



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Oftalmologia

Anomalia de Peters: revisão da literatura e descrição de caso clínico

Vítor Emanuel Mendes Ferreira

MAIO'2020



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Oftalmologia

Anomalia de Peters: revisão da literatura e descrição de caso clínico

Vítor Emanuel Mendes Ferreira

Orientado por:

Filipa Jorge Teixeira

MAIO'2020

Resumo

A anomalia de Peters é uma disgenésia do segmento anterior do globo ocular caracterizada por opacidade central da córnea e sinéquias iridocorneanas. Apesar de ser uma patologia rara, está associada a uma morbilidade significativa, devido às alterações permanentes da visão, secundárias a ambliopia e glaucoma. Os principais objetivos deste trabalho incluem a descrição de um caso clínico de anomalia de Peters, suportado por uma revisão da literatura. Em primeiro lugar, é realizada uma revisão das manifestações clínicas, particularidades diagnósticas e abordagem terapêutica da anomalia de Peters. Em seguida, destaca-se o tratamento cirúrgico do glaucoma pediátrico, ilustrado através de um caso clínico de anomalia de Peters complicado por glaucoma refratário. Neste caso particular, são ilustrados não só os principais procedimentos utilizados no tratamento do glaucoma congénito na anomalia de Peters, mas também tratamentos inovadores, a salientar a técnica combinada do dispositivo de drenagem Baerveldt com o stent XEN. Por fim, é realizada uma compilação de vários dados relativos a 149 casos de anomalia de Peters descritos na literatura (incluindo distribuição por sexo, fatores de risco, tipo de anomalia de Peter, manifestações clínicas oculares e sistémicas).

Palavras-chave: anomalia de Peters; disgenésias do segmento anterior; glaucoma congénito; ambliopia; XEN-augmented Baerveldt.

Abstract

Peters' anomaly is an anterior segment dysgenesis characterized by central corneal opacity and iridocorneal adhesions. Despite being rare, this anomaly is associated with significant morbidity, in relation to its ability to cause permanent eyesight issues due to amblyopia and glaucoma. The main objective of this thesis is to provide a discussion of a case report, supported by a revision of literature. Firstly, a description of the clinical manifestations, diagnostic intricacies and therapeutic approach will be summarized, followed by a review of the surgical treatment for pediatric glaucoma, further illustrated by the chosen case report. Furthermore, not only will the mainstream surgical procedures be outlined, but also the innovative technique employing the XEN-augmented Baerveldt drainage device will be discussed as well. Finally, a compilation of 149 Peters' anomaly cases will be analyzed to ascertain how various features (including gender, risk factors, type of anatomical defects and symptoms/signs) are statistically distributed among the affected patients.

Keywords: Peters' anomaly; anterior segment dysgenesis; congenital glaucoma; amblyopia; XEN-augmented Baerveldt.

Índice

1 - Introdução	1
2 - Fisiopatologia.....	2
3 – Fatores de risco.....	9
4 – Epidemiologia	12
5 – Apresentação Clínica	14
6 – Complicações.....	21
7 – Diagnóstico	24
8 – Diagnóstico Diferencial.....	28
9 – Tratamento	40
10 – Caso Clínico.....	46
11 – Discussão	53
12 – Agradecimentos.....	64
13 – Anexos	65
14 – Bibliografia.....	73

1 - Introdução

A anomalia de Peters foi descrita pela primeira vez em 1906, pelo oftalmologista Albert Peters, que caracterizou a associação entre leucoma central da córnea, sinéquias iridocorneanas, presença de câmara anterior (CA) estreita e um defeito na membrana de Descemet.¹ Em 1974, Townsend *et al.*² criou uma classificação histopatológica que subdividiu a anomalia de Peters em 3 grupos distintos: 1. defeito central na membrana de Descemet; 2. defeito central na membrana de Descemet associado a contacto corneolenticular ou catarata; 3. defeito central na membrana de Descemet associado a disgenésia mesodérmica de Rieger.

Atualmente, a anomalia de Peters é considerada uma disgenésia do segmento anterior, provocada por alterações do desenvolvimento embrionário da córnea ao nível do endotélio, membrana de Descemet e estroma posterior.³ As alterações das diferentes camadas da córnea promovem fenótipos distintos da anomalia de Peters, que é classificada em dois tipos. O tipo I é uma forma mais ligeira, sem anomalias sistémicas, caracterizado por uma opacificação central da córnea e sinéquias iridocorneanas. O tipo II é uma forma mais grave, associado a opacificações corneanas mais densas, com ou sem sinéquias iridocorneanas, que se encontra associado a alterações do cristalino (incluindo catarata e aderências corneolenticulares), podendo ainda estar presentes anomalias sistémicas.^{4,5} Por fim, existe uma variante denominada de síndrome Peters-plus, descrita pela primeira vez em 1984 por Schooneveld, *et al.*, que corresponde à associação de anomalia de Peters com alterações sistémicas, incluindo fenda palatina/labial, dismorfia da face e das mãos, baixa estatura, anomalias dos pavilhões auriculares e atraso mental.^{6,7}

2 - Fisiopatologia

As disgenésias do segmento anterior (ASD) correspondem a um grupo de alterações raras do desenvolvimento das várias estruturas que constituem o segmento anterior do globo ocular. Segundo a classificação embriológica podem dividir-se em dois grupos, consoante as estruturas oculares alteradas tenham origem nas células da crista neural (ASD^{nc}) ou, pelo contrário, se se originaram a partir de outras células que não as da crista neural (ASD^{non-nc}).³

A anomalia de Peters corresponde a uma ASD^{nc} em que se verificam alterações no desenvolvimento da córnea, ângulo iridocorneano e íris, com conseqüente risco de desenvolvimento de glaucoma em cerca de 50% dos casos.³

A - Embriologia

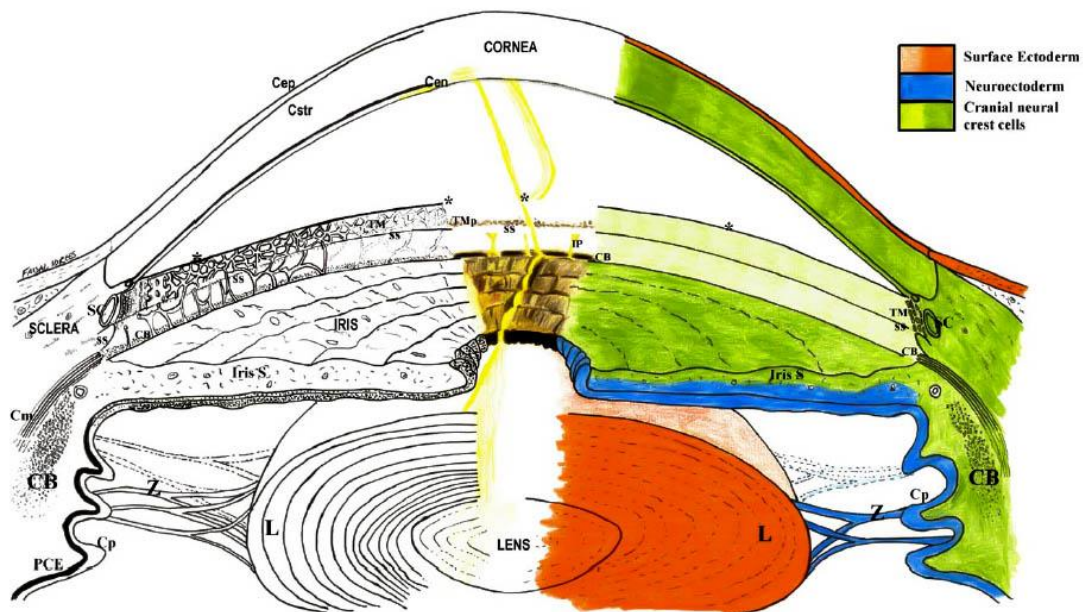


Figura 1 – Imagem representativa do segmento anterior do globo ocular, que ilustra a origem embriológica das várias estruturas que constituem o segmento anterior: **laranja** – ectoderme superficial; **azul** – neuroectoderme; **verde** – células da crista neural. (Adaptado de Idrees *et al.*³). Abreviaturas: Cep – epitélio da córnea; Cen – endotélio da córnea; Cstr – estroma da córnea; * – linha de Schwalbe; ss – esporão escleral; CB – corpo ciliar; Cp – processos ciliares; Cm – músculo ciliar; PCE – epitélio pigmentar do corpo ciliar; SC – canal de Schlemm; TM – malha trabecular; IP – processos da íris; S – estroma da íris; L – cristalino; Z – zónulas.

