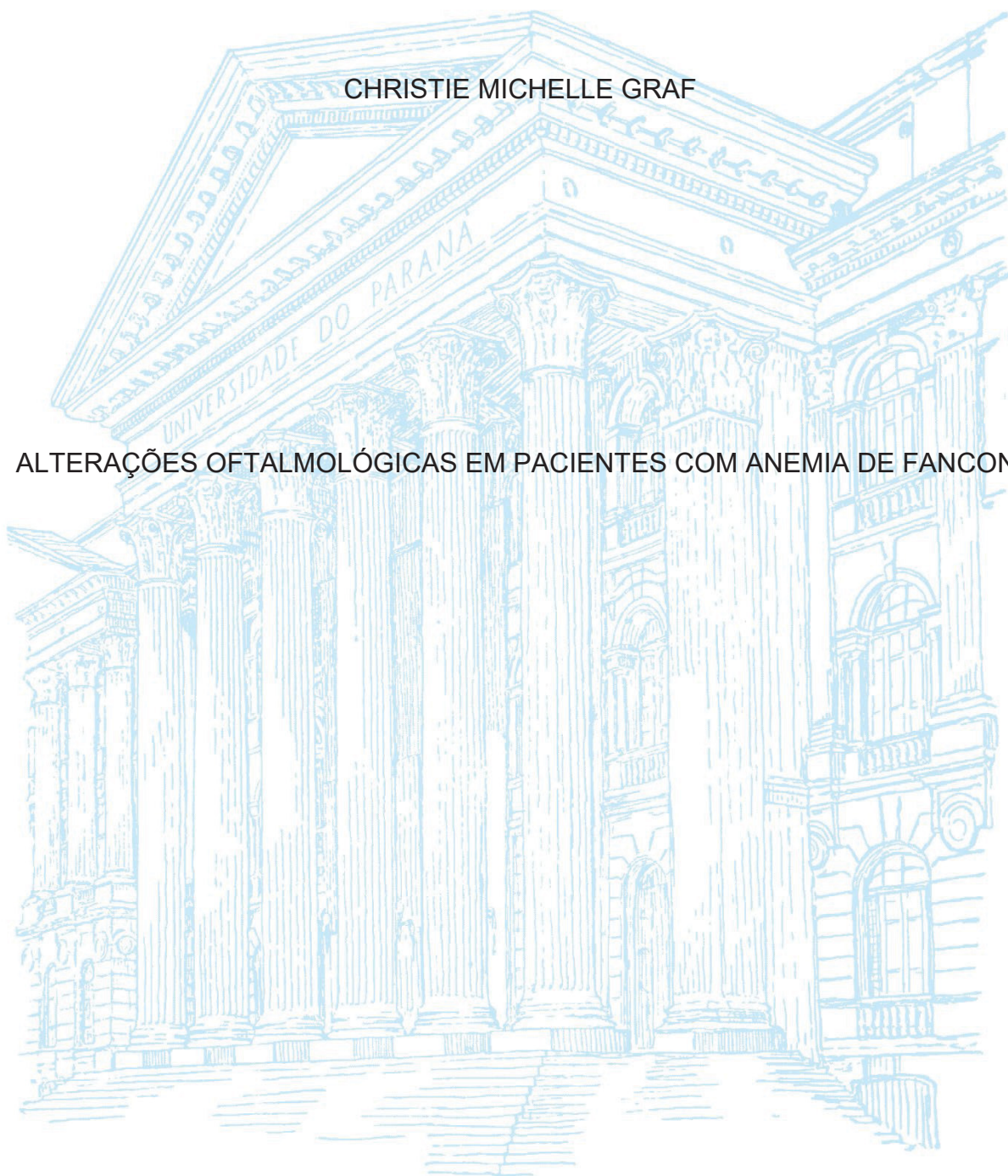


UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

CHRISTIE MICHELLE GRAF

ALTERAÇÕES OFTALMOLÓGICAS EM PACIENTES COM ANEMIA DE FANCONI



CURITIBA

2021

CHRISTIE MICHELLE GRAF

ALTERAÇÕES OFTALMOLÓGICAS EM PACIENTES COM ANEMIA DE FANCONI

Tese de doutorado apresentado ao Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e Adolescente do Setor de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná como requisito parcial à obtenção do grau de Doutor em Saúde da Criança e do Adolescente.

Área de concentração: Hematologia
Área específica: Oftalmologia

Orientadora: Dra. Carmem Maria Sales Bonfim
Coorientadora: Dra Ana Tereza Ramos Moreira

CURITIBA

2021

G736 Graf, Christie Michelle

Alterações oftalmológicas em pacientes com anemia de Fanconi [recurso eletrônico] / Christie Michelle Graf. – Curitiba, 2021.

Tese (doutorado) – Universidade Federal do Paraná, Setor de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e Adolescente, 2021.

Orientadora: Dra. Carmem Maria Sales Bonfim.

1. Anemia de Fanconi – complicações. 2. Anemia de Fanconi – genética. 3. Manifestações oculares. 4. Transplante de Células-Tronco Hematopoéticas – efeitos adversos. I. Bonfim, Carmem Maria Sales. II. Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e Adolescente. Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná. III. Título.

NLMC: WS 305

Catálogo na fonte elaborada pelo Sistema de Bibliotecas da UFPR,
Biblioteca de Ciências da Saúde – SD, com os dados fornecidos pelo autor.

Bibliotecário: Francisco José Cordeiro CRB9/1734

TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação SAÚDE DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da tese de Doutorado de **CHRISTIE MICHELLE GRAF** intitulada: **Alterações Oftalmológicas em Pacientes com Anemia de Fanconi**, sob orientação da Profa. Dra. CARMEM MARIA SALES BONFIM, que após terem inquirido a aluna e realizada a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua APROVAÇÃO no rito de defesa.

A outorga do título de doutora está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

CURITIBA, 16 de Dezembro de 2021.

Assinatura Eletrônica

16/12/2021 13:41:48.0

CARMEM MARIA SALES BONFIM
Presidente da Banca Examinadora

Assinatura Eletrônica

16/12/2021 13:41:14.0

GLAUCO HENRIQUE REGGIANI MELLO
Avaliador Externo (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ-
CURITIBA)

Assinatura Eletrônica

20/12/2021 15:26:41.0

LUIZ GUILHERME DARRIGO JUNIOR
Avaliador Externo (FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE
DE RIBEIRÃO PRETO)

Assinatura Eletrônica

19/12/2021 10:12:45.0

ROSANE DA CRUZ FERREIRA
Avaliador Externo (INSTITUTO VER)

Assinatura Eletrônica

17/12/2021 12:08:34.0

ANA TEREZA RAMOS MOREIRA
Coorientador(a)

Dedico as minhas palavras à Deus. À Ele
toda glória, honra e louvor!

AGRADECIMENTOS

Agradeço à Cristo, essência da minha vida, que através do seu amor me mostra o caminho ao Pai.

À Coordenação do Programa de Pós-graduação em Saúde da Criança e Adolescente do Setor de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná pela oportunidade concedida.

À Prof^a Dr.^a Carmem Maria Sales Bonfim, pela sua excelente orientação. Desde as correções tão assertivas até sua amizade sincera, sempre me mostrou além do que eu enxergava.

À Prof^a Dr.^a Ana Tereza Ramos Moreira, por sua integridade e sabedoria. Você é como uma mãe para mim!

À Prof^a Dr.^a Daniela Vandresen Pilonetto, pelos ensinamentos que tão pacientemente me transmitiu sobre genética da Anemia de Fanconi.

Ao Prof Dr. Alexandre Grandinetti, pela disponibilidade de realizar as fotos dos pacientes.

Ao Prof Dr. Rafael Zenni, pelas correções e sugestões que precisamente realizou.

Ao Prof Dr. Lisandro Sakata, pelos oportunos apontamentos na correção desta tese.

À Prof^a Márcia Olandoski pela análise estatística minuciosamente realizada.

Aos meus colegas do Centro de Referência em Oftalmologia (CRO) do CHC-UFPR, pelo atento e carinhoso atendimento aos pacientes com Anemia de Fanconi.

Ao Serviço de Transplante de Medula Óssea do CHC-UFPR, médicos, enfermeiros, secretários, administradores, assistentes sociais, nutricionistas, psicólogos,

terapeuta ocupacionais, farmacêuticos, biólogos e bioquímicos, pelo diligente trabalho que fazem aos pacientes com Anemia de Fanconi.

Aos meus pais, Hans e Ruth, pelo incentivo, apoio e amor que sempre me deram.

Ao meu marido, Gregory, por me amar e estar sempre disponível na correção desta tese.

Às minhas filhas, Beatriz, Sophia e Michelle, pelo amor incondicional.

Às minhas irmãs, Letícia e Juliana, pela preocupação e disposição em me ajudar.

Ao meu primo, Alexis Graf Morozowski, por ter realizado o design das figuras e gráficos.

Aos pacientes e suas famílias, pela confiança depositada em meu trabalho. Sem vocês esta tese não teria sido possível.

A todas as outras pessoas que direta ou indiretamente se envolveram e contribuíram para a realização deste trabalho.

“Onde o céu e o mar se encontram,
Onde as ondas se adoçam,
Não duvide, Ripchip,
Que no Leste absoluto está
Tudo o que procura encontrar”.

C.S.Lewis

RESUMO

A Anemia de Fanconi (AF) é uma doença rara, geralmente herdada de maneira autossômica recessiva, caracterizada por múltiplas malformações congênitas, falência da medula óssea e suscetibilidade à câncer. Esta tese tem por objetivos descrever a prevalência das alterações oftalmológicas adquiridas em pacientes com AF submetidos ou não ao Transplante de Células-Tronco Hematopoiéticas (TCTH), além de descrever e relacionar as alterações oftalmológicas congênitas com os subtipos genéticos encontrados. Foi realizado um estudo observacional, descritivo, transversal e retrospectivo em 106 pacientes acompanhados no Serviço de Transplante de Medula Óssea do Complexo Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, durante o período de novembro 2014 a agosto de 2017. Cada participante foi submetido a avaliação oftalmológica completa e, em 84 deles, realizada a ecografia ocular. A mediana da faixa etária foi de 13 anos, variando entre 6 meses e 43 anos. A acuidade visual melhor a 20/60 foi observada em 91,5% dos pacientes e os erros refracionais, em 68%. A microftalmia foi a anormalidade oftalmológica mais detectada (95,2%). Ainda, foram observados redução das medidas antropométricas como o comprimento da fenda palpebral (78/103 pacientes - 75,7%), microcórnea (48/103 pacientes - 46,6%) e ptose palpebral (31/103 pacientes - 30%). Com uma frequência menor, foram encontrados tecido epirretiniano sobre o disco óptico (14,1%), hipoplasia de disco (8,5%), estrabismo (7,5%), catarata congênita (0,9%), glaucoma congênito (0,9%) e presença de artéria hialóide (0,9%). Ressalta-se que neste estudo foi descrita uma nova alteração oftalmológica em 15 pacientes com AF: tecido epirretiniano sobre o disco óptico. O subtipo genético foi identificado em 78 probandos (79,6%) e o subtipo FA-A foi o mais frequente (62,8%), seguido do FA-G, FA-E, FA-C. A manifestação ocular adquirida mais encontrada nos pacientes que não receberam TCTH (44 pacientes) foi a neovascularização limbar (13,6%), enquanto que em pacientes que receberam TCTH (62 pacientes), a doença do enxerto contra hospedeiro (DECH) ocular (51,6 %) foi a manifestação mais encontrada. O sintoma mais comum da DECH ocular foi a ceratoconjuntivite sicca (29%). Muitas manifestações oculares foram identificadas nos pacientes com AF. Exames oftalmológicos regulares e cuidadosos são essenciais para o diagnóstico dessas condições.

Palavras-chave: Anemia de Fanconi. Alterações oftalmológicas. Subtipos genéticos.

ABSTRACT

Fanconi anemia (FA) is a rare disease, usually inherited in an autosomal recessive manner, characterized by multiple congenital malformations, bone marrow failure, and susceptibility to cancer. The purpose of this thesis is to describe the prevalence of acquired ocular manifestations in FA patients who did or did not undergo hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) and to describe and correlate the congenital ocular manifestations with the genetic subtypes of the disease. This is an observational, descriptive, cross-sectional and retrospective study of 106 patients followed at the Bone Marrow Transplantation Service of the Complexo Hospital de Clínicas of the Federal University of Parana, from November 2014 and August 2017 with patients who had diagnostic confirmation of FA. Each participant underwent a complete ophthalmological evaluation and 84 patients were submitted to an ocular ultrasound exam. The patients ranged in age from 6 months to 43 years (median, 13 years). Visual acuity was greater than 20/60 in 91.5% of the patients and refractive errors occurred in 68%. Microphthalmia was the most common ophthalmic abnormality (95,2%). A reduction in anthropometric measurements was observed, including palpebral fissure length (78/103 patients - 75,7%), microcornea (48/103 patients - 46,6%), and palpebral ptosis (31/103 patients - 30%). At lower frequencies, were found strabismus (7,5%), congenital cataracts (0,9%), congenital glaucoma (0,9%), and presence of hyaloid artery (0,9%). We identified a new ophthalmic condition in 15 patients with FA, i.e., epiretinal tissue on the optic disc. The genetic subtype was identified in 78 patients (79,6%), and the FA-A subtype was most prevalent (62,8%) followed by FA-G, FA-E, FA-C. The most common acquired ocular manifestation in patients who did not undergo HSCT (44 patients) was limbal neovascularization (13,6%), while in patients who underwent HSCT (62 patients), the GVHD related manifestation was ocular graft-versus-host disease (GVHD) (51,6%). The most frequent symptom of ocular GVHD was keratoconjunctivitis sicca (29%). Several ocular manifestations were identified in patients with FA. Careful and regular ophthalmologic examinations are essential to diagnose these conditions.

Keywords: Fanconi anemia. Ocular manifestations. Genetic subtypes.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1	–	IMAGEM ORIGINAL EXIBIDA EM UMA AULA DE GUIDO FANCONI.....	20
FIGURA 2	–	VIA DA ANEMIA DE FANCONI.....	24
FIGURA 3	–	ESQUEMA DA EMBRIOLOGIA OCULAR.....	29
FIGURA 4	–	MEDIDAS DAS DISTÂNCIAS FACIAIS.....	46
FIGURA 5	–	GRÁFICO UTILIZADO NAS MEDIDAS DE DISTÂNCIA INTERPUPILAR (DIP), DISTÂNCIA CANTAL INTERNA (DCI), DISTÂNCIA CANTAL EXTERNA (DCE) E SEUS DESVIOS-PADRÕES.....	47
FIGURA 6	–	GRÁFICO UTILIZADO NA MEDIDA DO COMPRIMENTO DA FENDA PALPEBRAL (CFP) E SEUS DESVIOS-PADRÕES.....	48
FIGURA 7	–	PACIENTE COM ANEMIA DE FANCONI E FISSURA PALPEBRAL PEQUENA, PTOSE, EPICANTO, MICROCÓRNEA E ESTRABISMO.....	62
FIGURA 8	–	PACIENTE COM ANEMIA DE FANCONI E CATARATA E GLAUCOMA CONGÊNITOS.....	62
FIGURA 9	–	FOTOGRAFIA DO FUNDO DE OLHO DE UM PACIENTE COM ANEMIA DE FANCONI E HIPOPLASIA DO DISCO ÓPTICO.....	63
FIGURA 10	–	FOTOGRAFIA DO FUNDO DE OLHO DE UM PACIENTE COM ANEMIA DE FANCONI E MEMBRANA EPIRRETINIANA.....	64
FIGURA 11	–	PACIENTE COM ANEMIA DE FANCONI E NEOVASCULARIZAÇÃO LIMBAR.....	65
FIGURA 12	–	PACIENTE COM ANEMIA DE FANCONI E SIMBLÉFARO APÓS ÚLCERA DE CÓRNEA E PERFURAÇÃO OCULAR	67
FIGURA 13	–	PACIENTES COM ANEMIA DE FANCONI E CATARATA ADQUIRIDA. A = CATARATA AVANÇADA BRANCA, B = CATARATA CORTICAL ANTERIOR.....	68

LISTA DE FLUXOGRAMAS

FLUXOGRAMA 1 – ESTRATÉGIA DOS EXAMES GENÉTICOS REALIZADA NOS PACIENTES COM AF.....	52
---	----

LISTA DE GRÁFICOS

GRÁFICO 1	– NÚMERO DE ATENDIMENTOS E DE PACIENTES NOVOS DE 2014 A 2017.....	44
GRÁFICO 2	– SUBTIPOS GENÉTICOS ENCONTRADOS NOS PACIENTES COM ANEMIA DE FANCONI.....	56
GRÁFICO 3	– ALTERAÇÕES OFTALMOLÓGICAS CONGÊNITAS MAIS FREQUENTES ENCONTRADAS EM CADA SUBTIPO GENÉTICO DOS PACIENTES COM ANEMIA DE FANCONI.....	58
GRÁFICO 4	– COMPRIMENTO DA FENDA PALPEBRAL EM RELAÇÃO A FAIXA ETÁRIA.....	59

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1	–	DESCRIÇÃO DOS 22 GENES DA ANEMIA DE FANCONI CONHECIDOS ATÉ O ANO PRESENTE.....	22
QUADRO 2	–	CRITÉRIOS DE VACTERL-H (Vertebral anomalies, Anal atresia, Cardiac anomalies, Traqueal-esophageal fistula, Esophageal atresia, Renal structural anomalies, Limb anomalies, Hydrocephalus).....	26
QUADRO 3	–	CRITÉRIOS DE PHENOS (skin Pigmentation, small Head, small Eyes, Nervous system, Otology, Short stature).....	27
QUADRO 4	–	MOLÉCULAS REGULADORAS DA MORFOLOGIA DAS VESÍCULAS ÓPTICAS E DO PEDÚNCULO ÓPTICO.....	30

LISTA DE TABELAS

TABELA 1	– ANORMALIDADES FÍSICAS ENCONTRADAS NOS PACIENTES COM ANEMIA DE FANCONI.....	28
TABELA 2	– APRESENTAÇÃO NUMÉRICA DO COMPRIMENTO AXIAL DO OLHO DE ACORDO COM A FAIXA ETÁRIA...	33
TABELA 3	– VALORES DE REFERÊNCIA UTILIZADOS PARA O COMPRIMENTO AXIAL.....	50
TABELA 4	– TRIAGEM DAS MUTAÇÕES REALIZADAS NO LABORATÓRIO DE IMUNOGENÉTICA DO COMPLEXO HOSPITAL DE CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ.....	52
TABELA 5	– CARACTERÍSTICAS GERAIS DOS 106 PACIENTES.....	55
TABELA 6	– DESCRIÇÃO DAS ALTERAÇÕES OFTALMOLÓGICAS CONGÊNITAS E OS SUBTIPOS GENÉTICOS DOS PACIENTES COM ANEMIA DE FANCONI.....	57
TABELA 7	– MÉDIA DAS MEDIDAS DO COMPRIMENTO AXIAL, ESPESSURA DO CRISTALINO E PROFUNDIDADE DA CAMARA ANTERIOR EM FUNÇÃO DA IDADE DO PACIENTE COM ANEMIA DE FANCONI.....	60
TABELA 8	– CARACTERÍSTICAS GERAIS E OFTALMOLÓGICAS DOS GRUPOS QUE REALIZARAM A ECOGRAFIA OCULAR E OS QUE NÃO REALIZARAM.....	61
TABELA 9	– ALTERAÇÕES RETINIANAS CONGÊNITAS ENCONTRADAS NOS PACIENTES COM ANEMIA DE FANCONI.....	63
TABELA 10	– CARACTERÍSTICAS DOS 62 PACIENTES QUE RECEBERAM TCTH.....	66
TABELA 11	– ALTERAÇÕES RETINIANAS PROVOCADAS PELA DECH OCULAR EM PACIENTES COM ANEMIA DE FANCONI.....	68

LISTA DE SIGLAS

ACD	–	<i>Chamber Depth</i>
AF	–	Anemia de Fanconi
AL	–	<i>Axial Lenght</i>
ATG	–	<i>Anti-Thymocyte Globulin</i>
CFA	–	Ciclofosfamida
CFP	–	Comprimento da Fenda Palpebral
CHC	–	Complexo Hospital de Clínicas
CMV	–	Citomegalovírus
CRO	–	Centro de Referência em Oftalmologia
CSA	–	Ciclosporina
CTC	–	Corticóide
D	–	Dioptria
DCE	–	Distância Cantal Externa
DCI	–	Distância Cantal Interna
DEB	–	Diepoxibutano
DECH	–	Doença do Enxerto Contra Hospedeiro
DIP	–	Distância Interpupilar
DC	–	Diâmetro Corneano
DNA	–	Ácido desoxirribonucléico
<i>FANC(Em Itálico)</i>	–	Gene relacionado à Anemia de Fanconi
FANC	–	Proteína codificada pelo gene <i>FANC</i>
FLU	–	Fludarabina
ICT	–	Irradiação de Corpo Total
IFAR	–	<i>International Fanconi Anemia Registry</i>
L	–	<i>Lens</i>
LMA	–	Leucemia Mielóide Aguda
PCR	–	<i>Polymerase Chain Reaction</i>
MDS	–	Síndrome Mielodisplásica
MPLA	–	<i>Multiplex Ligation Probe Amplification</i>
MTX	–	Methotrexate
NIH	–	<i>National Institute of Health</i>

OMS	– Organização Mundial da Saúde
TCLE	– Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TCTH	– Transplante de Células Tronco Hematopoéticas
STMO	– Serviço de Transplante de Medula Óssea
UFPR	– Universidade Federal do Paraná
ULAC	– Laboratório de Imunogenética

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	18
1.1	OBJETIVOS.....	19
1.1.1	Objetivo geral.....	19
1.1.2	Objetivos específicos.....	19
2	REVISÃO DE LITERATURA	20
2.1	HISTÓRICO.....	20
2.2	INCIDÊNCIA E FREQUÊNCIA.....	21
2.3	GENÉTICA E FISIOPATOLOGIA.....	21
2.4	DIAGNÓSTICO.....	25
2.5	CORRELAÇÃO GENÓTIPO-FENÓTIPO.....	26
2.6	EMBRIOLOGIA.....	27
2.7	EMBRIOLOGIA OCULAR	29
2.8	MALFORMAÇÕES CONGÊNITAS OCULARES.....	32
2.8.1	Globo Ocular.....	32
2.8.2	Segmento anterior do olho.....	33
2.8.3	Segmento posterior do olho.....	34
2.8.4	Estruturas acessórias do olho.....	35
2.9	MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS GERAIS E TRATAMENTO.....	35
2.10	MANIFESTAÇÕES ADQUIRIDAS OCULARES.....	37
2.10.1	Vasculopatias.....	37
2.10.2	Complicações do TCTH no segmento anterior do olho.....	38
2.10.2.1	DECH ocular.....	38
2.10.2.2	Catarata.....	40
2.10.2.3	Glaucoma.....	40
2.10.2.4	Câncer na superfície ocular.....	41
2.10.3	Complicações do TCTH no segmento posterior do olho.....	41
2.10.3.1	Retinopatia microvascular isquêmica.....	41
2.10.3.2	Infecções.....	42
2.10.3.3	Outras manifestações retinianas.....	42
3	MATERIAL E MÉTODOS	43
3.1	TIPO DE ESTUDO.....	43

3.2	LOCAL E PERÍODO DO ESTUDO.....	43
3.3	POPULAÇÃO FONTE.....	43
3.4	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO.....	44
3.5	CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO.....	44
3.6	VARIÁVEIS DE ESTUDO.....	45
3.7	PROCEDIMENTO DE ESTUDO.....	45
3.7.1	Exame oftalmológico.....	45
3.7.2	Exame genético.....	50
3.8	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	52
3.9	ÉTICA EM PESQUISA.....	53
3.10	MONITORIZAÇÃO DA PESQUISA.....	53
3.11	FOMENTOS PARA A PESQUISA, PROFISSIONAIS E SERVIÇOS ENVOVIDOS.....	54
4	RESULTADOS.....	55
4.1	CARACTERÍSTICAS GERAIS.....	55
4.2	SUBTIPOS GENÉTICOS.....	56
4.2.1	Descrição das alterações oftalmológicas congênitas em relação aos subtipos genéticos.....	57
4.3	ACUIDADE VISUAL.....	59
4.4	ALTERAÇÕES OCULARES CONGÊNITAS.....	59
4.4.1	Alterações morfológicas faciais.....	59
4.4.2	Microcórnea.....	60
4.4.3	Microftalmia.....	60
4.4.4	Estrabismo.....	61
4.4.5	Catarata congênita e glaucoma congênito.....	62
4.4.6	Alterações retinianas.....	63
4.4.7	Alterações oftalmológicas congênitas semelhantes entre ir- mãos.....	64
4.5	MANIFESTAÇÕES OCULARES ADQUIRIDAS ENCONTRADAS EM PACIENTES NÃO TRANSPLANTADOS.	64
4.5.1	Nevus de carúncula.....	64
4.5.2	Vasculopatias.....	64
4.5.3	Catarata.....	65

4.5.4	Glaucoma.....	65
4.6	CARACTERÍSTICAS GERAIS DOS PACIENTES PÓS TCTH...	65
4.7	MANIFESTAÇÕES OCULARES ADQUIRIDAS ENCONTRADAS EM PACIENTES TRANSPLANTADOS.....	67
4.7.1	Vasculopatias.....	67
4.7.2	Complicações do TCTH no segmento anterior do olho.....	67
4.7.3	Catarata	67
4.7.4	Complicações do TCTH no segmento posterior do olho.....	68
5	DISCUSSÃO.....	69
6	CONCLUSÃO.....	78
7	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	79
	REFERÊNCIAS.....	80
	GLOSSÁRIO.....	100
	ANEXO 1 – PROTOCOLO DAS ALTERAÇÕES OFTALMOLOGICAS EM PACIENTES COM ANEMIA DE FANCONI.....	102
	ANEXO 2 – APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA DO CHC- UFPR.....	104
	ANEXO 3 – PROPOSTA DE AVALIAÇÃO OFTALMOLÓGICAS EM PACIENTES COM ANEMIA DE FANCONI.....	107
	ANEXO 4 – ARTIGO ACEITO PELA REVISTA “JORNAL OF PEDIATRICS”.....	113

INTRODUÇÃO

A Anemia de Fanconi (AF) é uma doença rara, geralmente herdada de maneira autossômica recessiva. As mutações genéticas encontradas nos pacientes com AF causam a instabilidade dos cromossomos e reduzem a capacidade da célula de reparação dos danos ao ácido desoxirribonucléico (DNA). Em decorrência disso, essa doença se caracteriza por múltiplas malformações congênitas, falência da medula óssea e suscetibilidade ao câncer (JOENJE; PATEL, 2001; BAGBY, 2018).

Especificamente na área da oftalmologia são encontrados diversos defeitos oculares, dentre eles, a existência de fissuras palpebrais pequenas e com formato amendoado, epicanthus, hipo/hipertelorismo, ptose, neovascularização limbar, embriotoxon posterior, microftalmia, microcornea, nistagmo, proptose e estrabismo. Além disso, são relatados casos isolados de catarata, glaucoma congênito, vasculopatia retiniana, hipoplasia do disco óptico e retinoblastoma (GLANZ; FRASER, 1982; GIBBONS et al., 1995; GIAMPIETRO et al., 1997; ASLAN et al., 2005; YAHIA et al., 2006; ELGOHARY et al., 2006; JAIN et al., 2007; TSILOU et al., 2010; TÖRNQUIST et al., 2014).

Apesar dos defeitos oculares serem frequentes e impactarem a qualidade de vida dos portadores de AF, é incomum a realização de um diagnóstico médico precoce dessas alterações. Isso porque as manifestações oculares são raramente descritas na literatura médica. Conseqüentemente, a ausência de conhecimento sobre AF entre oftalmologistas prejudica o correto encaminhamento dos pacientes para o tratamento especializado.

Uma das referências hospitalares no Brasil para o atendimento do paciente com AF é o Serviço de Transplante de Medula Óssea (STMO) do Complexo Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (CHC-UFPR), que possui a maior casuística mundial neste tipo de paciente. O STMO do CHC-UFPR, em conjunto com o Laboratório de Imunogenética (ULAC) do CHC-UFPR, realizou o diagnóstico de 90% dos pacientes em território brasileiro até o corrente ano (2021), conforme informação pessoal (Dra. Carmem Bonfim). Neste serviço foram atendidos mais de 600 pacientes com AF, realizados cerca de 360 transplantes e desenvolvido um programa de seguimento a longo prazo para detecção de complicações tardias, principalmente

para o carcinoma escamoso de cabeça e pescoço.

A presente tese é o resultado de uma pesquisa no campo da oftalmologia sobre as alterações observadas em pacientes com AF. A importância desse estudo se concentra na necessidade de suprir as escassas informações decorrentes da precária produção bibliográfica sobre os achados oftalmológicos encontrados na AF. No sentido de aprimorar o conhecimento médico e delimitar protocolos de atendimento sobre as alterações oftalmológicas que podem aparecer nos portadores da AF, foi realizado um estudo observacional, descritivo, transversal e retrospectivo de 106 pacientes que realizaram seguimento no STMO do CHC-UFPR.

1.1 OBJETIVOS

1.1.1 Objetivo geral

Descrever e determinar a prevalência das alterações oftalmológicas congênitas nos pacientes com Anemia de Fanconi atendidos no Centro de Referência em Oftalmologia (CRO) do CHC-UFPR.

1.1.2 Objetivos Específicos

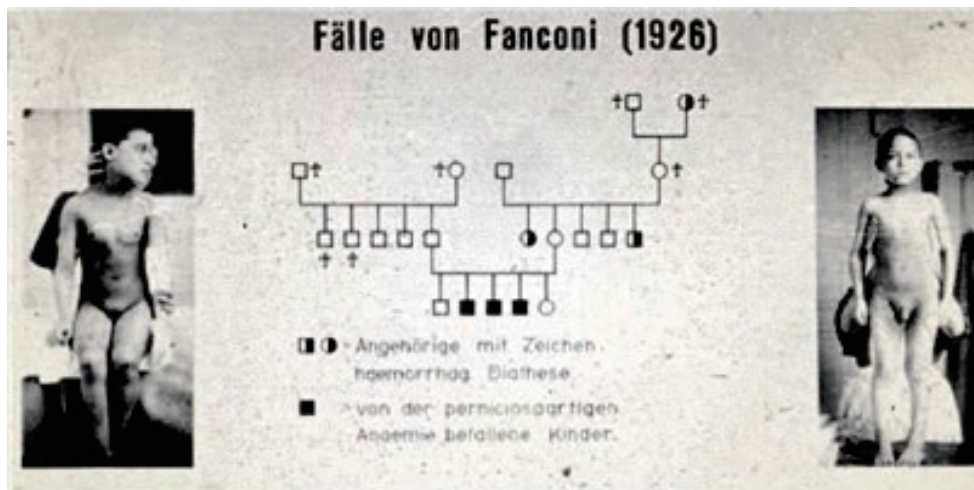
- a) Descrever as manifestações oculares adquiridas encontradas nos pacientes com AF que não receberam Transplante de Células-Tronco Hematopoéticas (TCTH);
- b) Descrever as manifestações oculares adquiridas encontradas nos pacientes com AF que receberam TCTH;
- c) Descrever as malformações oftalmológicas congênitas em cada subtipo genético estudado nos pacientes com AF.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 HISTÓRICO

Os estudos relativos à AF têm revelado um mecanismo de defesa celular fundamental contra a instabilidade genética. O primeiro relato na literatura médica data de 1927, quando o pediatra suíço Guido Fanconi descreveu o caso de uma família com três irmãos exibindo anemia aplástica e malformações congênitas (FIGURA 1). Nesse momento, a AF foi chamada de anemia perniciosiforme (FANCONI, 1927).

FIGURA 1 – IMAGEM ORIGINAL EXIBIDA EM UMA AULA DE GUIDO FANCONI



FONTE: Adaptado de LOBITZ; VELLEUER (2006).

