

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE MEDICINA
Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde**

THAIANE FERREIRA SOARES

**FIBROSE CONGÊNITA DOS MÚSCULOS EXTRAOCULARES: ESTUDO
GENÉTICO DE ONZE MEMBROS AFETADOS EM TRÊS GERAÇÕES
DISTINTAS DE UMA FAMÍLIA BRASILEIRA**

**BELO HORIZONTE
2019**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE MEDICINA**

Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde

THAIANE FERREIRA SOARES

**FIBROSE CONGÊNITA DOS MÚSCULOS EXTRAOCULARES: ESTUDO
GENÉTICO DE ONZE MEMBROS AFETADOS EM TRÊS GERAÇÕES
DISTINTAS DE UMA FAMÍLIA BRASILEIRA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre.

Área de concentração: Saúde da Criança e do Adolescente.

Linha de Pesquisa: Distúrbios Neurológicos, Psicológicos da Fonação e do Desenvolvimento da Criança e do Adolescente.

Orientadora: Profa. Dra. Juliana Gurgel Giannetti

**BELO HORIZONTE
2019**

Soares, Thaianne Ferreira.

SO676f Fibrose Congênita dos Músculos Extraoculares [manuscrito]: estudo genético de onze membros afetados em três gerações distintas de uma família brasileira. / Thaianne Ferreira Soares. - - Belo Horizonte: 2021.

138f.: il.

Orientador (a): Juliana Gurgel Giannetti.

Área de concentração: Saúde da Criança e do Adolescente.

Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Fibrose. 2. Músculos Oculomotores. 3. Oftalmoplegia. 4. Cirurgia Plástica. 5. Doenças Neuromusculares. 6. Dissertação Acadêmica. I. Giannetti, Juliana Gurgel. II. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. III. Título.

NLM: QZ 140

Bibliotecário responsável: Fabian Rodrigo dos Santos CRB-6/2697



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE
SAÚDE DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE

UFMG

ATA DA DEFESA DA DISSERTAÇÃO DA ALUNA THAIANE FERREIRA SOARES

Realizou-se, no dia 24 de junho de 2019, às 13:00 horas, sala 022, andar térreo da Faculdade de Medicina, da Universidade Federal de Minas Gerais, a defesa de dissertação, intitulada "FIBROSE CONGÊNITA DOS MÚSCULOS EXTRAOCULARES: ESTUDO GENÉTICO DE 11 MEMBROS EM UMA FAMÍLIA DE 3 GERAÇÕES", apresentada por THAIANE FERREIRA SOARES, número de registro 2017652606, graduada no curso de MEDICINA, como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em Ciências da Saúde, pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde - Saúde da Criança e do Adolescente à seguinte Comissão Examinadora formada pelos Professores Doutores: Juliana Gurgel Giannetti - Orientadora (UFMG), Galton Carvalho Vasconcelos (UFMG), e Lucas Vilas Boas Magalhães (UFV).

A Comissão considerou a dissertação:

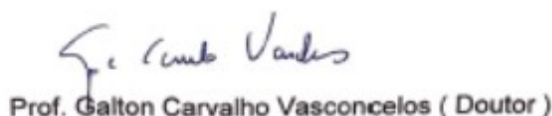
Aprovada

Reprovada

Finalizados os trabalhos, lavrei a presente ata que, lida e aprovada, vai assinada por mim e pelos membros da Comissão.

Belo Horizonte, 24 de junho de 2019.


Prof.ª Juliana Gurgel Giannetti (Doutora)


Prof. Galton Carvalho Vasconcelos (Doutor)


Prof. Lucas Vilas Boas Magalhães (Doutor)