As células da crista neural iniciam um processo de migração a partir do tubo neural aos 24 dias de gestação, dirigindo-se para vários locais do embrião, onde são responsáveis pelo desenvolvimento de várias estruturas, de destacar: meninges, melanócitos, nervos periféricos, células de Schwann, sistema neuroendócrino e gânglios espinhais.⁸ Ao nível do globo ocular, as células da crista neural migram para a CA, onde originam uma camada celular contínua, que se estende desde a córnea até à superfície anterior da íris. Estas células da crista neural são responsáveis pelo desenvolvimento de várias estruturas do segmento anterior, nomeadamente as camadas posteriores da córnea (estroma e endotélio), cristalino e malha trabecular, bem como o estroma e melanócitos da íris.^{8,9}

A formação desta camada celular contínua condiciona a drenagem do humor aquoso (HA) da CA até às 28-32 semanas de gestação, altura em que se verifica uma perda suficiente da continuidade com normalização da resistência à drenagem.^{9,10} Apesar disto, estudos de microscopia eletrónica demonstraram que pelas 12-14 semanas de gestação, inicia-se o processo de formação de cavitações intertrabeculares no ângulo iridocorneano, e que pelas 17-18 semanas estas comunicações aumentam o suficiente para permitir alguma drenagem de HA, que aumenta gradualmente durante o desenvolvimento fetal.¹⁰ Desta forma, uma migração inadequada das células da crista neural, associada à manutenção da continuidade celular com ausência da permeabilização da malha trabecular (membrana de Barkan), leva a uma obstrução à drenagem do HA, com conseqüente desenvolvimento de glaucoma congénito.⁸⁻¹⁰

A anomalia de Peters pode estar associada a glaucoma congénito, como documentado por Kupfer *et al.* em 1975. Neste *case-report*, observaram-se várias sinéquias iridocorneanas no olho direito (OD), que se estendiam desde a base da íris até à opacidade corneana. Apesar do ângulo iridocorneano estar aberto na sua totalidade, toda a malha trabecular encontrava-se revestida pelos prolongamentos iridianos. Pelo contrário, no olho esquerdo (OE) observou-se uma opacidade corneana menor, existia apenas uma única sinéquia e o ângulo iridocorneano estava completamente aberto, com visualização normal da malha trabecular. Verificou-se ainda que a escavação do disco óptico era 0,6 no OD, enquanto no OE era 0,2. Neste mesmo estudo, foi realizada uma análise histopatológica das várias estruturas do globo ocular, que demonstrou vários achados característicos da anomalia de Peters, de destacar: córnea opacificada

com estroma edemaciado nos locais de aderência das sinéquias iridocorneanas; membrana de Descemet fina, desorganizada e com interrupções, com aspecto imaturo semelhante às fases iniciais do desenvolvimento embrionário e células endoteliais da córnea extremamente finas.¹¹ Todas as alterações observadas correspondem a defeitos nas diversas estruturas oculares com origem nas células da crista neural, pelo que é possível concluir que uma migração anormal ou alterações na diferenciação das células da crista neural contribuem para a patogênese da anomalia de Peters, bem como para a sua associação com glaucoma congênito.⁸⁻¹¹

Tabela 1 – Origem embrionária das estruturas que constituem o segmento anterior do globo ocular (Adaptado de Idrees *et al.*³).

Ectoderme superficial	- Epitélio da conjuntiva; epitélio da córnea; cristalino
Neuroectoderme	- Músculos esfíncter e dilatador da íris; epitélio pigmentar da íris; epitélio do corpo ciliar
Células da crista neural	- Estroma e endotélio da córnea; esclerótica (exceto porção temporal); malha trabecular; canal de Schlemm; ângulo iridocorneano; estroma anterior da íris; músculos e estroma ciliar; melanócitos epiteliais e da úvea
Mesoderme	- Porção temporal da esclerótica; endotélio dos vasos sanguíneos

B - Genética

A anomalia de Peters é uma síndrome geneticamente heterogênea. A maioria dos casos são provocados por mutações esporádicas, no entanto, está também associado a modos de transmissão autossômica dominante (AD), transmissão autossômica recessiva (AR) e transmissão heterossômica dominante ligada ao cromossoma X (DLX).^{12,13} De destacar, que as alterações genéticas mais bem descritas, em relação à anomalia de Peters, são as associadas aos genes *PAX6*, *PITX2/REIG1* e *FOXC1*.¹³

Tabela 2 - Genes associados à anomalia de Peters (Adaptado de Bhandari *et al.*¹³ e Reis *et al.*¹⁴).

*O gene B3GALTL apenas está associado à anomalia de Peters-plus.

Gene	Locus	Fenótipo	Modo de Transmissão	Proteína Codificada
<i>PAX6</i>	11p13	AP	AD	FT
<i>PITX2/REIG1</i>	4q25-q26	AP	AD	FT
<i>FOXC1</i>	6p25	AP	AD	FT
<i>PITX3</i>	10q25	AP	AD	FT
<i>FOXE3</i>	1p32	AP	AD ou AR	FT
<i>CYP1B1</i>	2p22-p21	AP	AR	MO
<i>HCCS</i>	Xp22	AP	DLX	S
<i>B3GALTL</i> *	13q12.3	SPP	AR	GT

Abreviaturas: AP – Anomalia de Peters; SPP – Síndrome de Peters-Plus; AD – Autossômica Dominante; AR – Autossômica Recessiva; DLX – Dominante Ligada ao X; FT – Fator de Transcrição; MO – Monooxigenase; S – Sintase (envolvida na apoptose); GT – Glicosil Transferase.

I – PAX6

O gene PAX6, localizado no cromossoma 11p13, é um dos genes da família PAX, cuja proteína codificada é responsável por regular a transcrição de um grupo de genes essenciais ao correto desenvolvimento do tubo neural, cérebro e globo ocular.^{14,15} Pensa-se que a proteína codificada pelo gene PAX6 esteja envolvida nos mecanismos que promovem a correta migração das células da crista neural.¹⁶ Desta forma, mutações que envolvam este gene vão ser responsáveis por causar diversas alterações na embriogénese destas estruturas, estando reportados múltiplos fenótipos, nomeadamente: aniridia, hipoplasia da íris, síndrome de Axenfeld-Rieger, anomalia de Peters, catarata congénita, distrofia corneana, hipoplasia da fóvea, malformações do nervo óptico, ausência da glândula pineal, anomalias cerebrais inter-hemisféricas, autismo e atraso no desenvolvimento.^{14,17}

Para o desenvolvimento das estruturas oculares, é necessária a expressão do fator de transcrição por ambos os alelos do gene PAX6. Desta forma, qualquer disrupção de apenas uma das cópias do gene leva a uma redução dos níveis da proteína (haploinsuficiência), com consequentes anomalias do desenvolvimento.^{3,18} Relativamente às alterações genéticas, o fenótipo mais grave de aniridia corresponde a deleções, mutações *nonsense* ou mutações *missense*. Por outro lado, os fenótipos mais

leves sem aniridia, como é caso da anomalia de Peters, encontram-se associados apenas a mutações *missense* com troca única de aminoácidos.^{14,17} Em relação à anomalia de Peters, encontram-se descritas algumas mutações *missense* do gene PAX6, de destacar a Arg26Gly e Asn17Lys. Pensa-se que esta troca única de aminoácidos ocorra no local de ligação ao DNA do fator de transcrição codificado.^{15,17}

II – PITX2/RIEG1

O gene PITX2/RIEG1 localiza-se no cromossoma 4q25-q26 e é expresso principalmente nos tecidos embrionários que originam as várias estruturas do globo ocular, de destacar as células da crista neural.^{14,19} Desta forma, a disrupção do gene PITX2 está associado a várias patologias oculares, nomeadamente: síndrome de Axenfeld-Rieger, anomalia de Peters e hipoplasia da íris/iridogoniodisgênese.¹⁴ A expressão do gene PITX2 é ativada quando as células da crista neural migram para o segmento anterior do globo ocular, sendo essencial para a diferenciação da córnea. Como demonstrado em 2005 por Evans *et al.*, ratinhos em que foi realizado o *knockout* global do gene PITX2 não possuíam endotélio ou estroma da córnea, o que confirma a importância deste gene para o desenvolvimento deste tecido.²⁰

