

DISPLASIA EPIMETADIAFISÁRIA AUTOSSÓMICA RECESSIVA ASSOCIADA A SURDEZ NEUROSENSORIAL GRAVE E DISPLASIA DOS CONES E BASTONETES GRAVE DE INÍCIO PRECOCE. UMA NOVA SÍNDROME?

Cátia Celina dos Santos Valente

E.Silva¹

catia.vvalente@gmail.com

RESUMO:

Os autores apresentam dois irmãos de 17 e 9 anos, filhos de pais consanguíneos, com um quadro sindrómico caracterizado por uma distrofia grave de cones e bastonetes de início precoce, nanismo de tronco e membros curtos secundário a displasia óssea grave, hérnia umbilical e hipoacusia neurossensorial severa bilateral. Este fenótipo assemelha-se a determinadas ciliopatias, não se enquadrando, no entanto, nos critérios de diagnóstico das ciliopatias descritas na literatura, representando uma nova síndrome.

ABSTRACT

The authors present two siblings born to a consanguineous marriage displaying bilateral early onset severe cone-rod dystrophy, short-trunk short-limb dwarfism, umbilical hernia and severe neurosensory deafness. This phenotype resembles some previously described ciliopathies but does not fit the strict diagnostic criteria of any known syndrome. Thus, we present a novel syndrome from a phenotypical standpoint and discuss the potential molecular etiology.

¹ Departamento de Oftalmologia do Centro Hospitalar da Universidade de Coimbra

PALAVRAS CHAVE: Distrofia cones e bastonetes; displasia espondiloepimetadifisária; surdez neurosensorial; ciliopatia.

ABREVIATURAS:

BBS - Síndrome de Bardet-Biedl

DCB – Distrofia dos cones e bastonetes

DEC – Displasia espondiloepifisária congénita

DEEM - Distrofia espondiloepimetadifisária, do tipo Strudwick

ERG – Eletroretinograma

EOG - Eletrooculograma

EPR – Epitélio pigmentado da retina

FAF - Autofluorescência do fundo

ISCEV – International Society for Clinical Electrophysiology of Vision

IFT - Transportador intraflagelar

MMS - Síndrome de Mainzer-Saldino

SD-OCT - Tomografia de coerência ótica

INTRODUÇÃO

As distrofias dos cones e bastonetes (DCB) são um grupo heterogéneo de quadros distróficos/degenerativos da retina conducentes a uma perda progressiva da visão central e periférica. Nas DCBs observam-se alterações atróficas e depósitos pigmentares localizados na região macular e periferia da retina.¹ Primariamente ocorre um envolvimento dos fotorreceptores, cones e posteriormente dos bastonetes, mas, por vezes, ambos são envolvidos simultaneamente.¹ A cronologia sintomática funcional ocorre de forma sequencial; inicialmente o doente apresenta diminuição da acuidade

visual, discromatopsia variável, fotofobia e diminuição da sensibilidade do campo visual central. Com o envolvimento dos bastonetes ocorre perda progressiva da visão periférica, constrição dos campos visuais e cegueira noturna.¹ No exame fundoscópico, em estádios iniciais, a mácula apresenta-se aparentemente normal ou com lesões subtis, atróficas ou depósitos pigmentados. Com a progressão da doença observam-se a acumulação progressiva de depósitos pigmentados, na mácula e periferia, associado à redução do calibre dos vasos da retina, palidez do disco ótico, principalmente no lado temporal e graus variáveis de atrofia retiniana.¹

A avaliação morfofuncional da retina é essencial para a caracterização clínica, estadiamento e avaliação da progressão da doença. Existem diferentes exames complementares de diagnóstico que permitem um seguimento adequado destes doentes; estes incluem a retinografias (Optomap, Topcon), tomografia de coerência ótica (SD-OCT) (de domínio espectral), autofluorescência do fundo (FAF), angiografia fluoresceínica, estudos da sensibilidade de contraste (escala de Pelli-Robson), estudos electrofisiológicos (eletrooculograma (EOG), Eletroretinograma (ERG) flash e multifocal), testes de visão cromática (semi-quantitativos e quantitativos) e mais recentemente, a ótica adaptativa.