NOTAS: Evidencia dois dos três irmãos com Anemia de Fanconi, assim como sua árvore genealógica. Os símbolos significam, respectivamente, “membros da família com sinais de diátese hemorrágica” e “crianças com anemia perniciosiforme ou AF”. Imagem fornecida por Felix Sennhauser e Markus Schmutz, do Hospital Pediátrico de Zurique, Suíça.

Dois anos depois, o médico Uehlinger observou a presença de leucopenia e trombocitopenia. Por esse motivo, propôs a mudança do nome para pan-mielocitopatia familiar hipoplástica. Somente em 1931, foi dado o nome de Anemia de Fanconi para caracterizar esta forma de anemia aplástica constitucional, através da sugestão do professor Otto Naegeli (FANCONI, 1967).

As décadas seguintes tiveram sua importância registrada quanto à etiologia e o modo de transmissão da AF. Destacou-se Traute Schroeder, pioneiro na análise

cromossômica de pacientes com AF, que, em 1964, comprovou a ocorrência de instabilidade cromossômica espontânea no DNA (SCHROEDER; ANSCHUTZ; KNOPP, 1964).

As demais pesquisas e trabalhos publicados até o momento sobre o defeito molecular da doença evidencia que a AF está relacionada a diversos genes.

2.2 INCIDÊNCIA E FREQUÊNCIA

A incidência da AF é global, apresentando prevalência de 1 a 5 casos por milhão de pessoas e frequência 1:181 de portadores da mutação estimada (VERLANDER et al., 1995; ROSENBERG; TAMARY; ALTER, 2011).

Em determinados grupos étnicos como judeus (VERLANDER et al., 1995), africanos (ROSENDORFF et al., 1987; MACDOUGALL et al., 1990) e ciganos espanhóis (CALLÉN et al., 2005), a frequência de portadores da AF é 1:100, aproximadamente. Esse aumento de frequência está relacionado a isolamento social desses grupos e mutação ancestral fundadora no gene da AF (VERLANDER et al., 1995; CALLÉN et al., 2005).

Até a data de novembro de 2021, não foram realizados estudos da incidência ou frequência de portadores da AF no Brasil.

2.3 GENÉTICA E FISIOPATOLOGIA

Foram identificados 22 genes relacionados à AF, habitualmente denominados de *FANCs* (QUADRO 1).

QUADRO 1 – DESCRIÇÃO DOS 22 GENES DA ANEMIA DE FANCONI CONHECIDOS ATÉ O ANO PRESENTE

Gene Responsável	Sinônimo	Cromossomo	Data da clonagem	Primeira Descrição
<i>FANCA</i>		16q24.3	1996	Lo Tem Foe et al.
<i>FANCB</i>	<i>FAAP95</i>	Xp22.2	2004	Meetei et al.
<i>FANCC</i>		9q22.3	1992	Strathdee et al.
<i>FANCD1</i>	<i>BRCA2</i>	13q12-13	2002	D' Andrea et al.
<i>FANCD2</i>		3p25.3	2001	Timmers et al
<i>FANCE</i>		6p21.3	2000	de Winter et al.
<i>FANCF</i>		11p15	2000	de Winter et al.
<i>FANCG</i>	<i>XRCC9</i>	9p13.3	1998	de Winter et al.
<i>FANCI</i>		15q26.1	2007	Dorsman et al.; Meijer; Sims et al.; Smogorzewska et al.
<i>FANCI</i>	<i>BACH:BRIP1</i>	17q22.2	2005	Levitus et al.; Levrán et al.; Litman et al.
<i>FANCL</i>		2p16.1	2003	Meetei et al.
<i>FANCM</i>		14q21.2	2005	Meetei et al.
<i>FANCN</i>	<i>PALB2</i>	16p12 .12	2007	Reid et al.; Xia et al.
<i>FANCO</i>	<i>RAD51C</i>	17q22	2010	Vaz et al.
<i>FANCP</i>	<i>SLX4</i>	16p13.3	2011	Kim et al.; Stoepker et al.
<i>FANCQ</i>	<i>ERCC4 e XPF</i>	16p13.12	2013	Bogliolo et al.
<i>FANCR</i>	<i>RAD51</i>	15q15.1	2015	Ameziane et al.
<i>FANCS</i>	<i>BRCA1</i>	17q21	2015	Sawyer et al.
<i>FANCT</i>	<i>UBE2T</i>	1q32.1	2015	Hira et al.
<i>FANCU</i>	<i>XRCC2</i>	7q36.1	2016	Park et al.
<i>FANCV</i>	<i>REV7 e MAD2L2</i>	1q36.22	2016	Bluteau et al.
<i>FANCW</i>	<i>RFWD3</i>	16q23.1	2017	Inano et al.

FONTE: Adaptado de GUEIDERIKH; ROSSELLI; NETO (2017) e NIRAJ; FÄRKILÄ; D'ANDREA (2019).

Os genes mais frequentes na AF são *FANCA* (~65%), *FANCC* (~15%) e *FANCG* (~10%). O restante dos *FANCs* se distribui entre 19 subtipos, com prevalência

entre < 1 e 5% (WINTER; JOENJE, 2009; GILLE et al., 2012). Os *FANCS* estão presentes em todos os indivíduos e a sua inativação germinativa autossômica bialélica é a causa da AF. Nesse caso, é herdada de maneira autossômica recessiva, exceto nos grupos de pacientes com mutações nos genes *FANCB* e *FANCR (RAD51)*, herança ligada ao cromossomo X e autossômica dominante, respectivamente (MEETEI et al., 2004; BAGBY, 2018).

A AF apresenta três tipos de heterogeneidades: de locus, genética e alélica. A presença de diferentes mutações no mesmo *locus* ou em *loci* diferentes do gene concebem heterogeneidade de locus; os três diferentes padrões de heranças em uma mesma patologia evidenciam uma heterogeneidade genética; e o comparecimento de alterações entre os alelos (alelos patogênicos) em um mesmo gene, como por exemplo no *FANCA*, demonstram uma heterogeneidade alélica (JOENJE; PATEL, 2001; GUEIDERIKH; ROSSELI; NETO, 2017).

As células são equipadas com mecanismos específicos de detecção e reparação de lesões no DNA. É uma forma de proteção do genoma humano, o qual está exposto constantemente a agressões por agentes exógenos (químicos, físicos, radiação) e endógenos (resposta a estimulação por citocinas, inflamação e estresse celular oxidativo) (SHIMAMURA; ALTER, 2010; SOULIER, 2011; GARAYCOECHEA; PATEL, 2014; NIRAJ; FÄRKKILÄ; D'ANDREA, 2019).

A reparação do DNA é contínua, seletiva e específica para cada tipo de dano que ocorre na célula. As proteínas codificadas pelos genes AF são responsáveis pela 'via AF', umas das diversas vias de reparo do DNA. Elas verificam e coordenam a remoção de danos no DNA durante uma replicação normal ou causados por algum agente, em especial agentes de ligações cruzadas. Dessa forma, exercem a função de estabilizar sítios frágeis do DNA em resposta a diversos tipos de agressões (JOENJE; PATEL, 2001; TANIGUCHI; D'ANDREA, 2006; XIA et al., 2007; SOULIER, 2011; D' ANDREA, 2010; KEE et al., 2012; BLUTEAU et al., 2016; PARK et al., 2016; NIRAJ; FÄRKKILÄ; D'ANDREA, 2019).

Diante desses danos, pelo menos oito proteínas codificadas pelos *FANCS* (*FANCA*, *FANCB*, *FANCC*, *FANCE*, *FANCF*, *FANCG*, *FANCL*, *FANCM*) se unem para formar um complexo nuclear chamado de complexo principal de proteínas AF (genes a jusante). Esse complexo ativa o heterodímero *FANCD2* e *FANCI* (complexo ID), levando a monoubiquitinação dessas proteínas, evento central do processo de

a montante (FANCD1/BRCA2, FANCI, FANCF, FANCG, FANCD1/BRCA2, FANCI, FANCF, FANCG, FANCD1/BRCA2, FANCI, FANCF, FANCG) para realizar a reparação do DNA através da recombinação homóloga.

Os agentes indutores de ligação cruzada são altamente tóxicos para as células dos indivíduos com AF. As suas células apresentam níveis elevados de aberrações cromossômicas e morte celular devido a uma falha em resolver uma classe específica de dano genômico. Em contato com determinados produtos químicos indutores de ligações cruzadas, como a mitomicina C, o diepoxibutano (DEB), a cisplatina e a mostarda nitrogenada, o DNA desses pacientes tem o seu metabolismo bloqueado, afetando a replicação e a transcrição da informação genética (KEE; D'ANDREA, 2012; GARAYCOECHEA; PATEL, 2014).

2.4 DIAGNÓSTICO

A AF é diagnosticada pelo aumento nas quebras cromossômicas. Esse efeito é observado durante os testes de instabilidade cromossômica (ensaios citogenéticos) realizados por meio da exposição de cultura de linfócitos a agentes indutores de ligação cruzada do DNA. Após o resultado positivo ou inconclusivo do teste de instabilidade cromossômica, as mutações nos genes AF podem ser investigadas (AUERBACH; WOLMAN, 1976; D'ANDREA, 2010).

As estratégias atuais para o diagnóstico incluem a investigação molecular com definição do subtipo genético e identificação de mutações no gene envolvido. Essa última apresenta ampla complexidade em virtude do grande número de genes associados a essa doença e variedade de mutações encontradas em cada um deles (MAGDALENA et al., 2005).

A triagem de mutações é realizada nos genes mais frequentes (*FANCA*, *FANCC* e *FANCG*). Quando nenhuma mutação ou apenas uma delas (heterozigose composta) é identificada na triagem, o método MLPA (*Multiplex ligation-dependent probe amplification*) é utilizado para detecção de grandes deleções no *FANCA*. Caso estas grandes deleções não sejam vistas, utiliza-se o método de Sanger para sequenciar, primeiramente, o gene *FANCA*, seguido pelos genes *FANCG*, *FANCC*, *FANCE* e *FANCF* (AUERBACH et al., 2003; SOULIER, 2011; PILONETTO et al., 2017).

Aproximadamente 85% dos casos de AF apresentam diagnóstico molecular definido após a investigação descrita acima. Os 15% restantes podem apresentar mutações em outros genes AF conhecidos e de menor frequência, ou ter mutações em genes ainda não identificados, requerendo estratégias mais abrangentes (GILLE et al., 2012).

A identificação de mutações específicas na AF exclui outras síndromes de instabilidade cromossômica e permite a orientação para os membros da família em relação ao risco de câncer e aconselhamento genético (MAGDALENA et al., 2005; AUERBACH, 2016).

Todas as mutações dos genes relacionado à AF são registradas no *Fanconi Anemia Mutation Database* (www.rockefeller.edu/fanconi) (SOULIER, 2011).

2.5 CORRELAÇÃO GENÓTIPO-FENÓTIPO

O fenótipo dos pacientes com AF é heterogêneo, podendo afetar múltiplos sistemas. Acreditava-se que cada gene *FANC* tivesse características clínicas distintas, porém os estudos não obtiveram um consenso nos achados físicos, possivelmente devido a um viés em torno dos pacientes com genótipos raros (NEVELING et al., 2009; SHIMAMURA; ALTER, 2010; GILLE et al., 2012).

SOLOMON et al. (2012) agruparam anormalidades congênitas clássicas na associação de VACTERL-H (OMIM 192350) (QUADRO 2). O paciente com esta associação apresenta 3 das 8 características listadas no QUADRO 2. A literatura médica reportou que 5 a 30% dos pacientes com AF atendem aos critérios de VACTERL-H (ALTER; ROSENBERG, 2013; ALTER; GIRI, 2016).

QUADRO 2 – CRITÉRIOS DE VACTERL-H

Características	Definição
V	Anomalia vertebral (v ertebral anomalies)
A	Atresia anal (a nal atresia)
C	Anomalias cardíacas (c ardiac anomalies)
T	Fístula traqueo- esofageana (t raqueal-esophageal fistula)
E	Atresia esofageana e duodenal (e sophageal atresia, also duodenal atresia)
R	Anomalias na estrutura renal (r enal structural anomalies)
L	Anomalias de membros, especialmente de rádio e/ou polegar (l imb anomalies, essentially radii and/or thumbs)
H	Hidrocefalia (h ydrocephalus)

FONTE: Adaptado de ALTER; ROSENBERG (2013).

Recentemente, outras anormalidades exclusivas da AF foram agrupadas na sigla PHENOS como um complemento do VACTERH-L (QUADRO 3). Todos os pacientes com AF e VACTERH-L tiveram pelo menos quatro das seis características do PHENOS. A microftalmia foi documentada em 83% dos pacientes, seguida da alteração de pigmentação de pele em 80% (ALTER; GIRI, 2016).

QUADRO 3 – CRITÉRIOS DE PHENOS

Características	Definição
P	Pigmentação de pele (skin pigmentation)
H	Microcefalia (small head)
E	Microftalmia (small eyes)
N	Sistema nervoso (nervous system)
O	Otologia (otology)
S	Estatura baixa (short stature)

FONTE: Adaptado de ALTER; GIRI (2016).

Fiasco-Roa et al. (2019) conduziram uma análise genótipo-fenótipo considerando o gene específico, a sua localização na via da AF e o tipo de mutação (sem produção de proteína ou com alguma produção de proteína). Eles relataram uma maior frequência de anormalidades congênitas nos genes *FANCB* e *FANCD2*, nos genes localizados no complexo ID e nos genes a montante e nas mutações sem produção de proteínas (FIESCO-ROA et al., 2019).

2.6 EMBRIOLOGIA

Durante a embriogênese, o feto com AF sofre um aumento da apoptose, podendo resultar em malformações congênitas. No embrião, os genes da AF são fortemente expressos nas células progenitoras hematopoiéticas, sistema nervoso central, tecidos genitais e brotos dos membros (TITUS et al., 2009; CROSSAN; PATEL, 2012).

Cerca de 70% dos pacientes com AF apresentam diversas anormalidades ao nascer incluindo baixa estatura, pigmentação anormal da pele (manchas café com leite e hipopigmentação), malformações nos olhos, conduto auditivo, trato genitourinário, trato gastrointestinal, coração, sistema nervoso e esqueleto,

especialmente envolvendo os polegares e alteração do rádio. As anormalidades físicas mais comuns e a sua frequência estão apresentadas na TABELA 1 (GLANZ; FRASER, 1982; GIAMPIETRO et al., 1993; GIAMPIETRO et al., 1997; TISCHKOWITZ; DOKAL, 2004; AUERBACH, 2009).

TABELA 1 – ANORMALIDADES FÍSICAS ENCONTRADAS NOS PACIENTES COM ANEMIA DE FANCONI

ANORMALIDADES	ALTER (2003)	IFAR*
Número total de pacientes	1206	>700
Pigmentação de pele ou manchas café com leite	55%	64%
Baixa estatura	51%	63%
Anormalidades esqueléticas (polegares, quadril, etc.)	71%	—
Membros superiores	43%	49%
Gônadas anormais (homens)	32%	20%
Gônadas anormais (mulheres)	3%	—
Microcefalia	26%	—
Sistema nervoso central	—	8%
Alterações oculares	23%	38%
Alterações renais	21%	34%
Peso ao nascimento ≤ 2500 g	11%	—
Retardo no desenvolvimento	11%	16%
Alterações otológicas	9%	11%
Alterações cardiopulmonares	6%	13%
Alterações gastrointestinais	5%	14%
Nenhuma anomalia	25%	30%

FONTE: Adaptado de BESSLER et al. (2009).

NOTA: Os números representam a percentagem dos pacientes com anormalidades em estudo realizado por ALTER e IFAR.

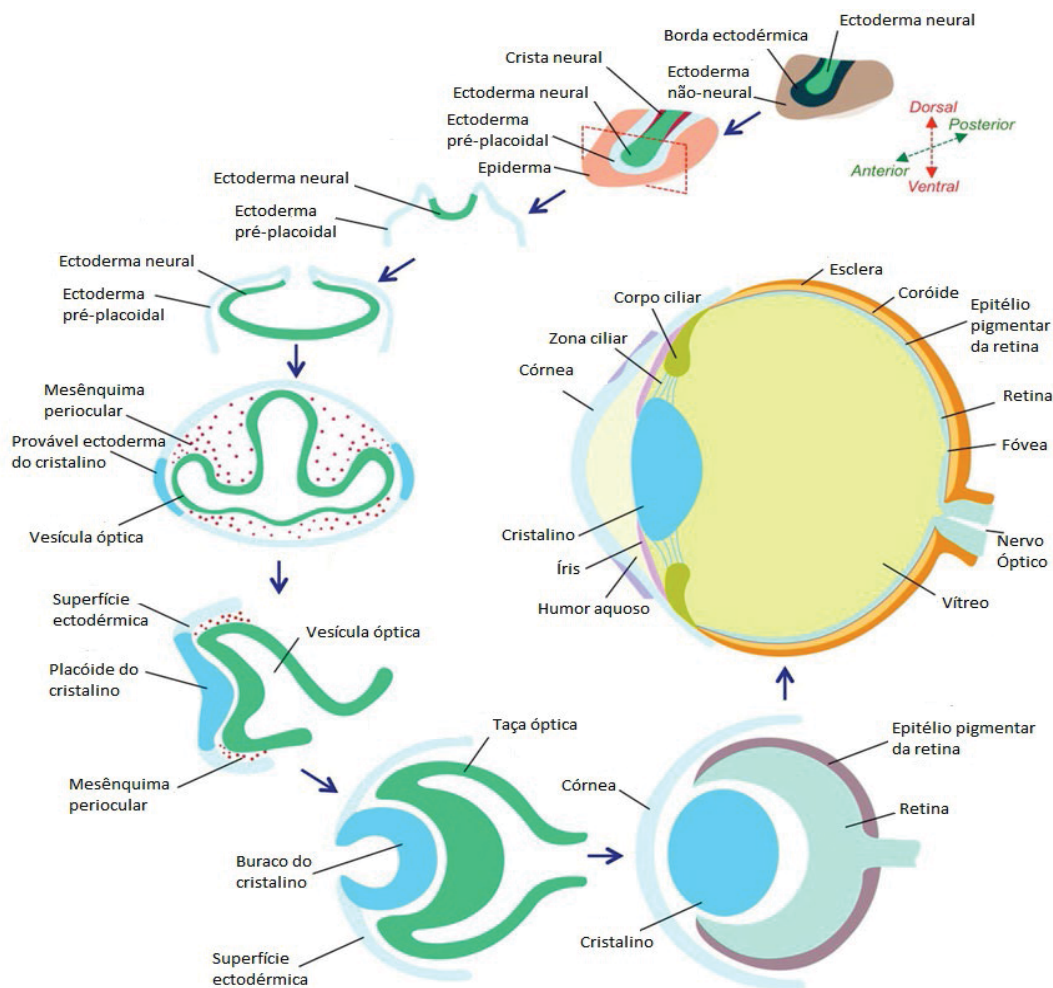
IFAR: Registro Internacional de Anemia de Fanconi (GIAMPIETRO et al., 1993; KUTKER et al., 2003).

Além das anormalidades físicas, os genes *FANC* atuam no sistema endócrino e células germinativas. Aproximadamente 80% dos pacientes apresentam intolerância à glicose, deficiência de hormônio de crescimento (GH), hipotireoidismo e hipogonadismo (WAJNRAJCH et al., 2001; GIRI et al., 2007; LAMINE et al., 2008; AUERBACH, 2009; PETRYK et al., 2015; BARNUM et al., 2016).

2.7 EMBRIOLOGIA OCULAR

A formação do olho ocorre entre a 4^a e 8^a semanas de gestação, por meio do desenvolvimento do neuroectoderma, ectoderma superficial, crista neural e mesoderma. As vesículas ópticas começam a se formar a partir do momento que ocorre o fechamento do tubo neural (24^o dia). A invaginação da vesícula óptica primária forma o cálice óptico, que inicialmente apresenta duas camadas de células. Este cálice cria um sulco, a fissura óptica, que começa a se fechar na porção mediana, ou região equatorial do olho e prossegue anterior e posteriormente até que toda a fissura esteja fechada. Do segundo ao nono mês ocorre a diferenciação de todas as estruturas do olho e seus anexos, que continuam a se desenvolver mesmo após o nascimento (DANTAS, 2013a) (FIGURA 3).

FIGURA 3 – ESQUEMA DA EMBRIOLOGIA OCULAR



FONTE: Adaptado de DASH et al. (2016).

Existem diversas moléculas reguladoras que influenciam na formação do olho durante a embriogênese (QUADRO 4).

QUADRO 4 – MOLÉCULAS REGULADORAS DA MORFOLOGIA DAS VESÍCULAS ÓPTICAS E DO PEDÚNCULO ÓPTICO

(continua)

GENE	LOCAL	FUNÇÃO
<i>Rx</i>	Campo ocular	Fator de transcrição, mutações resultam em anoftalmia em humanos e camundongos
<i>Pax6</i>	Campo ocular Retina neural Segmento anterior Cristalino	Fator de transcrição, a perda da função resulta em microftalmia e anoftalmia em roedores. Necessário para multipotencialidade das células progenitoras da retina e indução do cristalino e segmento anterior de camundongos Mutações resultam em aniridia e anomalia de Peters em seres humanos
<i>Otx2</i>	Campo ocular Epitélio pigmentar	Fator de transcrição, perda da função resulta em ausência do prosencéfalo, microftalmia e ciclopia em camundongos Necessário para a especificação e diferenciação do epitélio pigmentado da retina de vertebrados
<i>Six6</i>	Campo ocular	Fator de transcrição, regula a proliferação do campo ocular em sapos, haploinsuficiência e causa anoftalmia em humanos
<i>Six3</i>	Campo ocular Cristalino	Fator de transcrição, mutações estão associadas à holoprosencefalia em humanos, perda do prosencéfalo em camundongos com mutações; a expressão excessiva resulta em olhos ectópicos em zebrafish Suficiente e necessário para a formação do cristalino de camundongos
Sinalização de ácido retinoico	Campo ocular Segmento anterior	Vitamina e morfogene, deficiência resulta em microftalmia em camundongos; deficiência de vitamina A pode causar defeitos oculares de desenvolvimento como coloboma em humanos Perda da função resulta em defeitos na córnea, pálpebras e conjuntiva de camundongos
<i>Shh</i>	Campo ocular Pedúnculo óptico	Proteína secretada, mutações podem resultar em holoprosencefalia, microftalmia e ciclopia em humanos e outros vertebrados, além de ser necessária para a formação do pedúnculo óptico e fissura em camundongos, galinhas e zebrafish
<i>Pax2</i>	Pedúnculo óptico	Fator de transcrição, perda da função resulta em microftalmia e coloboma do nervo óptico de camundongo e seres humanos
<i>Vax1</i>	Pedúnculo óptico	Fator de transcrição, perda da função resulta no coloboma do nervo óptico de camundongos; necessário para a diferenciação do pedúnculo óptico
<i>HesX1</i>	Pedúnculo óptico	Fator de transcrição, mutações em seres humanos podem causar displasia septo-óptica

QUADRO 4 – MOLÉCULAS REGULADORAS DA MORFOLOGIA DAS VESÍCULAS ÓPTICAS E DO PEDÚNCULO ÓPTICO

(conclusão)

<i>CHx10</i>	Retina neural	Fator de transcrição, regula a diferenciação das células progenitoras; perda da função causa microftalmia e catarata congênita em seres humanos e retardo do desenvolvimento ocular de camundongos
<i>Sox2</i>	Retina neural	Fator de transcrição, mutação causa microftalmia em seres humanos e camundongos; atua na manutenção da identidade do progenitor neural
<i>Notch</i>	Retina neural	Proteína transmembrana, regula a multipotencialidade e a proliferação dos progenitores da retina
<i>Mitf</i>	Epitélio pigmentoso	Fator de transcrição, necessário para a especificação e diferenciação do epitélio pigmentado de vertebrados
<i>Rx3</i>	Epitélio pigmentoso	Fator de transcrição, necessário para a especificação inicial do epitélio pigmentado de zebrafish
<i>Pitx2 Pitx3</i>	Segmento anterior Cristalino	Fator de transcrição, mutações resultam em defeitos do segmento anterior e glaucoma em seres humanos (anomalia de Axenfeld-Rieger) Mutações recessivas em camundongos resulta na ausência do cristalino e microftalmia
<i>Cyp1B1</i>	Segmento anterior	Enzima, mutações resultam na anomalia de Rieger e glaucoma congênito em seres humanos e desenvolvimento anormal do ângulo iridocorneal de camundongos
<i>Foxcl1 Foxcl2</i>	Segmento anterior	Fator de transcrição, mutações resultam em defeitos do segmento anterior e glaucoma em seres humanos (anomalia de Axenfeld-Rieger) e em camundongos
<i>FoxE3</i>	Cristalino	Fator de transcrição, mutações causam disgenesia do segmento anterior em seres humanos e defeitos no cristalino em camundongos com cristalino com disgenesia
<i>Via Fgf</i>	Cristalino	Proteína t secretada, necessária para a indução e diferenciação do cristalino
<i>Prox1</i>	Cristalino	Fator de transcrição, necessário para a diferenciação das fibras do cristalino de camundongos

FONTE: Adaptado de DANTAS (2013a).

As proteínas dos genes da AF tendem a ser expressos em células com rápida proliferação no embrião. Portanto, elas atuam, principalmente, no cérebro e olhos, eis que são órgãos que apresentam rápido crescimento durante os estágios iniciais da embriogênese. Na ausência da ação da proteína FANC, o crescimento dos olhos e

cérebro é lento, ocasionando os defeitos fenotípicos observados em pacientes com AF (TITUS et al., 2009).

Ademais, a deficiência no GH durante a embriogênese pode levar ao mal desenvolvimento das células da crista neural, neuroectoderma e ectoderma superficial (HARVEY; JOHNSON; SANDERS, 2001). A diferenciação dessas estruturas dará origem aos ossos craniofaciais, à bainha meníngea do nervo óptico, estroma, endotélio corneano, músculos ciliares, esclera e músculos extrínsecos (OZEKI et al., 1999; MIYAKO et al., 2002; MOLLER, 2005; OLIVEIRA; PAULA, 2017). Dessa forma, pacientes com AF podem apresentar malformações nestas estruturas em decorrência da deficiência do GH durante a embriogênese.

2.8 MALFORMAÇÕES CONGÊNITAS OCULARES

2.8.1 Globo ocular

As modificações na invaginação e diferenciação da vesícula óptica ocasionam alterações no globo ocular. Uma dessas anomalias oftalmológicas é a microftalmia, típica nos pacientes com AF.

Definida como globo ocular pequeno, a microftalmia tem sua gravidade diretamente relacionada ao estágio embrionário em que o olho é acometido pela variação genética. Quando as alterações ocorrem antes ou logo depois da formação da vesícula óptica (4ª semana de gestação), resultam em microftalmia grave, composta de um olho subdesenvolvido e ausência do cristalino. As que sucedem antes do fechamento da fissura óptica (6ª semana) tem como resultado uma microftalmia associada a defeitos oculares de microcórnea, catarata, esclerocórnea, opacidades corneanas, aniridia ou anomalia de Peters. Quando sobrevêm na 8ª semana, as alterações tem como consequência uma microftalmia simples e anormalidades sutis (GLANZ; FRASER, 1982; MOORE; PERSAUD, 2000; TITUS et al., 2009; LIMA, 2017; OLIVEIRA; PAULA, 2017).

Importante salientar que a microftalmia pode cursar com o glaucoma. Olhos microftálmicos podem apresentar profundidade reduzida da câmara anterior e aumento da espessura do cristalino, com conseqüente fechamento do ângulo iridocorneano e aumento da pressão intra-ocular. Os efeitos sobre a visão dependem

da gravidade e das anomalias associadas, em especial, simultaneamente com catarata e coloboma (SOWDEN; TAYLOR, 2005; SALLUM, 2013; DANTAS, 2013b; LAMBERT et al., 2015; OLIVEIRA; PAULA, 2017).

A microftalmia exibe incidência baixa, correspondendo, aproximadamente, a 1:100.000 em países desenvolvidos e 14:100.000 em países em desenvolvimento (DOLK et al., 1998; SOWDEN; TAYLOR, 2005; FRANCO et al., 2013; LAMBERT et al., 2015).

O diagnóstico é comprovado por meio de ultrasonografia, eis que é possível identificar um comprimento axial menor do que a média ajustada para a idade (TABELA 2).

TABELA 2 – APRESENTAÇÃO NUMÉRICA DO COMPRIMENTO AXIAL DO OLHO DE ACORDO COM A FAIXA ETÁRIA

Idade	Intervalo de Normalidade Diâmetro Anteroposterior do Olho (mm) e Desvio Padrão
0 a 5 dias	16,40 a 17,02mm \pm 0,51
6 meses	18,00 a 18,49 mm \pm 0,50
12 meses	20,00 a 21,00 mm \pm 0,50
2 a 7 anos	21,00 a 22,09 mm \pm 0,57
8 a 10 anos	22,09 a 22,50 mm \pm 0,52
10 a 13 anos	22,50 a 23,15 mm \pm 0,64
>13 anos	23,15 a 24,50 mm \pm 0,60

FONTE: Adaptado de LARSEN (1971); BETINJANE; CARVALHO (1983); FLEDELIUS; CHRISTENSEN (1996); FRANCO et al. (2013).

2.8.2 Segmento anterior do olho

O segmento anterior do olho se desenvolve pela diferenciação do ectoderma superficial, mesoderma e crista neural (SALLUM, 2013). Durante o seu desenvolvimento, a córnea, esclera, limbo, câmara anterior, coróide, íris, corpo ciliar, músculos extra-oculares e endotélio vascular podem sofrer modificações por alterações genéticas (DANTAS, 2013b). As advindas em pacientes com AF resultam em microcórnea, glaucoma congênito, embriotoxon posterior, catarata congênita e/ou estrabismo.

A microcórnea é caracterizada por uma córnea que apresenta diâmetro menor que 11mm. Cerca de 20% deles está associado à falha do crescimento da câmara anterior do olho e incompleto desenvolvimento do ângulo irido-corneano, podendo

ocasionar o glaucoma (RÜFER; SCHRÖDER; ERB, 2005; SALLUM, 2013; OLIVEIRA; PAULA, 2017).

O glaucoma congênito é derivado da persistência de tecido mesodérmico no ângulo da câmara anterior. Em consequência, a drenagem do humor aquoso é impedida, acarretando o aumento da pressão intraocular e danos ao nervo óptico. Essa malformação cursa com perda de campo visual e baixa acuidade visual (SALLUM, 2013; AMORIM; VITAL; COSTA, 2017).

O embriotoxon posterior consiste em um engrossamento da linha de Schwalbe, localizada na periferia posterior da córnea (OLIVEIRA; PAULA, 2017; TSILLOU et al., 2010).

A catarata congênita consiste na perda da transparência do cristalino no transcurso do período entre nascimento e terceiro mês de vida. O tempo de surgimento, intensidade e localização da opacificação do cristalino são fatores que determinam o prognóstico visual da criança, ou seja, quanto mais precoce, opaco e central, maior a perda visual (LAMBERT; DRACK, 1996; TARTARELLA; VERÇOSA, 2017).

O estrabismo decorre de alterações na formação dos músculos extraoculares. Os eixos visuais passam a apresentar um desalinhamento e os olhos não fixam um mesmo ponto no espaço. O desvio ocular acarreta uma alteração motora e a anormalidade projetional, uma alteração sensorial, classificando-o como síndrome sensório-motora (HERTLE, 2005).

2.8.3 Segmento posterior do olho

O segmento posterior do olho deriva do tecido neuroectodérmico, originando a retina, fibras do nervo óptico, glia do nervo óptico e músculos da íris (DANTAS, 2013a).

A anomalia genética do nervo óptico encontrada nos pacientes com AF é a hipoplasia do nervo óptico, causada pela redução do número de axônios nesse local. A área do disco óptico sem preenchimento de fibras ópticas é ocupada por epitélio pigmentar da retina, gerando o sinal do duplo anel. A acuidade visual nesta patologia pode variar desde cegueira à visão quase normal, acompanhada de defeitos no campo visual (ZEKI; DUDGEON; DUTTON, 1991; BRODSKY, 2002).