Em 1991, Doward *et al.* descreveu o primeiro caso de anomalia de Peters associado a mutações do gene RIEG1. Anteriormente, sabia-se da existência de seis mutações neste gene, que estavam associadas à síndrome de Axenfeld-Rieger tipo I. No entanto, foi identificada uma nova mutação *missense* no 3º intrão do gene RIEG1, que corresponde a uma troca única de aminoácidos (Ala-Thr), e que confere um fenótipo de anomalia de Peters unilateral.¹⁹

III – FOXC1

O gene FOXC1 é um gene da família *forkhead* localizado no cromossoma 6p25, sendo responsável pela expressão de fatores de transcrição, que possuem um papel importante no desenvolvimento do coração, rim, globo ocular e cérebro.^{14,21} Durante o desenvolvimento do globo ocular, os genes PITX2 e FOXC1 são co-expressos e interagem entre si, sendo que o gene PITX2 atua como supressor do gene FOXC1, inibindo a transcrição do mesmo.^{21,22} Desta forma, as mutações que afetam o gene FOXC1 são responsáveis por causar as mesmas patologias que mutações do gene PITX2/RIEG1:

síndrome de Axenfeld-Rieger, anomalia de Peters e hipoplasia da íris/iridogoniodisgeneses.^{14,21} Tal como o que acontece no gene PAX6, tanto as mutações do gene PITX2/REIG1 como do gene FOXC1 sofrem o fenómeno de haploinsuficiência, ou seja, qualquer diminuição dos níveis da proteína codificada por estes genes provoca alterações do desenvolvimento ocular.²¹

Encontram-se descritas duas mutações do gene FOXC1 associadas a anomalia de Peters.²¹ Em 2003, Honkanen *et al.* descreveu o primeiro caso, esta mutação era do tipo *missense* e correspondia a uma troca única de aminoácidos (Phe112Ser), que levava a um fenótipo que incluía alterações compatíveis com anomalia de Peters: opacidade da córnea, ausência central da membrana de Descemet, diminuição da espessura do endotélio da córnea e sinéquias iridocorneanas.²³ Por fim, em 2008 Weisschuh *et al.* descreveu uma segunda mutação associada a anomalia de Peters, neste caso uma mutação *nonsense* com indução de um codão STOP prematuro (Gln120X). Neste caso, o doente apresentava opacidade bilateral central da córnea, associada a aderências corneolenticulares e hipoplasia bilateral da íris. Concomitantemente existiam ainda alterações sistémicas associadas: hipoplasia maxilar e estenose da uretra.²⁴

IV – CYP1B1

O gene CYP1B1 localiza-se no cromossoma 2p22-p21 e é responsável por codificar uma monooxigenase da família do citocromo P450, que se encontra expressa na malha trabecular, íris e corpo ciliar.²⁵ Esta proteína está envolvida no metabolismo de diversos substratos e encontra-se expressa durante o desenvolvimento dos tecidos oculares, crista neural e rombencéfalo. Para além disto, pensa-se que esta enzima tenha um importante papel antioxidante ao nível da malha trabecular, impedindo a degradação do colagénio e das células endoteliais. Desta forma, um défice desta monooxigenase pode contribuir para uma degeneração acentuada da malha trabecular, através do aumento do stress oxidativo, com conseqüente desenvolvimento de glaucoma congénito primário (GCP).²⁶ Cerca de 20-25% dos casos de GCP devem-se a mutações no gene CYP1B1.^{27,28} Além disso, encontram-se descritas mutações no gene CYP1B1 associadas a outros fenótipos, de destacar: síndrome de Axenfeld-Rieger, anomalia de Peters (figura 2), ectropion da úvea e aniridia. Desta forma, o papel da enzima codificada por este gene parece contribuir de forma muito mais alargada para o

desenvolvimento do segmento anterior do globo ocular e não apenas para patogénese do GCP.^{25,27}

Apenas num artigo publicado em 2001 por Vincent *et al.* foi descrito o primeiro caso de anomalia de Peters associado a mutações do gene CYP1B1, até então apenas associadas a casos de GCP. Neste artigo foram descritas duas novas mutações no 2º exão do gene CYP1B1: uma mutação *missense*, que corresponde a uma troca única de aminoácidos (Met1Thr), e uma mutação *nonsense* (Trp57Stop).²⁹

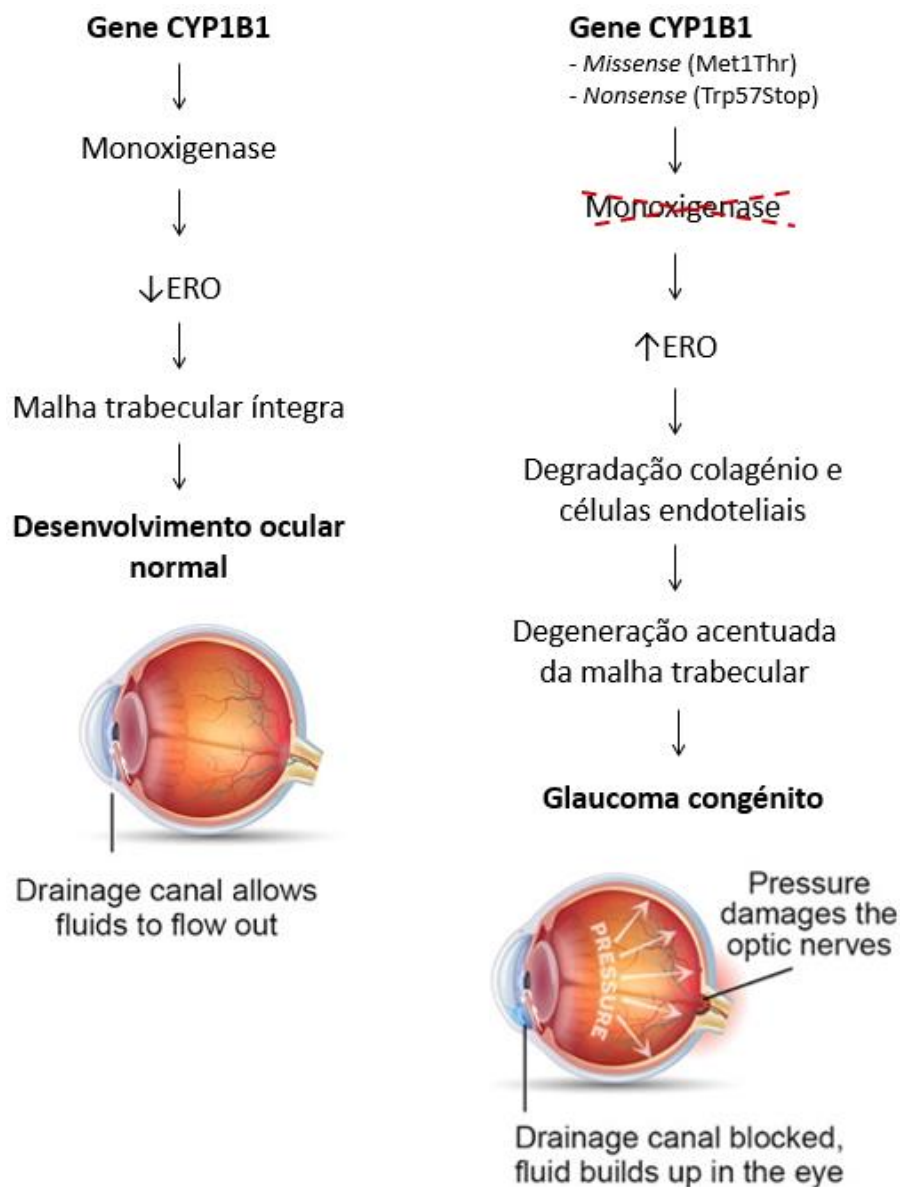


Figura 2 – Mecanismos fisiopatológicos associados ao desenvolvimento de glaucoma congénito nas mutações do gene CYP1B1.