Os estudos de FAF permitem evidenciar áreas de hiper-autofluorescência correspondentes a áreas de depósito de material lipofuscinóide, e hipo-autofluorescência secundária a atrofia do epitélio pigmentado da retina (EPR) ou por “bloqueio” nos locais com depósitos pigmentares. Por fim, o ERG mostra uma diminuição das amplitudes de resposta escotópica e fotópica e um aumento do tempo implícito das respostas do tipo cone (entre os picos das ondas a e b). Há também diminuição da amplitude tanto da onda a como da onda b.¹

Os quadros de displasia óssea apresentam uma grande heterogeneidade fenotípica e associam-se por vezes a manifestações oculares. São exemplos a distrofia espondiloepifisária congénita e a distrofia espondiloepimetáfisária de tipo Strudwick.^{2,4}

A **distrofia espondiloepifisária congénita (DEC)** é uma doença autossómica dominante rara, secundária a mutações heterozigóticas no gene *COL2A1* em 12q13.11-13.2 Este gene codifica uma proteína responsável pela produção do colagénio tipo II, uma molécula encontrada, principalmente, ao nível das cartilagens e do vítreo.² Mutações neste gene podem igualmente causar acondrogénese tipo II, hipocondrogénese, displasia de Kniest, espondiloartropatia autossómica dominante e síndrome de Stickler tipo 1². Na DEC, as vértebras e os centros epifisários estão afetados, resultando num nanismo com tronco e pescoço curtos. No entanto, os doentes apresentam uma cabeça de tamanho normal com face achatada e olhos grandes. Os membros são curtos, não se identificando alterações morfológicas ósseas nas mãos e pés.³ Podem igualmente observar-se outras características que incluem escoliose, cifose, lordose lombar, assim como peito em barril ou *pectus carinatum* e *genu valgum*. Os músculos abdominais podem ser hipoplásticos o que aumenta o risco de desenvolvimento de hérnias inguinais.³ A miopia é o erro refractivo mais frequente e encontra-se presente em 50% dos casos; estes doentes têm um risco acrescido de desenvolvimento de descolamento da retina. Outras características fenotípicas incluem fenda palatina e surdez neurossensorial de gravidade variável.³

A **distrofia espondiloepimetáfisária, do tipo Strudwick (DEEM)** foi identificada como uma variante específica da distrofia espondiloepifisária congénita em 1982; contudo, um ano mais tarde, foi considerada uma entidade independente.⁴ Ambas apresentam uma colangiopatia do tipo II, com transmissão hereditária autossómica dominante, envolvendo o gene *COL2A1*. Esta patologia caracteriza-se por alteração do

crescimento ósseo, resultando em nanismo, alterações esqueléticas (semelhantes às da DEC) e alterações oculares (alta miopia, alteração degenerativa do vítreo e risco aumentado de descolamento da retina).⁴ Na infância as alterações radiológicas são semelhantes às da DEC; as crianças podem apresentar platispondilia com L1 mais larga que L5; as vértebras são inicialmente ovaladas progredindo para vértebras em forma de pêra com o bordo anterior alargado e bordo posterior alongado. As costelas são curtas e o tórax pequeno. Os ossos longos são igualmente curtos, podendo o colo do fémur ser hipoplásico.⁴ À nascença, a ossificação epifisária dos joelhos, cabeça do fémur e ramo púbico do osso ilíaco está ausente. O teto acetabular é horizontal e as crianças podem apresentar uma coxa vara severa. Usualmente a DEC não apresenta alterações metafisárias, ao contrário do observado na DEEM. Por volta dos quatro anos as alterações metafisárias típicas da DEEM aparecem como trabeculado interior com manchas ao longo das metáfises dos ossos longos, indicando áreas de relativa esclerose.⁴

POPULAÇÃO E MÉTODOS

Descrevemos os achados fenotípicos de dois irmãos de 17 e 9 anos, filhos de pais saudáveis, consanguíneos (primos em primeiro grau). Foi realizada uma caracterização fenotípica completa que incluiu história familiar, exame sistémico completo e exame oftalmológico detalhado. Este último incluiu determinação da melhor acuidade visual corrigida, motilidade ocular, reflexos pupilares, exame dos segmentos anteriores com lâmpada de fenda e retinografia do pólo posterior

As retinografias (35°) de ambas as retinas (centradas à fóvea) foram realizadas com uma Topcon TRC-50 IA Retinal Ophthalmic Camera, no sentido de registrar e seguir as alterações fenotípicas do fundo do olho.