2.8.4 Estruturas acessórias do olho

As anomalias palpebrais de etiologia genética encontradas nos pacientes com AF são epicanto, telecanto, hipotelorismo, hipertelorismo, fissura palpebral oblíqua e ptose.

O epicanto é uma prega semilunar de pele no canto medial, cuja concavidade está direcionada para o canto interno das pálpebras (CHOUKE, 1929). O telecanto é o aumento das distâncias entre os cantos mediais (FARKAS, 1981; HALL et al., 2007). O hipotelorismo e hipertelorismo são, respectivamente, a diminuição e aumento da distância entre as órbitas (FEINGOLD; BOSSERT, 1974). A fissura palpebral oblíqua é a distância interpupilar normal com orientação oblíqua superior (JONES; HANSON; SMITH, 1978; THOMAS; GAITANTZIS; FRIAS, 1987; HALL et al., 2007). Por último, a ptose é a distância entre a margem palpebral superior e o reflexo corneano menor que 2mm ou, assimetria maior ou igual a 2mm entre os dois olhos (SCOPPETTUOLO et al., 2008).

Os pacientes com AF apresentam características faciais distintas devido a anomalias congênitas, como um tamanho facial pequeno e, em geral, rosto triangular. Esses achados combinados com outras características congênitas podem levar ao reconhecimento da AF (GIAMPIETRO et al., 1997; ÁVILA et al., 2014).

2.9 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS GERAIS E TRATAMENTO

A falência progressiva da medula óssea é uma das manifestações clínicas com maior prevalência na AF, sendo desenvolvida, em regra, entre 5 e 15 anos de idade. Os pacientes, geralmente, apresentam contagens normais de células em sangue periférico ao nascimento e progridem para falência medular com o passar dos anos, passando a ter pancitopenia (trombocitopenia, leucopenia e anemia). Isso porque, as suas células progenitoras hematopoiéticas são geneticamente instáveis. Ademais, quanto maior a precocidade da falência, maior a gravidade e extensão das malformações congênitas (ALTER et al., 2004; ROMICK-ROSENDALE et al., 2013; AUERBACH, 2016).

Na adolescência e vida adulta o risco de leucemia mielóide aguda, síndrome mielodisplásica e uma variedade de cânceres sólidos se torna muito alto (TANIGUCHI; D'ANDREA, 2006; SOULIER, 2011). O risco relativo do paciente com AF desenvolver leucemia mielóide aguda é 785 vezes maior do que a população geral. Além disso, eles apresentam um risco de 1.400 vezes maior do que a população geral de desenvolver carcinomas espinocelulares de cabeça, pescoço e região anogenital (ROSENBERG; GREENE; ALTER, 2003; KUTLER et al., 2003; ROMICK-ROSENDALE et al., 2013).

O transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH) é o principal tratamento utilizado para a cura das complicações hematológicas nos pacientes com AF. Contudo, devido as suas células apresentarem alta toxicidade ao regime de condicionamento pré-transplante (quimioterapia e radioterapia), o tratamento se torna limitado e a probabilidade de cura reduzida (SHIMAMURA; ALTER, 2010; ROMICK-ROSENDALE et al., 2013; EBENS; MACMILLAN; WAGNER, 2017). Algumas modificações no regime pré-transplante para esses pacientes têm sido tomadas, apresentando melhora nos resultados do procedimento. São indicados a redução da dose de agentes alquilantes (ciclofosfamida) e irradiação, adição da fludarabina no condicionamento e depleção da célula T do enxerto do doador (MEDEIROS; ZANISNETO; PASQUINI, 1999; SOULIER et al., 2005; MACMILLAN; WAGNER, 2010; SOULIER, 2011; GARAYCOECHEA; PATEL, 2014; EBENS; MACMILLAN; WAGNER, 2017; BONFIM et al., 2017).

A doença do enxerto-contra-hospedeiro (DECH) é uma das complicações do TCTH. Após a realização do tratamento, as células transplantadas imunocompetentes reconhecem as células tumorais residuais como estranhas para o sistema imunológico, sendo capaz de erradicá-las do organismo. Infelizmente, essas mesmas células podem reagir aos antígenos da superfície das células do receptor, causando a DECH, maior causa de morbidade e mortalidade após TCTH. Vários órgãos podem ser acometidos, sendo os mais frequentemente a pele, fígado, trato gastrointestinal e olhos (SHIKARI; ANTIN; DANA, 2013).

Ainda, os pacientes com AF submetidos ao TCTH apresentam maior risco de desenvolvimento de tumores sólidos, particularmente carcinomas de células escamosas de cabeça e pescoço (ROSENBERG; GREENE; ALTER, 2003). A incidência da mortalidade é de 8 a 14%, variando proporcionalmente ao período

compreendido entre 10 e 15 anos após o TCTH, ocorrendo com maior frequência, também, em pacientes com DECH crônica (BONFIM et al., 2017).

A sobrevida média dos pacientes com AF é de 23 a 29 anos (ROSENBERG; TAMARY; ALTER, 2011). A taxa de sobrevida tem melhorado diante dos avanços no tratamento e conhecimento da fisiopatologia da doença. Pacientes não transplantados apresentam sobrevida em 10, 20 e 30 anos de 84%, 49% e 34% respectivamente. Essa taxa aumenta para 90%, 62% e 40% quando os pacientes são submetidos ao TCTH (RISITANO et al., 2016).

Estudos atuais revelam que a terapia gênica está revolucionando o tratamento de muitas doenças, como a AF. Esse tratamento é realizado através da inserção de um lentivírus com material genético corrigido dentro das células tronco hematopoiéticas do paciente. O procedimento gera uma pega progressiva das células tronco hematopoiéticas autólogas em pacientes com AF mesmo na ausência de condicionamento (RÍO et al., 2019). Apesar do diagnóstico e tratamento das falências medulares hereditárias terem melhorado muito no Brasil, ainda não dispomos desta modalidade terapêutica.

2.10 MANIFESTAÇÕES ADQUIRIDAS OCULARES

2.10.1 Vasculopatias

A anemia encontrada nos pacientes com AF pode gerar mudanças vasculares no olho. Quanto maior a sua duração e gravidade e, especialmente, na coexistência com a trombocitopenia, maior será o risco de ocorrer vasculopatia. A anemia causa hipóxia e isquemia na parede dos vasos sanguíneos gerando dilatação vascular e microtraumas. Como consequência, advêm edema, hemorragia e formação de neovasos (CARRARO; ROSSETTI; GERLI, 2001; MANSOUR et al., 2014; SHAH; MODI, 2016).

Pode-se observar, clinicamente, hemorragia sub-conjuntival, hifema, neovascularização de retina, hemorragia vítrea, neovascularização de íris e glaucoma neovascular (CHAI; MATHUR; ONG, 2009; MANSOUR et al., 2014; SHAH; MODI, 2016).

A neovascularização limbar tem sido reportada em pacientes com AF, porém

a causa ainda é incerta. As hipóteses discutidas são a insuficiência das células-tronco limbares decorrente do defeito no reparo do DNA e presença de anemia grave (JAIN et al., 2007; TSILOU et al., 2010).

O primeiro relato de vasculopatia retiniana em paciente com AF foi feito por Gayatri et al. (2002). Após, outros casos foram publicados: isquemia retiniana e edema macular cistóide (BAHAR et al., 2005), neovascularização de íris, retina e disco óptico (YAHIA et al., 2006; CHAI; MATHUR; ONG, 2009) e hemorragia sub-conjuntival, edema corneano, precipitados ceráticos, sinéquias posteriores e catarata (JAIN et al., 2007).

Ressalta-se que, anteriormente ao ano de 2002, outros trabalhos relataram casos de retinopatia e anemia aplástica, porém sem confirmação da AF (REVESZ et al., 1992; KAJTAR; MEHES, 1994; NEIDERMAYER et al., 2000).

A doença de Coats foi relatada em um paciente com AF. Essa alteração é uma vasculopatia retiniana idiopática caracterizada por apresentar telangiectasias e exsudação retiniana. Frequentemente unilateral e ligada ao sexo masculino. Martín-Sanz et al. (2015) relataram um caso de doença de Coats em uma menina com AF.

2.10.2 Complicações do TCTH no segmento anterior do olho

Os pacientes com AF apresentam complicações específicas relacionadas ao TCTH, como a DECH ocular, catarata, glaucoma e tumor (COSKUNCAN et al., 1994; INAMOTO et al., 2019).

2.10.2.1 DECH ocular

A DECH ocular pode ocorrer entre 40 a 60% dos pacientes e apresenta, tipicamente, complicações no segmento anterior do olho (COSKUNCAN et al., 1994; WESTENENG et al., 2010). O sintoma mais comum é a ceratoconjuntivite sicca, comumente chamada de olho seco, em que o paciente apresenta sintomas de irritação, queimação, dor, vermelhidão, fotofobia, visão borrada, lacrimejamento e sensação de corpo estranho nos olhos (PAVLETIC et al., 2006; JACOBS et al., 2012; JAGASIA et al., 2015; GIANNARCCARE et al., 2019).

A DECH ocular cursa com inflamação corneconjuntival, disfunção na

glândula lacrimal e nas glândulas de meibomio (HWANG et al., 2019; INAMOTO et al., 2019; GIANNARCCARE et al., 2019). A resposta inflamatória se inicia com a liberação de citocinas na lágrima induzindo a migração de neutrófilos, monócitos e linfócitos (JUNG et al., 2015). Os neutrófilos liberam armadilhas extracelulares de neutrófilos (NETs) promovendo a formação de histonas citrulinadas, fonte de geração dos auto-anticorpos. Estes, por sua vez, mantêm persistente o ciclo inflamatório (KWON et al., 2020).

Além disso, as células T derivadas do doador (CD4+ e CD8+) causam mudanças fibróticas nos ductos da glândula lacrimal e nas glândulas de meibomio. Essas alterações podem gerar deformidades anatômicas como atrofia das glândulas de meibomio, ingurgitamento vascular na margem palpebral, obstrução dos ductos nasolacrimais e dobras na conjuntiva bulbar. Elas diminuem drasticamente a lubrificação corneana acarretando epiteliopatia, pseudomembrana, deficiência das células tronco limbares, neovascularização da córnea e conjuntivalização da córnea (SHULMAN et al., 2006; SHIKARI; ANTIN; DANA, 2013; BURNIER; SANTANA, 2013; JAGASIA et al., 2015; GIANNARCCARE et al., 2019; INAMOTO et al., 2019).

As sequelas fibrocicatriciais que atingem os tecidos palpebrais modificam a arquitetura da margem palpebral e alteram a direção e implantação dos cílios. Dentre essas alterações encontramos o entrópico, ectrópio, triquíase, distiquíase e simbléfaro.

O entrópico é a rotação interna da pálpebra, devido a uma retração da lamela posterior da pálpebra (MATAYOSHI; CALDATO; MOURA, 2013). O ectrópio é a eversão da margem palpebral para longe do bulbo ocular (FIGUEIREDO; ZBYSZYNSKI; MATAYOSHI, 2013). A triquíase é o direcionamento anormal dos cílios para a superfície ocular (FIGUEIREDO; TRINDADE, 2013). A distiquíase é o surgimento de cílios anômalos por trás dos orifícios das glândulas de Meibomius (FIGUEIREDO; TRINDADE, 2013). Por fim, o simbléfaro é a aderência da superfície conjuntival das pálpebras ao globo ocular (BURNIER; SANTANA, 2013).

As alterações causadas pela DECH crônica podem ocasionar úlceras de córnea e, possivelmente, perfuração corneana. A extensão dos tecidos envolvidos na superfície ocular e filme lacrimal na DECH determina a gravidade e morbidade da doença (KHAN et al., 2015).

Embora menos frequente, o envolvimento da câmara anterior (uveíte anterior) pode ocorrer quando a DECH se torna crônica (COSKUNCAN et al., 1994; HETTINGA

et al., 2007).

Recentemente, foi descrito um paciente com AF que desenvolveu oftalmopatia de Graves após realização de TCTH. O autor sugere como causa um efeito colateral da terapia com alemtuzumab, mas não descarta a hipótese de ser uma manifestação subclínica da DECH (CIMA et al., 2018).

2.10.2.2 Catarata

Os fatores de risco para a formação de catarata capsular posterior são: DECH de câmara anterior, radiação, corticoides sistêmicos e outros agentes quimioterápicos como a ciclosporina. Vários relatos de casos demonstram a presença de catarata em pacientes com AF (JAIN et al., 2007; CHAI; MATHUR; ONG, 2009; BAHAR et al., 2005, ELGOHARY et al., 2006).

Ainda não foi descoberto o mecanismo pelo qual os esteroides induzem a catarata, porém a principal hipótese é que os glicocorticoides se ligam, covalentemente, às proteínas do cristalino levando a sua desestabilização e oxidação, gerando opacidade da lente. Outras hipóteses são as alterações no equilíbrio osmótico e sistemas regulatórios, a influência de estresse oxidativo causado pelos radicais livres e o distúrbio metabólico (LAMBERT; DRACK, 1996; LESTER et al., 1998; JOBLING; AUGUSTEYN, 2002; LAMBERT, 2005; TARTARELLA; VERÇOSA, 2017; KAČMAŘ; CHOLEVÍK, 2018).

2.10.2.3 Glaucoma

Foram descritos casos isolados de glaucoma nos pacientes com AF (ELGOHARY et al., 2006). O glaucoma é uma neuropatia óptica crônica caracterizada por perda progressiva das fibras neurais do nervo óptico podendo culminar na perda completa de suas funções. A pressão intra-ocular é considerada o principal fator de risco para o aparecimento da neuropatia glaucomatosa (FIGUEIREDO; BATISTA, 2016). Existem diversos tipos de glaucoma, entre eles encontramos o glaucoma primário de ângulo aberto, glaucoma facolítico, glaucoma cortisônico, entre outros.

O glicocorticoide sistêmico pode induzir ao aumento da pressão intra-ocular, através da inibição de enzimas catabólicas dos lisossomos dos goniócitos e,

consequente, produção e depósito do ácido hialurônico na rede trabecular, impedindo a drenagem do humor aquoso. Se não for diagnosticado pode levar ao glaucoma (LESTER et al., 1998; MARIGO; CRONEMBERG; CALIXTO, 2001; CRONEMBERGER; CALIXTO, 2017).

2.10.2.4 Câncer na superfície ocular

A incidência do envolvimento ocular por tumor, após TCTH, é raro. Porém, devido à predisposição elevada de câncer de cabeça e pescoço nos pacientes com AF, é necessário ficar atento ao desenvolvimento de câncer na superfície ocular (ROSENBERG; GREENE; ALTER, 2003; KUTLER et al., 2003). Houve um relato carcinosarcoma em conjuntiva e córnea em paciente com AF (AHMED et al., 2014). Além disso, outros tumores podem coexistir, Gibbons et al. (1995) relatou um caso de retinoblastoma em paciente com AF.

2.10.3 Complicações do TCTH no segmento posterior do olho

As complicações do TCTH no segmento posterior do olho são menos descritas (12,8%) e incluem retinopatia microvascular isquêmica e infecções (COSKUNCAN et al., 1994).

2.10.3.1 Retinopatia microvascular isquêmica

A fisiopatologia da retinopatia microvascular isquêmica é multifatorial. A hipóxia retiniana pode ser causada pela própria doença, como consequência da DECH ou pelo uso da ciclosporina associada a dexametasona e/ou irradiação (COSKUNCAN et al., 1994; TABBARA et al., 2009; COOPER et al., 2016; INAMOTO et al., 2019).

A apresentação clínica pode se manifestar com manchas algodonsas, hemorragias vítrea ou intraretiniana, e edema do disco óptico (INAMOTO et al., 2019). O descolamento de retina e coriorretinopatia serosa central ocorrem como consequência da retinopatia isquêmica, principalmente em pacientes com DECH (DEROUIN et al., 1992; COSKUNCAN et al., 1994; CHUNG et al., 2008; HAZAN et

al., 2013; MUNIR; AYLWARD, 2017; JUNG et al., 2017; AZADI; LASHAY; ESFAHANI, 2019).

2.10.3.2 Infecções

As infecções oculares no segmento posterior do olho têm como fatores de risco a infecção latente pré TCTH, neutropenia pós TCTH, imunidade celular e humoral prejudicadas e desenvolvimento de DECH (INAMOTO et al., 2019).

A infecção pode ocorrer na retina (retinite), esclera (esclerite posterior) ou câmara anterior, vítreo e retina (panuveíte). Os patógenos mais comumente encontrados são as bactérias Gram-positivas e negativas, fungos (*Candida* e *Aspergillus*), protozoário (*Toxoplasma gondii*) e vírus (*Citomegalovirus*, *Varicela zoster*, *Herpes simplex* e *Adenovirus*). A frequência dessas infecções é baixa (0,2% a 2%), porém podem levar a complicações tardias irreversíveis como o descolamento de retina (COSKUNCAN et al., 1994; KENNETH et al., 1999; EID et al., 2007; TABBARA et al., 2009; DECEMBRINO et al., 2017; INAMOTO et al., 2019).

2.10.3.3 Outras manifestações retinianas

Mudanças no epitélio pigmentar da retina, incluindo maculopatia e degeneração retiniana foram relatados em um menino de 13 anos com AF e deficiência de vitamina B12 (CHEN et al., 2012).

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 TIPO DE ESTUDO

Este é um estudo observacional, descritivo, transversal e retrospectivo de 106 pacientes com AF que realizam seguimento no STMO do CHC-UFPR.

3.2 LOCAL E PERÍODO DO ESTUDO

Este estudo foi realizado no Programa de Pós-graduação em Saúde da Criança e do Adolescente do Setor de Ciências da Saúde da UFPR. O exame oftalmológico e a coleta de dados foram realizados no Centro de Referência em Oftalmologia (CRO) do CHC-UFPR, no período de novembro de 2014 a agosto de 2017.

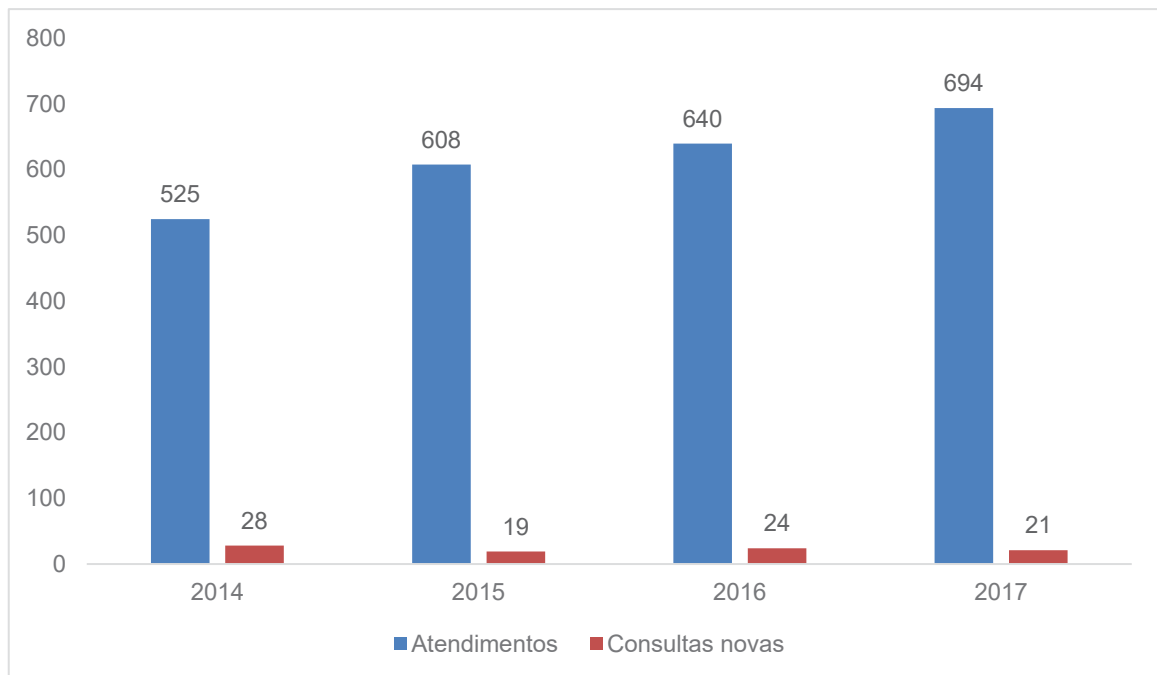
3.3 POPULAÇÃO FONTE

Pacientes com AF, submetidos ou não ao TCTH, em acompanhamento no STMO do CHC-UFPR. A consulta oftalmológica era oferecida para todos os pacientes agendados independentemente se houvesse ou não queixas visuais. Os pacientes interessados eram encaminhados ao CRO do CHC-UFPR. Alguns pacientes recusaram o atendimento pelo fato de serem de outra cidade e já apresentarem viagem pré-agendada.

Cento e seis pacientes foram submetidos ao exame oftalmológico, desses 98 eram probandos (apresentavam um indivíduo por família) e oito eram irmãos.

O volume de pacientes que passou no STMO durante o período do estudo foi em torno de 2.300 consultas, das quais 76 foram consultas novas. No período de agosto de 2014 a agosto de 2017, a média de atendimento por ano foi de 616 consultas e a média de pacientes novos por ano foi de 23 consultas (GRÁFICO 1).

GRÁFICO 1 – NÚMERO DE ATENDIMENTOS E DE PACIENTES NOVOS DE 2014 A 2017



FONTE: A autora (2021).

3.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Os critérios de inclusão no estudo foram:

- Todos os pacientes com diagnóstico confirmado de AF pelo teste de instabilidade cromossômicas (DEB) e/ou pelo estudo de mutações realizados no ULAC do CHC-UFPR, acompanhados no STMO do CHC-UFPR, submetidos ou não ao TCTH e que realizaram avaliação oftalmológica no período de novembro de 2014 a agosto de 2017.

3.5 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Os critérios de exclusão do estudo foram:

- Pacientes que se recusassem a participar do estudo.

3.6 VARIÁVEIS DE ESTUDO

As variáveis quantitativas do estudo foram: idade (anos), idade no diagnóstico, distância interpupilar (DIP), distância cantal interna (DCI), distância cantal externa (DCE), comprimento da fenda palpebral (CFP), diâmetro corneano (DC), comprimento axial (AL), profundidade da câmara anterior (ACD) e espessura do cristalino (L).

As variáveis qualitativas do estudo foram: faixa etária (≤ 10 , entre 11 a 20 e > 20) (RISITANO et al., 2016), sexo, realização de TCTH, existência de história familiar, acuidade visual, erros refrativos, estrabismo, glaucoma, catarata, microftalmia, microcórnea, hipoplasia de disco óptico, vasculopatias, DECH ocular e infecções.

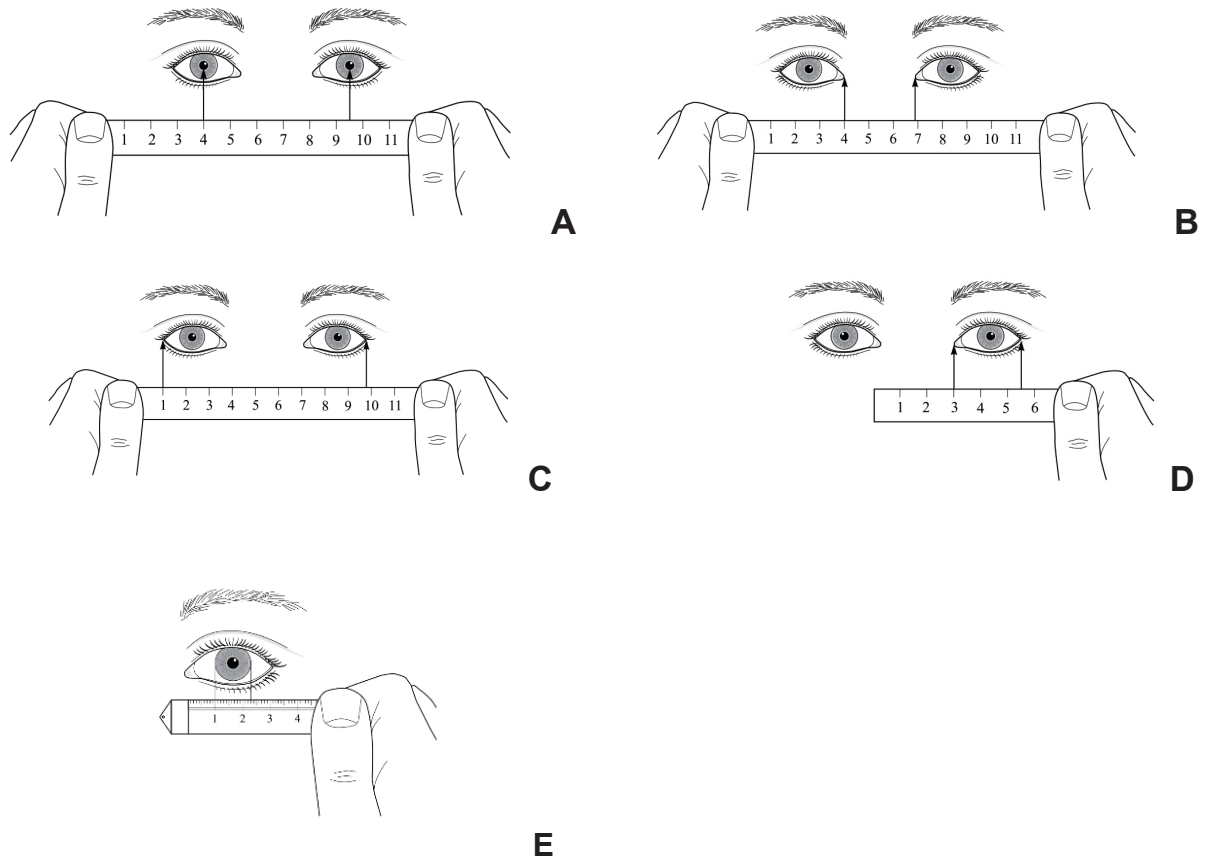
3.7 PROCEDIMENTO DE ESTUDO

3.7.1 Exame oftalmológico

Os pacientes que preencheram os critérios de inclusão foram encaminhados ao CRO do CHC-UFPR onde foram convidados a responderem a um protocolo (Protocolo das alterações oftalmológicas em pacientes com AF) (ANEXO 1).

Cada participante foi submetido a uma avaliação oftalmológica completa, incluindo medidas das distâncias faciais (DIP, DCI, DCE, CFP e DC), acuidade visual, reação pupilar, motilidade ocular extrínseca, biomicroscopia com lâmpada de fenda, refração sob cicloplegia, mapeamento de retina e realização de ecografia ocular. As medidas das distâncias faciais estão representadas na FIGURA 4.

FIGURA 4 – MEDIDAS DAS DISTÂNCIAS FACIAIS

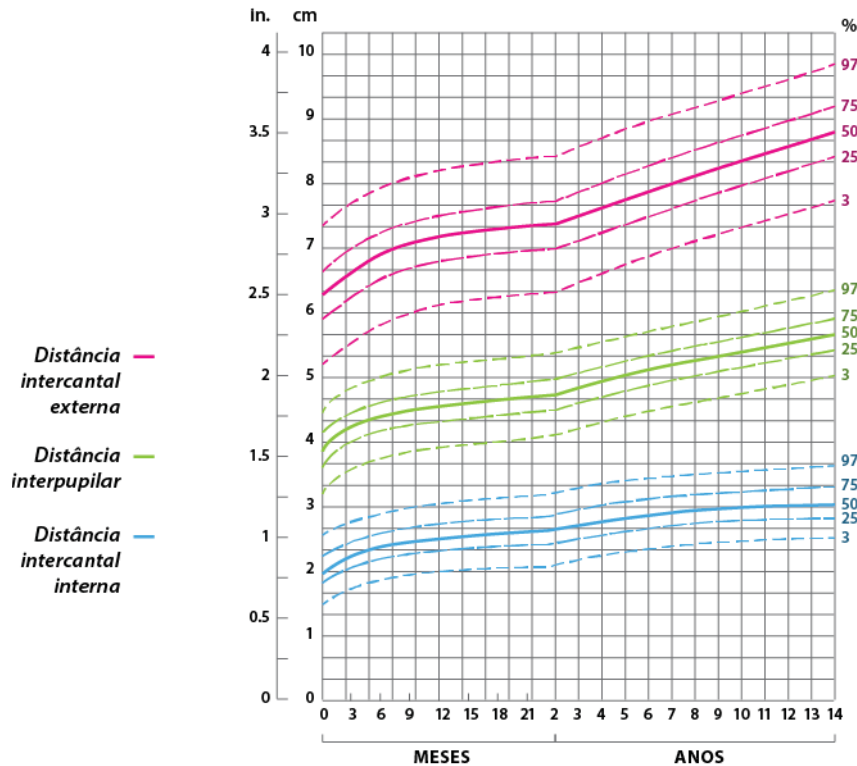


FONTE: Adaptado de HALL et al. (2007).

NOTA: Distância interpupilar (DIP); B – Distância cantal interna (DCI); C – Distância cantal externa (DCE); D – Comprimento da Fenda Palpebral (CFP); E – Diâmetro corneano (DC).

As medidas faciais foram feitas com uma régua milimétrica transparente. A medidas de DIP, DCI, DCE foram comparadas aos dados de referência (LAESTADIUS; AASE; SMITH, 1969; FEINGOLD; BOSSERT, 1974; MÉHES; KITZVÉGER, 1974; SINGH; BANERJEE, 1983; MERLOB; SIVAN; REISNER, 1984; HALL et al., 2007) conforme a FIGURA 5.

FIGURA 5 – GRÁFICO UTILIZADO NAS MEDIDAS DE DISTÂNCIA INTERPUPILAR (DIP), DISTÂNCIA CANTAL INTERNA (DCI), DISTÂNCIA CANTAL EXTERNA (DCE) E SEUS DESVIOS-PADRÕES



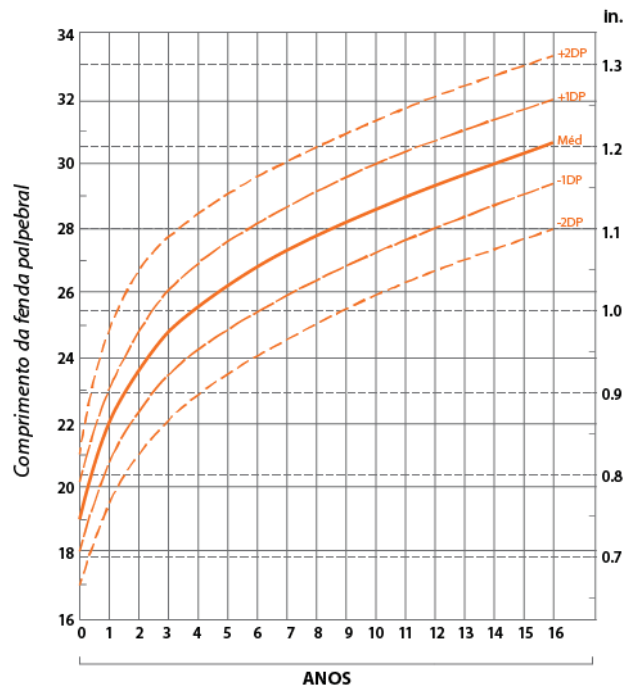
FONTE: Modificado de LAESTADIUS; AASE; SMITH (1969); FEINGOLD; BOSSERT (1974); MÉHES; KITZVÉGER (1974); SINGH; BANERJEE (1983); MERLOB; SIVAN; REISNER (1984).

O hipo e hipertelorismo foram definidos, respectivamente, de acordo com as medidas de DCI e DCE, quando DCI e/ou DCE menor ou maior que 2 desvios-padrão (FEINGOLD; BOSSERT, 1974). A razão para não se utilizar a DIP para definir hipo/hipertelorismo foi evitar possíveis vieses de aferição decorrentes de desvios oculares, sendo eles por estrabismo ou movimentação ocular durante o exame.

A medida de CFP foi comparada aos dados de referência (JONES; HANSON; SMITH, 1978; FARKAS, 1981; THOMAS; GAITANTZIS; FRIAS, 1987), conforme mostra a FIGURA 6.

As medidas faciais foram definidas como reduzidas se igual ou menores a 2 desvios-padrão e aumentadas se igual ou maior a 2 desvios-padrão.