3 – Fatores de risco

A - Prematuridade

Vários estudos apontam para uma possível associação entre a anomalia de Peters e o parto pré-termo.³⁰ No entanto, segundo o desenvolvimento normal, às 20 semanas de gestação a íris e a córnea estão desenvolvidas e a CA encontra-se bem definida.³¹ Sendo assim, e tendo em conta que os vários constituintes do segmento anterior já estão em fase avançada de desenvolvimento, mesmo aquando do nascimento pré-termo destas crianças, é possível admitir que tanto a prematuridade como a anomalia de Peters sejam provocados por alguma anomalia fetal.³⁰

Tabela 3 – Casos reportados de crianças prematuras com anomalia de Peters.

Idade Gestacional	Peso	Sexo	Referência
PNE	NE	F	2
PNE	NE	NR	6
35 semanas	2.51 Kg	M	30
35 semanas	NE	F	32
PNE	NE	M	33
36 semanas	NE	M/M	34
33 semanas	1.41 Kg	F	35
PNE	2.22 Kg	M	36
35 semanas	2.40 Kg	F	37
PNE	NE	NR	38
PNE	NE	NR	39
7 meses	1.36 Kg	F	40
36 semanas	2.35 Kg	M	41
33 semanas	NE	F	42
36 semanas	3.00 Kg	M	43

Abreviaturas: PNE – Prematuridade (Idade Gestacional Não Especificada); NE – Não Especificado; M – Masculino; F – Feminino; NR – Não Reportado.

B – Sulfato de heparano

O sulfato de heparano é um proteoglicano que está envolvido nas diversas vias de sinalização do desenvolvimento ocular, interagindo com vários fatores de crescimento e morfogénios.⁴⁴ Estudos em ratinhos demonstraram que o *knockout* do gene EXT1, que codifica uma enzima indispensável para a síntese do sulfato de heparano, leva a alterações na migração das células da crista neural, por interferir com a sinalização

TGF- β 2.^{44,45} Desta forma, a deficiência de sulfato de heparano nas células da crista neural provoca alterações na migração destas células, com consequente formação de ASD, incluindo defeitos do endotélio corneano, estroma da córnea e ângulo iridocorneano.⁴⁵

C – Síndrome Fetal Alcoólico

O síndrome fetal alcoólico corresponde a um conjunto de sintomas de apresentação variável, que está associado ao consumo materno excessivo de álcool durante a gravidez.⁴⁶ As alterações associadas podem surgir durante a gestação ou apenas durante a infância, sendo que o diagnóstico requer a presença de anomalias do crescimento pré e pós-natal, anomalias do desenvolvimento do sistema nervoso central (SNC) com atraso neurocognitivo e pelo menos duas alterações faciais típicas (microcefalia, microftalmia, fissuras palpebrais pequenas, lábio superior fino, filtro labial longo).^{46,47} Podem ainda verificar-se alterações patológicas ao nível de outros sistemas de órgãos, tais como, cardíaco (defeitos septais atriais e ventriculares, grandes vasos aberrantes, defeitos cardíacos conotrunciais), musculoesquelético (sinostose radioulnar, segmentação vertebral, contraturas de grandes articulações, escoliose), renal (duplicações ureterais/renais, aplasia/hipoplasia/displasia renal), ocular (estrabismo, ptose, anomalias vasculares retinianas, hipoplasia do nervo óptico) e auditivo (surdez de condução, surdez neurosensorial).⁴⁸

Os efeitos do álcool ao nível do desenvolvimento ocular são múltiplos, desde toxicidade direta do álcool (ou dos seus metabolitos), bem como deficiências nutricionais secundárias.⁴⁷ Existem casos na literatura de crianças com síndrome fetal alcoólico associado a anomalia de Peters, sendo que a maior amostra documentada desta associação foi reportada em 1984, por Miller *et al.* que descreveu oito casos de ASD associadas a síndrome fetal alcoólico, sendo que destas, sete tinham o diagnóstico de anomalia de Peters e uma o diagnóstico de Axenfeld-Rieger.^{47,49}

D – Fármacos

O nexos de causalidade entre o consumo de fármacos durante a gestação e o desenvolvimento de anomalia de Peters não é claro. No entanto, existem alguns estudos

que apontam para a existência de alguma relação, principalmente para fármacos depletos das reservas de ácido fólico.^{13,50} A deficiência de ácido fólico na gestação humana, quer por déficit nutricional quer por toma de antagonistas do ácido fólico, está associada a malformações fetais devido a defeitos na embriogênese do tubo neural.^{51,52} Contudo, a associação entre o déficit de ácido fólico e os defeitos congênitos oculares não se encontra bem estabelecida em humanos.⁵⁰ No entanto, estudos em ratinhos demonstram que a carência de ácido fólico materno durante a gravidez pode provocar malformações oculares, de destacar anoftalmia/microftalmia, aplasia/hipoplasia do nervo óptico, coloboma da retina, *lentiglobus posterior*.⁵³

Em 2011, foi reportada por Mulholland *et al.* a primeira possível associação entre a anomalia de Peters e a toma de metotrexato (antagonista do ácido fólico) na gravidez.⁵⁰ Também no mesmo ano, Bhandari *et al.* reportou um caso de anomalia de Peters, com história materna de toma de lamotrigina, um antiepilético que reduz os níveis de ácido fólico em ratinhos.¹³

E - Infecções do Grupo TORCH

As infecções do grupo TORCH (Toxoplasmose, Outros, Rubéola, Citomegalovírus e Herpes-simplex vírus) são a causa mais frequente de infecção congênita intrauterina. Estes agentes têm a capacidade atravessar a placenta e causar uma série de alterações teratogênicas no feto, principalmente se ocorrerem no primeiro trimestre. Vários órgãos podem ser afetados, de destacar o globo ocular, em que se encontram descritas várias alterações: conjuntivite, queratite, estrabismo, nistagmo, microftalmia, anoftalmia, ciclopia, microcórnea, hipoplasia da íris, iridociclite, anisocória, coloboma da íris, sinéquias posteriores, persistência da membrana pupilar, catarata, vitrite, cicatrizes corioretinianas, corioretinite, retinite, descolamento da retina, atrofia óptica, hipoplasia do nervo óptico, coloboma do nervo óptico, nevrite óptica e glaucoma.⁵⁴

Em 1992, Heon *et al.* analisou uma série de 21 casos de anomalia de Peters e verificou que quatro destes tinham serologia do grupo TORCH anormal: um caso de toxoplasmose, um caso de rubéola e dois casos de citomegalovírus.³³ Para além deste artigo, existem vários outros casos publicados, que revelam a mesma associação entre anomalia de Peters e a infecção pré-natal por agentes patogênicos do grupo TORCH.³⁹

4 – Epidemiologia

A - Incidência

Os dados epidemiológicos relativos à anomalia de Peters, na literatura, são escassos. Um estudo realizado em 2014 por Kurilec *et al.* compilou os dados existentes em quatro entidades nos Estados Unidos da América (EUA): 1 - Eye Bank Association of America (EBAA), 2 - Eye-Bank for Sight Restoration (Eye-Bank), 3 - New York State Department of Health (NYSDH) e 4 - Pediatric Keratoplasty Association (PKA). De acordo com estes dados, cerca de 2,2 em cada 100.000 crianças nascem com opacidade congénita da córnea. Tendo em conta a taxa de natalidade nos EUA, este número corresponde a uma incidência de 88 novos casos por ano. Destes, cerca de metade a dois terços dos novos casos de opacidade congénita da córnea correspondem a crianças com anomalia de Peters, pelo que a sua incidência estimada é de 44-60 novos casos por ano.⁵⁵ Adicionalmente em Espanha, a incidência de opacidade congénita da córnea reportada num estudo conduzido na década de 80 e 90, foi de 3,1 em cada 100.000 nascimentos, no entanto, não foi realizada a avaliação da incidência de anomalia de Peters.⁵⁴

Tabela 4 – Estudos epidemiológicos acerca da incidência da anomalia de Peters.