RESUMO: Fibrose congênita dos músculos extraoculares (FCMEO) é o termo usado para descrever uma entidade hereditária que cursa com desordem de motilidade ocular não progressiva associada à oftalmoplegia, estrabismo e bleferoptose. A FCMEO pode ser classificada em cinco tipos. A classificação é baseada em sinais, sintomas e exames genéticos^{1,2}. A FCMEO tipo 1 e tipo 3 têm herança autossômica dominante e a tipo 2, tipo 4 e tipo 5 têm herança autossômica recessiva. A suspeita dessa patologia é importante diante de quadros de ptoses congênitas associados à oftalmoplegia^{1,2,3}. Onze membros de uma família, acompanhada no ambulatório de doenças neuromusculares do Hospital das Clínicas na Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), apresentavam sintomatologia sugestiva de FCMEO. Foi realizado EXOMA do caso índice e foi possível identificar a mutação do gene KIF21A. O resultado foi confirmado por meio do sequenciamento SANGER, que identificou a mesma mutação nos demais membros da família. Posteriormente, foi realizada uma avaliação oftalmológica completa, abrangendo itens do estrabismo e da cirurgia plástica ocular, e, diante da sintomatologia dos pacientes estudados e da mutação encontrada, foi possível classificar a FCMEO em tipo 1. Por ser uma entidade rara, ainda não descrita na população brasileira e pouco conhecida no meio médico, o estudo justifica-se para divulgar essa doença e ressaltar a importância de realizar-se abordagem diagnóstica e terapêutica corretas e o mais precocemente possível para garantir um desenvolvimento neuropsicomotor sem prejuízos, já que a visão é um dos sentidos mais explorado durante a aquisição de habilidades⁴.

Palavras-chaves: Fibrose Congênita da Musculatura Extraocular; Ptoses, Oftalmoplegia; Ptose Congênita; Desordens Congênitas de Deservação de Pares Cranianos

ABSTRACT: Congenital fibrosis of the extraocular muscles (CFEOM) is the term used to describe an inherited entity that presents with non-progressive ocular motility disorder associated with ophthalmoplegia, strabismus and ptosis. The CFEOM can be classified into five types. The classification is based on signs, symptoms and genetic tests^{1,2}. The CFEOM type 1 and type 3 have autosomal dominant inheritance and type 2, type 4 and type 5 have autosomal recessive inheritance. The suspicion of this pathology is important in cases of congenital ptosis associated with ophthalmoplegia^{1,2,3}. Eleven members of a family accompanied at the ambulatory of neuromuscular diseases of the Hospital das Clínicas at the Federal University of Minas Gerais (UFMG), presented symptomatology suggestive of CFEOM. The index case EXOMA was performed and it was possible to identify a mutation of the KIF21A gene. The result was confirmed by the method of SANGER sequencing and the same mutation was identified in the other members of the family. A complete ophthalmologic examination was performed, including strabismus and ocular plastic surgery assessments, and in view of the symptomatology of the patients studied and of the mutation found, it was possible to classify the CFEOM in type 1. Since it is a rare entity, not yet described in the Brazilian population and unknown by most physicians, the study is justified to divulge this clinical entity and to emphasize the importance of performing a correct diagnostic and therapeutic approach and as early as possible to guarantee a psychomotor development without damages, since the vision is one of the most explored senses during development⁴.

Key-words: Congenital Fibrosis of Extraocular Muscles; Ptosis; Ophthalmoplegia; Congenital Ptosis; Congenital Cranial Dysinnervation Disorders.

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO.....	1
ARTIGO 1 (REVISÃO): FIBROSE CONGÊNITA DOS MÚSCULOS EXTRAOCULARES.....	3
RESUMO.....	3
ABSTRACT.....	3
1 INTRODUÇÃO.....	4
2 REVISÃO ANATÔMICA.....	4
3 FORMAS CLÍNICAS E GENÉTICAS DA FCMEO.....	6
4 DIAGNÓSTICO.....	11
5 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.....	11
6 TRATAMENTO.....	18
7 CONCLUSÃO.....	18
8 REFERÊNCIAS.....	19
9 OBJETIVOS.....	23
9.1 Objetivo Geral.....	23
9.2 Objetivos Específicos.....	23
10 METODOLOGIA.....	23
10.1 Delineamento.....	23
10.2 Local do Estudo.....	24
10.3 População Alvo.....	24
10.4 Critérios de inclusão e exclusão.....	24
10.5 Metodologia do estudo molecular	24
10.6 Metodologia da análise oftalmológica	28
ARTIGO 2 (ORIGINAL): FIBROSE CONGÊNITA DOS MÚSCULOS EXTRAOCULARES: ESTUDO GENÉTICO DE ONZE MEMBROS AFETADOS EM TRÊS GERAÇÕES DISTINTAS EM UMA FAMÍLIA BRASILEIRA	34
RESUMO.....	34
ABSTRACT.....	34
1 INTRODUÇÃO.....	35