FIGURA 6 – GRÁFICO UTILIZADO NA MEDIDA DO COMPRIMENTO DA FENDA PALPEBRAL (CFP) E SEUS DESVIOS-PADRÕES



FONTE: Modificado de JONES; HANSON; SMITH (1978); FARKAS (1981); THOMAS; GAITANTZIS; FRIAS (1987).

O diâmetro corneano inferior à 11 mm é considerado microcórnea (RÜFER; SCHRÖDER; ERB, 2005). Neste estudo a redução do tamanho da córnea foi definida como < 11 mm. A distância da margem palpebral superior até o reflexo corneano foi medido para avaliar a presença de ptose, definida como menor que 2 mm ou se existia uma assimetria $>$ ou $=$ a 2 mm entre os dois olhos (SCOPPETTUOLO et al., 2008).

A acuidade visual foi determinada em cada olho separadamente utilizando-se a tabela de optotipos de Snellen, projetadas pelo projetor Zeiss SZP 350, sem uso de correção óptica e, caso o paciente fizesse uso de óculos, com a devida correção. Segundo a OMS, deficiência visual moderada é definida como acuidade visual apresentada igual ou superior a 6/60 (que representa 0,1 na tabela decimal) até 6/18 (0,3 na tabela decimal) no melhor olho (WHO, 2003). Em razão disso, a acuidade visual melhor que 0,3 foi considerada como boa acuidade visual.

A biomicroscopia com lâmpada de fenda foi realizada para avaliar a presença de DECH ocular. Esse diagnóstico foi estabelecido a partir de alterações na córnea e conjuntiva, como ceratoconjuntivite sicca, atrofia das glândulas de meibomito, ingurgitamento vascular na margem palpebral, dobras na conjuntiva bulbar e sequelas

fibrocicatriciais, como entrópico, ectrópico, triquíase, distiquíase e simbléfaro (GIANNARCCARE et al., 2019; INAMOTO et al., 2019).

A refratometria foi realizada com técnica de cicloplegia pela instilação de colírio ciclopentolato (1%) e tropicamida (1%): 1 gota em cada olho com intervalo de 5 minutos entre as aplicações. Depois de 30 minutos da instilação do último colírio, a refratometria estática foi realizada com um retinoscópio pelo autor (DE SÁ; PLUTT, 2001).

Para a caracterização do diagnóstico de ametropias, foram adotados os seguintes critérios: hipermetropia, quando o grau esférico fosse maior ou igual a +1,00 dioptria (D); miopia, quando o grau esférico fosse superior ou igual a -0,50 D; astigmatismo, quando o grau cilíndrico fosse maior ou igual a 0,50 D e anisometropia quando a diferença fosse maior de 2 D entre a refração dos dois olhos. Alta miopia foi definida se valor maior ou igual a -5,00 (ALVES; KARA-JOSÉ, 1998; GRÖNLUND et al., 2006).

A oftalmoscopia indireta foi realizada logo após a refração, com a finalidade de analisar a retina e disco óptico. No presente estudo um disco óptico menor que o normal, com sinais de duplo anel e/ou atrofia nasal foi considerado hipoplasia do disco óptico (MOSIER et al., 1978). Os pacientes com alterações na retina e no disco óptico foram examinados por mais um pesquisador, especialista em retina, Dr. Alexandre Grandinetti. As alterações encontradas foram fotografadas com o retinógrafo (Canon CX-1), após indução de midríase prévia para registro da alteração.

O diagnóstico de microftalmia foi realizado por meio de ecografia ocular, com a observação de comprimento axial menor do que os desvios-padrão ajustados para a idade (LARSEN, 1971; GORDON; DONZIZ, 1985; FLEDELIUS; CHRISTENSEN, 1996; FRANCO et al., 2013).

A ecografia ocular era agendada após o término do exame oftalmológico, pois o aparelho se encontrava em outro prédio do CHC-UFPR. A ecografia ocular foi realizada com o aparelho EZ Scan (Ophthalmic ultrasound Scanner, modelo AB5500+ da Sonomed, EUA). O exame foi realizada com a técnica de contato transpalpebral, com o paciente em decúbito dorsal e olhos em posição primária do olhar com alinhamento do transdutor de ultrassom, assegurando-se que as medidas estivessem referentes ao eixo axial. A disposição de janelas eletrônicas de biometria utilizada foi o modo B, nesse tipo de imagem a espessura da pálpebra não é incluída na medida

das estruturas do olho. Foi realizada a avaliação do comprimento axial (AL), profundidade da câmara anterior (ACD) e espessura do cristalino (L).

Os valores de referência utilizados para o comprimento axial (AL) estão descritos na TABELA 3.

TABELA 3 – VALORES DE REFERÊNCIA UTILIZADOS PARA O COMPRIMENTO AXIAL

Idade	Meninos / Desvios-padrão	Meninas / Desvios-padrão
Recém-nascidos pré-termos	17,02 mm ± 0,51	17,02 mm ± 0,52
1 a 2 anos	20,61 mm ± 0,47	20,15 mm ± 0,20
2 a 6 anos	21,42 mm ± 0,60	21,03 mm ± 0,54
7 a 9 anos	22,28 mm ± 0,53	22,02 mm ± 0,58
10 a 13 anos	22,70 mm ± 0,59	22,40 mm ± 0,69
>13 anos	23,13 mm ± 0,60	22,66 mm ± 0,60

FONTE: Modificado de LARSEN (1971); GORDON; DONZIZ (1985); FLEDELIUS; CHRISTENSEN (1996); FRANCO et al. (2013).

3.7.2 Exame genético

A estratégia desenvolvida no ULAC do CHC-UFPR incluiu o teste de instabilidade cromossômica com diepoxibutano (DEB). Esse teste é realizado com uma amostra de sangue periférico do paciente. A análise é feita através da contagem do número de cromossomos e da observação específica de cada um deles na busca de falhas, quebras ou rearranjos (AUERBACH et al., 2003). Após um DEB teste positivo ou inconclusivo foi realizada a triagem de mutações frequentes nos genes *FANCA*, *FANCC* e *FANCG* (TABELA 4).

A triagem das mutações utilizou métodos de amplificação pela reação em cadeia da polimerase (PCR), sistema de amplificação de mutações refratárias (PCR-ARMS) e a análise do polimorfismo no comprimento de fragmento de restrição após a PCR (PCR-RFLP) (PILONETTO et al., 2017).

Se nenhuma mutação foi detectada na triagem ou nos casos de heterozigose composta, onde somente uma das mutações é identificada, o método de MLPA (*Multiplex Ligation Probe Amplification*) foi utilizado para detecção de grandes deleções no gene *FANCA* seguido do sequenciamento de Sanger primeiramente do

gene *FANCA*, seguido pelos genes *FANCG*, *FANCC*, *FANCE* e *FANCF* (PILONETTO et al., 2017).

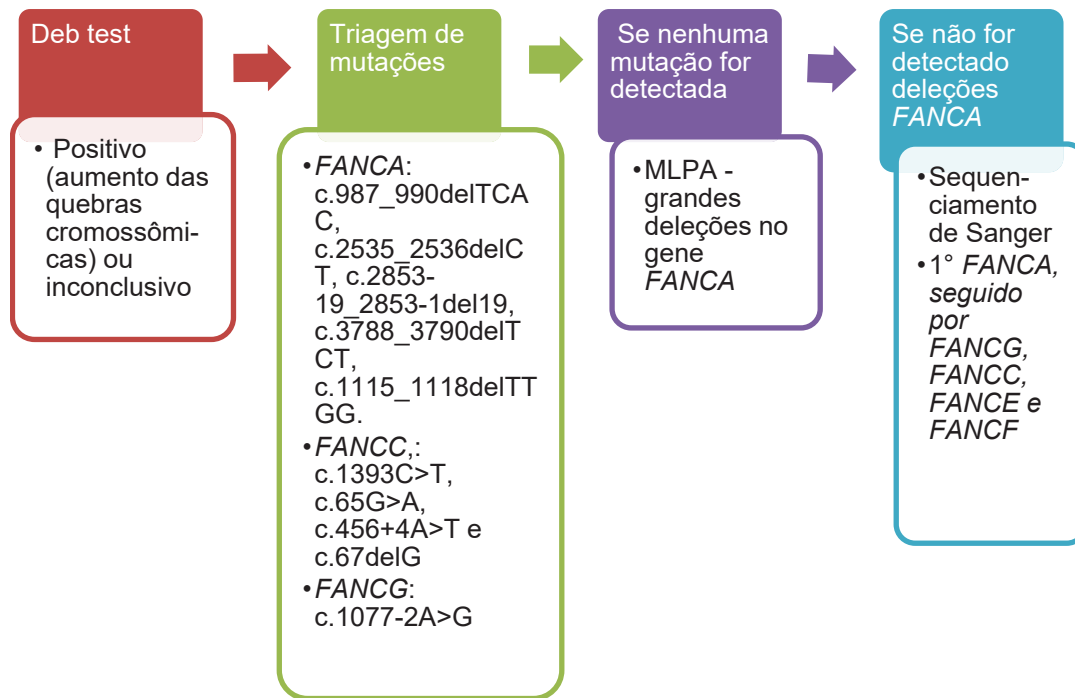
TABELA 4 - TRIAGEM DAS MUTAÇÕES REALIZADAS NO LABORATÓRIO DE IMUNOGENÉTICA DO COMPLEXO HOSPITAL DE CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

<i>FANCA</i>	c.987_990delTCAC c.2535_2536delCT c.2853-19_2853-1del19 c.3788_3790delTCT c.1115_1118delTTGG
<i>FANCC</i>	c.1393C>T c.65G>A c.456+4A>T c.67delG
<i>FANCG</i>	c.1077-2A>G

FONTE: O autor

A estratégia dos exames genéticos realizada nos pacientes com AF está demonstrada no FLUXOGRAMA 1.

FLUXOGRAMA 1 – ESTRATÉGIA DOS EXAMES GENÉTICOS REALIZADA NOS PACIENTES COM AF.



FONTE: A autora (2021).

3.8 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Considerando a natureza de relação dos estudos transversais foi realizada a estatística descritiva geral das amostras, em seguida foi realizada a estatística inferencial. A análise univariada para as variáveis quantitativas comparou as médias com os quatro subtipos genéticos dos pacientes com e sem TCTH, além de compará-las com as três faixas etárias (≤ 10 , entre 11 a 20 e > 20). Além disso, a análise univariada comparou os subtipos genéticos com as variáveis categóricas avaliadas no estudo, as classificações das variáveis com pacientes que realizaram TCTH e os que não realizaram e as classificações das variáveis com as diferentes faixas etárias (≤ 10 , entre 11 a 20 e > 20). Para algumas variáveis não foi possível a aplicação de teste estatístico em função do pequeno número de casos em algumas combinações de subtipos e variável.

Os resultados obtidos no estudo foram descritos por médias, medianas, valores mínimos, valores máximos e desvios padrões (variáveis quantitativas) ou por frequências e percentuais (variáveis categóricas). A comparação de dois grupos em

relação a variáveis quantitativas foi realizada usando-se o teste t de Student para variáveis contínuas simétricas independentes, enquanto o teste de Wilcoxon-Mann-Whitney, não paramétrico, foi utilizado para comparar variáveis contínuas assimétricas. Mais de dois grupos foram comparados considerando-se o modelo de análise da variância (ANOVA) com um fator e o teste LSD (*least significant difference*) para as comparações múltiplas. A condição de normalidade das variáveis foi avaliada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. Em relação a variáveis categóricas as comparações foram feitas usando-se o teste exato de Fisher ou o teste de qui-quadrado. Valores de $p < 0,05$ indicaram significância estatística. Os dados foram analisados com o programa computacional IBM SPSS Statistics v.20.0. Armonk, NY: IBM Corp.

3.9 ÉTICA EM PESQUISA

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, de acordo com Resolução número 196, de 10 de outubro de 1996, e número 251, de 07 de agosto de 1997, do Conselho Nacional de saúde do Brasil (ANEXO 2). Em atendimento à norma presente no artigo IV.8 da resolução 466/2012-CNS/MS, foi solicitado ao Comitê de Ética em Pesquisa, a dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), pois se trata de um estudo não intervencionista (sem intervenções clínicas) e sem alterações/influências na rotina/tratamento do participante de pesquisa, e consequentemente sem prejuízos ao bem-estar dos mesmos.

3.10 MONITORIZAÇÃO DA PESQUISA

Os compromissos iniciais com a pesquisa foram respeitados, especialmente em relação a ética e ao sigilo dos exames dos pacientes. Além disso, o prazo de realização da coleta de dados, análise estatística e elaboração do trabalho descritivo foram cumpridos.

A pesquisa foi realizada conforme as medidas de proteção, minimização de riscos, confidencialidade, responsabilidade do pesquisador e da instituição de acordo com o compromisso firmado com o Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos

na ocasião da submissão do projeto.

3.11 FOMENTOS PARA A PESQUISA, PROFISSIONAIS E SERVIÇOS ENVOVIDOS

Não houve fomento para a pesquisa, profissionais e serviços envolvidos no estudo.

4 RESULTADOS

Foram avaliados 106 pacientes com AF no CRO do CHC-UFPR no período de novembro de 2014 a agosto de 2017. Estes pacientes passaram por um exame oftalmológico completo realizado sempre por um único examinador, a autora.

4.1 CARACTERÍSTICAS GERAIS

A idade variou entre 6 meses e 43 anos, a mediana encontrada foi de 13 anos e a idade ao diagnóstico de AF variou entre 8 meses e 22 anos, sendo que a mediana foi de 6 anos. Um sumário das características gerais dos pacientes está presente TABELA 5.

TABELA 5 – CARACTERÍSTICAS GERAIS DOS 106 PACIENTES

Variável		Número de pacientes
Idade (anos)	0-10	37 (34,9%)
	11-20	52 (49,1%)
	21-30	13 (12,3%)
	31-40	3 (2,8%)
	41-50	1 (0,9%)
Sexo	Feminino	55 (51,9%)
	Masculino	51 (48,1%)
História familiar	Sim	33 (31,1%)
	Não	73 (68,9%)
Malformações congênitas	Ausente	0 (0,0%)
	Limitada	52 (49,0%)
	Extensas	54 (51,0%)
Mutação dos genes (probandos)	<i>FANCA</i>	49 (50%)
	<i>FANCG</i>	13 (13,3%)
	<i>FANCE</i>	6 (6,1%)
	<i>FANCC</i>	5 (5,1%)
	Sem mutação em <i>FANCA, G, E, C</i>	5 (5,1%)
	Análise parcial negativa	19 (19,4%)
	Não realizado	1 (1 %)
Submetido a TCTH	Sim	62 (58,5%)
	Não	44 (41,5%)

FONTE: A autora (2021).

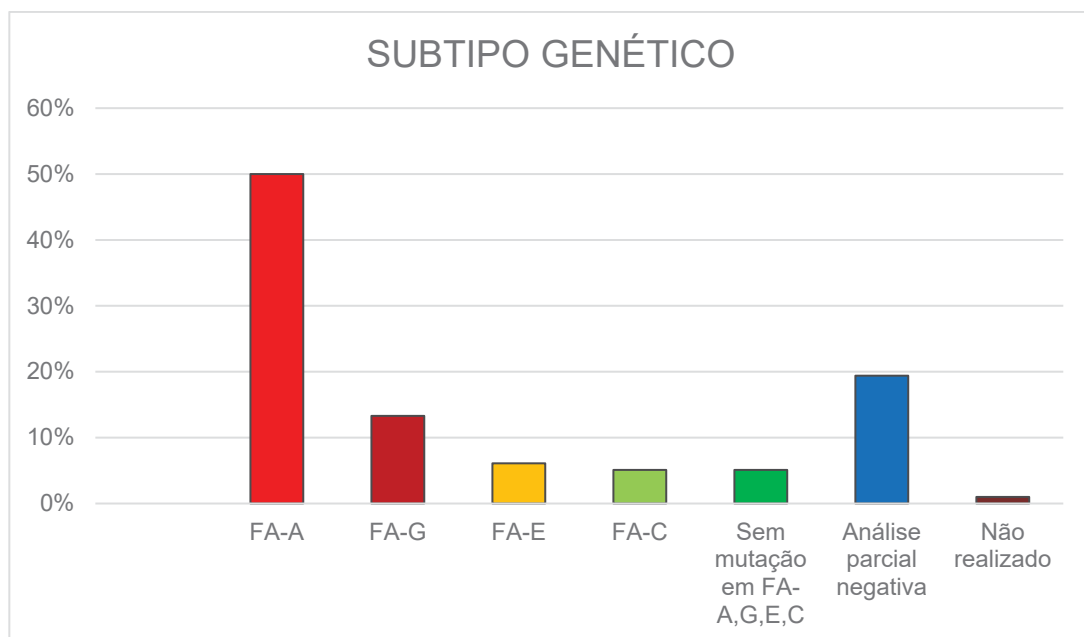
NOTA: A extensão das malformações foi definida de acordo com o número de sítios anatómicos envolvidos em ausentes (nenhum sítio envolvido), limitadas (<3 sítios) e extensas (3 ou mais sítios, sendo que deve envolver um órgão interno) Guardiola et al. (2000). Abreviações: TCTH - Transplante de Células Tronco Hematopoiéticas.

4.2 SUBTIPOS GENÉTICOS

Dos 106 pacientes com AF, 98 apresentavam um indivíduo por família (probandos) e oito pacientes eram irmãos. Em relação aos probandos, 78 pacientes (79,6%) tiveram seu subtipo genético confirmado. Destes, 49 pacientes (62,8%) são FA-A, 13 pacientes (16,7%) FA-G, seis pacientes (7,7%) FA-E, cinco pacientes (6,4%) FA-C e em cinco pacientes (6,4%) não foi encontrada nenhuma mutação após toda a investigação de triagem, MLPA e sequenciamento de *FANCA*, *FANCC*, *FANCG*, *FANCE* e *FANCF*. Em 19 pacientes foi realizada somente a triagem inicial das mutações. Não foi realizada investigação genética em 1 paciente (GRÁFICO 2).

Em relação aos irmãos, o subtipo genético foi identificado em seis pacientes (75%), sendo quatro do subtipo FA-A, um FA-G e um FA-E.

GRÁFICO 2 – SUBTIPOS GENÉTICOS ENCONTRADOS NOS PACIENTES COM ANEMIA DE FANCONI



FONTE: A autora (2021).

4.2.1 Descrição das alterações oftalmológicas congênitas em relação aos subtipos genéticos

Foi realizado a descrição das malformações oftalmológicas mais frequentes encontradas nos pacientes com AF em relação aos subtipos genéticos (TABELA 6).

TABELA 6 – DESCRIÇÃO DAS ALTERAÇÕES OFTALMOLÓGICAS CONGÊNITAS E OS SUBTIPOS GENÉTICOS DOS PACIENTES COM ANEMIA DE FANCONI

Variáveis	n	Microftalmia* (80/84)	Microcórnea** (48)	Ptose (31)	Tecido epirretiniano (15)	Hipoplasia do disco óptico (9)	Estrabismo (8)
FANCA	53	43 *	21	14	4	3	3
FANCG	14	8 *	4	4	2	2	2
FANCE	7	7 *	3	4	3	1	1
FANCC	5	4 *	4	1	0	0	0
Sem mutação	5	3 *	4	1	2	2	1
Em progressão	21	14*	12	6	3	1	1
Não realizado	1	1 *	0	1	1	0	0

FONTE: A autora (2021).

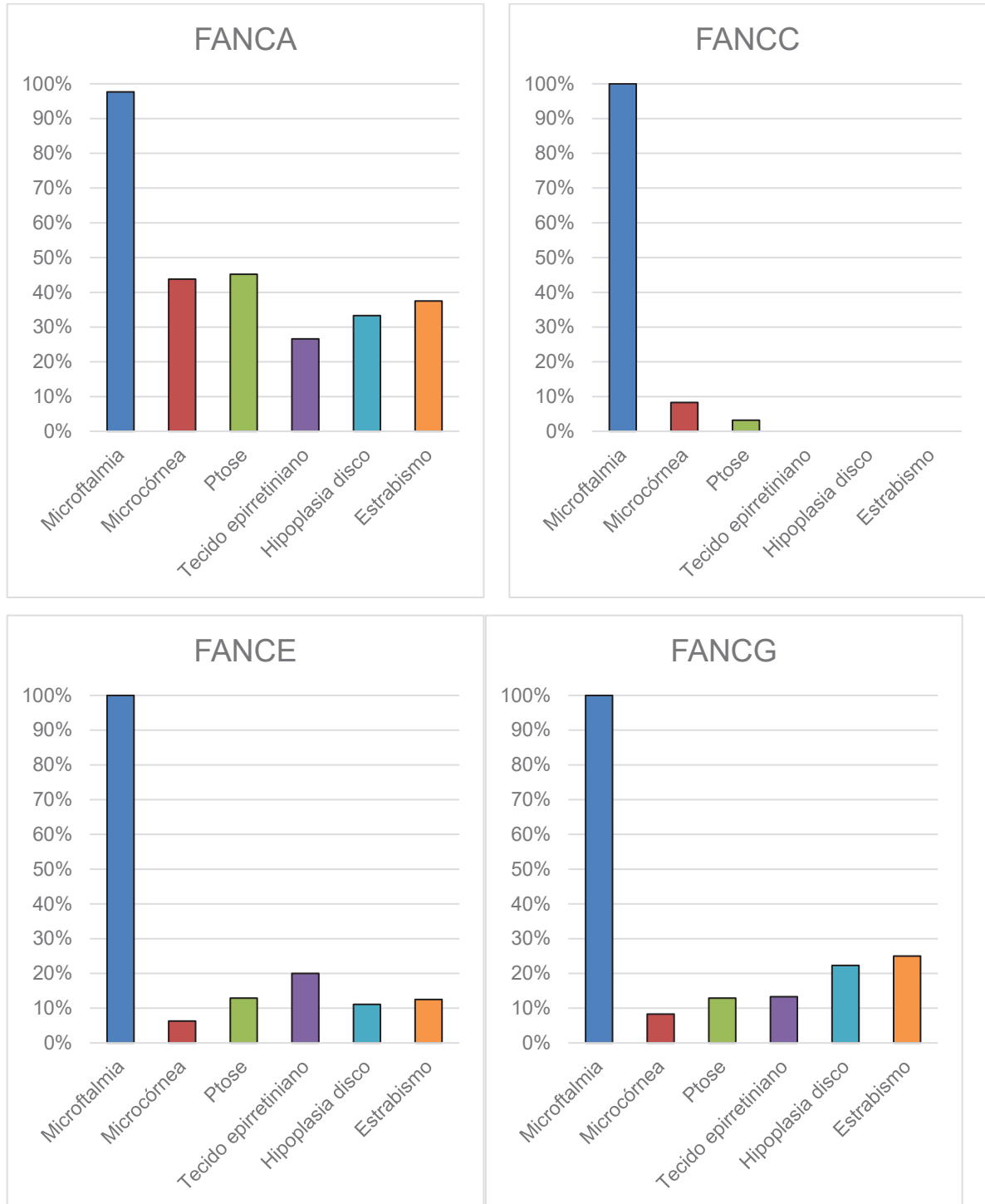
NOTA: Os valores de p nos testes estatísticos realizados para estas variáveis não apresentaram diferenças estatísticas.

* Porcentagens calculadas a partir dos pacientes de cada grupo genético que realizaram ecografia ocular. A ecografia ocular não foi realizada em 22 pacientes (9 FANCA, 6 FANCG, 1 FANCC, 2 sem mutação encontrada e 4 com exames em progressão).

** O diâmetro corneano não pode ser determinado em 3 pacientes.

A ecografia para diagnóstico da microftalmia foi realizada em 84 pacientes (79,2%). Não foi realizado ecografia em 9 pacientes com FANCA (17,3%), 6 pacientes (42,9%) com FANCG e 1 paciente (20%) com FANCC. Todos os pacientes com FANCE realizaram o exame. Realizou-se a descrição das alterações congênitas mais frequentes encontradas em cada subtipos genéticos dos pacientes que realizaram o exame oftalmológico e a realização da ecografia ocular (GRÁFICO 3).

GRÁFICO 3 – ALTERAÇÕES OFTALMOLÓGICAS CONGÊNTAS MAIS FREQUENTES ENCONTRADAS EM CADA SUBTIPO GENÉTICO DOS PACIENTES COM ANEMIA DE FANCONI



FONTE: A autora (2021).

4.3 ACUIDADE VISUAL

A acuidade visual foi melhor ou igual a 20/60 em 97 pacientes (91,5%). Os erros refracionais ocorreram em 68/100 pacientes (68%), 6 pacientes não realizaram o exame. O erro refracional mais comum foi o astigmatismo, responsável por 56% dos erros de refração. Miopia foi encontrada em 27 pacientes (27%), hipermetropia em 13 pacientes (13%), alta miopia em 3 pacientes (3%) e anisometropia em 7 pacientes (7%). Todos os pacientes diagnosticados com erro de refração receberam prescrição de óculos.

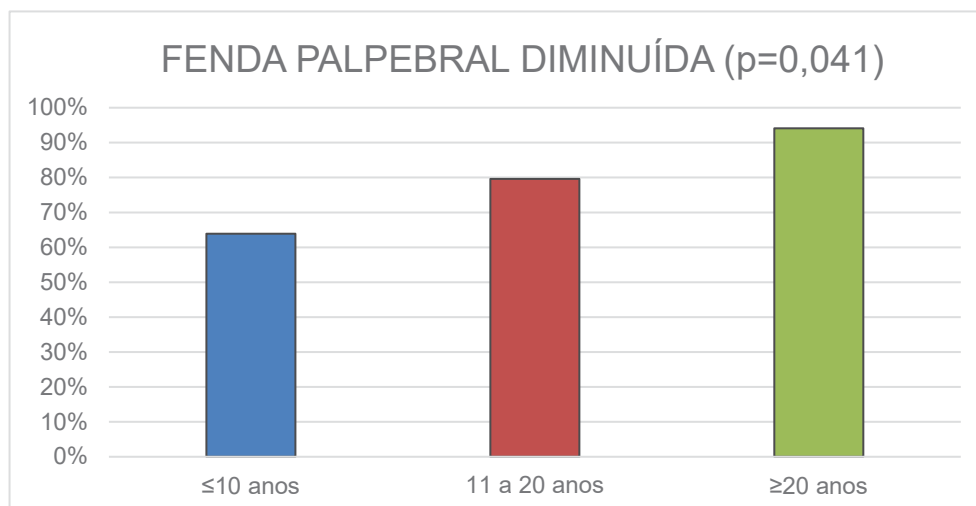
4.4 ALTERAÇÕES OCULARES CONGÊNITAS

4.4.1 Alterações morfológicas faciais

As medidas antropométricas foram realizadas em 103 pacientes, sendo observado redução do CFP em 78 pacientes (75,7%), da DIP em 17 pacientes (16,5%), da DCI em 8 pacientes (7,8%) e da DCE em 10 pacientes (9,7%). Foi observado hipotelorismo em 18 pacientes (17,5%) e ptose palpebral em 31 pacientes (30%), destes 74,2% eram bilateral.

Em relação à fenda palpebral diminuída, quanto maior a idade dos pacientes, maior o número de pacientes diagnosticados com esta alteração (GRÁFICO 4).

GRÁFICO 4 - COMPRIMENTO DA FENDA PALPEBRAL EM RELAÇÃO A FAIXA ETÁRIA



FONTE: A autora (2021).

4.4.2 Microcórnea

Microcórnea foi encontrado em 48/103 pacientes (46,6%), não foi possível realizar a medida corneana em 3 pacientes. O diâmetro corneano variou de 7 a 12 mm, a média foi de 10,5 mm (desvio padrão = 0,9).

4.4.3 Microftalmia

A microftalmia foi a anormalidade oftalmológica mais detectada, encontrada em 80/84 pacientes (95,2%). A ecografia ocular foi realizada em 84 pacientes, 22 pacientes não puderam realizar o exame por dificuldade de serem transportados até o local onde se encontrava o aparelho. Foi também calculado a espessura do cristalino (L) e a profundidade da câmara anterior (ACD) (TABELA 7).

TABELA 7 – MÉDIA DAS MEDIDAS DO COMPRIMENTO AXIAL, ESPESSURA DO CRISTALINO E PROFUNDIDADE DA CÂMARA ANTERIOR EM FUNÇÃO DA IDADE DO PACIENTE COM ANEMIA DE FANCONI

Idade	Comprimento axial	Espessura do cristalino	Profundidade da câmara anterior
<10 anos	20,5 mm	3,2 mm	3,4 mm
10-20 anos	21,1 mm	3,2 mm	3,6 mm
>20 anos	21,4 mm	3,4 mm	3,2 mm

FONTE: A autora (2021).

NOTA: Comprimento Axial = AL; Espessura do cristalino = L; Profundidade da Câmara Anterior = ACD.

Foram comparados os pacientes que realizaram ou não a ecografia ocular quanto as características gerais ou oftalmológicas, e não houve diferença estatística significativa entre as duas populações (TABELA 8).

TABELA 8 – CARACTERÍSTICAS GERAIS E OFTALMOLÓGICAS DOS GRUPOS QUE REALIZARAM A ECOGRAFIA OCULAR E OS QUE NÃO REALIZARAM

Variáveis (n)		Realizaram ecografia (84)	Não realizaram ecografia (22)	p*
Faixa etária	<10 anos	32 (38%)	5 (22,7%)	0,216
	>11 anos	52 (62%)	17 (77,3%)	
Sexo	Feminino	48 (57,2%)	7 (31,8%)	0,054
	Masculino	36 (42,8%)	15 (68,2%)	
História familiar	Sim	26 (31,3%)	7 (31,8%)	1,000
	Não	57 (68,7%)	15 (68,2%)	
Submetido a TCTH	Sim	47 (56%)	15 (68,2%)	0,340
	Não	37 (44,1%)	7 (31,8%)	
CFP diminuída	Sim	65 (77,4%)	13 (59,1%)	0,393
	Não	19 (10,7%)	6 (27,3%)	
DIP diminuída	Sim	16 (19%)	1 (4,5%)	0,187
	Não	68 (81%)	18 (81,8%)	
DCI diminuída	Sim	7 (8,3%)	2 (9%)	0,657
	Não	77 (91,7%)	16 (72,7%)	
DCE diminuída	Sim	9 (10,7%)	2 (9%)	1
	Não	75 (89,3%)	16 (72,7%)	
Hipotelorismo	Sim	2(1,9%)	1 (4,6%)	0,469
	Não	80 (75,5%)	18 (81,8%)	
Microcórnea	Sim	42 (50%)	6 (27,3%)	0,204
	Não	42 (50%)	13 (59%)	
Ptose	Sim	25 (29,8%)	6 (27,3%)	1
	Não	59 (70,2%)	16 (72,7%)	
Hipoplasia de disco	Sim	7 (8,4%)	2 (9,2%)	1
	Não	77 (91,7%)	20 (90,9%)	
Estrabismo	Sim	6 (7,1%)	2 (9,1%)	0,670
	Não	78 (92,9%)	20 (90,9%)	
Tecido epirretiniano	Sim	5 (6%)	2 (9,1%)	0,640
	Não	72 (85,7%)	19 (86,4%)	

FONTE: A autora. Resultados descritos por frequência (percentual) *Teste exato de Fisher, $p < 0,05$.

NOTA: FPD – Fenda Palpebral Diminuída; CFP – Comprimento da Fenda Palpebral;

DIP – Distância Interpupilar; DCI – Distância Cantal Interna; DCE – Distância Cantal Externa.

4.4.4 Estrabismo

Oito pacientes (7,5%) apresentaram estrabismo. O estrabismo mais encontrado foi a exotropia (3 pacientes), seguido da anisotropia alfabética por hiperfunção dos oblíquos inferiores (2 pacientes), esotropia congênita (1 paciente), esotropia acomodativa (1 paciente) e paresia de oblíquo superior unilateral (1

paciente). Além disso, 6 pacientes (5,7%) apresentavam insuficiência de convergência.

Um exemplo de paciente do estudo com fissuras palpebrais pequenas, ptose, epicanto, microcórnea e estrabismo está presente na FIGURA 7.