País	Recolha	Amostra	Incidência OCC	Incidência AP	Referência
EUA	1992-1997	1.640.000	2,2/100.000	1,1-1,6/100.000	⁵⁵
Espanha	1980-1995	1.124.654	3,11/100.000	NR	⁵⁴

Abreviaturas: EUA – Estados Unidos da América; OCC – Opacidade Congénita da Córnea; AP – Anomalia de Peters; NR – Não Reportado

B – Outros Dados

Em 2017, Reichl *et al.* reuniu uma amostra de 23 doentes alemães com anomalia de Peters e verificou a seguinte distribuição: 40% tipo I, 50% tipo II e 10% anomalia de Peters-plus; 45% das crianças eram do sexo feminino. Relativamente à terapêutica realizada: 40,5% das crianças tinham realizado pelo menos uma queratoplastia; 43% tinham realizado algum tipo de cirurgia para o tratamento do glaucoma (ciclotocoagulação, trabeculectomia ou dispositivos de drenagem). As complicações

mais frequentes foram descolamento da retina (31%) e *phthisis bulbi* (15%). Em termos prognósticos, a acuidade visual (AV) após 4 anos era, na melhor das hipóteses, 0,05 na escala de Snellen.⁵⁷

Em 2011, Bhandari *et al.* realizou uma revisão de 58 casos de anomalia de Peters publicados na literatura. Desta amostra conclui que: a incidência é superior no sexo masculino (56%); é bilateral em 67,2% dos casos; a forma bilateral está mais associada a malformações sistêmicas (71,8%) quando comparada com os casos unilaterais (32,8%); o sucesso da queratoplastia no geral é de 53%, sendo superior na anomalia de Peters tipo I (87,5%), do que no tipo II (14,2%).¹³

5 – Apresentação Clínica

A – Manifestações Oculares

A anomalia de Peters é caracterizada pela presença de opacidade central da córnea, sinéquias iridocorneanas e, nos casos de anomalia de Peters tipo II, pela presença de catarata e adesões corneolenticulares.⁴

I – Opacidade Central da Córnea

O leucoma central da córnea é o achado mais característico da anomalia de Peters, sendo que na maioria dos casos é observado logo na primeira avaliação do recém-nascido.^{5,11} A opacidade da córnea tem características variáveis, podendo ser central, paracentral ou difusa (especialmente nos casos associados a glaucoma).^{2,5} A córnea é tipicamente avascular, no entanto podem encontrar-se neovasos na região periférica.^{5,11} De destacar, que nos casos de anomalia de Peters tipo II a opacificação da córnea é tipicamente mais densa.⁵ As várias camadas da córnea apresentam uma série de alterações histopatológicas características na região do leucoma, nomeadamente (1) o epitélio é irregular e atrofiado, encontrando-se separado da membrana de Bowman em várias localizações; (2) a membrana de Bowman está espessada de forma difusa; (3) o estroma está edemaciado, principalmente nas zonas de inserção das sinéquias iridocorneanas; (4) a membrana de Descemet é mais fina e com características embrionárias (fibras de colagénio mais finas e desorganizadas), e anteriormente à membrana de Descemet formam-se membranas aberrantes, que se dispõem como camadas celulares interrompidas; (5) as células endoteliais estão mais finas podendo estar interrompidas nas regiões de sinéquias.^{2,11} No entanto, em casos mais graves da anomalia de Peters, pode verificar-se uma interrupção extensa da membrana de Descemet e endotélio correspondente, à superfície de todo o leucoma.^{2,58} Nestes casos, a ausência destas camadas celulares pode levar ao desenvolvimento de um estafiloma corneano. Ao contrário do que se verifica no leucoma, a córnea estafilomatosa encontra-se extensamente vascularizada e queratinizada.⁵⁸

II – Sinéquias Iridocorneanas

As sinéquias iridocorneanas correspondem a expansões de tecido iridiano, que se fixam na face posterior da córnea, mais especificamente nas regiões do estroma não revestidas pela membrana de Descemet e células endoteliais. Nestes locais, o HA pode penetrar no estroma, causando edema e opacidade crónica do estroma.^{2,11} Relativamente à região da íris de onde se originam as sinéquias iridocorneanas, estas podem ser classificadas em centrais e periféricas.² As sinéquias centrais originam-se no bordo pupilar da íris e correspondem ao único tipo de sinéquia, que pode ser constituído por tecido desdiferenciado.^{2,11} Existem ainda expansões da íris mais periféricas, que aderem à malha trabecular, com conseqüente obstrução à drenagem do HA e aumento da pressão intraocular (PIO). Estas alterações sugerem que o endotélio que reveste as células trabeculares também sofre alterações morfoestruturais, que permitem a adesão do tecido iridiano.¹¹

III - Adesões Corneolenticulares e Catarata

A origem de adesões corneolenticulares e cataratas na anomalia de Peters pode ocorrer em duas situações distintas: doentes com malformações do cristalino ou doentes com cristalino normalmente desenvolvido. Nos casos em que ocorrem malformações do cristalino, tipicamente observa-se ausência da cápsula anterior, na qual se verifica exposição do córtex lenticular ao endotélio corneano e HA da CA, o que facilita a formação de adesões corneolenticulares, bem como edema lenticular e conseqüente catarata.²

Nos casos em que se verifica um correto desenvolvimento do cristalino, a formação dos achados patológicos tem por base alterações na vasculatura ocular ou na mesoderme ocular.² A membrana pupilar é uma estrutura fetal do globo ocular constituída por uma rede de capilares vasculares, localizados na face anterior do cristalino. Por outro lado, a vasculatura hialoideia localiza-se posteriormente ao cristalino, sendo constituída pela artéria hialoideia, *tunica vasculosa lentis* e pelos vasos hialoideus. Estas duas redes vasculares comunicam entre si, contribuindo para o correto desenvolvimento do cristalino.^{59,60} O contacto entre a córnea e a membrana pupilar, ou o próprio cristalino, pode levar à formação de ligações entre estas estruturas - adesões

corneolenticulares. Existem vários mecanismos propostos, que tentam explicar a origem deste fenómeno patológico.²

- Hipertrofia-Anóxia da Vasculatura Hialoideia: perante níveis baixos de oxigénio, verifica-se hipertrofia da vasculatura hialoideia, com conseqüente aumento do fluxo e permeabilidade dos vasos hialoideus. Estes vasos encontram-se em relação íntima com o corpo vítreo e como tal, verifica-se passagem de líquido para a matriz vítrea com conseqüente edema, que promove o deslocamento anterior da membrana pupilar e cristalino em direção à córnea.^{2,61}
- Hipertrofia-Anóxia da Membrana Pupilar: a membrana pupilar é impermeável ao HA, pelo que o preenchimento da CA por este líquido está dependente da rotura fisiológica desta membrana vascular. Em condições anóxicas pode verificar-se hipertrofia da membrana pupilar, que se torna mais resistente e como tal, há um atraso na sua rotura fisiológica. A persistência da membrana pupilar, em conjunto com o aumento da secreção do HA, leva também ao deslocamento anterior da membrana pupilar e cristalino em direção à córnea.^{2,62}
- Anomalia da Diferenciação da Mesoderme: durante o desenvolvimento fetal do globo ocular, a mesoderme deve dividir-se em duas camadas celulares distintas que originem o endotélio da córnea e a membrana pupilar. No caso de não se verificar a correta diferenciação da mesoderme, podem desenvolver-se conexões permanentes entre estas duas camadas celulares.^{2,63}

Por outro lado, existem casos de anomalia de Peters que apresentam catarata independente de contacto corneolenticular e mesmo casos em que o desenvolvimento de catarata ocorre anos após o diagnóstico.⁶⁴ As explicações anteriormente formuladas por Townsend *et al.* não explicam estes cenários clínicos, que ocorrem em condições de desenvolvimento correto do cristalino, sem alterações da vasculatura ou mesoderme ocular.² Este fenótipo não parece estar associado a novos genes, mas sim a uma expressão tardia das mutações dos genes responsáveis pelo correto desenvolvimento do segmento anterior referidos anteriormente (ex. *PAX6*).⁶⁴

IV – Outras Anomalias Oculares

Para além das manifestações clínicas oculares mais comuns associadas ao tipo I e tipo II da anomalia de Peters, existem outras anomalias oculares que podem coexistir.¹³ Em 2000, Ozeki *et al.* realizou um estudo retrospectivo que envolveu 37 doentes com anomalia de Peters separados em dois grupos: 13 doentes com anomalias sistémicas (SA+) e 24 doentes sem anomalias sistémicas (SA-). Este estudo verificou que no grupo de doentes SA+: 46% doença bilateral; 85% adesões corneolenticulares; 62% glaucoma; 92% anomalias oculares associadas (46% microftalmia; 46% estafilomas; 38% embriotóxon posterior; 31% esclerocórnea; 8% coloboma da íris; 8% aniridia). Por outro lado, no grupo de doentes SA-: 46% doença bilateral; 21% adesões corneolenticulares; 25% glaucoma; 42% anomalias oculares associadas (38% microftalmia; 13% estafilomas; 8% embriotóxon posterior; 8% esclerocórnea; 4% coloboma da íris; 8% persistência da vasculatura fetal).⁶⁵