ERG foi realizado de acordo com as recomendações da International Society for Clinical Electrophysiology of Vision (ISCEV).

O DNA genómico foi preparado a partir de leucócitos do sangue periférico e a análise molecular incluiu pesquisa de mutações por sequenciação direta dos gene *IFT140*⁹, após amplificação por PCR dos exões e junções exão-intrão utilizando primers anteriormente descritos na literatura. A análise molecular faz parte de uma colaboração internacional com a Unidade INSERM de Genética molecular do Hôpital Necker des Enfants Malades, Paris, França.

Este estudo foi aprovado pelo comité de Ética Local e seguiu as disposições da Declaração de Helsínquia. Consentimento informado escrito foi obtido por parte dos pais dos probandos assim como assentimento escrito por parte dos afetados, antes da coleção de amostras de sangue e elaboração dos registos clínicos.

O irmão mais velho exhibe nanismo com tronco e membros curtos, inteligência normal, hérnia umbilical, hipoacusia neurossensorial bilateral severa desde os 5 anos e DCB rapidamente progressiva.

O exame sistémico revela um nanismo desproporcionado, atingindo de forma mais significativa os ossos longos e coluna vertebral (cifoesciose marcada). Radiologicamente apresenta um atraso na idade óssea e osteopenia generalizada. A cabeça não demonstra anomalias valorizáveis e a coluna vertebral exhibe uma escoliose lombar de convexidade direita marcada, associada a hipercifose dorsal e acentuação de lordose lombar. A bacia é dismórfica, com cristas ilíacas arredondadas e proeminentes e as articulações coxofemorais apresentam aspeto displásico dos acetábulos e deformidade importante dos fémures proximais. Os membros apresentam um aspeto de luxação da articulação úmero-cubital bilateral.

O quadro clínico oftalmológico inclui queixas de fotofobia moderada desde a infância (aproximadamente desde os 5 anos de idade) com subsequente aparecimento de queixas de nictalopia. Ao exame oftalmológico apresenta uma melhor acuidade visual de 20/800 para longe e 20/250 para perto, sem erro refrativo significativo na retinoscopia cicloplégica. A avaliação da motilidade ocular evidencia um nistagmo horizontal/torsional de aparecimento após os 5 anos de idade, que bloqueia discretamente em convergência. De realçar que o doente utiliza de forma eficaz a visão periférica excêntrica. Apresenta diminuição significativa dos reflexos pupilares direto e consensual. O exame biomicroscópico não apresenta alterações de relevo. Após dilatação pupilar, o exame fundoscópico revelou palidez marcado dos discos óticos, alteração generalizada do epitélio pigmentado da retina, redução do calibre vascular e depósitos pigmentados tipo espículas na média periferia e área macular, compatíveis com o diagnóstico de distrofia de cones e bastonetes de aparecimento precoce.

O irmão mais novo, de nove anos, apresenta um fenótipo semelhante, denotando-se um nistagmo sensorial, adquirido, rotatório, aos 2 anos de idade. A sua melhor acuidade visual é de 20/400 para longe e de 20/200 para perto, também sem erro refrativo significativo na refração cicloplégica. À fundoscopia observa-se igualmente um quadro compatível com o diagnóstico de distrofia dos cones e bastonetes severa de aparecimento precoce. O registo retinográfico evidencia atrofia ótica em ambos os olhos, atrofia e hiperpigmentação maculares, diminuição do calibre vascular e alteração generalizada do epitélio pigmentado da retina com alterações pigmentares do tipo espículas ósseas na média periferia.

No exame radiológico, realizado no primeiro ano de vida, salientava-se um crânio com configuração braquicefálica, sem outras alterações relevantes dos seus componentes ósseos e uma coluna vertebral com ligeiros fenómenos de platispondilia

cervical, mantendo-se normal a configuração das restantes peças ósseas. As costelas não apresentavam particularidades relevantes, assim como a bacia. No entanto, existia atraso na ossificação dos núcleos das cabeças femorais, esboçando-se apenas no início da evidência radiográfica do núcleo esquerdo. Os ossos longos dos membros superiores, inferiores e pés apresentavam morfologia normal. Nos radiogramas das mãos não havia ainda evidência de ossificação dos núcleos do carpo, habitualmente visíveis a partir dos três meses de vida, o que traduz atraso na ossificação.