FIGURA 7 – PACIENTE COM ANEMIA DE FANCONI E FISSURA PALPEBRAL PEQUENA, PTOSE, EPICANTO, MICROCÓRNEA E ESTRABISMO

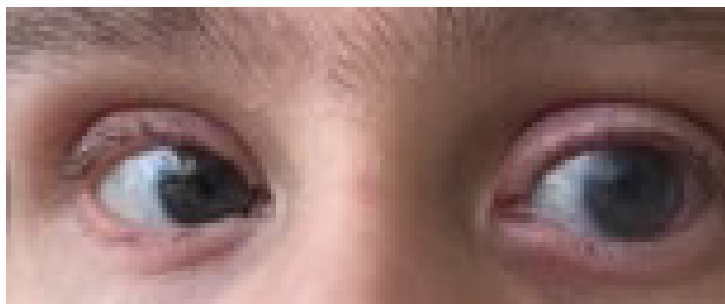


FONTE: A autora (2021).

4.4.5 Catarata congênita e glaucoma congênito

Catarata congênita e glaucoma congênito foram observados em uma paciente de 18 anos de idade, que teve o diagnóstico no primeiro ano de vida, época em que realizou trabeculotomia em ambos os olhos (AO) e extração da catarata em olho direito (OD). No exame oftalmológico apresentava acuidade visual de percepção de luz em OD e amaurose em olho esquerdo (OE). Apresentava ceratopatia bolhosa, edema de córnea e afinamento escleral superior em OE. A fundoscopia de OD evidenciou escavação do disco óptico aumentada (0,7x0,75) e neovasos em quadrante inferior de retina. A fundoscopia do OE era impossibilitada devido à catarata branca (FIGURA 8).

FIGURA 8 – PACIENTE COM ANEMIA DE FANCONI E CATARATA E GLAUCOMA CONGÊNTOS



FONTE: A autora (2021).

4.4.6 Alterações retinianas

As alterações retinianas congênitas encontradas foram hipoplasia do disco óptico, presença da artéria hialóide e, pela primeira vez relatada, tecido epirretiniano sobre o disco óptico. Os resultados das alterações retinianas congênitas encontram-se na TABELA 9.

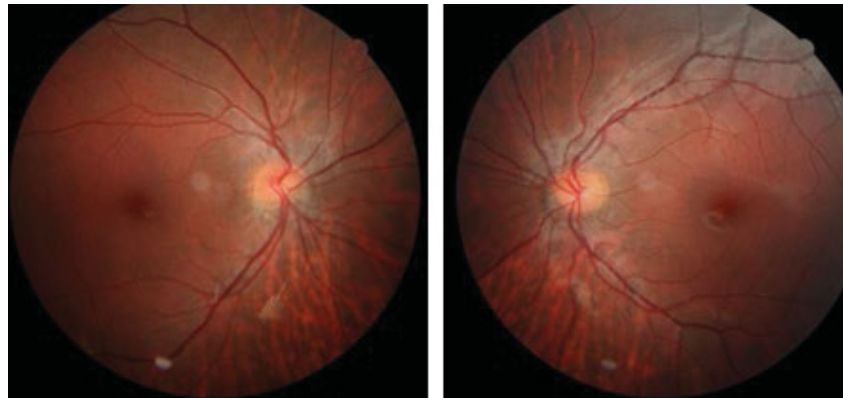
TABELA 9 – ALTERAÇÕES RETINIANAS CONGÊNITAS ENCONTRADAS NOS PACIENTES COM ANEMIA DE FANCONI

Alteração	Número de pacientes (%)	Bilateral
Tecido epirretiniano sobre o disco óptico	15 (14,1%)	8 (7,5%)
Hipoplasia do disco	9 (8,5%)	5 (4,7%)
Presença da artéria hialóide	1 (0,9%)	0 (0%)

FONTE: A autora (2021).

A fotografia do fundo de olho abaixo ilustra um paciente com AF e hipoplasia do disco óptico (FIGURA 9).

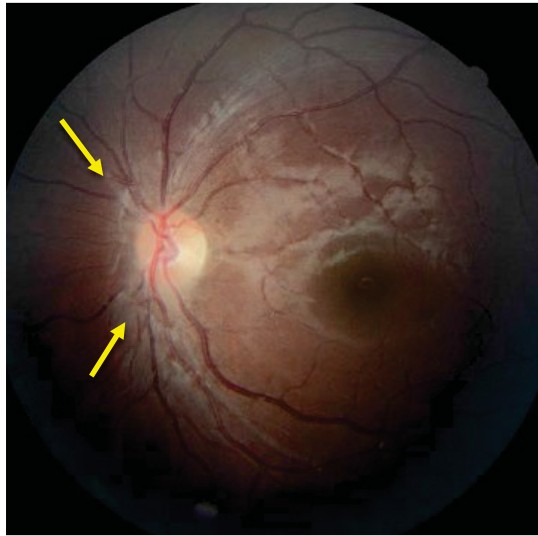
FIGURA 9 – FOTOGRAFIA DO FUNDO DE OLHO DE UM PACIENTE COM ANEMIA DE FANCONI E HIPOPLASIA DO DISCO ÓPTICO



FONTE: A autora (2021).

O tecido epirretiniano sobre o disco óptico está apresentada em fotografia de fundo de olho de um paciente com AF na FIGURA 10.

FIGURA 10 – FOTOGRAFIA DO FUNDO DE OLHO DE UM PACIENTE COM ANEMIA DE FANCONI E MEMBRANA EPIRETINIANA



FONTE: A autora (2021).

4.4.7 Alterações oftalmológicas congênicas semelhantes entre irmãos

Todos os irmãos que realizaram ecografia ocular apresentaram microftalmia, o comprimento corneano foi semelhante em 6 pares de irmãos (75%), enquanto ptose em 7 (87,5%), tecido epirretiniano em 8 (100%), hipoplasia do disco óptico em 8 (100%) e estrabismo em 7 (87,5%). Foi observado tecido epirretiniano bilateral em um par de irmãos.

4.5 MANIFESTAÇÕES OCULARES ADQUIRIDAS ENCONTRADAS EM PACIENTES NÃO TRANSPLANTADOS

4.5.1 Nevus de carúncula

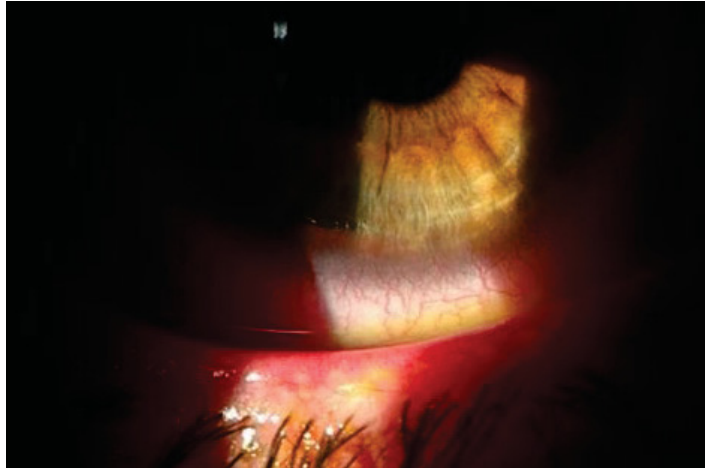
Dois pacientes apresentaram nevus de carúncula.

4.5.2 Vasculopatias

Ao exame de biomicroscopia foi observado neovascularização limbar 6 pacientes (13,6%). Durante o exame de mapeamento de retina foram observados 2 pacientes (4,5%) com afinamento vascular retiniano, 1 paciente (2,3%) com

hemorragias intraretinianas (microhemorragias) e 1 paciente (2,3%) com hemorragia macular. Um exemplo da neovascularização de córnea aparece na FIGURA 11.

FIGURA 11 – PACIENTE COM ANEMIA DE FANCONI E NEOVASCULARIZAÇÃO LIMBAR



FONTE: A autora (2021).

4.5.3 Catarata

Uma paciente (2,3%) apresentou catarata do desenvolvimento aos 33 anos de idade. Ela foi submetida à facoemulsificação e colocação de lente intra-ocular com bom resultado cirúrgico.

4.5.4 Glaucoma

Glaucoma de ângulo primário foi visto em um paciente. O paciente foi encaminhado ao Setor de Glaucoma do CRO-UFPR onde está em acompanhamento.

4.6 CARACTERÍSTICAS GERAIS DOS PACIENTES PÓS TCTH

Dos 106 pacientes avaliados, 62 pacientes (58,5%) receberam TCTH. A mediana da idade durante o primeiro transplante foi de 10,2 anos (3 - 33 anos). As características gerais dos pacientes transplantados estão presentes na TABELA 10.

TABELA 10 – CARACTERÍSTICAS DOS 62 PACIENTES QUE RECEBERAM TCTH

Variável		Número de pacientes
Idade	0-10	14 (22,6%)
	10-20	36 (58,1%)
	20-40	12 (19,3%)
Sexo	Masculino	32 (51,6%)
	Feminino	30 (48,4%)
CMV do paciente	Positivo	45 (72,6%)
	Negativo	17 (27,4%)
Transfusão previa	Sim	44 (71,0%)
	Não	18 (29,0%)
Fase da doença	Aplasia	53 (85,5%)
	MDS/LMA	9 (14,5%)
	Fase avançada	0 (0%)
Tipo do doador	Aparentado compatível	29 (46,9%)
	Alternativo	
	Não aparentado	20 (32,8%)
	Haploidêntico	13 (20,3%)
Fonte de célula	Medula óssea	56 (90,3%)
	Sangue de cordão umbilical	5 (8,1%)
	Sangue periférico	1 (1,6%)
Condicionamento	CFA (+/- ATG)	27 (43,5%)
	CFA + FLU (+/- ATG)	21 (33,9%)
	ICT (+/- CFA +/- FLU +/- ATG)	9 (14,5%)
	Outros regimes preparatórios	5 (8,1%)
Imunoprofilaxia	CSA + MTX	47 (75,8%)
	CSA + MMF +/- CFA	13 (20,9%)
	CSA + CTC	2 (3,2%)

FONTE: A autora (2021).

NOTA: CFA – Ciclofosfamida; ATG – Timoglobulina; FLU – Fludarabina; ICT – Irradiação Corporal Total; CSA – Ciclosporina; MTX – Metotrexate; MMF – Micofenolato de mofetila; CTC – Corticóide; LMA – Leucemia Mielóide Aguda; MDS – Síndrome Mielodisplásica.

Na época do exame oftalmológico, 19 pacientes (30,6%) haviam apresentado DECH aguda (2 pacientes grau I, 6 grau II, 4 grau III e 7 grau IV) e 21 pacientes (33,9%) DECH crônica (9 extensas e 12 limitados). Dois pacientes (3,2%) foram a óbito, um após 2 anos do TCTH devido a infecção multifocal e falência de múltiplos órgãos e outro após 4 meses do TCTH devido a recidiva da leucemia mieloide aguda. A mediana do seguimento pós transplante foi de 5 anos (variando de 2 meses a 22 anos) e apenas sete pacientes tiveram DECH em atividade.

4.7 MANIFESTAÇÕES OCULARES ADQUIRIDAS ENCONTRADAS EM PACIENTES TRANSPLANTADOS

4.7.1 Vasculopatias

Na análise estatística multivariada, a variável neovascularização limbar apresentou resultado estatístico significativo ($p = 0,024$). Vinte e um pacientes (33,9%) que foram submetidos ao TCTH apresentavam vasos periceráticos e seis pacientes (13,6%) que não receberam TCTH apresentavam vasos periceráticos.

Ao exame de mapeamento de retina, dois pacientes (3,2%) apresentaram afinamento vascular retiniano.

4.7.2 Complicações do TCTH no segmento anterior do olho

A DECH ocular no segmento anterior esteve presente em 32/62 pacientes (51,6%); destes, 16 pacientes (15%) apresentavam DECH sistêmica. A manifestação mais comum foi a ceratoconjuntivite sicca que ocorreu em 18 pacientes (29%), blefarite em 10 pacientes (16,1%), triquíase em 6 pacientes (9,7%), distiquíase em 5 pacientes (8%). Foi observado simbléfaro com perfuração ocular em 1 paciente que teve DECH sistêmico e ocular (1,6%) (FIGURA 12).

FIGURA 12 – PACIENTE COM ANEMIA DE FANCONI E SIMBLÉFARO APÓS ÚLCERA DE CÓRNEA E PERFURAÇÃO OCULAR



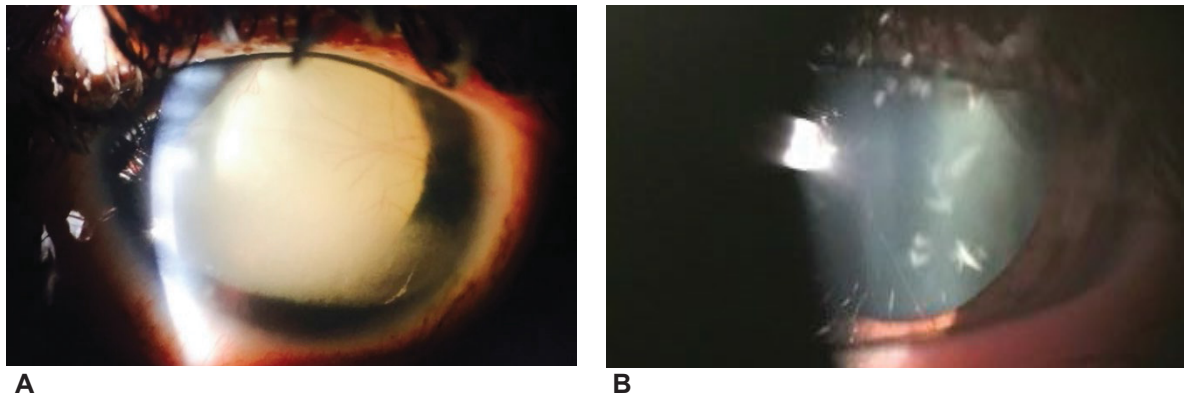
FONTE: A autora (2021).

4.7.3 Catarata

Quatro pacientes transplantados (6,4%) desenvolveram catarata, todos receberam ciclofosfamida e 3 receberam fludarabina e globulina antitumoral no condicionamento do TCTH. Nenhum deles foi submetido a irradiação corporal total (ICT). Além disso, 3 pacientes com catarata tiveram DECH e foram tratados com corticosteroide sistêmico.

Foi realizada fotografia de 2 pacientes com catarata adquirida (FIGURA 13).

FIGURA 13 – PACIENTES COM ANEMIA DE FANCONI E CATARATA ADQUIRIDA. A = CATARATA AVANÇADA BRANCA, B = CATARATA CORTICAL ANTERIOR



FONTE: A autora (2021).

4.7.4 Complicações do TCTH no segmento posterior do olho

As complicações da DECH encontradas no segmento posterior do olho foram: retinopatia microvascular (atenuação dos vasos retinianos), retinite infecciosa por CMV, descolamento de retina e phthisis bulbi (TABELA 11).

TABELA 11 – ALTERAÇÕES RETINIANAS PROVOCADAS PELA DECH OCULAR EM PACIENTES COM ANEMIA DE FANCONI

Alteração	Número de pacientes (%)	Bilateral
Atenuação vasos retinianos	2 (3,2%)	2 (3,2%)
Descolamento de retina	2 (3,2%)	1 (1,6%)
Retinite por CMV	1 (1,6%)	1 (1,6%)
Phthisis bulbi	1 (1,6%)	0 (0%)

FONTE: A autora (2021).

5 DISCUSSÃO

A presente tese foi realizada sempre por uma única examinadora (a autora) e analisou as alterações oftalmológicas encontradas em 106 portadores de AF. Este estudo permitiu um maior conhecimento sobre a AF mostrando as alterações oftalmológicas mais encontradas nos pacientes transplantados e não transplantados. Nesta doença rara, apesar do número expressivo de pacientes avaliados, a escassez de trabalhos publicados na literatura médica prejudica a comparação desses dados com outros grupos, principalmente no tocante as alterações oculares.

A visão é o principal sentido que permite ao ser humano perceber e interagir com o mundo ao seu redor. Eventuais alterações que acometam o olho podem prejudicar a captação dos estímulos existentes e impor limitações aos indivíduos. Esses distúrbios visuais podem afetar negativamente as pessoas, reduzindo a sua qualidade de vida e gerando impactos sociais e econômicos danosos. Contudo, o mais preocupante é o acometimento visual em crianças, pois poderão prejudicá-las em áreas determinantes de seu desenvolvimento neuropsicomotor, interferindo na aprendizagem e na sua interação social (WHO, 2003; IBGE, 2010; MARIOTTI, 2012; VON-B; SILVA; CARRILO, 2014; TARTARELLA et al., 2016; NAIDOO et al., 2016; BARBOSA et al., 2017).

Poucos estudos avaliam a AV em pacientes com AF, 91,5 % dos pacientes com AF apresentaram acuidade visual melhor que 0,3. Apesar de poucos trabalhos avaliarem a AV em pacientes com AF, Törnquist et al. (2014), examinaram 10 pacientes e obtiveram boa AV em nove pacientes, resultado semelhante ao encontrado em 106 pacientes neste presente estudo.

Dentre as alterações oftalmológicas, o erro refrativo não corrigido é a principal causa das deficiências visuais moderada e grave, apesar de ser facilmente diagnosticado e tratado (WHO, 2003; RESNIKOFF et al., 2008; VON-B ; SILVA ; CARRILO, 2014; TARTARELLA et al., 2016 ; NAIDOO et al., 2016). Neste estudo, os erros refracionais ocorreram em 68% dos pacientes, e apresentaram uma distribuição de: astigmatismo (56%), miopia (27%), hipermetropia (13%), alta miopia (3%) e anisometropia (7%). O resultado foi semelhante a maioria dos estudos realizados na população em geral (OLIVEIRA et al., 2009; FERRAZ et al., 2015; BARBOSA et al.,

2017). Existe, porém, alguns trabalhos na literatura com resultados diferentes em relação a hipermetropia, mostrando uma frequência maior na população em geral (28,5 - 46,9%) do que em pacientes com AF (13%) (COUTO JÚNIOR et al., 2007; ROCHA et al., 2014; FERRAZ et al., 2015). O presente estudo se assemelha a pesquisa de Tsilou et al. (2010), que avaliou 22 pacientes no National Eye Institute (EUA) com AF e não encontrou nenhum paciente com hipermetropia significativa.

Em função desse achado refracional, novas pesquisas são necessárias para a compreensão dos mecanismos envolvidos na gênese da hipermetropia nos pacientes com AF. Sabe-se que o desenvolvimento da hipermetropia é influenciado por quatro componentes: o comprimento axial, a espessura cristaliniana, a profundidade da câmara anterior e a curvatura corneana (GORDON; DONZIZ, 1985; TAYAH; CORAL-GHANEM; ALVES, 2007; TAYAH; DALL'COLL; ALVES, 2009). Verificou-se um menor comprimento axial (microftalmia) na maioria dos pacientes do estudo, porém eles apresentaram uma espessura do cristalino e profundidade da câmara anterior semelhante ao de um indivíduo sem AF, resultado semelhante foi relatado por Törnquist et al. (2014) e Merriman, Mora e McGaughran (2002). Portanto, sugerimos que exista um aumento na curvatura da córnea que justifique o baixo índice de hipermetropia.

Um resultado importante encontrado neste estudo foi que pacientes com espessura do cristalino (L) e a profundidade da câmara anterior (ACD) apresentam baixo risco de desenvolverem glaucoma. Os valores médios encontrados da espessura cristaliniana nas faixas etárias abaixo de 10 anos e entre 10 e 20 anos foi de 3,2mm e acima de 20 anos foi de 3,4mm. Esses valores encontram-se dentro dos limites normais comparados com a literatura, onde a espessura do cristalino varia entre 3,25mm e 4,3mm (ALIÓ et al., 2005). Conforme envelhecemos, o cristalino se torna mais espesso em decorrência da produção contínua de novas fibras. Alió et al. (2005) ressalta que o aumento da espessura do cristalino ocorre entre 8 e 40 anos e após esta idade não há um aumento significativo. A média da profundidade da câmara anterior encontrada neste estudo foi de 3,4mm na faixa etária abaixo de 10 anos, 3,6mm entre 10-20 anos e 3,2mm acima de 20 anos. Estes valores também são similares aos encontrados na população geral, onde a profundidade da câmara anterior varia entre $3,74 \pm 0,9$ mm (TAYAH; CORAL-GHANEM; ALVES, 2007). Importante destacar também que o estudo realizado por Tsilou et al. (2010) encontrou

uma média da espessura do cristalino em pacientes com AF de 3,6mm e da profundidade da câmara anterior de 3,3mm. No presente estudo, foi observado apenas um paciente com glaucoma (0,9%) e este apresentava espessura do cristalino e comprimento axial dentro dos limites normais, mostrando que não houve relação entre estes fatores e glaucoma. Contudo, Elgohary et al. (2006) descreveu um trabalho de dois irmãos com AF com glaucoma facomórfico que apresentavam aumento da espessura cristaliniana. Sugeriu que o comprimento axial diminuído e a espessura aumentada do cristalino poderiam ter predisposto um bloqueio pupilar e, conseqüentemente, um glaucoma facomórfico. Porém, o valor normal da espessura do cristalino e da profundidade da câmara anterior encontrado nesta tese não corrobora com a predisposição ao cristalino intumesciente e glaucoma facomórfico, como proposto por Elgohary et al. (2006).

Ainda em relação às alterações congênitas dos pacientes com AF, as alterações morfológicas faciais como olhos amendoados, CFP diminuída, hipo/hipertelorismo e ptose palpebral fazem com que os pacientes com AF tenham uma fâcies característico (GIAMPIETRO et al., 1997; TSILOU et al., 2010; TÖRNQUIST et al., 2014; ÁVILA et al., 2014). Foi encontrado, neste estudo, ptose em 30% dos pacientes e hipotelorismo em 17,5%, concordando com os autores acima citados. Semelhante à Tsilou et al. (2010), Törnquist et al. (2014) e Ávila et al. (2014), foi observado uma diminuição dessas medidas, principalmente CFP (75,7% dos pacientes) e DIP (16,5%). Além disso, este estudo mostrou que quanto maior a idade dos pacientes, maior o número de pacientes diagnosticados com esta alteração. Portanto, a alta incidência das alterações morfológicas faciais nesses pacientes, juntamente com outros sinais associados como microftalmia e microcórnea, podem ajudar no diagnóstico da AF e, portanto, devem ser considerados como hipótese diagnóstica.

A microftalmia foi a malformação mais detectada neste estudo, encontrada em 95,2% dos pacientes que foram submetidos a ecografia ocular (80 de 84 pacientes). Uma prevalência muito maior do que na população geral (1-14:100.000) (DOLK et al., 1998). O defeito visual depende da gravidade da microftalmia, contudo, geralmente, leva a diminuição da visão. Neste estudo, a maioria dos pacientes com AF apresentaram acuidade visual melhor que 0,3. Baseado nos dados encontrados, é compatível considerar que a microftalmia encontrada nos pacientes com AF é uma

microftalmia simples. (GLANZ; FRASER, 1982; MOORE; PERSAUD, 2000; SOWDEN; TAYLOR, 2005; TITUS et al., 2009; FRANCO et al., 2013; LAMBERT et al., 2015; LIMA, 2017; OLIVEIRA; PAULA, 2017).

A microcórnea foi encontrada em grande número dos pacientes com AF e também apresentou baixo risco para o desenvolvimento do glaucoma. De acordo com Oliveira e Paula (2017), aproximadamente 20% dos pacientes com microcórnea desenvolvem glaucoma na vida adulta. Porém nesta tese, a microcórnea foi identificada em 46,6% dos pacientes com AF, e apenas um paciente apresentou glaucoma. A câmara anterior profunda pode ser a possível causa da baixa taxa de glaucoma encontrada neste estudo. Uma vez que o estudo é transversal, é preciso um seguimento do paciente para nos certificarmos que esta alteração não ocorrerá. Assim sendo, como o glaucoma é uma doença multifatorial e provoca lesão no nervo óptico com perda da acuidade visual, os pacientes com AF devem ser avaliados em relação a essa alteração com a mesma atenção da população geral.

O glaucoma congênito e a catarata congênita, embora raros, podem acometer crianças com AF. Aslan et al. (2005) relataram um caso de glaucoma congênito em uma menina de 6 anos com AF e deficiência do hormônio de crescimento. Merriman, Mora e McGaughan (2002) descreveram um caso de catarata madura bilateral em uma criança de 2 anos de idade com AF. O presente estudo concorda com Aslan et al. (2005) e Merriman, Mora e McGaughan (2002), pois observou uma paciente com glaucoma e catarata congênita em ambos os olhos. Esta paciente não apresentava microftalmia provavelmente devido ao aumento do comprimento axial gerado pelo glaucoma, levando a um possível atraso do diagnóstico e tratamento do glaucoma congênito e conseqüente baixa acuidade visual. Portanto, o exame oftalmológico detalhado e precoce do paciente com AF deve ter um cuidado para detecção do glaucoma congênito para se evitar complicações visuais futuras.

Assim como as alterações acima encontradas, o estrabismo também é descrito nos pacientes com AF e tem sido pouco relatado na literatura (FANCONI, 1927; GLANZ; FRASER, 1982). Tsilou et al. (2010) e Törnquist et al. (2014), não encontraram nenhum paciente com estrabismo. Contudo, neste estudo, encontramos estrabismo em 7,5% dos pacientes. O estrabismo mais frequente encontrado foi a exotropia (três pacientes), seguido da esotropia congênita, esotropia acomodativa, paresia de obliquo superior unilateral e anisotropia alfabética (hiperfunção dos

oblíquos inferiores). Além disso, seis pacientes apresentavam insuficiência de convergência, que pode ser uma das causas de dificuldade de acomodação, demonstrado como um problema frequente nos pacientes com AF (TÖRNQUIST et al., 2014). O exame da motricidade ocular deve fazer parte da consulta oftalmológica dos pacientes com AF a fim de detectar a presença do estrabismo para o tratamento adequado.

Neste estudo, o tecido epirretiniano sob o disco óptico foi descrito pela primeira vez nos pacientes com AF. A presença dessa alteração oftalmológica, apesar de não diminuir a acuidade visual dos pacientes, tem sua importância como instrumento de alerta aos oftalmologistas que a observarem em seus pacientes a pensar em um possível diagnóstico da AF. Todos os pacientes avaliados pela autora com o tecido epirretiniano foram examinados novamente por um oftalmologista especialista em retina, Dr. Alexandre Grandinetti, que confirmou a alteração. Os trabalhos na literatura não encontraram a presença deste achado em pacientes com AF (TSILOU et al., 2010; TÖRNQUIST et al., 2014).

Outra alteração retiniana congênita presente nos pacientes com AF é a hipoplasia do disco óptico. No nosso estudo foi detectado hipoplasia do disco óptico em 8,5% dos pacientes, e em 4,7% era bilateral. Estes dados são corroborados com os de Törnquist et al. (2014), que avaliaram 10 pacientes com AF e encontraram hipoplasia do disco óptico em três pacientes. Foi observado que apesar da hipoplasia de disco óptico, a acuidade visual da maioria dos pacientes foi boa, ou seja, enxergaram melhor ou igual a 20/60.

Além das manifestações oftalmológicas congênitas descritas acima, os pacientes com AF também podem apresentar manifestações oculares adquiridas como retinopatias, que muitas vezes cursam com perda irreversível da visão (GAYATRI et al., 2002; BAHAR et al., 2005; YAHIA et al., 2006; JAIN et al., 2007; CHAI; MATHUR; ONG, 2009; CHEN et al., 2012; MARTÍN-SANZ et al., 2015). Na atual casuística observou-se quatro pacientes (3,8%) com afinamento vascular retiniano, um paciente com neovasos em retina periférica e um paciente com hemorragia macular, o que corresponde aos achados dos trabalhos acima citados. A anemia grave pode reduzir a disponibilidade de oxigênio para diversas partes do corpo, incluindo a retina. A hipóxia retiniana pode evoluir com isquemia, hemorragia e neovascularização retiniana, que são complicações graves e podem acarretar em

perda da acuidade visual permanente. Além da anemia, a realização de TCTH também pode causar isquemias microvasculares (CARRARO; ROSSETTI; GERLI, 2001; MANSOUR et al., 2014; SHAH; MODI, 2016; INAMOTO et al., 2019). Em decorrências dessas diversas alterações relacionadas à pancitopenia, é necessário monitoramento rigoroso quanto aos parâmetros sanguíneos dos pacientes com AF, assim como exame de fundo de olho periódico com atenção especial a retinopatias. Em casos selecionados, como a presença de neovascularização retiniana e/ou áreas de isquemia retiniana, é recomendada a realização de angiofluoresceinografia e fotocoagulação a laser (STEINMETZ; BROOKS, 2002; REDDY; HUSAIN, 2017).

Além da retinopatia, os vasos limbares também podem estar acometidos, ocasionando alterações na conjuntiva bulbar e córnea. Neste estudo foram observados 27 pacientes (25,5%) com neovascularização limbar. Além disso, o estudo apresentou resultado estatístico significativo ($p = 0,024$) em relação aos pacientes que foram submetidos ao TCTH e apresentavam vasos periceráticos. Vinte e um pacientes (33,9%) que foram submetidos ao TCTH apresentavam vasos periceráticos, contra 6 pacientes (13,6%) que não receberam. Este resultado evidencia que o TCTH é um fator de risco para a presença de vasos periceráticos. Podemos concordar com Jain et al. (2007) que colocam a presença de anemia grave como fator de risco para neovasos limbares. Porém, discordamos de Tsilou et al. (2010) que relaciona apenas a insuficiência de células-tronco do limbo como fator de risco para os neovasos limbares.

A DECH é a maior causa de morbidade e mortalidade após TCTH, comprometendo a qualidade de vida dos pacientes. O envolvimento ocular é comum nos pacientes com DECH. Nesta análise, a DECH ocular esteve presente em 51,6% dos pacientes, 15% apresentavam DECH sistêmica e apenas sete pacientes DECH em atividade. A manifestação mais comum foi a ceratoconjuntivite sicca (29%), seguida da blefarite (16,1%), triquíase (9,7%), distiquíase (8%) e simbléfaro com perfuração ocular (1,6%). Tabbara et al. (2009) e Khan et al. (2015), assim como neste estudo, também encontraram a ceratoconjuntivite sicca como principal complicação da DECH ocular. Resultados semelhantes foram relatados por Westeneng et al. (2010), que realizaram um estudo prospectivo de 101 pacientes transplantados (alo-TCTH) e obtiveram DECH ocular em 54% dos pacientes, onde o olho seco ocorreu em 42% dos pacientes, conjuntivite em 26%, blefarite em 26% e

uveíte anterior em 4%. As alterações decorrentes da DECH ocular podem afetar drasticamente a qualidade de vida dos pacientes com AF. Além disso, estas alterações podem evoluir para complicações tardias irreversíveis, e portanto, elas devem ser tratadas por oftalmologistas experientes (INAMOTO et al., 2019; YIN et al., 2020).

Além disso, pacientes sobreviventes ao TCTH apresentam uma incidência variável de catarata. Neste estudo encontramos catarata adquirida em quatro pacientes. Em geral, a catarata adquirida ocorre devido a diferentes regimes de condicionamento, tempo de acompanhamento e cuidados de suporte no tratamento da DECH. Estudos na literatura identificaram a irradiação de corpo total como o principal fator de risco para a formação de catarata, o corticóide sistêmico como fator de risco isolado, além de outros agentes quimioterápicos potencialmente cataratogênicos como a ciclosporina (DUNN et al., 1993; TICHELLI et al., 1993; LAMBERT; DRACK, 1996; BELKACEMI et al., 1998; LESTER et al., 1998; FRISK et al., 2000; MONTAGNINO et al., 2000; JOBLING; AUGUSTEYN, 2002; KINORI et al., 2015; KAČMAŘ; CHOLEVÍK, 2018). Portanto, sugerimos que o uso dos medicamentos no condicionamento e tratamento da DECH nos pacientes deste estudo possa ter tido relação com o desenvolvimento dessa complicação. Esta condição na infância está associada à ambliopia por privação e seu diagnóstico é determinante para o prognóstico visual.

