

# DOENÇA DE STARGARDT: CORRELAÇÃO FENOTÍPICA-GENOTÍPICA DE UM CASO DE INÍCIO TARDIO E PROGRESSÃO RÁPIDA

## STARGARDT'S DISEASE: PHENOTYPE-GENOTYPE CORRELATION OF A CASE WITH LATE ONSET AND RAPID PROGRESSION

LUÍS ALEXANDRE RASSI GABRIEL<sup>1</sup>

LUIZ GUILHERME AZEVEDO DE FREITAS<sup>2</sup>

JOÃO CAETANO ÁVILA GERAISSE<sup>3</sup>

VLADIMIR ARAÚJO RASSI<sup>3</sup>

PEDRO ERNESTO RASSI<sup>3</sup>

MARCOS PEREIRA DE ÁVILA<sup>4</sup>

**Palavras-chave:** doença de Stargardt, ABCA4, ABCR, ELOVL4, distrofia macular

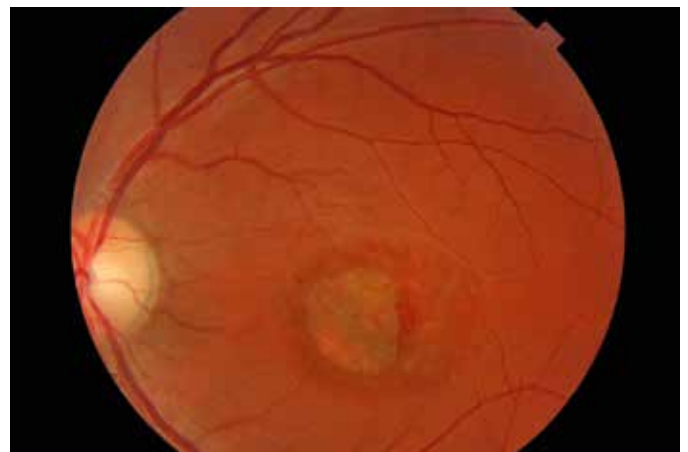
**Keywords:** Stargardt's Disease, ABCA4, ABCR, ELOVL4, macular dystrophy

### RESUMO

Os autores relatam caso de paciente do gênero feminino com diagnóstico prévio de distrofia retiniana macular bilateral. Ao passar por consulta no ambulatório de Genética Ocular do Centro de Referência em Oftalmologia do Hospital das Clínicas (Cerof-HC) da Universidade Federal de Goiás (UFG), foi clinicamente diagnosticada com uma distrofia macular retiniana específica, denominada Doença de Stargardt. Em seguida, esta hipótese diagnóstica foi confirmada genotipicamente. Este caso chama a atenção por evidenciar uma paciente iniciando sintomas de perda de acuidade visual central aos 33 anos de idade, caracterizando um início tardio para esta distrofia, a qual normalmente gera queixas na primeira década de vida. Adicionalmente, apresenta progressão rápida, ao contrário do que se esperaria para a doença de Stargardt de início tardio. Com base nas mutações detectadas postulase uma justificativa para este início tardio com progressão rápida.

### ABSTRACT

The authors report a case of a female patient with a former diagnosis of bilateral macular retinal dystrophy. After consultation in the Ocular Genetics Clinic of The Reference Center of Ophthalmology of the Clinics Hospital (Cerof-HC) of the Federal University of Goiás (UFG), she was clinically diagnosed with a specific type of macular retinal dystrophy named Stargardt's Disease. Afterwards, this diagnostic hypothesis was genotypically confirmed. This case calls the attention because it shows a patient starting loss of central visual acuity only with 33 years old, characterizing a late onset for this dystrophy, which usually generates complaints in the first decade of life. Additionally, she presents a rapid progression, in opposition with what would be expected for a late onset Stargardt's disease. Based on the detected mutations, it's postulated a justification for this late onset with rapid progression.