B – Manifestações Extraoculares

Na anomalia de Peters típica apenas é espectável o aparecimento de ASD, uma vez que a sua fisiopatologia se relaciona com alterações na migração das células da crista neural, essenciais à formação das estruturas do segmento anterior.^{3,9} No entanto, como referido acima, as alterações oculares não são restritas apenas ao segmento anterior e existem muitas outras manifestações oculares atípicas que podem coexistir, bem como manifestações extraoculares.^{13,65}

O aparecimento das manifestações extraoculares parece apresentar um padrão em alguns dos doentes com anomalia de Peters.⁶ Existem vários casos reportados de irmãos com anomalia de Peters e malformações congénitas semelhantes.⁶⁶ Inclusive, encontra-se publicado em 2016, por Almarzuki, et al., um caso de gémeos monozigóticos, filhos de casal consanguíneo.³⁴ Estes achados apoiam a hipótese de síndrome familiar AR monogénico.⁶ Noutras situações, como nos defeitos cromossómicos (ex. trissomias), verifica-se uma afeção de vários genes e, como tal, as manifestações clínicas são mais exuberantes, muitas vezes com presença de malformações em vários órgãos e sistemas.⁷ Existem também múltiplos casos reportados de associação de anomalia de Peters com alterações cromossómicas, de destacar trissomia 13 e 9.^{33,38} Outra hipótese prende-se com a mutação ou deleção de genes homeóticos (ex. *PAX6*, *PITX2* e *FOXC1*), genes que regulam os programas celulares responsáveis pelo controlo dos processos de diferenciação nos vários órgãos, inclusive o desenvolvimento do globo ocular.^{6,13,67} Existem ainda os casos associados aos efeitos teratogénicos do consumo de álcool, bem como das infeções congénitas do grupo TORCH, já mencionados acima.^{33,47} No entanto, existem outras manifestações clínicas que surgem associadas de forma inexplicada e não se sabe ao certo se existe relação de causalidade ou etiologia comum.

I – Síndrome de Peters-Plus

Em 1984 foi descrito o síndrome de Peters-Plus, por Schooneveld, *et al.*, que descreveu uma série de casos de 11 crianças com manifestações oculares características da anomalia de Peters associado a fenda palatina/labial, dismorfia da face e das mãos, baixa estatura, anomalia dos pavilhões auriculares e atraso mental.^{6,7} Mais recentemente, em 2002, Maillette de Buy Wenniger-Prick *et al.*, realizou uma revisão de 49 casos de síndrome de Peters-Plus e acrescentou que 31% dos casos apresentavam malformações cardíacas congénitas e 19% anomalias congénitas renais. Para além disto, confirmou que 100% dos casos apresentam malformações congénitas oculares, mas que apenas 73% dos casos apresentam anomalia de Peters, ou seja, as crianças com síndrome de Peters-Plus podem não apresentar o quadro típico de anomalia de Peters.⁶⁸

O síndrome de Peters-Plus é uma doença genética AR causada pela mutação do gene *B3GALTL*.¹⁴ A relação entre o gene *B3GALTL* e a anomalia de Peters foi identificada em 2006, por Oberstein *et al.*, que reportou uma associação de 100% entre mutações neste gene e 20 doentes com manifestações clínicas compatíveis com síndrome de Peters-Plus, confirmando que se trata de um síndrome monogénico.⁶⁹ Em 2008, Reis *et al.* realizou uma análise genética semelhante em 8 doentes, quatro destes com síndrome de Peters-Plus típico e os outros 4 com um fenótipo de sobreposição. Neste estudo verificou-se que apenas os casos de síndrome de Peters-Plus típico apresentavam mutações no gene *B3GALTL*.⁷⁰ Por fim, em 2014, num estudo mais extenso realizado por Weh *et al.*, que incluiu 47 casos de síndrome de Peters-Plus típico e 55 casos de síndromes de sobreposição, verificou-se que 100% dos casos típicos deste síndrome estão associados a mutações do gene *B3GALTL*, mas que nenhum dos casos de síndrome de Peters-Plus-*like* apresentam variações patogénicas neste gene.⁷¹

Tabela 5 – Manifestações clínicas no síndrome de Peters-Plus (Adaptado de Maillette de Buy Wenniger-Prick *et al.*⁶⁸).

Manifestações Clínicas	Porcentagem
<u>Crescimento e Desenvolvimento</u>	
Peso ao nascer < P3	87%
Comprimento ao nascer < P3	63%
Altura pós-natal < P3	32%
Atraso no Desenvolvimento	83%
<u>Características Craniofaciais</u>	
Microcefalia	22%
Macrocefalia	8%
Região Frontal Proeminente	70%
Hipertelorismo	76%
Alterações das Fissuras Palpebrais	32-79%
Filtro Labial Longo	91%
Lábio Superior em “Arco de Cúpido”	98%
Fenda Palatina/Labial	33%/45%
Micrognatismo	44%
Alterações do Pavilhão Auricular	37-42%
Pescoço Alargado	73%
<u>Olhos</u>	
Anomalia de Peters	73%
Qualquer Defeito do Segmento Anterior	98%
Qualquer Malformação Congénita Ocular	100%
<u>Sistema Esquelético</u>	
Encurtamento dos Membros	95%
Mãos Curtas e Largas	100%
Clinodactilia do Quinto Dedo	91%
<u>Outras Alterações</u>	
Malformações Cardíacas Congénitas	31%
Anomalias Renais Congénitas	19%

6 – Complicações

A – Ambliopia e Estrabismo

A ambliopia é definida como uma redução da AV provocada por uma estimulação visual anómala durante o período de desenvolvimento visual crítico (até aos 8 anos), que não se correlaciona diretamente com o grau de perda visual associado a uma anomalia estrutural do globo ocular ou vias visuais. Pode ser unilateral ou bilateral (menos comum). As principais causas de ambliopia são o estrabismo, erro refrativo (sobretudo anisometropia) e privação sensorial.⁷² No caso específico da anomalia de Peters, a opacidade central da córnea, catarata e glaucoma levam à privação sensorial no olho afetado. Adicionalmente, as alterações queráticas, bem como a miopia axial associada à hipertensão ocular podem causar ambliopia refrativa.^{5,73} De acordo com as recomendações da *American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus* (AAPOS), a deteção da ambliopia deve ser realizada em rastreio oftalmológico através da história clínica ocular, inspeção do globo ocular, reflexo do olho vermelho, teste da fixação e seguimento de objetos, avaliação da AV e refração (automática ou por esquiascopia).^{72,74} A deteção precoce é essencial, uma vez que, caso a ambliopia precocemente, altura em que o tratamento é mais eficaz, pode não ser possível restabelecer a visão no olho amblíope.⁷²

Na anomalia de Peters, o estrabismo pode surgir como manifestação primária desta anomalia ocular, mas também secundariamente à privação sensorial. Em 2006, Najjar *et al.* realizou um estudo em 11 doentes com anomalia de Peters e assimetria visual superior a 2 linhas na escala de Snellen e verificou que 100% dos doentes desenvolviam estrabismo. Verificou ainda uma elevada incidência de estrabismo na série de total de 18 doentes com anomalia de Peters, em que 13 casos desenvolveram estrabismo (72%) e que existia um predomínio de endotropia (54%). De ressaltar, que nos casos em que não existia qualquer tipo de assimetria visual, não se desenvolveu estrabismo.⁷⁵

B – Glaucoma

Desconhece-se ao certo a prevalência de glaucoma nos doentes com anomalia de Peters, uma vez que as várias séries de casos apresentam resultados muito variáveis, sendo a menor frequência reportada por Bhandari *et al.*¹³ (15.5%), e a maior por Reese *et al.*⁷⁶ (70%).