2 METODOLOGIA.....	36
3 RESULTADOS.....	37
3.1 Resultados moleculares.....	39
3.1.1 Sequenciamento de Nova Geração.....	39
3.1.2 Estudo Genético dos demais membros da família (Sequenciamento Sanger)	40
4 DISCUSSÃO.....	51
5 CONCLUSÃO	55
6 REFERÊNCIAS.....	55
CONSIDERAÇÕES FINAIS	57
ANEXOS.....	58

REFERÊNCIAS

1. CHEN, J.; YE, Q.; DENG, D.; YAN, J.; LIN, H.; SHEN, T.; LIN, Y. KIF21A mutation in two Chinese families with congenital fibrosis of the extraocular muscles type 1 and 3. **Molecular Medicine Reports**, 2016.
2. COOYMANS, P.; AL-ZUHAIBI, S.; AL-SENAWI, R.; GANESH, A. Congenital fibrosis os extraocular muscles. **Oman Journal of Ophthalmology**, v. 3, n. 2, 2010.
3. TUKEL, T. A new syndrome, congenital extraocular muscle fibrosis with ulnar hand anomalies, maps to chromosome 21qter. **Journal of Medical Genetics**, v. 42, n. 5, p. 408-415, 2005.
4. GRUMANN JUNIOR, A; BRANCO, F. R. E. Perfil epidemiológico dos pacientes com ptose congênita no hospital regional de São José. **Rev. bras.oftalmol.**, Rio de Janeiro , v. 70, n. 6, p. 391-395, Dec. 2011.
5. HEUK G. Ueber angeborenen vererbten Beweglichkeitsdefekts der Augen. **Klin Monatsbl Augenheilkd**, v. 17, p. 3253, 1879.
6. DARREN T. OYSTRECK. Ophthalmoplegia and Congenital Cranial Dysinnervation Disorders. **Journal of Binocular Vision and Ocular Motility**, v. 68, n. 1, p. 31-33, 2018.
7. CHEN, H.; LIU, T.; ZANG,Z.; WANG, Y.; CHENG, L.; PAN, Q.; GU, F.; SONG, Z.; ZHANG, Z. Clinical characteristics of a KIF21A mutation in a Chinese family with congenital fibrosis of the extraocular muscles type 1. **Medicin**, v. 96, n; 38. 2017.
8. SHINWARI, J. M.; KHAN, A.; AWAD, S.; SHINWARU, Z.; ALAIVA, A.; ALAZANI, M.; TAHIR, A.; POZAT, C.; AL TASSAN, N. Recessive mutations in COL25A1 are a cause of congenital cranial dysinnervation disorder. **American journal of human genetics**, v. 96, n.1, p. 147-52, 2015.

9. CEYLAN, A. C.; GURSOY, H.; YILDIRIM, N.; BASMAK, H.; EROL, N.; CILINGIR, O. Clinical heterogeneity associated with TUBB3 gene mutation in a Turkish family with congenital fibrosis of the extraocular muscles. **Journal Ophthalmic Genetics** , v. 38, p. 288-290, 2017.
10. CUNHA, U. G. V.; VALLE, E. A.; MELO, R. A. Peculiaridades do exame físico do idoso, artigo de revisão. **Rev Med Minas Gerais**, v. 21, n. 2, p. 181-185, 2011.
11. SWAINMAN, K.F.; ASHWAL, S.; FERRIERO, D.M.; SCHIR, N. F. Swaiman's pediatric Neurology. Principles and Practice. 5 ed: Estados Unidos: Elsevier, 2017.
12. ORAL, Y.; OZGUR, O.R.; AKCAY, L.; OZBAS, M.; DOGAN, O.K.J. Congenital ptosis and amblyopia. **Pediatr Ophthalmol Strabismus**, v. 47, n. 2, p. 101-4, 2017.
13. GRIEPENTROG, G.J.; DIEHL, N.; MOHNEY, B.G. Amblyopia in childhood eyelid ptosis. **Am J Ophthalmol**, v. 155, n. 6, p. 1125–8, 2013.
14. PAIK, J.S.; KIM, S.A.; PARK, S.H.; YANG, S.W. Refractive error characteristics in patients with congenital blepharoptosis before and after ptosis repair surgery. **BMC Ophthalmol**, v. 16, n. 1, p. 177, 2016.