As características oftalmológicas são sumarizadas nas tabelas abaixo.

Doente nº1

OD		OE
Nistagmo horizontal/rotatório	Exame Externo	Nistagmo horizontal/rotatório
20/800	MAV	20/800
Normal	Biomicroscopia	Sem alterações
Atrofia ótica grave, redução do calibre vascular, alterações atróficas e pigmentares maculares e da periferias	Fundo	Atrofia ótica grave, redução do calibre vascular, alterações pigmentares e atróficas maculares e da periferia.

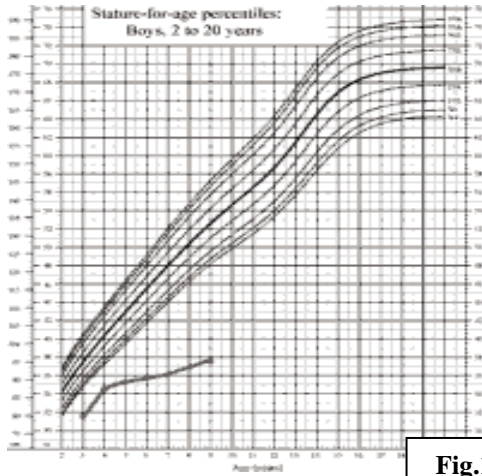


Fig.1

Fig.1 – Gráfico de percentis sobre estatura

O doente apresenta uma estatura abaixo do percentil 3 comparando com a população em geral, apresentando um agravamento ao longo do tempo.



Fig.2

Fig. 2: Fotografia do abdômen evidenciando uma hérnia umbilical.



Fig.3

Fig.3 – Electroretinografia

ERG isolelétrico, até mesmo para um estímulo flash brilhante, em condições fotópicas e escotópicas.

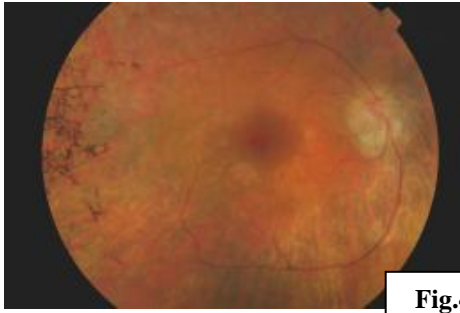


Fig.4

Fig. 4 – Fundoscopia do olho direito

O doente apresenta atrofia ótica, vasos retinianos estreitados, *macular tapetal sheen*, hipopigmentação com atrofia generalizada do EPR na mácula e espículas periféricas e centrais (fenótipo de DCB).

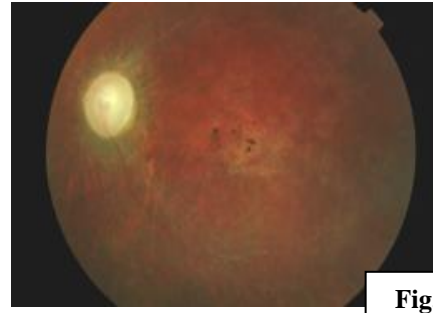


Fig.5

Fig. 5 – Fundoscopia do olho esquerdo

O doente apresenta atrofia ótica, vasos retinianos estreitados, *macular tapetal sheen*, hipopigmentação com atrofia generalizada do EPR na mácula e espículas centrais e periféricas (fenótipo de CRD de aparecimento precoce).



Fig.6

Fig. 6 – Rx tórax antero-posterior

O doente apresenta lordose/escoliose lombar e hiper cifose dorsal.

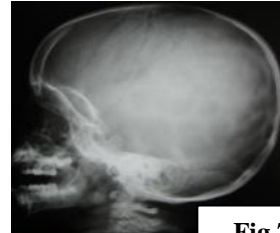


Fig.7

Fig. 7 – Rx do crânio

Evidencia-se a presença de osteopenia.



Fig.8

Fig. 8 – Rx ao braço e antebraço esquerdo

O Rx demonstra uma luxação da articulação úmero-cubital esquerda e atraso na ossificação.



Fig.9

Fig. 9 – Rx do antebraço direito e mão direita

O Rx apresenta uma luxação da articulação úmero-cubital direita e atraso na ossificação.