1. MÉDICO OFTALMOLOGISTA, CHEFE DO DEPARTAMENTO DE GENÉTICA OCULAR DO CENTRO DE REFERÊNCIA EM OFTALMOLOGIA DO HOSPITAL DAS CLÍNICAS (CEROF-HC) DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS (UFG)

2. MÉDICO OFTALMOLOGISTA, FELLOW DO DEPARTAMENTO DE RETINA DO CEROF-HC) DA UFG

3. MÉDICO OFTALMOLOGISTA, RESIDENTE DO PRIMEIRO ANO EM OFTALMOLOGIA DO CENTRO DE REFERÊNCIA EM OFTALMOLOGIA DO HOSPITAL DAS CLÍNICAS (CEROF-HC) DA UFG

4. MÉDICO OFTALMOLOGISTA, PROFESSOR TITULAR DE OFTALMOLOGIA DO CENTRO DE REFERÊNCIA EM OFTALMOLOGIA DO HOSPITAL DAS CLÍNICAS (CEROF-HC) DA UFG

## INTRODUÇÃO

A doença de Stargardt (DS), descrita em 1909(1) pelo oftalmologista alemão Karl Bruno Stargardt é uma doença genética originada de variadas mutações autossômicas recessivas no gene ATP-binding cassette, subfamily A, member 4 (ABCA4) ou, mais raramente, de mutações autossômicas dominantes no gene elongation of very long chain fatty acids - like 4 (ELOVL4) ou no gene cyclic nucleotide-gated channel, beta-3 (CNGB3).<sup>(2,3)</sup> Um quarto locus para a DS foi mapeado no braço curto do cromossomo quatro, porém o gene ainda não foi mapeado. Desta forma, trata-se de uma doença com heterogeneidade gênica, isto é, diferentes genes podendo originar um mesmo fenótipo. Caracteriza-se por lesão distrófica da mácula retiniana e do epitélio pigmentar retiniano adjacente podendo ou não ser acompanhada de depósitos retinianos denominados flecks. Os pacientes queixam-se de dificuldade progressiva de visão central, principalmente para objetos próximos, incômodo à claridade e alterações na visão de cores. A acuidade visual final gira em torno de 0,05. Sua incidência é 1:10.000, compondo a mais importante e prevalente causa de distrofia macular hereditária.<sup>(4,5)</sup> O estabelecimento de um diagnóstico genético molecular é imprescindível, na medida em que somente desta forma pode ser realizado aconselhamento genético acurado para o paciente e sua família.<sup>(6)</sup> Apesar de não existir ainda um tratamento focado na causa da doença, como as terapias gênicas, ou um tratamento focado na reposição das células retinianas que entraram em apoptose, como as terapias celulares, recomendações como o uso de óculos escuros, a fim de poupar as células retinianas de desgaste metabólico excessivo, e a expressa proibição do uso suplementar de palmitato de vitamina A devem ser fortemente frisadas ao paciente, de modo que a doença progrida de modo mais lento e ameno.<sup>(7)</sup>

## RELATO DE CASO

Paciente do gênero feminino de 38 anos de idade, natural de Anápolis - Goiás, apresentou-se ao ambulatório de Genética Ocular do Centro de Referência em Oftalmologia do Hospital das Clínicas (Cerof-HC) da Universidade Federal de Goiás (UFG) com queixa principal de perda progressiva da visão central bilateralmente ao longo dos últimos quatro anos. Sua visão noturna estava normal. Em sua família é a única dentre seis irmãos, pais e filhos com estes sintomas. Ao exame físico sua acuidade visual é 0,05 nos dois olhos, sua visão de cores está alterada e, em exame do segmento anterior apresenta-se sem alterações. Sua pressão intra-ocular encontra-se dentro dos limites normais (11 mmHg em ambos os olhos). Adicionalmente, em exame fundoscópico apresenta em olho direito discretos depósitos amarelados de lipofusina denominados flecks circundando a mácula, a qual apresenta aspecto de g bronze g batido e, cicatriz macular medindo 1/6 de diâmetro de disco óptico (Figura 1). Em olho esquerdo, apresenta também discretos flecks circundando a macula, a qual já se encontra em estágio distrófico mais avançado chamado atrofia geográfica (Figura 2).