Além das alterações de segmento anterior decorrentes da DECH, os pacientes que recebem TCTH apresentam um risco de desenvolver complicações no segmento posterior do olho. Nesta tese encontramos retinopatia microvascular (atenuação dos vasos retinianos), hemorragias intraretinianas (microhemorragias e hemorragia macular), retinite infecciosa por citomegalovírus (CMV) e descolamento de retina. Estes dados corroboram com os diversos relatos de casos na literatura sobre DECH e alterações no segmento posterior (DEROUIN et al., 1992; COSKUNCAN et al., 1994; EID et al., 2007; CHUNG et al., 2008; HAZAN et al., 2013; MUNIR; AYLWARD, 2017; JUNG et al., 2017; AZADI; LASHAY; ESFAHANI, 2019). As retinites infecciosas são incomuns após TCTH, porém muito graves. Neste estudo apenas um paciente (1,6%) apresentou retinite por CMV. Este resultado é semelhante aos encontrados em estudos que mostram uma variação de 0,25% a 5% de retinite por CMV pós TCTH (COSKUNCAN et al., 1994; TABBARA et al., 2009;

LAROCHELLE et al., 2017). Infecções por fungo, toxoplasmose, varicela zoster não foram observados neste estudo, resultados com baixa incidência foram igualmente demonstrados por Tabbara et al. (2009) e Coskuncan et al. (1994) (0,2% a 1,5% retinite por fungo), Decembrino et al. (2017) e Coskuncan et al. (1994) (0,25% a 0,5% de retinite por toxoplasmose) e Kenneth et al. (1999) (2% de retinite por varicela zoster). Além disso, neste estudo um paciente com descolamento de retina teve como causa a retinite por CMV. Resultado compatível com Eid et al. (2007) e Inamoto et al. (2019), que afirmaram ser o descolamento de retina geralmente uma consequência de outras patologias, como a retinite por CMV e neovascularização devido a retinopatia isquêmica. As alterações vasculares assim como as retinites infecciosas, apesar de menos frequentes, podem causar danos visuais permanentes e, portanto, devem ser diagnosticadas e tratadas prontamente.

Existe uma predisposição muito elevada de câncer de cavidade oral nos pacientes com AF e o risco de seu desenvolvimento aumenta com a idade e presença da DECH (BONFIM et al., 2016; ALTER et al., 2018). Também, é importante atentar-se ao desenvolvimento de câncer na superfície ocular desses pacientes. Ahmed et al. (2014) relatou um caso de carcinosarcoma em conjuntiva e córnea em paciente com AF. Pressupõe que a célula tumoral tenha sido originada de células-tronco limbares, porém não pode excluir a origem de células-tronco epiteliais ou mesenquimais. Não foi observado nenhum paciente com tumor ocular no presente estudo, porém as variáveis para predisposição do câncer nos pacientes com AF são idade entre 2ª e 3ª e terceira décadas de vida, tempo pós-transplante e presença de DECH. Neste estudo a mediana de idade foi de 13 anos. Sugerimos o acompanhamento oftalmológico dos pacientes com AF em busca alterações de superfície ocular.

Neste estudo descrevemos as alterações oftalmológicas nos diversos subtipos genéticos dos pacientes com AF. Assim como na literatura mundial, houve uma prevalência do gene *FANCA* (62,8%) sobre os demais subtipos, impedindo uma correlação fidedigna entre os pacientes deste estudo com demais subtipos genéticos. No quadro de amostragem dos pacientes com *FANCA* que realizaram a ecografia ocular (43 pacientes – 40,6%), encontrou-se microftalmia na maioria dos pacientes (42 pacientes – 97,7%), assim como nos pacientes com *FANCG* (8 pacientes – 100%), *FANCE* (7 pacientes – 100%) e *FANCC* (4 pacientes – 100%).

Este estudo corrobora com Solanki et al. (2016) que avaliou 16 pacientes do subtipo *FANCA* e observou que 50% deles apresentaram anomalias oculares. A partir desses mesmos pacientes, aqueles que tiveram mutações genéticas com grandes deleções ou sem produção de proteína, 80% foram acometidos por anomalias oculares.

A pesquisa que embasou esta tese enfrentou algumas limitações. Durante a coleta de dados, o CHC-UFPR não possuía o equipamento para realização da topografia corneana e, por esse motivo, não foram obtidas as informações referentes a curvatura da córnea para a compreensão dos mecanismos de gênese da hipermetropia dos pacientes. Além disso, o aparelho para realização da ecografia ocular estava localizado em local distante do CRO-UFPR e 22 pacientes não realizaram o exame em razão da dificuldade de seu deslocamento.

O presente estudo é observacional e transversal. A coleta de dados foi realizada em momento único, não ocorrendo o seguimento do paciente. Isto dificulta a avaliação das alterações oftalmológicas adquiridas que são relacionadas ao TCTH dentro de uma amostragem temporal. Ademais, a consulta oftalmológica foi oferecida para os pacientes agendados no STMO do CHC-UFPR e os interessados foram encaminhados ao CRO do CHC-UFPR. Essa participação voluntária dos pacientes pode ter aumentado a porcentagem dos achados oftalmológicos, pois a probabilidade do paciente com problema oftalmológico querer participar do estudo é maior.

Apesar das dificuldades, o estudo não foi prejudicado. Os dados coletados e analisados foram suficientes para o cumprimento dos objetivos estabelecidos, configurando-se como o maior estudo realizado sobre o assunto, em âmbito mundial, até o presente momento. A tese analisou as alterações oftalmológicas congênitas e adquiridas encontradas em 106 pacientes com AF, submetidos ou não ao TCTH. Essas manifestações oculares variaram de microftalmia à alteração não descrita anteriormente na literatura sobre o assunto (tecido epirretiniano sob o disco óptico). Com o objetivo de prover uma qualidade de vida digna para os pacientes, o estudo trouxe maior conhecimento médico sobre os problemas oftalmológicos da AF.

6 CONCLUSÃO

Diversas foram as manifestações oftalmológicas encontradas nos pacientes com AF. A microftalmia foi a anormalidade oftalmológica congênita mais detectada. Ainda, foram observados redução das medidas antropométricas, *v.g.* do CFP, microcórnea e ptose. Com uma frequência menor, tecido epirretiniano sobre o disco óptico, hipoplasia de disco, estrabismo, catarata congênita, glaucoma congênito e presença de artéria hialóide.

Ressalta-se que neste estudo foi descrita uma nova alteração oftalmológica nos pacientes com AF. Detectou-se um tecido epirretiniano sobre o disco óptico.

As manifestações oculares adquiridas encontradas nos pacientes que não receberam TCTH foram: neovascularização limbar, nevus de carúncula, catarata do desenvolvimento, glaucoma de ângulo aberto, afinamento vascular retiniano, microhemorragias retinianas e hemorragia macular.

As manifestações oculares adquiridas encontradas nos pacientes que receberam TCTH foram: DECH ocular do segmento anterior, neovascularização limbar, DECH ocular do segmento posterior e catarata do desenvolvimento.

No estudo houve uma prevalência do gene *FANCA* sobre os demais subtipos genéticos (*FANCG*, *FANCC*, *FANCE*). No quadro de amostragem dos pacientes com o gene *FANCA* que realizaram a ecografia ocular, encontrou-se microftalmia. Além dessa malformação, também foi encontrada microcórnea, ptose, tecido epirretiniano, hipoplasia de disco e estrabismo.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os pacientes com AF devem ser avaliados por um oftalmologista assim que o diagnóstico de AF for realizado. O CRO-UFPR, em conjunto com o STMO-UFPR, está à disposição da sociedade para o atendimento oftalmológico desses pacientes. Além disso, nos pacientes com indicação de TCTH, deve ser realizado a avaliação oftalmológica anterior ao procedimento e a reavaliação após 3 e 12 meses. Pacientes com DECH devem ser vistos a cada 3-4 meses. Essas diretrizes têm como objetivo o diagnóstico precoce e tratamento adequado da DECH ocular a fim de prevenir complicações tardias irreversíveis pós-TCTH.

Durante a realização desta pesquisa não foram realizados exames específicos nos pacientes para detalhar o tecido epirretiniano sob o disco óptico. Portanto, recomendamos um estudo futuro com a realização de OCT (Tomografia de Coerência Óptica) para o estudo desse achado nos pacientes com AF.

A partir dos resultados aqui apresentados em conjunto com os dados existentes na literatura foi criado um protocolo para a avaliação oftalmológica em pacientes com AF. Este protocolo será um legado para as futuras gerações, objetivando não somente o direcionamento do exame oftalmológico para o paciente com AF, como também para outras síndromes de instabilidade cromossômica (ANEXO 3).

REFERÊNCIAS

- AHMED, A. et al. Corneal carcinosarcoma in a patient with Fanconi anaemia. **Acta Ophthalmol**, v. 92, n. 3, p. 294-295, 2014.
- ALIÓ, J. L. et al. Crystalline lens optical dysfunction through aging. **Ophthalmol**, v. 112, n. 11, p. 2022-2029, nov. 2005. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2005.04.034>>. Acesso em: 17 nov. 2018.
- ALTER, B. P.; ROSENBERG, P. S. VACTERL-H Association and Fanconi Anemia. **Mol Syndromol**, v. 4, n. 1-2, p. 87-93, fev. 2013. Disponível em: <<https://www.karger.com/Article/Abstract/346035>>. Acesso em: 22 jul. 2018.
- ALTER, B. P.; GIRI, N. Thinking of VACTERL-H? Rule Out Fanconi Anemia According to PHENOS. **Am J Med Genet**, v. 170, n. 6, p. 1520-1524, jun. 2016. Disponível em: <<https://doi.org/10.1002/ajmg.a.37637>>. Acesso em: 17 dez. 2018.
- ALTER B. P. et al. Cancer in the National Cancer Institute inherited bone marrow failure syndrome cohort after fifteen years of follow-up. **Haematologica**, v. 103, n. 1, p. 30-39, jan. 2018. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5777188/>>. Acesso em: 26 abr. 2019.
- ALVES, M. R.; KARA-JOSÉ, N. **Campanha “Veja bem Brasil”**. Manual de orientação. São Paulo: Conselho Brasileiro de Oftalmologia, 1998.
- AMORIM, F. H. R.; VITAL, V. J. P. C.; COSTA, P. Glaucoma Congênito Primário. In: CARVALHO, K. M. et al. **Oftalmologia Pediátrica e Estrabismo**: Série Oftalmologia Brasileira. 4. ed. Rio de Janeiro: Cultura Médica, 2017. p. 329-337.
- ASLAN, D. et al. An unusual ocular manifestation in Fanconi anemia: congenial glaucoma. **Am J Hematol**, v. 78, n. 1, p. 64-66, jan. 2005. Disponível em: <<https://doi.org/10.1002/ajh.20232>>. Acesso em: 15 out. 2018.
- AUERBACH, A. Diagnosis of Fanconi Anemia by Diepoxbutane Analysis. **Curr Protoc Hum Genet**, v. 85, n. 1, p. 8.7.1-8.7.17, abr. 2016. Disponível em: <<https://doi.org/10.1002/0471142905.hg0807s85>>. Acesso em: 09 abr. 2020.. D.
- AUERBACH, A. D. Fanconi anemia and its diagnosis. **Mutat Res**, v. 668, n. 1-2, p. 4-10, jul. 2009. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.mrfmmm.2009.01.013>>. Acesso em: 09 abr. 2020.
- AUERBACH, A. D. et al. Spectrum of sequence variation in the *FANCG* gene: an international Fanconi anemia registry (IFAR) study. **Hum Mutat**, v. 21, n. 2, p. 158-168, fev. 2003. Disponível em: <<https://doi.org/10.1002/humu.10166>>. Acesso em: 22 mar. 2020.
- AUERBACH, A. D.; WOLMAN, S. R. Susceptibility of Fanconi's anaemia fibroblasts to chromosome damage by carcinogens. **Nature**, v. 261, n. 5560, p. 494-496, 1976.

Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/261494a0>>. Acesso em: 11 jul. 2018.

ÁVILA, L. F. C. et al. A study of facial pattern with Fanconi anemia. **Cleft palate-Craniofac J**, v. 51, n. 1, p. 83-89, jan. 2014. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24405422/>>. Acesso em: 02 jun. 2019.

AZADI, P.; LASHAY, A.; ESFAHANI, M. R. Bilateral multiple serous detachments following Bone Marrow Transplantation. **J Ophthalmic Vis Res**, v. 14, n. 2, p. 219-222, abr.-jun. 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.4103/jovr.jovr_139_17>. Acesso em: 12 nov. 2019.

BAHAR, I. et al. Retinal vasculopathy in Fanconi anemia: a case report. **Retina**, v. 25, n. 6, p. 799-800, set. 2005. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16141876/>>. Acesso em: 17 mar. 2019.

BAGBY, G. Recent advances in understanding hematopoiesis in Fanconi Anemia. **F1000Research**, v. 7, n. 105, p. 1-12, jan. 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.12688/f1000research.13213.1>>. Acesso em: 21 jun. 2018.

BARBOSA, L. E. O. et al. Prevalência de ametropias e anisometropias em crianças no ensino fundamental nas escolas de 14 municípios do Estado de Alagoas. **Rev. Bras. Oftalmol.**, v. 76, n. 3, p. 128-132, maio-jun. 2017. Disponível em: <<https://doi.org/10.5935/0034-7280.20170026>>. Acesso em: 22 jan. 2018.

BARNUM, J. L. et al. Endocrinopathies, bone health, and insulin resistance in patients with Fanconi anemia after hematopoietic cell transplantation. **Biol Blood Marrow Transplant**, v. 22, n. 8, p. 1487-1492, ago. 2016. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1083879116300763>>. Acesso em: 14 out. 2019.

BESSLER, M. et al. Inherited Bone Marrow Failures. In: ORKIN, S. N. et al. **Hematology of Infancy and Childhood**. 7. ed. Philadelphia: Sanders, 2009. p. 313.

BETINJANE, A. J.; CARVALHO, C. Variações da biometria ultra-sonográfica em olhos normais nos primeiros 50 meses de idade. **Arq. Bras. Oftalmol.**, v. 46, n. 4, p. 96-99, 1983.

BELKACEMI, Y. et al. Cataracts after total body irradiation and bone marrow transplantation in patients with acute leukemia in complete remission: a study of the European Group for blood and marrow transplantation. **Int J Radiat Oncol Biol Phys**, v. 41, n. 3, p. 659-668, fev. 1998. Disponível em: <[https://www.redjournal.org/article/S0360-3016\(98\)00077-7/abstract](https://www.redjournal.org/article/S0360-3016(98)00077-7/abstract)>. Acesso em: 14 maio 2019.

BLUTEAU, D. et al. Biallelic inactivation of *REV7* is associated with Fanconi anemia. **J Clin Invest**, v. 126, n. 9, p. 3580-3584, set. 2016. Disponível em: <<https://doi.org/10.1172/JCI88010>>. Acesso em: 19 mar. 2020.

BONFIM, C. et al. Haploidentical bone marrow transplantation with post-transplant cyclophosphamide for children and adolescents with Fanconi anemia. **Biol Blood Marrow Transplant**, v. 23, n. 2, p. 310-317, fev. 2017. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2016.11.006>>. Acesso em: 28 out. 2019.

BONFIM, C. et al. Long-term survival, organ function, and malignancy after hematopoietic stem cell transplantation for Fanconi Anemia. **Biol Blood Marrow Transplant**, v. 22, n. 7, p. 1257-1263, jul. 2016. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2016.03.007>>. Acesso em: 28 out. 2019.

BRODSKY, M. Congenial anomalies of the optic disc. In: MILLER, N. R. et al. **Walsh & Hoyt's Clinics Neuroophthalmology**. Philadelphia: Lippincott Williams & Walkins, 2002. p. 73-78.

BURNIER, S.; SANTANA, A. E. B. P. P. Simbléfaro. In: VITAL FILHO, J. et al. **Órbita, Sistema Lacrimal e Oculoplástica: Série Oftalmologia Brasileira**. 3. ed. Rio de Janeiro: Cultura Médica, Guanabara Koogan, 2013. p. 357-366.

CALLÉN, E. et al. A common founder mutation in FANCA underlies the world's highest prevalence of Fanconi anemia in Gypsy families from Spain. **Blood**, v. 105, n. 5, p. 1946-1949, mar. 2005. Disponível em: <<https://doi.org/10.1182/blood-2004-07-2588>>. Acesso em: 11 ago. 2019.

CARRARO, M. C.; ROSSETTI, L.; GERLI, G. C. Prevalence of retinopathy in patients with anemia or thrombocytopenia. **Eur J Haematol**, v. 67, n. 4, p. 238-244, out. 2001. Disponível em: <<https://doi.org/10.1034/j.1600-0609.2001.00539.x>>. Acesso em: 09 jul. 2019.

CHAI, S-M.; MATHUR, R.; ONG, S-G. Retinal Vasculopathy in Fanconi anemia. **Ophthalmic Sur, Laser Imaging**, v. 40, n. 5, p. 498-500, set.-out. 2009. Disponível em: <<https://doi.org/10.3928/15428877-20090901-11>>. Acesso em: 27 jun. 2018.

CHAUGULE, V. K. et al. Allosteric mechanism for site-specific ubiquitination of FANCD2. **Nat Chem Biol**, v. 16, n. 3, p. 291-301, 2020. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/s41589-019-0426-z>>. Acesso em: 27 nov. 2020.

CHEN, M-S. et al. Retinopathy in a patient with Fanconi anemia and vitamin B12 deficiency. **Eye**, v. 26, n. 2, p. 331, fev. 2012. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/eye2011276>>. Acesso em: 04 maio 2019.

CHOUKE, K. S. The epicanthus or mongolian fold in Caucasian children. **Am J Phys Anthropol**, v. 13, n. 2, p. 255-279, jun. 1929. Disponível em: <<https://doi.org/10.1002/ajpa.1330130224>>. Acesso em: 13 mar. 2019.

CHUNG, H. et al. Bilateral toxoplasma retinochoroiditis simulating cytomegalovirus retinitis in an allogenic bone marrow transplant patient. **Korean J Ophthalmol**, v. 22, n. 3, p. 197-200, set. 2008. Disponível em: <<https://dx.doi.org/10.3341%2Fkjo.2008.22.3.197>>. Acesso em: 20 mar. 2019.

CIMA, L. N. et al. Graves' orbitopathy after allogeneic bone marrow transplantation in a patient with Fanconi anemia – side effect of alemtuzumab therapy? **Clin Case Rep**, v. 6, n. 5, p. 867-870, mar. 2018. Disponível em: <<https://dx.doi.org/10.1002%2Fccr3.1486>>. Acesso em: 18 ago. 2018.

COOPER, A. E. et al. Immunosuppressive treatment can alter visual performance in the royal college of surgeons rat. **J Ocul Pharmacol Ther**, v. 32, n. 5, p. 296-303, jun. 2016. Disponível em: <<https://doi.org/10.1089/jop.2015.0134>>. Acesso em: 19 maio 2020.

COSKUNCAN, N. M. et al. The eye in Bone Marrow Transplantation. VI. Retinal Complications. **Arch Ophthalmol**, v. 112, n. 3, p. 372-379, mar. 1994. Disponível em: <<https://jamanetwork.com/journals/jamaophthalmology/article-abstract/640597>>. Acesso em: 11 maio 2019.

COUTO JÚNIOR, A. S. et al. Prevalência das ametropias e oftalmopatias em crianças pré-escolares em favelas do Alto da Boa Vista, Rio de Janeiro, Brasil. **Rev. Bras. Oftalmol.**, v. 66, n. 5, p. 304-308, 2007. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S0034-72802007000500003>>. Acesso em: 13 jun. 2019.

CRONEMBERGER, S.; CALIXTO, N. Glaucoma Cortisônico. In: CARVALHO, K. M. et al. **Oftalmologia Pediátrica e Estrabismo**: Série Oftalmologia Brasileira. 4. ed. Rio de Janeiro: Cultura Médica, 2017. p. 355-361.

CROSSAN, G. P.; PATEL, K. J. The Fanconi anaemia pathway orchestrates incisions at sites of crosslinked DNA. **Journal of Pathology**, v. 226, n. 2, p. 326-337, jan. 2012. Disponível em: <<https://doi.org/10.1002/path.3002>>. Acesso em: 23 nov. 2018.

D'ANDREA, A. D. Susceptibility pathways in Fanconi's anemia and breast cancer. **The N Engl J Med**, v. 362, n. 20, p. 1909-1919, maio 2010. Disponível em: <<https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMra0809889?articleTools=true>>. Acesso em: 04 ago. 2019.

DANTAS, A. M. Embriologia do Aparelho Visual. In: DANTAS, A. M.; SALLUM, J. M. F. **Embriologia, Genética e Malformações do Aparelho Visual**: Série Oftalmologia Brasileira. 3 ed. Rio de Janeiro: Cultura Médica, 2013a. p. 3 - 156.

DANTAS, A. M. Malformações Congênitas das Paredes Osseas, do Olho e dos Anexos. In: DANTAS, A. M.; SALLUM, J. M. F. **Embriologia, Genética e Malformações do Aparelho Visual**: Série Oftalmologia Brasileira. 3 ed. Rio de Janeiro: Cultura Médica, 2013b. p. 211 - 378.

DASH, S. et al. RNA-Binding proteins in eye development and disease: implication of conserved RNA granule components. **Wiley Interdiscip Rev RNA**, v. 7, n. 4, p. 527-557, jul. 2016. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/action/doSearch?ContributorStored=Barnum%2C+Carrie+E>>. Acesso em: 14 maio 2020.

DECEMBRINO, N. et al. Toxoplasmosis disease in paediatric hematopoietic stem cell transplantation: do not forget it still exists. **Bone Marrow Transplant**, v. 52, p.

1326-1329, jun. 2017. Disponível em:

<<https://www.nature.com/articles/bmt2017117>>. Acesso em: 08 maio 2019.

DEROUIN, F. et al. Toxoplasmosis in bone marrow-transplant recipients: report of seven cases and review. **Clin Infect Dis**, v. 15, n.2, p. 267-270, ago. 1992.

DOLK, H. et al. Geographical variation in anophthalmia and microphthalmia in England, 1988-94. **BMJ**, v. 317, n. 7163, p. 905-910, out. 1998. Disponível em: <<https://doi.org/10.1136/bmj.317.7163.905>>. Acesso em: 22 nov. 2018.

DUNN, J. P. et al. Bone marrow transplant and cataract development. **Arch Ophthalmol**, v. 111, n. 10, p. 1367-1373, out. 1993. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8216017/>>. Acesso em: 18 jun. 2018.

EBENS, C. L.; MACMILLAN, M. L.; WAGNER, J. E. Hematopoietic cell transplantation in Fanconi anemia: current evidence, challenges and recommendations. **Expert Rev Hematol**, v. 10, n. 1, p. 81-97, jan. 2017. Disponível em: <<https://doi.org/10.1080/17474086.2016.1268048>>. Acesso em: 30 jul. 2019.

EID, A. J. et al. Clinical features and outcomes of cytomegalovirus retinitis after transplantation. **Transpl Infect Dis**, v. 10, n. 1, p. 13-18, maio 2007. Disponível em: <<https://doi.org/10.1111/j.1399-3062.2007.00241.x>>. Acesso em: 22 mar. 2019.

ELGOHARY, M. A. et al. Increased crystalline lens thickness and phacomorphic glaucoma in patients with Fanconi anemia. **Journal of Cataract & Refractive Surgery**, v. 32, n. 10, p. 1771-1774, out. 2006. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.jcrs.2006.04.036>>. Acesso em: 24 maio 2019.

FANCONI, G. Familiäre infantile pernicioseähnliche anämie (perniziöses blutbild und konstitution). **Jahrbuch fuer Kinderheilkunde und Physiche Erziehung**, v. 117, p. 257-280, 1927.

FANCONI, G. Familial Constitutional Panmyelocytopenia, Fanconi's Anemia (F.A.). **Seminars in Hematology**, v. 4, n. 6, p. 233-249, jul. 1967.

FARKAS, L. G. **Anthropometry of the Head and Face in Medicine**. New York: Elsevier, 1981.

FEINGOLD, M.; BOSSERT, W. H. Normal values for selected physical parameters: an aid to syndrome delineation. **Birth Defects**, v. 10, n. 13, p. 1-16, 1974.

FERRAZ, F. H. et al. Refractive errors in a Brazilian population: age and sex distribution. **Ophthalmic Physiol Opt**, v. 35, n. 1, p. 19-27, out. 2015. Disponível em:

<<https://onlinelibrary.wiley.com/action/doSearch?ContribAuthorStored=Opromolla%2C+Paula>>. Acesso em: 13 set. 2019.

FIESCO-ROA, M. O. et al. Genotype-Phenotype Associations in Fanconi Anemia: A Literature Review. **Blood Review**, v. 37, 1000589, 2019. Disponível em: <<https://dx.doi.org/10.1016/j.blre.2019.100589>>. Acesso em: 28 ago. 2020.

FIGUEIREDO, A. R. P.; TRINDADE, D. P. V. Triquífase. In: VITAL FILHO, J. et al. **Órbita, Sistema Lacrimal e Oculoplástica**: Série Oftalmologia Brasileira. 3. ed. Rio de Janeiro: Cultura Médica, Guanabara Koogan, 2013. p. 297-302.

FIGUEIREDO, A. R. P.; ZBYSZYNSKI, L. A.; MATAYOSHI, S. Ectrópio. In: VITAL FILHO, J. et al. **Órbita, Sistema Lacrimal e Oculoplástica**: Série Oftalmologia Brasileira. 3. ed. Rio de Janeiro: Cultura Médica, Guanabara Koogan, 2013. p.279-286.

FIGUEIREDO, C. R. de.; BATISTA, W. D. Glaucoma Primário de Ângulo Aberto. In: MELLO, P. A. A.; SUSANNA JÚNIOR, R.; ALMEIDA, H. G. **Glaucoma**: Série Oftalmologia Brasileira. 4 ed. Rio de Janeiro: Cultura Médica, Guanabara Koogan, 2016. p. 97-118.

FLEDELIUS, H. C.; CHRISTENSEN, A. C. Reappraisal of the human ocular growth curve in fetal life, infancy and early childhood. **Br J Ophthalmol**, v. 80, n. 10, p. 918-921, out. 1996. Disponível em: <<https://bj.o.bmj.com/content/80/10/918.short>>. Acesso em: 23 maio 2019.

FRANCO, A. M. M. et al. Biometria no crescimento do olho alto míope na infância. **Arq. Bras. Oftalmol.**, v. 76, n. 5, p. 265-269, set.-out. 2013. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S0004-27492013000500002>>. Acesso em: 03 jul. 2019.

FRISK, P. et al. Cataracts after autologous bone marrow transplant in children. **Acta Paediatrica**, v. 89, n. 7, p. 814-819, jul. 2000. Disponível em: <<https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2000.tb00390.x>>. Acesso em: 09 ago. 2020.

GARAYCOECHEA, J. I.; PATEL, K. J. Why does the bone marrow fail in Fanconi anemia? **Blood**, v. 123, n. 1, p. 26-34, jan. 2014. Disponível em: <<https://doi.org/10.1182/blood-2013-09-427740>>. Acesso em: 16 maio 2020.

GAYATRI, N. A. et al. Association of the congenital bone marrow failure syndromes with retinopathy, intracerebral calcification and progressive neurological impairment. **Eur J Paediatr Neurol**, v. 6, n. 2, p. 125-128, mar. 2002. Disponível em: <<https://doi.org/10.1053/ejpn.2001.0559>>. Acesso em: 10 ago. 2020.

GIAMPIETRO, P. F. et al. Diagnosis of Fanconi anemia in patients without congenital malformations: an International Fanconi Anemia Registry Study. **American Journal of Medical Genetics**, v. 68, n. 1, p. 58-61, jan. 1997. Disponível em: <[https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-8628\(19970110\)68:1%3C58::AID-AJMG11%3E3.0.CO;2-N](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-8628(19970110)68:1%3C58::AID-AJMG11%3E3.0.CO;2-N)>. Acesso em: 14 jun. 2019.

GIAMPIETRO, P. F. et al. The need for more accurate and timely diagnosis in Fanconi anemia: a report from the International Fanconi Anemia Registry. **Pediatrics**, v. 91, n. 6, p. 1116-1120, jun. 1993. Disponível em: <<https://pediatrics.aappublications.org/content/91/6/1116+>>. Acesso em: 13 out. 2019.

GIANNARCCARE, G. et al. Ocular surface system alterations in ocular-versus-host disease: all the pieces of the complex puzzle. **Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol**, v. 257, n. 7, p. 1341-1351, jul. 2019. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007/s00417-019-04301-6>>. Acesso em: 08 jun. 2020.

GIANNACCARE, G. et al. Corneal biomechanical alterations in patients with chronic ocular Graft-versus-Host Disease. **PLOS One**, v. 14, n. 4, p. 1-10, 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0213117>>. Acesso em: 25 jul. 2020.

GIBBONS, B. et al. Retinoblastoma in association with the chromosome breakage syndromes Fanconi's anaemia and Bloom's syndrome: clinical and cytogenetic findings. **Clinical Genetics**, v. 47, n. 6, p. 311-317, jun. 1995. Disponível em: <<https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.1995.tb03971.x>>. Acesso em: 11 out. 2019.

GILLE, J. J. et al. Diagnosis of Fanconi anemia: mutation analysis by multiplex ligation-dependent probe amplification and PCR-based sanger sequencing. **Anemia**, v. 2012, 603253, 2012. Disponível em: <<https://doi.org/10.1155/2012/603253>>. Acesso em: 14 nov. 2018.

GIRI, N. et al. Endocrine abnormalities in patients with Fanconi anemia. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 92, n. 7, p. 2624-2631, jul. 2007. Disponível em: <<https://doi.org/10.1210/jc.2007-0135>>. Acesso em: 12 out. 2020.

GLANZ, A.; FRASER, F. C. Spectrum of anomalies in Fanconi anaemia. **J Med Genet**, v. 19, n. 6, p. 412-416, dez. 1982. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1136/jmg.19.6.412>>. Acesso em: 20 mar. 2020.

GORDON, R. A.; DONZIZ, P. B. Refractive development of the human eye. **Arch Ophthalmol**, v. 103, n. 6, p. 785-789, jun. 1985. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4004614/>>. Acesso em: 02 jun. 2019.

GRÖNLUND, M. A. et al. Ophthalmological findings in a sample of Swedish children aged 4-15 years. **Acta Ophthalmol Scand**, v. 84, n. 2, p. 169-176, abr. 2006. Disponível em: <<https://doi.org/10.1111/j.1600-0420.2005.00615.x>>. Acesso em: 27 jun. 2019.

GUEIDERIKH, A.; ROSSELI, F.; NETO, J. B. C. A never-ending story: the steadily growing family of the FA and FA-like genes. **Genet Mol Biol**, v. 40, n. 2, p.398-407, abr.-jun. 2017. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/1678-4685-gmb-2016-0213>>. Acesso em: 13 jan. 2020.

GUARDIOLA, P. H. et al. Outcome of 69 allogeneic stem cell transplantations for fanconi anemia using hla-matched unrelated donors: a study on behalf of the european group for blood and marrow transplantation. **Blood**, v. 95, n. 2, p. 422-429, jan. 2000. Disponível em: <<https://doi.org/10.1182/blood.V95.2.422>>. Acesso em: 06 abr. 2019.

HALL, J. G. et al. **Handbook of Physical Measurements**. 2. ed. London: Oxford University Press, 2007.

HARVEY, S.; JOHNSON, C. D. M.; SANDERS, E. J. Growth hormone in neural tissues of the chick embryo. **Journal of Endocrinology**, v. 169, n. 3, p. 487-498, jun. 2001. Disponível em: <<https://www.academia.edu/download/49915707/487.pdf>>. Acesso em: 11 jan. 2020.

HAZAN, A. et al. A typical bilateral *Toxoplasma* retinochoroiditis in a bone marrow transplant patient with negative serum titers. **J Ophthalmic Inflamm Infect**, v. 3, n. 1, 23, jan. 2013. Disponível em: <<https://joiijournal.springeropen.com/articles/10.1186/1869-5760-3-23>>. Acesso em: 19 maio 2019.