Fig.10

Fig. 10 – Rx da anca e ambos os fémures

O Rx apresenta uma pélvis dismórfica com os ossos ilíacos arredondados e proeminentes e uns acetábulos displásicos. É visível um atraso na ossificação.

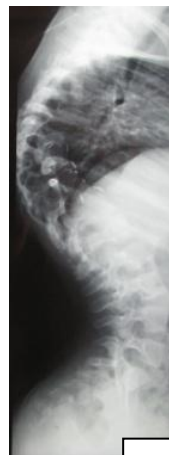


Fig.11

Fig. 11 – Rx da coluna vertebral

O doente apresenta lordose/escoliose lombar e hipercifose dorsal.



Fig.12

Fig. 12 – Rx das pernas

O Rx apresenta osteopenia generalizada.

Doente nº 2

OD		OE
Nistagmo rotatório (início aos 2 anos)	Externo	Nistagmo rotatório (início aos 2 anos)
20/200	MAV	20/200
Normal	Biomicroscopia	Normal
Atrofia ótica e distrofia dos cones e bastonetes	Fundoscopia	Atrofia ótica e distrofia dos cones e bastonetes
ERG Ao nível do ruído até mesmo com flash brilhante, em condições adaptadas com luz e com escuro.		

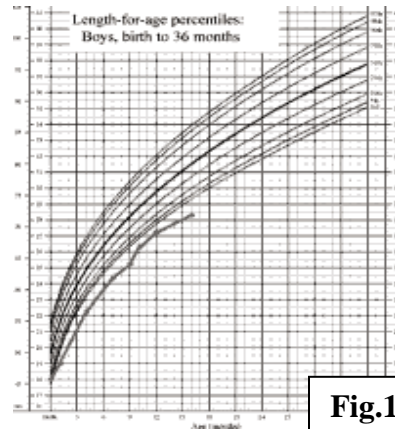


Fig.13

Fig. 13 - Gráfico de percentis de estatura

A estatura do doente encontra-se abaixo do percentil 3, comparando com a população em geral, desde nascença até ao momento.



Fig.14



Fig.15

Fig.14 - Fundoscopia do olho direito

O doente apresenta um disco óptico pálido, vasos retinianos estreitos, *macular tapetal sheen* e hipopigmentação com atrofia irregular generalizada do EPR na mácula.

Fig.15 - Fundoscopia do olho esquerdo

O doente apresenta um disco óptico pálido, vasos retinianos estreitos, *macular tapetal sheen* e hipopigmentação com atrofia irregular generalizada do EPR na mácula.

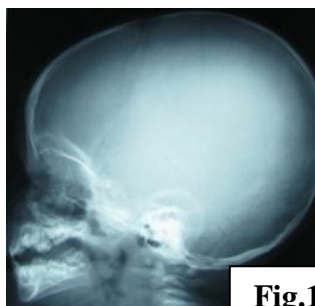


Fig.16

Fig.16 – Rx do crânio

O doente apresenta um crânio braquicefálico.



Fig.17

Fig.17 – Rx do braço e antebraço direito

O doente apresenta um crânio braquicefálico.

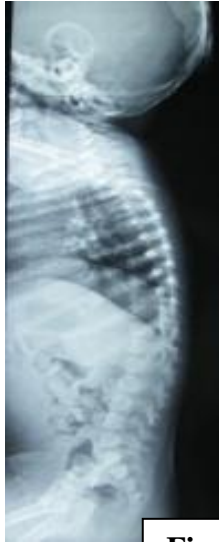


Fig.18

Fig.18 – Rx da coluna vertebral

O doente apresenta platisspondilia cervical



Fig.19

Fig.19 – Rx da perna direita

O Rx demonstra um atraso na ossificação da cabeça femoral



Fig.20

Fig.20 – Rx da anca que demonstra um atraso na ossificação de ambas as cabeças femorais.

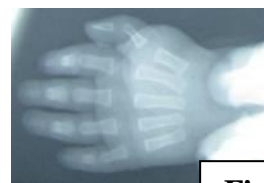


Fig.21

Fig.21 – Rx da mão esquerda que apresenta um atraso na ossificação, pois não existe ossificação do carpo.