Relativamente à idade de apresentação do glaucoma, os dados também são muito variáveis. Em duas das principais séries de casos de avaliação de glaucoma na anomalia de Peters, Yang *et al.*⁷⁷ (34 olhos, 19 doentes) reportou que a idade média em que os doentes realizaram a primeira cirurgia de glaucoma foi aos 2,1 meses de idade; por outro lado, na série de Dolezal *et al.*⁷⁸ (34 olhos, 22 doentes), a idade média de diagnóstico de glaucoma foi aos 6,4 anos de idade. Utilizando ainda os mesmos estudos, foram comparados outros dados, incluindo intervenções cirúrgicas mais utilizadas, primeira opção cirúrgica, número médio de cirurgias e falência terapêutica, ilustrados na tabela 6.

Tabela 6 – Terapêutica cirúrgica do glaucoma nos doentes anomalia de Peters (Adaptado de Yang *et al.*⁷⁷ e Dolezal *et al.*⁷⁸).

	Yang <i>et al.</i>⁷⁷	Dolezal <i>et al.</i>⁷⁸
Cirurgias mais realizadas	Ciclocrioterapia (43%); goniectomia (11%); dispositivo de drenagem Molteno (10%); trabeculotomia (10%); trabeculectomia (7%); trabeculotomia e trabeculectomia combinada (13%)	Dispositivos de drenagem (38%); cicloablação (23%); trabeculotomia (20%); trabeculectomia (20%)
1ª opção cirúrgica	Ciclocrioterapia	Trabeculotomia
Nº médio de cirurgias/doente	6,6 cirurgias (1-14 cirurgias)	2,0 cirurgias (1-7 cirurgias)
Falência terapêutica	68% dos doentes	25% dos doentes

O desenvolvimento de glaucoma nos doentes com anomalia de Peters é multifatorial e apresenta vários mecanismos. Por um lado, há doentes em que se verificam alterações marcadas da anatomia do segmento anterior, com consequentes anomalias do ângulo iridocorneano.⁷⁹ Por exemplo, casos em que se verificam adesões iridocorneanas à malha trabecular, resultando em obstrução à drenagem de HA.¹¹ Por

outro lado, existem casos com o ângulo de morfologia normal à avaliação por gonioscopia.⁷⁹ Nesta última situação, podem verificar-se anomalias na diferenciação das células endoteliais da malha trabecular, que à semelhança das células endoteliais da córnea, estão dependentes da migração das células da crista neural para o seu correto desenvolvimento.¹¹ Como já referido, as alterações genéticas que estão na base fisiopatológica da anomalia de Peters parecem também interferir com a correta migração destas células.^{16,20}

C – Outras Complicações

A anomalia de Peters encontra-se associada a outras complicações oculares, que podem causar alterações irreversíveis da AV, ilustradas na tabela 7.

Tabela 7 – Outras complicações oculares associadas à anomalia de Peters.

Complicações	Referência
Descolamento da Retina	57
<i>Phthisis bulbi</i>	57
Perfuração Espontânea da Córnea	35

7 – Diagnóstico

A anomalia de Peters constitui um diagnóstico clínico realizado primariamente com base no exame objetivo oftalmológico.⁵ Contudo, na maioria dos casos, é necessária a realização de outros exames complementares de diagnóstico, no sentido de encontrar outras manifestações associadas, bem como para fazer o diagnóstico etiológico.¹³

A – História Clínica

Perante uma criança com anomalia de Peters é essencial recolher os vários achados da história materna, de destacar doenças prévias, medicação realizada e consumo de álcool.^{13,47} Neste sentido, devem ser também inquiridos dados acerca da gravidez, tais como, eventos pré-natais, tempo de gestação, via de parto e antropometria pós-parto.^{33,80} Deve ainda ser questionada a consanguinidade parental, bem como história parental e familiar de malformações oculares.^{34,81}

B – Exame Objetivo Oftalmológico

A observação à lâmpada de fenda permite caracterizar a opacidade querática, nomeadamente: medição do leucoma, avaliação do edema (afeção epitelial, estromal e/ou endotelial, central/paracentral/difuso), bem como caracterizar outras alterações da córnea (ex. perfuração espontânea, neovascularização).¹³ Permite ainda, caso a opacidade corneana o permita, a identificação de outras manifestações oculares como sinéquias iridocorneanas, CA estreita, adesões iridolenticulares e catarata.⁸² A gonioscopia é essencial para avaliar a presença de sinéquias iridocorneanas e adesões corneolenticulares.^{82,83} Permite ainda a identificação de outras manifestações oculares como embriotóxon posterior.⁸² Desta forma, é um exame essencial para a distinção entre os dois tipos de anomalia de Peters.⁸³ A avaliação do fundo ocular permite avaliar a presença de anomalias retinianas, de destacar coloboma corioretiniano, distrofia retiniana e descolamento da retina.^{13,80,84,85} Por fim, é imprescindível a medição da PIO, no sentido de pesquisar o diagnóstico concomitante de glaucoma.⁶

Para além da avaliação dos achados clínicos à lâmpada de fenda, é necessário realizar a avaliação da AV, adequada à idade do doente, no sentido de perceber em que grau é que a patologia ocular está a afetar a capacidade visual do doente.^{86,87} Deve ser ainda realizada retinoscopia sob cicloplegia para determinação do erro refrativo, bem como um estudo completo da motilidade ocular.

C – Ecografia oftalmológica

A ecografia ocular e a biomicroscopia ultrassónica (UBM) são exames essenciais em casos de opacidade densa da córnea. A UBM é uma técnica que permite a avaliação de todas as estruturas do segmento anterior, sendo essencial na avaliação de crianças com opacidade congénita da córnea.⁸⁸ Permite a avaliação da opacidade da córnea, adesões iridocorneanas, ângulo iridocorneano e profundidade da CA, sendo um exame importante para a distinção entre anomalia de Peters e outras causas de opacificação congénita da córnea.^{88,89} A ecografia ocular permite ainda excluir a presença de opacificação do cristalino/catarata, avaliar o comprimento axial do globo ocular, presença de massas retrolenticulares (incluindo massas vascularizadas), estafiloma, hemorragia vítrea e descolamento da coróide e/ou retina.^{13,84,90,91}

D – Exames Imagiológicos do SNC

A ressonância magnética nuclear (RMN) craniana permite não só avaliar a morfologia do globo ocular, mas também a morfologia das várias estruturas peri-oculares e retro-oculares, de destacar o nervo óptico e o quiasma óptico.³⁴ É ainda, em conjunto com a tomografia computadorizada (TC) craniana, importante para a avaliação das várias patologias do SNC e calote craniana, tais como: microcefalia, hidrocefalia, patologia do corpo caloso, alterações corticais e outras malformações do SNC.⁹²⁻⁹⁴

Devem ser realizados outros exames de imagem dirigidos às manifestações extraoculares suspeitas, sendo que esta avaliação deve ser feita caso a caso.⁹⁴

E – Exames Laboratoriais

As infecções do grupo TORCH encontram-se associadas a várias alterações oculares, não só anomalia de Peters.⁵⁴ Desta forma, a realização das serologias para estes agentes torna-se importante para o diagnóstico etiológico.³³

Para além disto, a realização de análises gerais dos vários sistemas de órgãos é fulcral no despiste das manifestações extraoculares nos casos suspeitos.⁹⁴ A investigação básica inclui vários exames, de destacar: hemograma completo, glicose, perfil hidroeletrólítico, ureia, creatinina, provas hepáticas, provas da coagulação, gasimetria, lactato e análise da urina.⁹⁵ As análises mais específicas devem ser ponderadas caso a caso.

F – Testes Genéticos

A anomalia de Peters encontra-se associada a mutações em vários genes importantes para o desenvolvimento ocular, que devem ser pesquisados em todos os doentes diagnosticados.¹³ Este conhecimento é importante não só para confirmar o diagnóstico e identificar novas mutações associadas, mas também é relevante em termos terapêuticos e prognósticos, na medida em que cada mutação está associada a um fenótipo com gravidade distinta.¹² Os principais genes envolvidos são os genes *PAX6*, *PITX2/REIG1*, *FOXC1*, *CYPB1*, entre outros, descritos acima e enumerados na tabela 1.¹⁴

A anomalia de Peters encontra-se por vezes associada a síndromes genéticas provocados por alterações cromossómicas, daí a importância de se pedir a análise do cariótipo, quando estão presentes manifestações extraoculares.^{96,97}

G – Outras Consultas

Muitas das crianças com anomalia da Peters apresentam atraso no desenvolvimento.⁶ Estas alterações verificam-se não apenas a nível visual, mas também noutra áreas, tais como a linguagem e motricidade.^{38,81} Desta forma, para além da avaliação oftalmológica é essencial o acompanhamento pela Pediatria do desenvolvimento, no sentido de detetar precocemente estas alterações e proceder à vigilância e tratamento adequado.