HETTINGA, Y. M. et al. Anterior uveitis: A manifestation of graft-versus-host disease. **Ophthalmol**, v. 114, n. 4, p. 794-797, abr. 2007. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2006.07.049>>. Acesso em: 07 fev. 2020.

HERTLE, R. W. Supranuclear Eye Movement Disorders, Acquired and Neurological Nystagmus. In: TAYLOR, D.; HOYT, C. S. **Pediatric Ophthalmology and Strabismus**. 3. ed. London: Elsevier, 2005. p. 790-811.

HWANG, H. S. et al. Longitudinal analysis of meibomian gland dropout in patients with ocular graft-versus-host disease. **Ocul Surf**, v. 17, n. 3, p. 464-469, jul. 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.jtos.2019.04.009>>. Acesso em: 22 out. 2020.

INAMOTO, Y. et al. Non-GVHD ocular complications after hematopoietic cell transplantation: expert review from the Late Effects and Quality of Life Working Committee of the CIBMTR and Transplant Complications Working Party of the EBMT. **Bone Marrow Transplant**, v. 54, n. 5, p. 648-661, 2019. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/s41409-018-0339-6>>. Acesso em: 18 jul. 2020.

INAMOTO, Y. et al. Ocular graft-versus-host disease after hematopoietic cell transplantation: Expert review from the Late Effects and Quality of Life Working Committee of the CIBMTR and Transplant Complications Working Party of the EBMT. **Bone Marrow Transplant**, v. 54, n. 5, p. 662-673, 2019. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/s41409-018-0340-0>>. Acesso em: 18 jul. 2020.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). **Manual do entrevistador dos censos demográficos de 1991, 2000 e 2001**. Brasília (DF): IBGE, 2010.

JACOBS, R. et al. Prevalence and risk factors associated with development of ocular GVHD defined by NIH consensus criteria. **Bone Marrow Transplant**, v. 47, n. 11, p. 1470-1473, nov. 2012. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/bmt201256>>. Acesso em: 18 mar. 2019.

JAGASIA, M. H. et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria Trials in Chronic-versus-Host Disease: I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group Report. **Biol Blood Marrow Transplant**, v. 21, n. 3, p. 389-401,

2015. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2014.12.001>>. Acesso em: 14 jun. 2020.

JAIN, V. et al. An unusual ocular manifestation in fanconi anaemia: anterior ischaemic syndrome. **Eye**, v. 21, p. 1449-1450, ago. 2007. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/6702960>>. Acesso em: 12 maio 2019.

JOBLING, A. I.; AUGUSTEYN, R. C. What causes steroid cataracts? A review of steroid-induced posterior subcapsular cataracts. **Clin Exp Optom**, v. 85, n. 2, p. 61-75, mar. 2002. Disponível em: <<https://doi.org/10.1111/j.1444-0938.2002.tb03011.x>>. Acesso em: 05 out. 2020.

JOENJE, H.; PATEL, K. J. The emerging genetic and molecular basis of Fanconi anemia. **Nat Rev Genet**, v. 2, n. 6, p. 446-457, jun. 2001. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11389461/>>. Acesso em: 13 ago. 2019.

JONES, K. L.; HANSON, J. W.; SMITH, D. W. Palpebral fissure size in newborn infants. **J Pediatr**, v. 92, n. 5, p. 787, 1978. Disponível em: <<https://pascal-francis.inist.fr/vibad/index.php?action=getRecordDetail&idt=PASCAL7850401004>>. Acesso em: 09 mar. 2019.

JUNG, J. J. et al. Graft-versus-host disease panuveitis and bilateral serous detachments: Multimodal imaging analysis. **Retin Cases & Brief Rep**, v. 11, p. 54-61, 2017. Disponível em: <https://journals.lww.com/retinalcases/Abstract/2017/01111/GRAFT_VERSUS_HOST_DISEASE_PANUVEITIS_AND_BILATERAL.15.aspx>. Acesso em: 07 nov. 2018.

JUNG, J. W. et al. Tear Cytokines as Biomarkers for Chronic Graft-versus-Host Disease. **Biol Blood Marrow Transplant**, v. 21, n. 12, p. 2079-2085, dez. 2015. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2015.08.020>>. Acesso em: 22 jun. 2020.

KAČMAŘ, J.; CHOLEVÍK, D. Corticosteroid Induced Posterior Subcapsular Cataract. **Czech and Slovak Ophthalmology**, v. 74, n. 6, p. 226-232, dez. 2018. Disponível em: <<https://europepmc.org/article/med/31238690>>. Acesso em: 13 out. 2020.

KAJTAR, P.; MEHES, K. Bilateral Coats retinopathy and mild dyskeratotic signs. **Am J Med Genet**, v. 49, n. 4, p. 374-377, fev. 1994. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ajmg.1320490404>>. Acesso em: 08 maio 2019.

KEE, Y.; D'ANDREA, A.D. Molecular pathogenesis and clinical management of Fanconi anemia. **J Clin Invest**, v. 122, n. 11, p. 3799-3806, nov. 2012. Disponível em: <<https://www.jci.org/articles/view/58321>>. Acesso em: 19 jul. 2020.

KHAN, R. et al. Ocular graft versus host disease in allogenic haematopoietic stem cell transplantation in a tertiary care center in India. **Indian J Med Res**, v. 142, n. 5, p. 543-548, nov. 2015. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4743340/>>. Acesso em: 21 abr. 2019.

- KINORI, M. et al. Ocular complications in children after hematopoietic stem cell transplantation without total body irradiation. **Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol**, v. 253, n. 8, p. 1397-1402, ago. 2015. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007/s00417-015-2964-8>>. Acesso em: 06 abr. 2021.
- KUTLER, D. I. et al. A 20-year perspective on the International Fanconi Anemia Registry (IFAR). **Blood**, v. 101, n. 4, p. 1249-1256, fev. 2003. Disponível em: <<https://doi.org/10.1182/blood-2002-07-2170>>. Acesso em: 19 maio 2020.
- KWON, J. et al. Pathological consequences of anti-citrullinated protein antibodies in tear fluid and therapeutic potential of pooled human immune globulin-eye drops in dry disease. **Ocular Surf**, v. 18, n. 1, p. 80-97, jan. 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.jtos.2019.10.004>>. Acesso em: 15 nov. 2020.
- LAESTADIUS, N. D.; AASE, J. M.; SMITH, D. W. Normal innercanthal and outer orbital dimensions. **J Pediatr**, v. 74, p. 465-468, 1969. Disponível em: <[https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(69\)80206-4](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(69)80206-4)>. Acesso em: 11 fev. 2019.
- LAMBERT, S. R.; DRACK, A. V. Infantile Cataracts. **Surv Ophthalmol**, v. 40, n. 6, p. 427-458, maio-jun. 1996. Disponível em: <[https://doi.org/10.1016/S0039-6257\(96\)82011-X](https://doi.org/10.1016/S0039-6257(96)82011-X)>. Acesso em: 22 jan. 2019.
- LAMBERT, N. Rubella. **Lancet**, v. 385, n. 9984, p. 2297-2307, jun. 2015. Disponível em: <[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60539-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60539-0)>. Acesso em: 18 jan. 2020.
- LAMINE, F. et al. Déficit en GH par interruption de la tige pituitaire dans l'anémie de Fanconi. **Ann Endocrinol (Paris)**, v. 69, n. 1, p. 63-68, fev. 2008. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.ando.2007.10.001>>. Acesso em: 05 abr. 2020.
- LAROCHELLE, M. B. et al. Cytomegalovirus retinitis in pediatric stem cell transplant: Report of a recent cluster and the development of a screening protocol. **Am J Ophthalmol**, v. 175, p. 8-15, mar. 2017. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.ajo.2016.09.039>>. Acesso em: 08 maio 2020.
- LARSEN, J. S. The sagittal growth of the eye.IV. Ultrasonic measurement of the axial length of the eye from birth to puberty. **Acta Ophthalmologica Copenhagen**, v. 49, n. 6, p. 873-886, 1971. Disponível em: <<https://doi.org/10.1111/j.1755-3768.1971.tb05939.x>>. Acesso em: 12 jul. 2018.
- LESTER, R. S.; KNOWLES, S. R.; SHEAR, N. H. The risk of systemic corticosteroid use. **Dermatol Clin**, v. 16, n. 2, p. 277-288, abr. 1998.
- LIMA, L. H. S. G. de. Malformações do Globo Ocular e de Anexos. In: CARVALHO, K. M. et al. **Oftalmologia Pediátrica e Estrabismo**: Série Oftalmologia Brasileira. 4. ed. Rio de Janeiro: Cultura Médica, 2017. p. 611-619.

LOBITZ, S., VELLEUER, E. Guido Fanconi (1892-1979): a jack of all trades. **Nature Reviews Cancer**, v. 6, n. 11, p. 893-898, nov. 2006. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/nrc2009>>. Acesso em: 16 out. 2019.

MACDOUGALL, L. G. et al. Fanconi Anemia in Black African Children. **Am J Med Genet**, v. 36, n. 4, p. 408-413, ago. 1990. Disponível em: <<https://doi.org/10.1002/ajmg.1320360408>>. Acesso em: 03 mar. 2019.

MACMILLAN, M. L.; WAGNER, J. E. Haematopoietic cell transplantation for Fanconi anaemia – when and how? **Br J Haematol**, v. 149, n. 1, p. 14-21, abr. 2010. Disponível em: <<https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2010.08078.x>>. Acesso em: 09 jun. 2020.

MAGDALENA, N. et al. Frequency of Fanconi anemia in Brazil and efficacy of screening for the *FANCA* 3788-3790del mutation. **Braz. J. Med. Biol. Res.**, v. 38, n. 5, p. 669-673, maio 2005. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S0100-879X2005000500003>>. Acesso em: 10 set. 2019.

MANSOUR, A. M. et al. Ocular manifestations of idiopathic aplastic anemia: retrospective study and literature review. **Clin Ophthalmol**, v. 8, p. 777-787, abr. 2014. Disponível em: <<https://dx.doi.org/10.2147%2FOPTH.S62163>>. Acesso em: 13 nov. 2019.

MARIGO, F. A.; CRONENBERG, S.; CALIXTO, N. Neuroproteção: situação atual no glaucoma. **Arq. Bras. Oftalmol.**, v. 64, n. 2, p. 167-171, mar.-abr. 2001. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S0004-27492001000200016>>. Acesso em: 27 jul. 2019.

MARIOTTI, S. P. **Global Data on Visual Impairments 2010**. Geneva: World Health Organization, 2012. Disponível em: <<https://www.who.int/blindness/GLOBALDATAFINALforweb.pdf>>. Acesso em: 19 jun. 2019.

MARTÍN-SANZ, R. et al. Coats disease in a patient with Fanconi anemia: a case report. **Eur J Ophthalmol**, v. 25, n. 2, p. 182-183, mar.-abr. 2015. Disponível em: <<https://doi.org/10.5301%2Fejo.5000517>>. Acesso em: 16 out. 2019.

MATAYOSHI, S.; CALDATO, R.; MOURA, E. M. Entrópio. In: VITAL FILHO, J. et al. **Órbita, Sistema Lacrimal e Oculoplástica**: Série Oftalmologia Brasileira. 3. ed. Rio de Janeiro: Cultura Médica, Guanabara Koogan, 2013. p.287-296.

MEDEIROS, C. R.; ZANIS-NETO, J.; PASQUINI, R. Bone marrow transplantation for patients with Fanconi anemia: reduced doses of cyclophosphamide without irradiation as conditioning. **Bone Marrow Transplantation**, v. 24, n. 8, p. 849-852, out. 1999. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/1701993>>. Acesso em: 15 ago. 2018.

MEETEI, A. R. et al. X-linked inheritance of Fanconi anemia complementation group B. **Nature Genetics**, v. 36, n. 11, p. 1219-1224, out. 2004. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/ng1458>>. Acesso em: 08 abr. 2019.

MÉHES, K.; KITZVÉGER, E. Inner canthal and intermamillary indices in the newborn infant. **J Pediatr**, v. 85, n. 1, p. 90-92, 1974. Disponível em: <[https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(74\)80295-7](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(74)80295-7)>. Acesso em: 17 ago. 2020.

MERLOB, P.; SIVAN, Y.; REISNER, S. H. Anthropometric measurements of the newborn infant 27 to 41 gestacional weeks. **Birth Defects Orig Artic Ser**, v. 20, n. 7, p. 1-52, 1984. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6536341/>>. Acesso em: 12 maio 2019.

MERRIMAN, M.; MORA, J.; MCGAUGHRAN, J. Fanconi anemia and primary cataracts: first case. **Ophthalmic genet**, v. 23, n. 4, p. 253-255, dez. 2002. Disponível em: <<https://doi.org/10.1076/opge.23.4.253.13880>>. Acesso em: 07 jun. 2020.

MIYAKO, K. et al. A case of growth hormone and gonadotropin deficiency associated with unilateral anophthalmia, microphallus, cryptorchidism, and mental retardation. **Endocrine Journal**, v. 49, n. 1, p. 15-20, fev. 2002. Disponível em: <<https://doi.org/10.1507/endocrj.49.15>>. Acesso em: 31 mar. 2019.

MOLLER, H. U. Milestones and Normative Data. In: TAYLOR, D; HOYT, C. S. **Pediatric Ophthalmology and Strabismus**. 3. ed. London: Elsevier, 2005. p. 32-42.

MONTAGNINO, G. et al. Long-term results with cyclosporine monotherapy in renal transplant patients: a multivariate analysis of risk factors. **Am J Kidney Dis**, v. 35, n. 6, p. 1135-1143, jun. 2000. Disponível em: <[https://doi.org/10.1016/S0272-6386\(00\)70051-5](https://doi.org/10.1016/S0272-6386(00)70051-5)>. Acesso em: 16 nov. 2019.

MOORE, K. L.; PERSAUD, T. V. N. **Embriologia Clínica**. 6 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2000. p. 522.

MOSIER, M. A. et al. Hypoplasia of the optic nerve. **Arch Ophthalmol**, v. 96, n. 8, p. 1437-1442, 1978.

MUNIR, S. Z.; AYLWARD, J. A review of ocular-versus-host disease. **Optom Vis Sci**, v. 94, n. 5, p. 545-555, maio 2017. Disponível em: <<https://doi.org/10.1097/opx.0000000000001071>>. Acesso em: 13 jan. 2020.

NAIDOO, K. S. et al. Global vision impairment and blindness due to uncorrected refractive error, 1990-2010. **Optom Vis Sci**, v. 93, n. 3, p. 227-234, mar. 2016. Disponível em: <<https://dx.doi.org/10.1097/OPX.0000000000000796>>. Acesso em: 17 jul. 2020.

NEIDERMAYER, I. U. et al. Cerebroretinal vasculopathy and leukoencephalopathy mimicking a brain tumour. **Clin Neuropathol**, v. 19, n. 6, p. 285-295, nov.-dez. 2000. Disponível em: <<https://europepmc.org/article/med/11128621>>. Acesso em: 16 ago. 2019.

NEVELING, K. et al. Genotype-phenotype correlations in Fanconi anemia. **Mutat Res**, v. 668, p. 73-91, jul. 2009. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.mrfmmm.2009.05.006>>. Acesso em: 11 maio 2019.

NIRAJ, J.; FÄRKKILÄ, A.; D'ANDREA, A. D. The Fanconi anemia pathway in cancer. **Ann Rev Cancer Biol**, v. 3, p. 457-478, mar. 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1146/annurev-cancerbio-030617-050422>>. Acesso em: 19 mar. 2020.

OLIVEIRA, C. A. S. et al. Erros de refração como causas de baixa visual em crianças da rede de escolas públicas da regional de Botucatu – SP. **Arq. Bras. Oftalmol.**, v. 72, n. 2, p. 194-198, 2009. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/S0004-27492009000200012>>. Acesso em: 18 nov. 2019.

OLIVEIRA, D. F. de.; PAULA, M. C. A. de. Anomalias Congênitas da Córnea e da Esclera. In: CARVALHO, K. M. et al. **Oftalmologia Pediátrica e Estrabismo: Série Oftalmologia Brasileira**. 4. ed. Rio de Janeiro: Cultura Médica, 2017. p. 265-272.

OKA, Y.; BEKKER-JENSEN, S.; MAILAND, N. Ubiquitin-like protein UBL5 promotes the functional integrity of the Fanconi anemia pathway. **The EMBO Journal**, v. 34, n. 10, p. 1385-98, maio 2015. Disponível em: <<https://doi.org/10.15252/embj.201490376>>. Acesso em: 09 jan. 2019.

OZEKI, H. et al. Maldevelopment of neural crest cells in patients with typical uveal coloboma. **J Pediatr Ophthalmol Strabismus**, v. 36, n. 6, p. 337-341, nov.-dez. 1999. Disponível em: <<https://doi.org/10.3928/0191-3913-19991101-09>>. Acesso em: 15 maio 2019.

PAVLETIC, S. Z. et al. Measuring therapeutic response in chronic graft-versus-host disease: National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic-versus-Host Disease:IV. Response Criteria Working Group Report. **Biol Blood Marrow Transplant**, v. 12, n. 3, p. 252-266, mar. 2006. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S108387910600070X>>. Acesso em: 17 jan. 2019.

PARK, J-Y. et al. Complementation of hypersensitivity to DNA interstrand crosslinking agents demonstrates that *XRCC2* is a Fanconi anemia gene. **J Med Genet**, v. 53, n. 10, p. 672-680, out. 2016. Disponível em: <<https://jmg.bmj.com/content/53/10/672>>. Acesso em: 14 out. 2020.

PETRYK, A. et al. Endocrine disorders in Fanconi anemia: Recommendations for screening and treatment. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 100, n. 3, p. 803–811, 2015. Disponível em: <<https://academic.oup.com/jcem/article/100/3/803/2838968>>. Acesso em: 14 abr. 2020.

PILONETTO, D. V. et al. A strategy for molecular diagnostics of Fanconi anemia in Brazilian patients. **Mol Genet Genomic Med**, v. 5, n.4, p. 360-372, mar. 2017. Disponível em: <<https://doi.org/10.1002/mgg3.293>>. Acesso em: 17 ago. 2020.

REDDY, S.V.; HUSAIN, D. Panretinal photocoagulation: a review of complications. **Semin ophthalmol**, v. 33, n. 1, p. 83-88, nov. 2017. Disponível em: <<https://doi.org/10.1080/08820538.2017.1353820>>. Acesso em: 23 jun. 2020.

RESNIKOFF, S. et al. Global magnitude of visual impairment caused by uncorrected refraction errors in 2004. **Bull World Health Organ**, v. 86, n. 1, p. 63-70, jan. 2008. Disponível em: <<https://www.scielosp.org/article/bwho/2008.v86n1/63-70/>>. Acesso em: 15 abr. 2020.

REVESZ, T. et al. Bilateral retinopathy, aplastic anaemia, and central nervous system abnormalities: a new syndrome? **J Med Genet**, v. 29, n. 9, p. 673-675, set. 1992. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1136/jmg.29.9.673>>. Acesso em: 04 maio 2019.

RÍO, P. et al. Successful engraftment of gene-corrected hematopoietic stem cells in non-conditioned patients with Fanconi anemia. **Nature Medicine**, v. 25, p. 1396-1401, set. 2019. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/s41591-019-0550-z>>. Acesso em: 08 out. 2020.

RISITANO, A. M. et al. Twenty years of the Italian Fanconi Anemia Registry: where we stand and what remains to be learned. **Haematologia**, v. 101, n. 3, p. 319-327, mar. 2016. Disponível em: <<https://dx.doi.org/10.3324%2Fhaematol.2015.133520>>. Acesso em: 19 nov. 2020.

ROCHA, M. N. A. M. et al. Prevalência de doenças oculares e causas de comprometimento visual em crianças atendidas em um Centro de Referência em Oftalmologia do centro-oeste do Brasil. **Rev. Bras. Oftalmol.**, v. 73, n. 4, p. 225-229, 2014. Disponível em: <<https://doi.org/10.5935/0034-7280.20140049>>. Acesso em: 24 maio 2019.

ROMICK-ROSENDALE, L. et al. The Fanconi anemia pathway: repairing the link between DNA damage and squamous cell carcinoma. **Mutat Res**, v. 743, p. 78-88, mar-abr. 2013. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.mrfmmm.2013.01.001>>. Acesso em: 11 nov. 2019.

ROSENDORFF, J. et al. Fanconi Anemia: Another Disease of Unusually High Prevalence in the Afrikaans Population of South Africa. **Am J Med Genet**, v. 27, n. 4, p. 793-797, ago. 1987. Disponível em: <<https://doi.org/10.1002/ajmg.1320270408>>. Acesso em: 18 out. 2020.

ROSENBERG, P. S.; GREENE, M. H.; ALTER, B. P. Cancer incidence in persons with Fanconi anemia. **Blood**, v. 101, n. 3, p. 822-826, fev. 2003. Disponível em: <<https://doi.org/10.1182/blood-2002-05-1498>>. Acesso em: 12 dez. 2020.

ROSENBERG, P. S.; TAMARY, H.; ALTER, B. P. How high are carrier frequencies of rare recessive syndromes? Contemporary estimates for Fanconi anemia in the United States and Israel. **Am J Med Genet**, v. 155, n. 8, p. 1877-1883, ago. 2011. Disponível em: <<https://doi.org/10.1002/ajmg.a.34087>>. Acesso em: 16 nov. 2020.

RÜFER, F.; SCHRÖDER, A.; ERB, C. White-to-white corneal diameter. **Cornea**, v. 24, n. 3, p. 259-261, abr. 2005. Disponível em: <<https://dx.doi.org/10.1097/01.IC0.0000148312.01805.53>>. Acesso em: 13 maio 2020.

SÁ, L. C. F. de.; PLUTT, M. Acomodação. Sociedade Brasileira de Oftalmologia Pediátrica. **Arq. Bras. Oftalmol.**, v. 64, p. 481-483, 2001. Disponível em: <https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27492001000500021>. Acesso em: 11 mar. 2019.

SALLUM J. M. F. Genética Ocular. In: DANTAS, A. M.; SALLUM, J. M. F. **Embriologia, Genética e Malformações do Aparelho Visual**: Série Oftalmologia Brasileira. 3 ed. Rio de Janeiro: Cultura Médica, 2013. p. 159 - 207.

SALLUM, J. M. F. Genética Oftalmológica na Prática Clínica. In: CARVALHO, K. M. et al. **Oftalmologia Pediátrica e Estrabismo**: Série Oftalmologia Brasileira. 4. ed. Rio de Janeiro: Cultura Médica, 2017. p. 603-610.

SCHROEDER, T. M.; ANSCHUTZ, F.; KNOPP, A. Spontane chromosome aberrationen bei familiärer panmyelopathie. **Humangenetik**, v.1, p. 194-196, 1964.

SCOPPETTUOLO, E. et al. British Oculoplastic Surgery Society (BOPSS) National Ptosis Survey. **Br J Ophthalmol**, v. 92, n. 8, p. 1134-1138, 2008. Disponível em: <https://bjo.bmj.com/content/92/8/1134.short?casa_token=wLQJaxtdYOMA-AAAA:Mg6wkoiQXeUvulpuSRpRvuugfAZcr852nPyiU5YD_X6GGJBBSBP1jOA-VmepJ8pmMwpYdL5YS>. Acesso em: 12 maio 2019.

SHAH, G. Y.; MODI, R. Anemic retinopathy: case reports and disease features. **Retina Today**, p. 30-32, maio-jun. 2016. Disponível em: <<https://retinatoday.com/articles/2016-may-june/anemic-retinopathy-case-reports-and-disease-features>>. Acesso em: 30 out. 2020.

SHAKEEL, S. et al. Structure of the Fanconi anemia monoubiquitin ligase complex. **Nature**, v. 575, n. 7781, p. 234-237, nov. 2019. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/s41586-019-1703-4>>. Acesso em: 17 mar. 2020.

SHIMAMURA, A.; ALTER, B. Pathophysiology and management of inherited bone marrow failure syndromes. **Blood Reviews**, v. 24, n. 3, p. 101-122, maio 2010. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.blre.2010.03.002>>. Acesso em: 11 fev. 2020.

SHIKARI, H.; ANTIN, J. H.; DANA, R. Ocular Graft-versus-Host Disease: A Review. **Surv Ophthalmol**, v. 58, n. 3, p. 233-249, mar. 2013. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2012.08.004>>. Acesso em: 22 fev. 2021.

SHULMAN, H. M. et al. Histopathologic Diagnosis of in Chronic Graft-versus-host Disease: National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic-versus-Host Disease: II. Pathology Working Group Report. **Biol Blood Marrow Transplant**, v. 12, n. 1, p. 31-47, jan. 2006. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1083879105007226>>. Acesso em: 16 nov. 2020.

SINGH, J. R.; BANERJEE, S. Normal values for interpupillary, inner canthal and outer canthal distances in an Indian population. **Human Heredity**, v. 33, n. 5, p. 326-

328, 1983. Disponível em: <<https://www.karger.com/article/Abstract/153399>>. Acesso em: 19 jan. 2019.

SOLANKI, A. et al. *FANCA* Gene Mutation with 8 Novel Molecular Changes in Indian Fanconi Anemia Patients. **PLOS One**, v. 11, n. 1, e0147016, jan. 2016. Disponível em: <<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0147016>>. Acesso em: 21 jul. 2020.

SOLOMON, B. D. et al. Clinical geneticists' views of VACTERL/VATER association. **Am J Med Genet**, v. 158a, n. 12, p. 3087-3100, dez. 2012. Disponível em: <<https://doi.org/10.1002/ajmg.a.35638>>. Acesso em: 11 ago. 2019.

SOULIER, J. Fanconi anemia. **Hematology Am Soc Hematol Educ Program**, v. 2011, n. 1, p. 492-497, dez. 2011. Disponível em: <<https://doi.org/10.1182/asheducation-2011.1.492>>. Acesso em: 15 maio 2019.

SOULIER, J. et al. Detection of somatic mosaicism and classification of Fanconi Anemia patients by analysis of the *fa/brca* pathway. **Blood**, v. 105, n. 3, p. 1329-1336, set. 2005. Disponível em: <<https://doi.org/10.1182/blood-2004-05-1852>>. Acesso em: 22 fev. 2019.

SOWDEN, J.; TAYLOR, D. Disorders of the Eye as a Whole. In: TAYLOR, D.; HOYT, C. S. **Pediatric Ophthalmology and Strabismus**. 3. ed. London: Elsevier, 2005.

STEINMETZ, R.L.; BROOKS, H. L. Diode laser photocoagulation to the ridge and avascular retina in threshold retinopathy of prematurity. **Retina**, v. 22, n. 1, p. 48-52, 2002. Disponível em: <https://journals.lww.com/retinajournal/Fulltext/2002/02000/Diode_Laser_Photocoagulation_To_the_Ridge_and.9.aspx?casa_token=mapEbdNmPo0AAAAA:hPlqjVkmG9ETGOZQ47PZsZHTThWaGB1RStQh-JC_OQXJ042-R4h25HUwtotT4Yze5LIGBL-JdzWjsZrEf9ubo3e->>. Acesso em: 30 mar. 2019.

TABBARA, K. F. et al. Ocular findings after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. **Ophthalmol**, v. 116, n. 9, p. 1624-1629, set. 2009. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2009.04.054>>. Acesso em: 11 jun. 2019.

TANIGUCHI, T.; D'ANDREA, A. D. Molecular pathogenesis of Fanconi anemia: recent progress. **Blood**, v. 107, n. 11, p. 4223-4233, jun. 2006. Disponível em: <<https://doi.org/10.1182/blood-2005-10-4240>>. Acesso em: 08 fev. 2020.

TARTARELLA, M. B. et al. Recommendations for refractive erros in preverbal children. **Revista Digital de Oftalmologia**, v. 2, n. 3, p. 1-5, 2016. Disponível em: <http://marciartartarella.com.br/publicacoes/2017eoftalmorefra_c_eoemcrian_caspr_o_verbais.pdf>. Acesso em: 26 out. 2019.

TARTARELLA, M. B.; VERÇOSA, I. C. V. Catarata Infantil. In: CARVALHO, K. M. et al. **Oftalmologia Pediátrica e Estrabismo: Série Oftalmologia Brasileira**. 4. ed. Rio de Janeiro: Cultura Médica, 2017. p. 381-387.

TAYAH, D.; CORAL-GHANEM, V.; ALVES, M. R. Componentes oculares em anisometropia. **Arq. Bras. Oftalmol**, v. 70, n. 3, p. 459-464, jan.-fev. 2007.

Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/S0004-27492007000300013>>. Acesso em: 10 set. 2019.

TAYAH, D.; DALL'COLL, M. W. L.; ALVES, M. R. Refração e seus componentes em anisometropia. **Arq. Bras. oftalmol**, v. 72, n. 1, p. 7-12, jan.-fev. 2009. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/S0004-27492009000100002>>. Acesso em: 10 set. 2019.

THOMAS, I. T.; GAITANTZIS, Y. A.; FRIAS, J. L. Palpebral fissure length from 29 weeks gestation to 14 years. **J Pediatr**, v. III, n. 2, p. 267- 268, 1987.

TICHELLI, A. et al. Cataract formation after bone marrow transplant. **Ann Int Med**, v. 119, n. 12, p. 1175-1180, dez. 1993. Disponível em: <<https://doi.org/10.7326/0003-4819-119-12-199312150-00004>>. Acesso em: 22 nov. 2020.

TISCHKOWITZ, M.; DOKAL, I. Fanconi anaemia and leukaemia - clinicas and molecular aspects. **Br J Haematol**, v. 126, n. 2, p. 176-191, jul. 2004. Disponível em: <<https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2004.05023.x>>. Acesso em: 06 mar. 2020.

TITUS, T. A. et al. The fanconi anemia/brca gene network in zebrafish: embryonic expression and comparative genomics. **Mutat Res**, v. 668, n. 1-2, p. 117-132, jul. 2009. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.mrfmmm.2008.11.017>>. Acesso em: 02 abr. 2019.

TÖRNQUIST, A. L. et al. Ocular manifestations and visual functions in patients with Fanconi anaemia. **Acta Ophthalmol**, v. 92, n. 2, p. 171-178, mar. 2014. Disponível em: <<https://doi.org/10.1111/aos.12132>>. Acesso em: 13 mar. 2019.

TSILOU, E. T. et al. Ocular and Orbital Manifestations of the Inherited Bone Marrow Syndromes: Fanconi Anemia and Disckeratosis Congenita. **Ophthalmol**, v. 117, n. 3, p. 615-622, mar. 2010. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.opthta.2009.08.023>>. Acesso em: 31 jan. 2020.

VERLANDER, P. C. et al. Carrier frequency of the IVS4+4A-T mutation of the Fanconi anemia gene FAC in the Ashkenazi Jewish population. **Blood**, v. 86, n. 11, p. 4034-4038, dez. 1995. Disponível em: <<https://doi.org/10.1182/blood.V86.11.4034.bloodjournal86114034>>. Acesso em: 20 maio 2019.

VON-B, F. B.; SILVA, J. A.; CARRILO, R. E. **Guía clínica de refracción em el niño**. Chile: International Agency for the Prevention of Blindness (IAPB), 2014. <<http://www.v2020la.org/publicaciones>>. Acesso em: 07 nov. 2020.

WAJNRAJCH, M. P. et al. Evaluation of growth and hormonal status in patients referred to the International Fanconi Anemia Registry. **Pediatr**, v. 107, n. 4, p. 744-754, abr. 2001. Disponível em: <<https://doi.org/10.1542/peds.107.4.744>>. Acesso em: 05 ago. 2018.

WESTENENG, A. C. et al. Ocular graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation. **Cornea**, v. 29, n. 7, p. 758-763, 2010. Disponível em: <<https://dx.doi.org/10.1097/ICO.0B013E3181CA321C>>. Acesso em: 15 set. 2019.

