico, na maioria não devido a factores genéticos, ou fazer parte de um quadro sistémico, frequentemente associado a factores genéticos, sendo o mais comum a síndrome de CHARGE. Existem ainda alguns estudos que relacionam o coloboma com alterações ambientais, nomeadamente o uso de medicação como a Talidomida durante a gravidez<sup>13,25</sup>.

Neste estudo foi possível enquadrar 27% dos doentes em síndromes sistêmicas específicas associadas ao coloboma.

Existem outras síndromes do espectro do CHARGE, e com as quais esta pode ser confundida, nomeadamente a Síndrome de DiGeorge, Síndrome de Kabuki e a associação VATER/VACTERL.

Este estudo retrospectivo descreve a incidência dos achados oculares e sistêmicos associados aos colobomas, na nossa população. Nesta série de doentes, metade apresentava estrabismo e cerca de 40% ambliopia. Deste modo, a sua avaliação sistemática pelo oftalmologista pediátrico é importante para determinar o tipo de coloboma, assim como as alterações associadas, como estrabismo e erros refractivos. Estas alterações podem ser corrigidas de modo a minimizar o compromisso funcional visual. Recomenda-se a realização de consultas de seguimento regulares, de modo a detectar possíveis alterações na acuidade visual, outra patologia associada e também pelo risco de descolamento de retina (4-8%). Os pais devem igualmente ser alertados para este risco. Alguns estudos recomendam a realização de fotocoagulação laser profilática em olhos com colobomas-corioretinianos para prevenção do descolamento de retina.<sup>28</sup>

Constatou-se a existência de anomalias sistêmicas em um quarto dos casos de coloboma, e todos associados a síndromes sistêmicas definidas.

Sendo o coloboma frequentemente um achado diagnóstico nestas crianças, o estudo sistémico é fundamental para um diagnóstico precoce de outras anomalias associadas. A investigação deve ser cuidada e envolver uma equipa multidisciplinar com orientação do doente para as várias especialidades envolvidas.

Se encontrada uma forma familiar ou síndrome específica do qual o coloboma faz parte, o aconselhamento genético nestes doentes deve seguir o método convencional consoante a hereditariedade Mendeliana. Mais frequentemente, e de mais difícil aconselhamento são os casos de coloboma

isolado sem história familiar, sendo importante ter em conta o risco relativo já relatado em outros estudos, que indica que os colobomas bilaterais podem ter maior risco de associação sindrómica, pelo que deve ser realizado o seu estudo genético.<sup>6</sup> Devemos ter em conta que mesmo num coloboma com herança autossómica dominante, a penetrância incompleta e a variabilidade fenotípica continuam a ser a regra.

Nos últimos anos, vários estudos têm versado o tema dos colobomas, nomeadamente a sua base genética. A investigação destas síndromes é complexa, e, apesar de mais de cem genes terem sido ligados a esta alteração, provavelmente explicam uma baixa percentagem dos casos de coloboma.

### REFERÊNCIAS

1. Chang L, Blain D, Bertuzzi S, Brooks BP. Uveal coloboma: clinical and basic science update. *Curr Opin Ophthalmol*. 2006 Oct;17(5):447–470.
2. Onwochei BC, Simon JW, Bateman JB, Couture KC, Mir E. Ocular Colobomata. *Survey of Ophthalmology*. 2000;45:175–194.
3. Maumenee IH, Mitchell TN. Colobomatous malformations of the eye. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1990;88:123–132. discussion 133-5.
4. Vogt G, Szunyogh M, Czeizel AE. Birth Characteristics of Different Ocular Congenital Abnormalities in Hungary. *Ophthalmic Epidemiol*. 2006 Jun;13(3):159–166.
5. Huynh N, Blain D, Glaser T, Doss E, Zein W, Lang D, Baker E, Hill S, Brewer C, Kopp J, Bardakjian T, Maumenee I, Bateman B, Brooks B. Systemic Diagnostic Testing in Patients With Apparently Isolated Uveal Coloboma. *Am J Ophthalmol*. 2013 Dec; 156(6): 1159–1168.e4.
6. Shah SP, Taylor AE, Sowden JC, et al. Anophthalmos, microphthalmos, and Coloboma in the United Kingdom: clinical features, results of investigations, and early management. *Ophthalmology*. 2012;119(2):362–368.
7. Shah SP, Taylor AE, Sowden JC, et al. Anophthalmos, microphthalmos, and typical coloboma in the United Kingdom: a prospective study of incidence and risk. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52(1):558–564.
8. Hall BD. Chonal atresia and associated multiple anomalies. *J Pediatr*. 1979;95:395–398.
9. Hittner H, Hirsch N, Kreh G, Rudolph A. Colobomatous-microphthalmia, heart disease, hearing loss, and mental retardation: a syndrome. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 1979;16:122–128.
10. Verloes A. Updated Diagnostic Criteria for