Diante deste quadro clínico, a hipótese diagnóstica mais plausível é a doença de Stargardt. Com o propósito de confirmar

tal suspeita, realizamos exame de chip de DNA para a doença em questão, que revelou as seguintes mutações nos dois alelos do gene ABCA4: c.1804C>T (R602W); c.5882G>A (G1961E), confirmando doença autossômica recessiva de Stargardt em estado de heterozigose composta.

Com a confirmação diagnóstica, realizamos aconselhamento genético informando a paciente da indubitável certeza de uma doença genética em sua família. A paciente compreendeu, em análise mutacional, que sua doença carrega prognóstico moderado a grave, entendendo a necessidade de evitar exposição desnecessária à luz e, os malefícios que a exposição a suplementos de vitamina A pode lhe causar. Além disso, estando molecularmente certa de sua doença está elegível para qualquer ensaio clínico que almeje a realização de terapias em nível molecular. A respeito de seus parentes, foi-lhe explicado que todos os seus irmãos devem passar por exame oftalmológico, pois, como sabemos, apesar de não terem sintomas hoje, a doença pode abrir seu quadro mais tardiamente como no próprio caso da paciente. Seus filhos são portadores de apenas um alelo afetado e, por isso, não apresentarão a doença. Neste caso, não obstante a existência de auxílios ópticos especiais para melhorar sua leitura, não houve adaptação por parte da paciente.

Atualmente, vem sendo anualmente acompanhada pelo ambulatório de Genética Ocular do Cerof.

## DISCUSSÃO

Trata-se de um caso típico de ambulatório de Genética Ocular, mostrando a adequada condução do caso partindo da queixa principal da paciente e culminado com a confirmação genética da doença e, o consequente aconselhamento genético detalhando os benefícios intrínsecos deste aconselhamento à paciente.

Acerca do início tardio com progressão rápida, a explicação mais provável para esta situação é que as duas mutações apresentadas pela paciente são do tipo senso errado, causando alteração pontual na tradução da proteína ABCA4 sem no entanto originar uma proteína truncada, a qual normalmente levaria a uma doença de início mais precoce.<sup>(8)</sup> Além disso, os casos de heterozigose composta costumam se iniciar mais tardiamente e, nem sempre apresentam toda a plêiade clássica de sinais e sintomas.

## AGRADECIMENTOS

Este estudo foi apoiado pelo Laboratório de Genética GENELABOR. Nós agradecemos a participação da paciente e sua família neste estudo, assim como a Helaine S. Ramos por seu auxílio logístico.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Stargardt K. Uber familiare, progressive degeneration in der Maculagegend des Auges. Albrecht von Graefes Arch Klin Ophthal. 1909;71:534-550.
2. Molday RS, Zhang K. lipid transport and biosynthesis in recessive and dominant Stargardt macular degeneration. Prog Lipid Res. Prog Lipid Res. 2010 Oct;49(4):476-92..
3. Nishiguchi KM, Sandberg MA, Gorji N, et. al.. Cone cGMP-gated channel mutations and clinical findings in patients with achromatopsia, macular degeneration, and other hereditary cone diseases. Hum Mutat 2005; 25:248-58.
4. Walia S, Fishman GA. Natural history of phenotypic changes in Stargardt macular dystrophy. Natural history of phenotypic changes in Stargardt macular

- dystrophy. *Ophthalmic Genet.* 2009 Jun;30(2):63-8.
5. Fishman GA. Historical evolution in the understanding of Stargardt macular dystrophy. *Ophthalmic Genet.* 2010 Dec;31(4):183-9.
  6. Aguirre-LJ, González-AJ, Riveiro-AR, et al. Further associations between mutations and polymorphisms in the ABCA4 gene: clinical implication of allelic variants and their role as protector/risk factors. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011 Feb 17.
  7. Liu MM, Tuo J, Chan CC. Gene therapy for ocular diseases. *Br J Ophthalmol.* 2010 Aug 23.
  8. Xi Q, Li L, Traboulsi EI, Wang QK. ABCA4 compound heterozygous mutations cause severe progressive autosomal recessive cone-rod dystrophy presenting as Stargardt disease. *Mol Vis.* 2009;15:638-45.