ESTUDO MOLECULAR

O estudo genético evidenciou-se ausência de mutações do gene *IFT140* recentemente associado ao fenótipo de síndrome de Saldino Mainzer Até à presente data não foram encontradas mutações causadoras do fenótipo observado.

DISCUSSÃO

O cílio é um organelo presente nas células eucarióticas, originado nos centríolos, realizando funções motoras e sensoriais.¹⁰ A sua estrutura é constituída por túbulos de proteínas, cobertos por uma membrana denominada membrana ciliar.¹² Nos cílios motores, esta protege uma matriz de nove pares de microtúbulos que rodeia um núcleo central de dois microtúbulos (estrutura “9+2”). Por sua vez, os cílios primários têm uma estrutura “9+0”.¹² Os primeiros encontram-se no trato respiratório, ovidutos, epidídimo ventrículos e os cílios primários, com função sensorial, distribuídos por células epiteliais (epitélio dos túbulos renais e ductos biliares, epitélio sensorial da mucosa olfativa e epitélio retinal) e células não epiteliais (mácula, órgão de Corti, condrócitos, neurónios e nó primitivo).¹²

O transportador intraflagelar (IFT) composto pelo subcomplexo IFT-A e IFT-B é responsável pelo transporte bidirecional (anterógrado e retrógrado) no axonema. A kinesina, uma proteína motora, é responsável pelo movimento anterógrado, movimento da vesícula do corpo basal para o ápice do cílio e a dineína é responsável pelo processo inverso.⁵

As mutações genéticas que determinam alterações na formação e/ou funções dos cílios originam quadros denominados ciliopatias, e as proteínas codificadas por esses genes expressam-se não só a nível no cílio como também na sua base, corpo basal, zona

de transição ou centrómero. Estas múltiplas mutações são demonstradas pela ampla gama de fenótipos existente, manifestando-se clinicamente como uma formação quística pancreática, hepática ou renal, degeneração retiniana, anósmia, anormalidades cerebrais e cerebelares, polidactilia pós-axial, bronquiectasias, infertilidade, *situs inversus*, entre outras anomalias.^{5,10}

Perante a sintomatologia e os sinais apresentados nestes dois casos é possível assinalar uma aproximação com algumas síndromes que se encontram incluídas no grupo das ciliopatias, nomeadamente a síndrome de Alstrom, síndrome de Jeune, síndrome de Mainzer-Saldino e Síndrome de Bardet-Biedl.

A primeira, a **síndrome de Alstrom**, é uma doença autossômica recessiva, causada pela mutação do gene *ALMS1* (localizado no cromossoma 2p13). Este gene é responsável por produzir uma proteína que se encontra expressa na base dos cílios celulares e nos centrossomas, desempenhando um papel essencial no transporte intracelular.⁶ Esta patologia envolve múltiplos órgãos, apresentando, como principais características fenotípicas retinopatia pigmentar, surdez neurossensorial, miocardiopatia dilatada, obesidade, hiperinsulinismo e resistência à insulina.⁶ Estas manifestações podem surgir no período neonatal, na adolescência ou ainda na fase adulta.⁶ Segundo os critérios de diagnóstico desta síndrome⁶, no caso do irmão mais velho, seria necessário a presença de um critério *major* e quatro *minor* ou dois *major* e dois *minor*. Contudo, tal não se verifica, e apresenta apenas um critério *major* (alterações visuais: história de nistagmus na infância/distrofia dos cones e bastonetes) e dois *minor* (surdez neurossensorial e baixa estatura).

No caso do irmão mais novo, seria fundamental a existência de dois critérios *major* ou um critério *major* e três *minor*, mas, tal como no caso anterior, tal não se verifica, apresentando apenas um critério *major* (igual ao irmão) e um critério *minor* (surdez

neurossensorial). A análise fenotípica não é compatível com um diagnóstico de síndrome de Alstrom.