WINTER, J. P. de.; JOENJE, H. The genetic and molecular basis of Fanconi anemia. **Mutat Res**, v. 668, n. 1-2, p. 11-19, jul. 2009. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.mrfmmm.2008.11.004>>. Acesso em: 17 nov. 2018.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Consultation on development of standards for characterization of vision loss and visual functioning. **Programme for the Prevenscion of Blindness and Deafness**. Geneveva: WHO, 2003. Disponível em: <<https://apps.who.int/iris/handle/10665/68601>>. Acesso em: 07 nov. 2020.

XIA, B. et al. Fanconi anemia is associated with a defect in the BRCA2 partner PLAB2. **Nature Genetics**, v. 39, n. 2, p. 159-161, fev. 2007. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/ng1942>>. Acesso em: 30 mar. 2019.

YAHIA, S. B. et al. Ocular neovascularization in a patient with Fanconi anemia. **Can J Ophthalmology**, v. 41, n. 6, p. 778-779, dez. 2006. Disponível em: <<https://doi.org/10.3129/i06-078>>. Acesso em: 03 jul. 2018.

YIN, H. Y. et al. Self-retained cryopreserved amniotic membrane in treating acute ocular graft-versus-host-disease (oGVHD). **Am J Ophthalmol Case Rep**, v. 19, 100761, set. 2020. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2451993620301122>>. Acesso em: 22 out. 2020.

ZEKI, S. M.; DUDGEON, J.; DUTTON, G. N. Reappraisal of the ratio of disc to macula/disc diameter in optic nerve hypoplasia. **Br J Ophthalmol**, v. 75, n. 9, p. 538-541, set. 1991. Disponível em: <<https://bjo.bmj.com/content/75/9/538.short>>. Acesso em: 16 jul. 2019.

BIBLIOGRAFIA CONSULTADA

AL-QATTAN, M. M. Fanconi anemia with concurrent thumb polydactyly and dorsal dimelia. **Annals of plastic surgery**, v. 70, n. 1, p. 116-118, jan. 2013.

AMENÁBAR, J. M. et al. Two enemies, one fight: an update of oral cancer in patients with Fanconi Anemia. **Cancer**, v. 0, p. 1-11, ago. 2019.

ARLETT, C. F.; LEHMANN, A. R. Human disorders showing increased sensitivity to the induction of genetic damage. **Annual Review of Genetics**, v. 12, p. 95-115, dez. 1978.

AZEVEDO, A. E. I. et al. **Saúde de crianças e adolescentes na era digital**. Manual de Orientação: Sociedade Brasileira de Pediatria, p. 1-16, 2016. Disponível em: <https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/2016/11/19166d-MOrient-Saude-Crian-e-Adolesc.pdf>. Acesso em 25 ago. 2019.

BARNUM, J. L. et al. Endocrinopathies, bone health, and insulin resistance in patients with Fanconi anemia after hematopoietic cell transplantation. **Biology of Blood and Marrow Transplantation**, v. 22, n. 8, p. 1487-1492, ago. 2016.

CALADO, R. T. et al. Lack of mutations in the human telomerase RNA components (*hTERC*) gene in Fanconi's anemia. **Haematologica**, v. 89, n. 8, p. 1012-1013, ago. 2004.

CASTAGNO, V. D. et al. Hyperopia: a meta-analysis of prevalence and a review of associated factors among school-aged children. **BMC Ophthalmology**, v. 14, p. 163-182, dez. 2014.

COPELAN, E. A. Hematopoietic stem-cell transplantation. **The New England Journal of Medicine**, v. 354, n. 17, p. 1813-1826, abr. 2006.

COPELAN, E. A. et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation; the current renaissance. **Blood Reviews**, v. 34, p. 34-44, mar. 2019.

D'ANDREA, A. D.; GROMPE, M. Molecular biology of Fanconi anemia: implications for diagnosis and therapy. **The Journal of The American Society of Hematology**, v. 90, n. 5, p. 1725-1736, 1997.

DEROUIN, F. et al. Toxoplasmosis in bone marrow-transplant recipients: report of seven cases and review. **Clinical Infectious Disease**, v. 15, n.2, p. 267-270, ago. 1992.

FILIPOVICH, A. H. Diagnosis and manifestation of chronic graft-versus-host disease. **Best Practice & Research Clinical Haematology**, v. 21, n. 2, p. 251-257, jun. 2008.

HANANIA, N.; DIATLOFF-ZITTO, C.; SCHAOL, D. An abnormal expression of a tumor-activated multigenic set in cells from cancer prone patients with inherited

Fanconi's anemia (FA) and retinoblastoma (Rb). **Cancer Letters**, v. 39, n. 3, p. 297-304, abr. 1988.

LAMBERT, N. et al. **Lancet**, v. 385, n. 9984, p. 2297-2307, jun. 2015.

MUNIR, S. Z.; AYLWARD, J. A review of ocular-versus-host disease. **Optometry and Visual Science**, v. 94, n. 5, p. 545-555, mai. 2017.

PROYECTO DE PLAN DE ACCIÓN PARA LA PREVENCIÓN DE LA CEGUERA Y LA DISCAPACIDAD VISUAL EVITABLES 2014-2019: SALUD OCULAR UNIVERSAL: UN PLAN DE ACCIÓN MUNDIAL PARA 2014-2019. Informe de la Secretaría. **Asamblea mundial de la salud**, 2013. Disponível em: <<https://apps.who.int/iris/handle/10665/150916>>. Acesso em 25 ago. 2019.

RIBEIRO, G. B. et al. Evolução da hipermetropia na infância. **Arquivos Brasileiro de Oftalmologia**, v. 67, n.1, p. 83-86, jan.-fev. 2004.

ROY, M. et al. Growth hormone deficiency in Fanconi' s anemia. **Indian Journal of Hematology and Blood Transfusion**, v. 29, n. 1, p. 35-38, jan-mar. 2013.

SCHULTZ, K. R. et al. Toward biomarkers for chronic graft-versus-host disease: National Institutes of Health Consensus Development Project on criteria for clinical trials in chronic-versus-host disease: III. Biomarker Working Group Report. **Biology of Blood and Marrow Transplantation**, v. 12, n. 2, p. 126-137, fev. 2006.

TISCHKOWITZ, M.; XIA, B. PALB2/FANCN – recombining cancer and Fanconi anemia. **Cancer Research**, v. 70, n. 19, p. 7353-7359, out. 2010.

VITALE, S. et al. Prevalence of refractive error in the United States, 1999-2004. **Archives Ophthalmology**, v. 126, n. 8, p. 1111-1119, ago. 2008.

GLOSSÁRIO

AMBLIOPIA: diminuição unilateral ou bilateral (raramente) da melhor acuidade visual corrigida causada por privação da visão de forma e/ou interação binocular anormal, na qual não existe patologia nem no olho nem da via óptica.

AMETROPIA: erro da refração ocular que dificulta a nitidez da imagem na retina.

ANISOMETROPIA: condição em que o erro refrativo é diferente entre os olhos.

ANISOTROPIA: variação da medida do estrabismo nas diversas posições do olhar.

ANOMALIA DE PETERS: opacidade corneana secundária à malformação do segmento anterior do olho. Suas principais características são opacidade corneana central e sinéquia (aderência) da íris e/ou cristalino com a córnea.

BIOMICROSCOPIA: exame realizado através de um aparelho para avaliação do meio ocular.

CICLOPLEGIA: paralisia do músculo ciliar. Uma aferição precisa do erro refrativo necessita da paralisia do músculo ciliar, que neutraliza o efeito da acomodação o qual mascara o verdadeiro grau da alteração refrativa.

DIOPTRIA: unidade de medida que afere o poder de vergência, ou refração, de um sistema óptico.

DISTIQUÍASE: mau posicionamento de cílios isolados ou múltiplos da pálpebra.

ECOBIOMETRO: aparelho usado para realizar a medição do tamanho do olho através do emprego do ultra-som. Também chamado de biometria ultra-sônica.

EMBRIOTOXON: linha de Schwalbe proeminente e deslocada anteriormente. A zona de transição entre a córnea e as primeiras fibras do trabeculado constituem o anel de Schwalbe.

EPICANTO: prega de pele da pálpebra superior (do nariz até ao lado interior da sobrancelha) cobrindo o canto interior do olho. Muito comum na Síndrome de Down.

ESOTROPIA: desvio convergente manifesto dos olhos.

ESTRABISMO: perda do alinhamento dos olhos.

EXOTROPIA: desvio divergente manifesto dos olhos.

HIFEMA: acúmulo de sangue na câmara anterior do olho.

HIPERTELORISMO: afastamento exagerado entre as órbitas.

HIPOPLASIA: desenvolvimento defeituoso ou incompleto de tecido ou órgão, gerado

por diminuição do número de células.

HIPOTELORISMO: aproximação excessiva dos olhos.

LIMBAR: O limbo é uma zona intermediária anular com cerca de 1,5 mm de largura que fica entre a córnea e a esclera opaca.

MEMBRANA EPIRETINIANA: membrana que aparece em cima da retina.

MICROCÓRNEA: redução do diâmetro normal da córnea.

MICROFTALMIA: redução do tamanho do bulbo ocular, com medida menor ou igual a 18,5 mm no indivíduo adulto e 15 mm na criança.

NISTAGMO: oscilações rítmicas, repetidas e involuntárias de um ou ambos os olhos.

ORTOTROPIA: alinhamento dos olhos.

PHTHISIS: atrofia ocular.

PROPTOSE: protrusão do globo ocular.

PTOSE: queda da pálpebra superior. Em situações normais, a pálpebra cobre aproximadamente 2 mm da córnea, na ptose a borda palpebral superior cobre a córnea além de 2 mm.

TRIQUÍASE: alteração da orientação dos cílios que perdem o direcionamento normal e tendem a tocar a superfície ocular.

OE:.....
.....
...

US (A-SCAN):

OD: COMPRIMENTO AXIAL.....

 COMPRIMENTO DA CA:.....

 ESPESSURA DO CRISTALINO:.....

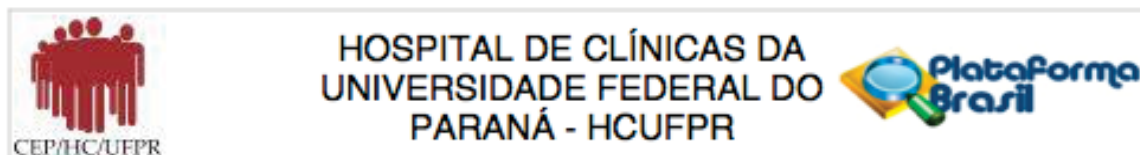
OE: COMPRIMENTO AXIAL.....

 COMPRIMENTO DA CA:.....

 ESPESSURA DO CRISTALINO:.....

CONDUTA:.....
.....
.....
.....

ANEXO 2 – APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA DO CHC-UFPR



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Alterações oftalmológicas em pacientes com Anemia de Fanconi

Pesquisador: CHRISTIE GRAF RIBEIRO

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 60633415.1.0000.0096

Instituição Proponente: Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.804.741

Apresentação do Projeto:

Anemia de Fanconi é uma doença autossômica recessiva associada a múltiplas alterações congênitas e instabilidade cromossômica.

As manifestações clínicas da AF iniciam na primeira década de vida e incluem alterações na pigmentação da pele, malformações cardíacas e renais, além de alterações oftalmológicas e esqueléticas.

Este trabalho tem como objetivo avaliar as malformações oftalmológicas dos pacientes com anemia de fanconi atendidos no Hospital de Clínicas da UFPR , detectadas pelo exame oftalmológico.

Objetivo da Pesquisa:

Hipótese:

Definir a prevalência de achados oftalmológicos em pacientes com anemia de Fanconi

Objetivo Primário:

Pesquisar a prevalência de achados oftalmológicos em pacientes com anemia de Fanconi

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Perda de confidencialidade dos dados Perda de informações do prontuário

Benefícios:

Endereço: Rua Gal. Carneiro, 181

Bairro: Alto da Glória

CEP: 80.060-900

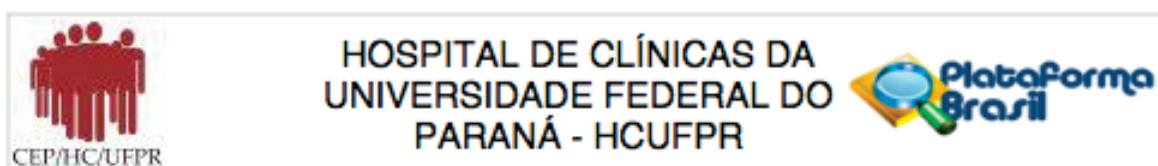
UF: PR

Município: CURITIBA

Telefone: (41)3360-1041

Fax: (41)3360-1041

E-mail: csp@hc.ufpr.br



Continuação do Parecer: 1.804.741

Avaliação oftalmológica com diagnóstico de alterações oculares que podem ser passivas de tratamento.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Considerando que os achados oftalmológicos podem contribuir para o diagnóstico de Anemia de Fanconi, este trabalho pode ajudar a entender a prevalência das alterações oftalmológicas nestes pacientes.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os termos de apresentação obrigatória atendem as recomendações

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O estudo pode ser aprovado.

Considerações Finais a critério do CEP:

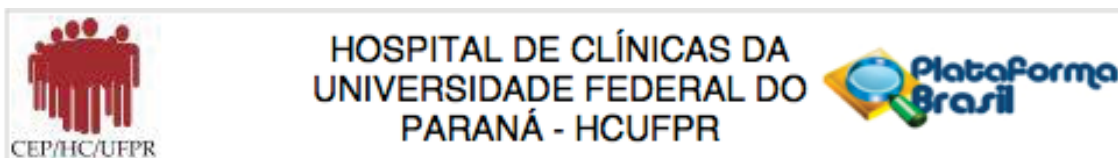
Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do HC-UFPR, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 466/2012 e na Norma Operacional Nº 001/2013 do CNS, manifesta-se pela aprovação do projeto conforme proposto para início da Pesquisa. Solicitamos que sejam apresentados a este CEP, relatórios semestrais sobre o andamento da pesquisa, bem como informações relativas às modificações do protocolo, cancelamento, encerramento e destino dos conhecimentos obtidos. Manter os documentos da pesquisa arquivado.

É dever do CEP acompanhar o desenvolvimento dos projetos, por meio de relatórios semestrais dos pesquisadores e de outras estratégias de monitoramento, de acordo com o risco inerente à pesquisa.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_231650.pdf	27/09/2016 18:05:41		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto_detalhado_christie.pdf	27/09/2016 18:05:06	CHRISTIE GRAF RIBEIRO	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	dispensa_TCLE.pdf	27/09/2016 17:58:15	CHRISTIE GRAF RIBEIRO	Aceito

Endereço: Rua Gal. Carneiro, 181
 Bairro: Alto da Glória CEP: 80.060-900
 UF: PR Município: CURITIBA
 Telefone: (41)3360-1041 Fax: (41)3360-1041 E-mail: cep@hc.ufpr.br



Continuação do Parecer: 1.804.741

Declaração de Pesquisadores	documentos_christie.pdf	27/09/2016 17:55:54	CHRISTIE GRAF RIBEIRO	Acelto
Folha de Rosto	folha_de_rosto_christie.pdf	27/09/2016 17:34:06	CHRISTIE GRAF RIBEIRO	Acelto
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_231650.pdf	19/02/2015 00:26:19		Acelto

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

CURITIBA, 31 de Outubro de 2016

Assinado por:
maria cristina sartor
(Coordenador)

Endereço: Rua Gal. Carneiro, 181
 Bairro: Alto da Glória CEP: 80.060-900
 UF: PR Município: CURITIBA
 Telefone: (41)3360-1041 Fax: (41)3360-1041 E-mail: cep@hc.ufpr.br

**ANEXO 3 – PROPOSTA DE AVALIAÇÃO OFTALMOLÓGICAS EM PACIENTES
COM ANEMIA DE FANCONI**

Data:.....Nome:.....

Idade:.....Data do diagnóstico da AF:.....

Mal-formação : () ausente (nenhum sítio envolvido)
 () limitadas (<3 sítios)
 () extensas (3 ou mais sítios, sendo que deve envolver um órgão interno); Quais órgãos:.....

Familiar com AF: () Sim () Não Quem:.....

Realizou TMO: () Sim () Não; Data do TMO:.....

Doador: () aparentado compatível () não aparentado () haploidêntico

Fonte de célula: () cordão umbilical () medula óssea () sangue periférico

Condicionamento:.....

Imunoprofilaxia:.....

Medicamentos em uso:.....

Transfusão prévia ao transplante: () Sim () Não

CMV pré TMO: () Sim () Não; Toxoplasmose pré TMO: () Sim () Não

Outra infecção pré TMO: () Sim () Não.....

Fase da doença pré TMO: () aplasia () fase avançada () MDS/LMA

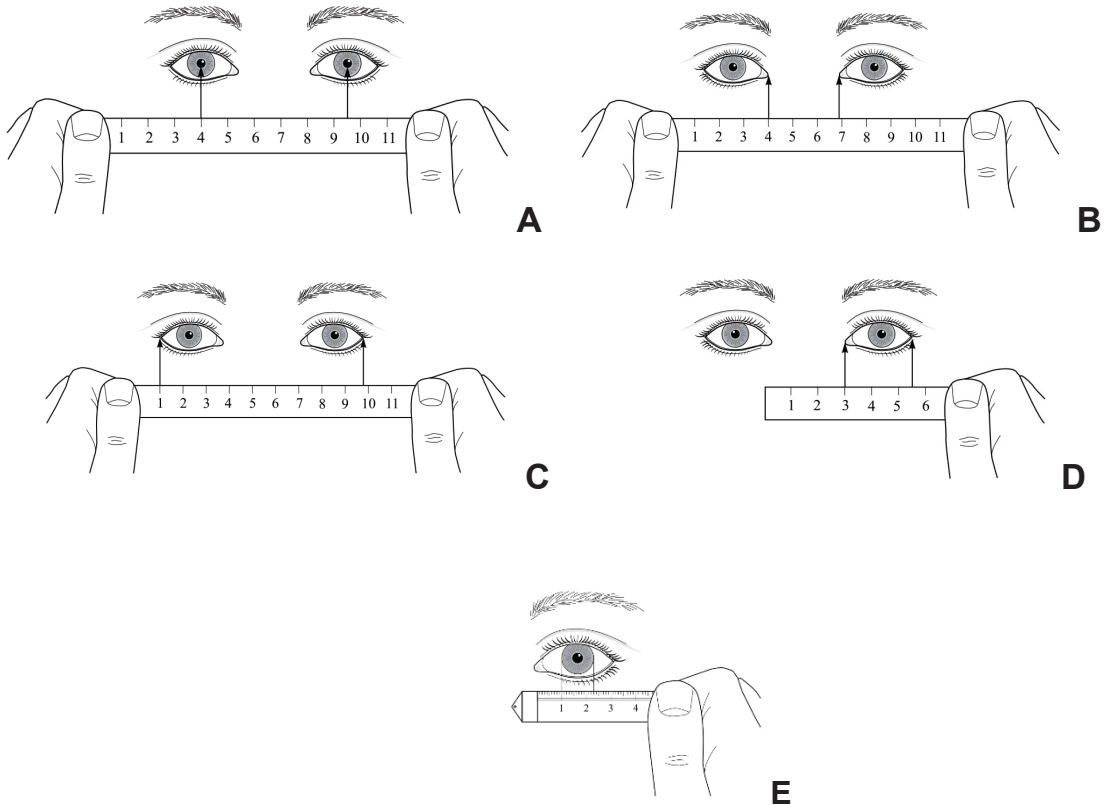
Hemograma:.....

Teve DECH: () Sim () Aguda () Crônica Quais órgãos:.....

.....
 () Não

Exame oftalmológico:

MEDIDAS DAS DISTÂNCIAS FACIAIS: A - Distância interpupilar (DIP); B – Distância cantal interna (DCI); C – Distância cantal externa (DCE); D – Comprimento da Fenda Palpebral (CFP); E – Diâmetro corneano (DC).



Distancia interpupilar (DIP):.....
 Distancia cantal interna (DCI):.....
 Distancia cantal externa (DCE):.....
 Comprimento da fenda palpebral(CFP): OD.....OE:
 Diametro corneano (DC):OD.....OE.....

O diâmetro corneano inferior à 11 mm é considerado microcórnea.

GRÁFICO COM AS MEDIDAS DAS DISTÂNCIAS FACIAIS

109

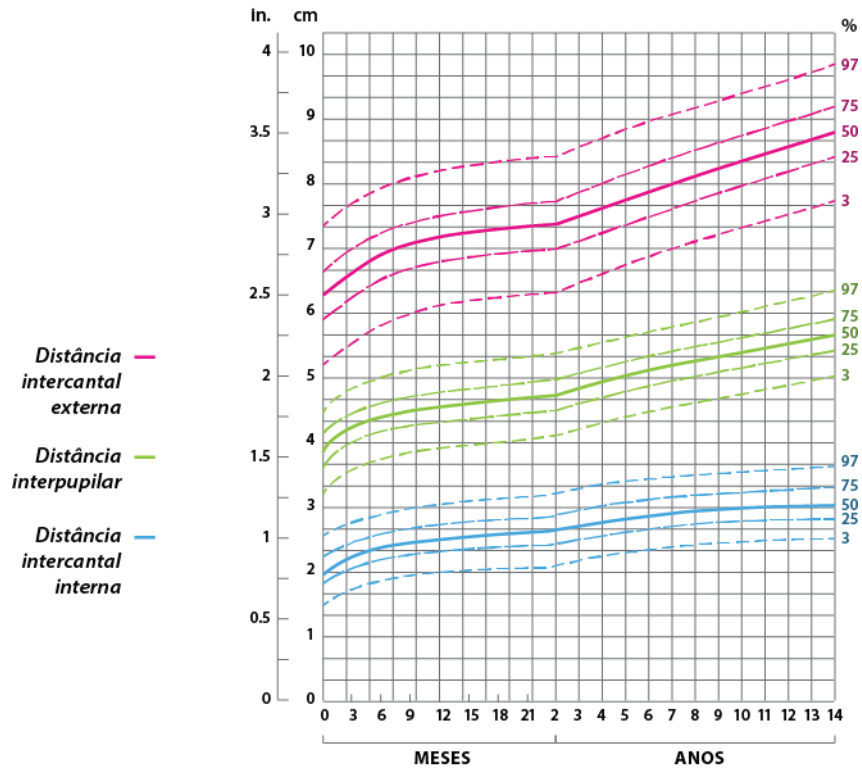
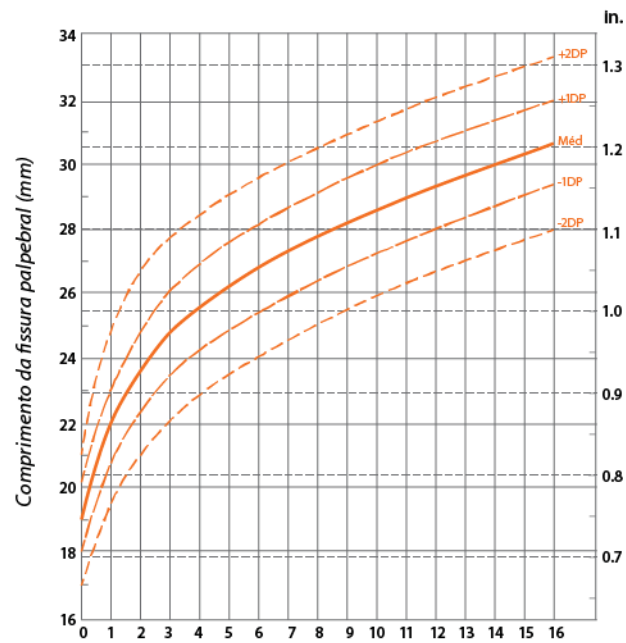
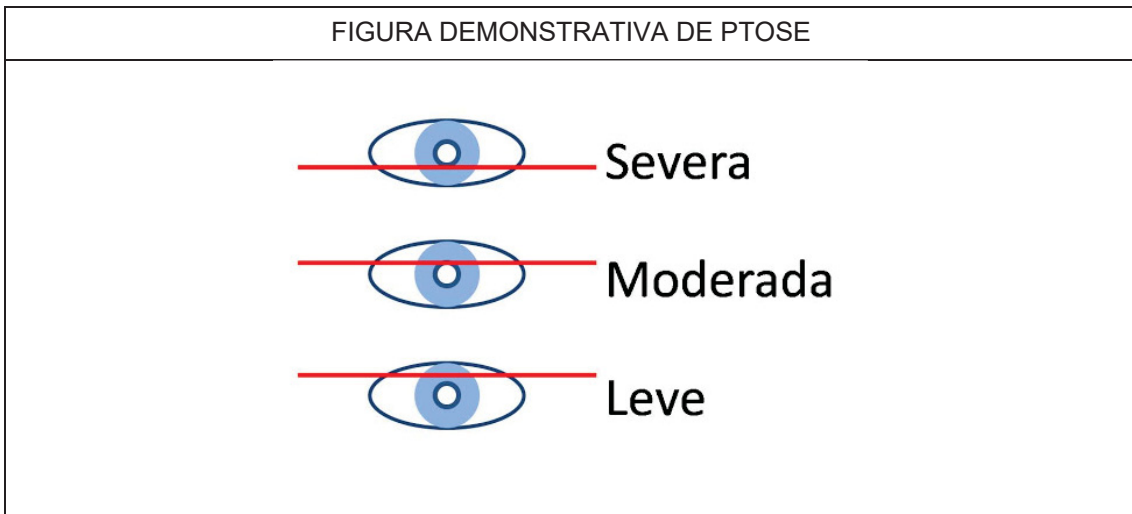


GRÁFICO DAS MEDIDAS DO COMPRIMENTO DA FENDA PALPEBRAL





Ptose: OD () Sim Qual:..... OE () Sim Qual:.....
 () Não () Não



Epicanto OD () Sim OE () Não

Acuidade Visual: SC OD.....OE.....
 CC OD.....OE.....

Refração sem cicloplegia:

OD.....OE.....

Reacao pupilar direta:OD() normal() alterada OE() normal() alterada
 Indireta:OD() normal() alterada OE() normal() alterada

Motilidade ocular:

Ortotropia() Esotropia() Exotropia() Anisotropia alfabetica ()

Tonometria: OD.....OE.....

Biomicroscopia:

A DECH ocular cursa com inflamação corneconjuntival e disfunção na glândula lacrimal e nas glândulas de meibomio. A DECH aguda cursa com olho seco, atrofia das glândulas de meibomito, ingurgitamento vascular na margem palpebral, obstrução dos ductos nasolacrimais, dobras na conjuntiva bulbar, epiteliopatia, pseudomembrana, deficiência das células tronco limbares, neovascularização da córnea, conjuntivalização da córnea. A DECH crónica é caracterizada pela fibrose. Observamos: entrópico, ectrópico, distiquíase, triquíase, simbléfaro, perfuração da córnea e uveíte anterior. Uso de medicamentos cursam com catarata e glaucoma. Devido a predisposição elevada de câncer nos pacientes com AF, é necessário ficar atento ao desenvolvimento de câncer na superfície ocular.

OD.....
.....

OE:.....
.....

Break Up Time: OD.....OE.....

DECH agudo: ()Sim ()Não

DECH crônico: ()Sim ()Não

Cicloplegia:

Refração OD.....OE.....

Mapeamento de retina:

Alterações congênitas: hipoplasia do disco, tecido epirretiniano, presença de artéria hialoide. Neovascularização de íris, retina e disco ótico podem ocorrer em pacientes com AF. As complicações da DECH no segmento posterior do olho são menos descritas: hemorragia vítrea ou intraretiniana, retinopatia microvascular, edema do disco óptico, retinite infecciosa (por fungo, toxoplasmose, varicella zoster ou citomegalovírus), esclerite posterior, panuveíte, descolamento seroso de retina e coriorretinopatia serosa central.

OD:.....
.....

OE:.....
.....

Necessita fotocoagulação: ()Sim ()Não

Ecografia (A-SCAN):

OD: comprimento axial.....

 comprimento da camara anterior:.....

 espessura do cristalino:.....

OE: comprimento axial.....

 comprimento da camara anterior:.....

 espessura do cristalino:.....

VALORES DE REFERÊNCIA UTILIZADOS PARA O COMPRIMENTO AXIAL

Idade	meninos	meninas
Recém-nascidos pré-termos	17,02 mm	17,02 mm
1 a 2 anos	20,61 mm	20,15 mm
2 a 6 anos	21,42 mm	21,03 mm
7 a 9 anos	22,28 mm	22,02 mm
10 a 13 anos	22,70 mm	22,40 mm
>13 anos	23,13 mm	22,66 mm

FONTE: Modificado de Larsen (1971); Gordon & Donziz (1985); Fledelius H.C. & Christensen A.C. (1996); Franco, A.M.M.*et al* (2013).

MÉDIA DAS MEDIDAS DO COMPRIMENTO AXIAL, ESPESSURA DO CRISTALINO E PROFUNDIDADE DA CAMARA ANTERIOR EM FUNÇÃO DA IDADE DO PACIENTE

Idade	Comprimento axial	Espessura do cristalino	Profundidade da câmara anterior
<10 anos	20,5 mm	3,2 mm	3,4 mm
10-20 anos	21,1 mm	3,2 mm	3,6 mm
>20 anos	21,4 mm	3,4 mm	3,2 mm

FONTE: O autor

NOTA: Comprimento Axial = AL; Espessura do cristalino = L; Profundidade da Camara Anterior = CA.

Conduta:.....

ANEXO 4 – ARTIGO ACEITO PELA REVISTA “JORNAL OF PEDIATRICS”

Ref.: Ms. No. 20211815R3

Ocular Manifestations in Patients With Fanconi Anemia: A Single Center Experience Including 106 Patients
The Journal of Pediatrics

Dear Dr. Graf,

Thank you for revising and resubmitting your manuscript. The editorial review of your manuscript has been completed. We are pleased to accept your revised manuscript for publication in ***The Journal of Pediatrics***. We have made editorial changes, which you will see in the proofs. The final edited version submitted for production can be viewed in EM.

Thank you for agreeing to cover the cost of color reproduction of the figure(s). The publisher will send you a form that you will need to sign before they can publish the figure(s) in color in the print version of The Journal. Please be sure to return the form promptly to avoid a delay in publication.

Since you obviously have some expertise in your field, we ask you to consider contributing to the peer review process of The Journal, if you are not already doing so, by becoming a reviewer. If you are interested, please contact the Editorial Office at journal.pediatrics@cchmc.org.

Your manuscript will be forwarded to our publisher, Elsevier, for typesetting. The publisher will email you the copyright, disclosure, and, if applicable, color artwork agreement forms. Please complete the forms within 48 hours of receipt, making sure to accurately complete the funding body agreements included with the copyright; a lack of attention to this section may result in a delay in posting your material to the appropriate repository (e.g., PubMed Central).

Article publication

The Journal publishes pre-proofs (i.e., manuscripts that have been accepted for publication that have not been typeset and may change before final publication), which will be available online as soon as possible. The article will be automatically updated once the corrected proof and eventually the final version are ready for publication. Accepted articles published online are considered the version of record prior to publication in a print issue and can be viewed at <http://www.jpeds.com/inpress>. Please refrain from sharing your article's contents with anyone who is not your collaborator until your article has published online.

Article proofs

The publisher will email the page proofs to you in approximately 4 weeks. Please read the proofs carefully, respond to all author queries, and indicate if anything is unclear or incorrect; as corresponding author, you have final responsibility for the accuracy of the publication. The turnaround time for page proofs is 48 hours, so your prompt response is required to avoid delays in publication.

Article promotion after publication

To further increase awareness and potentially increase citations to your article, additional suggestions for promoting your research can be found at <http://www.jpeds.com/content/promote>.

Once your article has published online, we encourage you to share your article with your colleagues by tweeting or posting the article using your own social media account. Please consider tagging The Journal using @JPediatr in your tweet or post. Additionally, you will receive a ShareLink for your article once the final version is published in a volume. The ShareLink, provided by Elsevier, gives free access to the article for a period of 50 days after publication and will be sent from sharelink@elsevier.com.

Congratulations on your accepted manuscript. We know there are many publications to choose from when deciding where to publish, and we thank you for considering The Journal of Pediatrics.

Sincerely,

William S. Ferguson, MD
Guest Editor

William F. Balistreri, M.D.
Editor