- CHARGE syndrome: A proposal. *Am J Med Genet.* 2005;133A:306–308.
11. Nakamura K, Diehl N, Mohny B. Incidence, Ocular Findings and Systemic Associations of Ocular Coloboma: A Population-Based Study. *Arch Ophthalmol.* 2011 Jan; 129(1): 69–74.
  12. Tellier AL, Lyonnet S, Cormier-Daire V, et al. Increased paternal age in CHARGE association. *Clinical Genet.* 1996 Dec;50(6):548–550.
  13. Puhó EH, Vogt G, Csáky-Szunyogh M, Metneki J, Czeizel AE. Maternal demographic and socioeconomic characteristics of live-born infants with isolated ocular congenital abnormalities. *Ophthalmic Epidemiol.* 2008 Jul–Aug;15(4):257–263.
  14. Morrison D, FitzPatrick D, Hanson I, Williamson K, van Heyningen V, Fleck B, Jones I, Chalmers J, Campbell H. National study of microphthalmia, anophthalmia, and coloboma (MAC) in Scotland: investigation of genetic aetiology. *J Med Genet.* 2002 Jan;39(1):16–22.
  15. Vogt G, Puhó E, Czeizel AE. A population-based case-control study of isolated ocular coloboma. *Ophthalmic Epidemiol.* 2005 Jun;12(3):191–197.
  16. Bermejo E, Martínez-Frías ML. Congenital eye malformations: clinical-epidemiological analysis of 1,124,654 consecutive births in Spain. *Am J Med Genet.* 1998 Feb 17;75(5):497–504.
  17. Merrick Moseley, Fielder Alistair R., editors. *Amblyopia: a multidisciplinary approach.* Elsevier Health Sciences; 2002. pp. 73–74.
  18. Stidwill D. Epidemiology of Strabismus. *Ophthalmic Physiol Opt.* 1997 Nov;17(6):536–539.
  19. Patnaik B, Kalsi R. Retinal detachment with coloboma of the choroid. *Indian J Ophthalmol.* 1981 Dec;29(4):345–349.
  20. Gopal L, Badrinath SS, Kumar KS, et al. Optic disc in fundus coloboma. *Ophthalmology.* 1996 Dec;103(12):2120–2126.
  21. Daufenbach DR, Ruttum MS, Pulido JS, Keech RV. Chorioretinalcolobomas in a pediatric population. *Ophthalmology.* 1998 Aug;105(8):1455–1458.
  22. Ragan DC, Casale AJ, Rink RC, Cain MP, Weaver DD. Genitourinary anomalies in the CHARGE association. *J Urol.* 1999;161(2):622–625.
  23. Wyse RK, al-Mahdawi S, Burn J, Blake K. Congenital heart disease in CHARGE association. *PediatrCardiol.* 1993;14(2):75–81.
  24. Mehra S, Eavey RD, Keamy DG. The epidemiology of hearing impairment in the United States: newborns, children, and adolescents. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2009;140(4):461–472.
  25. Uhumwangho OM, Jalali S. Chorioretinalcoloboma in a paediatric population. *Eye* (2014) 28, 728–733.

---

Os autores não têm conflitos de interesse a declarar.

Trabalho não publicado cedendo os direitos de autor à Sociedade Portuguesa de Oftalmologia.

## CONTACTO

Rita Pinto Proença

Centro Hospitalar de Lisboa Central - Portugal

e-mail: ritapintoproenca@gmail.com