A **Síndrome de Jeune** ou distrofia torácica asfixiante é uma condição rara de transmissão autossômica recessiva tendo como etiologia uma mutação no gene *IFT80* localizado no cromossoma 15q13.⁷ Caracteriza-se por desenvolvimento ósseo anormal com alterações típicas: irregularidades metafisárias, ossos longos curtos (envolvendo principalmente a fíbula, tibia, ulna e rádio) e tórax longo e estreito. Os doentes apresentam policondrodistrofia com costelas largas, curtas e horizontais e junções costocondrais irregulares, o que, conseqüentemente, gera uma caixa torácica rígida e prejuízo ao nível respiratório.⁷ A clavícula e a pélvis podem apresentar um fenótipo anormal e as epífises das mãos podem exibir a forma de cone.⁷ Além disso, é costume encontrarem-se presentes alterações pancreáticas, renais (insuficiência renal com fibrose intersticial e alterações tubulares),⁸ hepáticas (icterícia neonatal prolongada, doença poliquística hepática, hiperplasia dos ductos biliares e/ou cirrose hepática), retinianas e manifestações dentárias e pélvicas.⁸

Nos dois casos apresentados, as anomalias ósseas torácicas presentes não impedem o normal funcionamento pulmonar. Sendo crucial para o diagnóstico as alterações torácicas, esta síndrome pode-se excluir como possível diagnóstico.

A **síndrome de Mainzer-Saldino** (MMS) é também uma doença rara autossômica recessiva, tendo como causa uma mutação no gene *IFT-140* que codifica o último componente do transportador intraflagelar complexo A, responsável pelo transporte ciliar retrógrado.¹³ Clinicamente esta síndrome apresenta-se com alterações no esqueleto (epífises das falanges em forma de cone, alterações ligeiras no RX do fémur proximal, mãos curtas, anomalias do crânio e anca, tórax estreito e baixa estatura),⁹ insuficiência renal crónica (critério de inclusão na MMS⁹), distrofia da retina,

ataxia cerebelar e fibrose hepática. Alguns doentes também apresentam sintomas neurológicos (défice ligeiro da capacidade cognitiva, características autistas, convulsões e epilepsia).⁹ Até à data nenhum dos irmãos apresentou insuficiência renal crónica e, sendo este um critério de inclusão na MMS, esta síndrome pode ser excluída como diagnóstico.

Por último, a **síndrome de Bardet-Biedl (BBS)** é uma doença autossômica recessiva que se apresenta clinicamente como uma verdadeira ciliopatia: distrofia dos cones e bastonetes mais de 90% dos casos¹⁴ (apesar de diversas variantes terem sido associadas a um envolvimento macular importante), quistos renais, *situs inversus* e polidactilia pós-axial.¹⁴ Apresenta obesidade troncular em 72% dos casos¹⁴, hipogenitalismo, atraso de desenvolvimento, diabetes mellitus, ataxia e alterações na dentição.¹⁴ Por vezes encontram-se presentes anomalias cardiovasculares, envolvimento hepático, alteração ao nível da nociceção⁵ e um terço dos doentes apresenta anósmia.¹⁰ A doença renal é maior causa de morbilidade e mortalidade na BBS.¹¹ Esta síndrome pode ser originada por mutações num de 18 genes identificados, sendo os genes *BBS1* e *BBS10* responsáveis por uma percentagem significativa dos casos.¹¹ Beales et al [1999] and Beales et al [2001] sugeriram, como critérios de diagnóstico, a presença de quatro critérios primários ou três critérios primários e dois secundários.¹⁴ Os nossos probandos apenas apresentam um critério primário, a distrofia dos cones e bastonetes, insuficiente para o estabelecimento clínico do diagnóstico.

Entre as ciliopatias, tal como referido anteriormente, estas são as síndromes onde os sinais e sintomas destes dois irmãos mais se enquadram. No entanto, foi possível verificar que não correspondem aos critérios de diagnósticos de nenhuma síndrome descrita. Estes casos representam um novo fenótipo que associa osso, ouvido interno e alterações severas na retina. Novas técnicas moleculares de sequenciação de nova

geração e sequenciação de exomas poderão permitir rapidamente a identificação da alteração genética causal deste fenótipo complexo. A compreensão dos mecanismos etiopatogénicos desta síndrome poderá ajudar a expandir o espectro dos quadros clínicos das ciliopatias e criar novas abordagens terapêuticas para estes quadros complexos.

AGRADECIMENTOS:

Este trabalho foi realizado ao longo do ano de 2013 e início de 2014. Foi levada a cabo uma cooperação indispensável entre mim e o meu orientador, Professor Doutor Eduardo Silva, Oftalmologista Pediátrico do Centro Hospitalar da Universidade de Coimbra, a quem agradeço o trato, a disponibilidade, a preocupação e a partilha de experiência e conhecimento. Sem este apoio, muitos obstáculos teriam sido bem mais dificilmente atingidos.

Não posso deixar de referenciar a minha família e amigos, a quem devo a paciência, dedicação e suporte, elementos que constituíram a base sustentável na qual o meu percurso académico se desenvolveu e que permitiram que chegasse a onde hoje me encontro.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

- ¹ - Hamel C., (2007). “Cone rod dystrophies”. *Orphaned Journal of Rare Diseases*, 2:7: 10.1186/1750-1172-2-7
- ² – Anderson L., Goldberg R., Marion R., Upholt W., Tsipouras P. (1990) “Spondyloepiphyseal Dysplasia Congenita: Genetic Linkage to Type 11 Collagen (COL2AI)”. *The American Society of Human Genetics*, 46: 896-901.
- ³ – Gole W., Hall R., Rogers J. (1992) “The clinical features of spondyloepiphyseal dysplasia congenita resulting from the substitution of glycine 997 by serine in the α (II) chain of type II collagen”. *Journal of Medical Genetics*, 30: 27-35.
- ⁴ – Hall C., “Spondyloepimethaphyseal dysplasias” (2005). *Orphanet encyclopedia*.
- ⁵ – Baker K., Beales P. (2009). “Making Sense of Cilia in Disease: The Human Ciliopathies”. *American Journal of Medical Genetics Part C (Seminars in Medical Genetics)*, 151C:281–295.
- ⁶ – Marshall J., Beck S., Maffei P., Naggert J. (2007). “Alstrom Syndrome”. *European Journal of Human Genetics*, 15, 1193–1202.
- ⁷ - N V Morgan, C Bacchelli, P Gissen, J Morton, G B Ferrero, M Silengo, P Labrune, I Casteels, C Hall, P Cox, D A Kelly, R C Trembath, P J Scambler, E R Maher, F R Goodman, C A Johnson (2003). “A locus for asphyxiating thoracic dystrophy, ATD, maps to chromosome 15q13”. *Journal Medical Genetics* 40: 431-435.
to chromosome 15q13
- ⁸ - Saletti D., Grigio T., Tonelli D., Duarte Ribeiro O., Marini F. (2011). “Relato de Caso: Anestesia em Paciente Portador de Distrofia Torácica Asfixiante: Síndrome de Jeune”. *Revista Brasileira Anestesiologia*, 62: 3: 424-431.7
- ⁹ – Perrault I., Saunier S., Hanein S., Fihol E., Bizet A., Collins F., Salih M., Gerber S., Delphin N., Bigot K., Orssaud C., Silva E., Baudouin V., Oud M., Shannon N, Merrer

M., Toche O., Pietrement C., Goumid J., Baumann C., Bole-Feysot C., Nitschke P., Zahrate M., Beales P., Arts H., Munnich A., Kaplan J., Antignac C., Cormier-Daire V., Tozert JM. (2012). “Mainzer-Saldino Syndrome is a ciliopathy caused by *IFT140* mutations”. *The American Journal of Human Genetics*, 90: 864-870.

¹⁰ – Ferkol T., Leigh M. (2012). “Ciliopathies: The central role of cilia in a spectrum of pediatrics disorders”. *The Journal of Pediatrics*, 366-371

¹¹ – Bergman C, (2011). “Ciliopathies”. *Eur Journal of Pediatrics*, 171:1285–1300

¹² – Ware S., Gunay-Aygun M., Hildebrandt F., (2011). “Spectrum of Clinical Diseases Caused by Disorders of Primary Cilia”. *Proceedings of the American Thoracic Society* 15; 8(5): 444–450.

¹³ - Perrault, Saunier S., Hanein S., Filhol E., Bizet A., Collins F., Salih M., Silva E., Baudouin V. , Oud M., Shannon N., Le Merre M., Pietrement C., Beales P., Arts H., Munnich A., Kaplan J., Antignac C., Cormier Daire V., Rozet J.M., (2012), “Mainzer-Saldino syndrome is a ciliopathy caused by mutations in the IFT140 gene”. *Perrault et al. Cilia*, 1(Suppl 1):O28

¹⁴ - Pagon R.A., Adam M.P., Bird T.D-, et al., editors. “Bardet-Biedl Syndrome” (2011). *GeneReviews™ [Internet]*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2014