A anomalia de Peters pode ser acompanhada de manifestações extraoculares, de destacar no sistema cardiovascular, SNC e sistema genitourinário. Sendo assim, é necessário averiguar a presença de patologia concomitante a ser avaliada em consulta de especialidade adequada.¹³

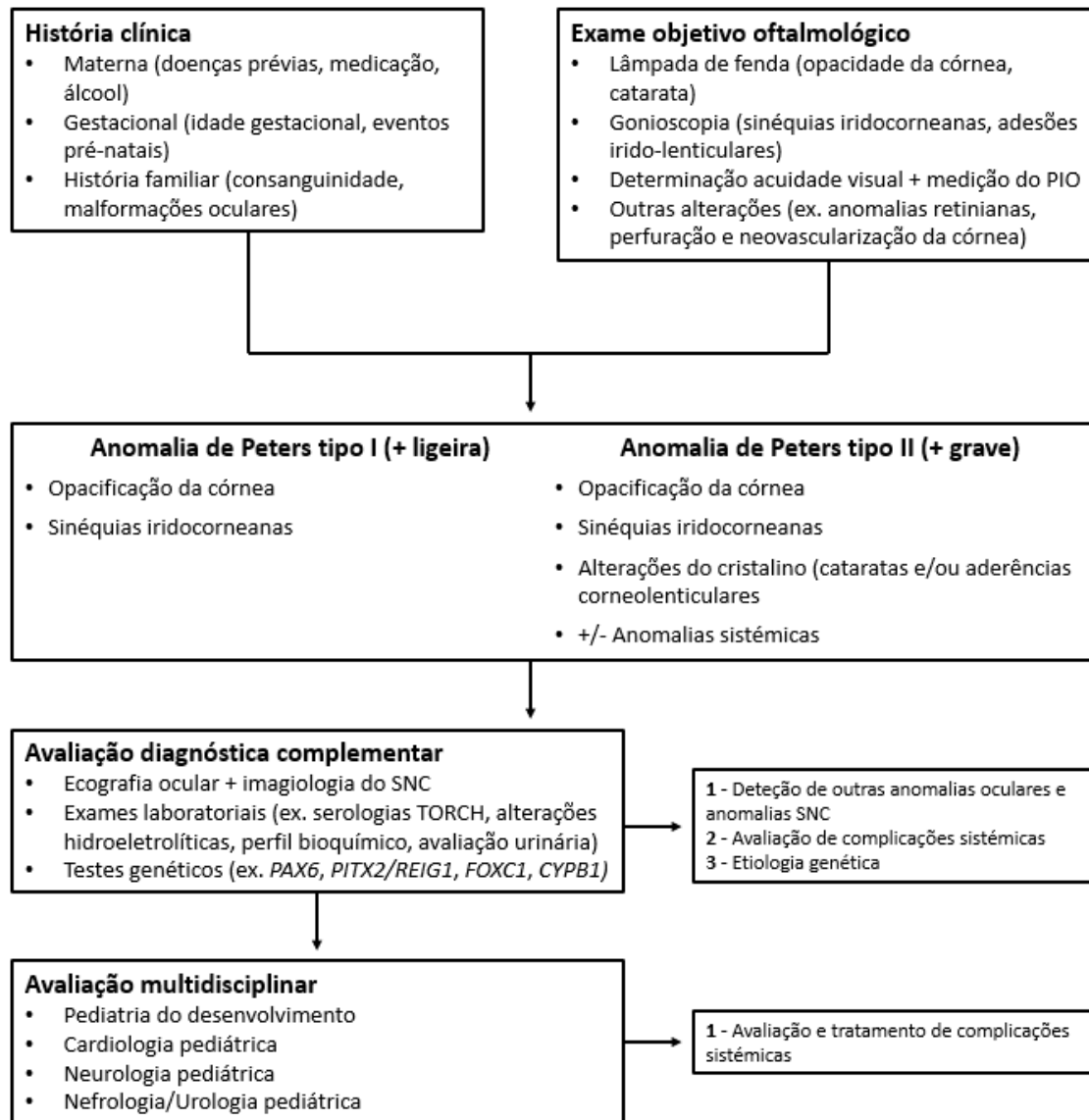


Figura 3 – Abordagem diagnóstica dos doentes com anomalia de Peters.

8 – Diagnóstico Diferencial

A – Glaucoma Pediátrico

I - Definição

O glaucoma pediátrico é uma entidade clínica heterogênea, que inclui uma série de patologias distintas. A definição mais recente desta condição clínica foi publicada em 2018 pela *Childhood Glaucoma Research Network* (CGRN) e encontra-se descrita na tabela 8. Dos vários achados clínicos encontrados, que definem esta entidade clínica, destacam-se: aumento da PIO, defeitos do campo visual, alterações no tamanho do globo ocular, alterações da córnea e alterações do nervo óptico. De destacar, que se considera apenas em indivíduos com idade inferior a 18 anos (EUA) ou 16 anos (Europa, UNICEF).⁹⁸

Tabela 8 – Definição de glaucoma pediátrico pela CGRN (Adaptado de Thau *et al.*⁹⁸).

Diagnóstico Definitivo de Glaucoma Pediátrico (dois ou mais dos seguintes)
<u>PIO</u> : >21mmHg
<u>Campos Visuais</u> : defeito campimétrico reprodutível consistente com neuropatia óptica glaucomatosa, sem outras razões para o defeito visual
<u>Comprimento Axial</u> : miopia progressiva ou variação da miopia associado a aumento das dimensões oculares que ultrapassem o crescimento normal
<u>Córnea</u> : estrias de Haab, diâmetro corneano >11mm em recém-nascidos, >12mm em crianças com menos de 1 ano de idade e >13mm em crianças com mais de 1 ano de idade
<u>Nervo Óptico</u> : aumento progressivo do rácio escavação/disco (EDR), assimetria EDR ≥ 0.2 quando os discos têm tamanho semelhante e adelgaçamento focal do anel de neurorretina.
Diagnóstico Suspeito de Glaucoma Pediátrico (pelo menos um dos seguintes)
<u>PIO</u> : >21mmHg em duas ocasiões separadas
<u>Campos Visuais</u> : defeito campimétrico suspeito de glaucoma
<u>Comprimento Axial</u> : aumento do comprimento axial em crianças com PIO normal
<u>Córnea</u> : aumento do diâmetro da córnea em crianças com PIO normal
<u>Nervo Óptico</u> : nervo óptico com aspeto suspeito de glaucoma

II - Classificação

Segundo a classificação da CGRN os 6 tipos de glaucoma pediátrico classificam-se de acordo com: idade de apresentação, etiologia, manifestações oculares e

envolvimento sistémico. A classificação deve ser aplicada em cada globo ocular separadamente.⁹⁸

- I. Glaucoma Secundário a Cirurgia à Catarata: inclui os casos de glaucoma que surgem após cirurgia realizada a qualquer tipo de catarata, sendo excluídos todos os casos com glaucoma prévio à cirurgia. Pode ser categorizado, com recurso a gonioscopia, em ângulo aberto ($\geq 50\%$ aberto) ou ângulo fechado ($< 50\%$).
- II. Glaucoma Associado a Doença ou Síndrome Sistémica Não-Adquirida: inclui os casos de glaucoma sem antecedentes de cirurgia à catarata e que apresentam maioritariamente alterações sistémicas não adquiridas (com ou sem manifestações oculares). Encontram-se dentro deste grupo os doentes com alterações cromossómicas (ex. trissomia 21); doenças do tecido conjuntivo (ex. síndrome de Marfan), doenças metabólicas (ex. síndrome de Lowe); distúrbios neurocutâneos (ex. neurofibromatose); rubéola congénita.
- III. Glaucoma Associado a Anomalia Ocular Não-Adquirida: inclui os casos de glaucoma sem antecedentes de cirurgia de catarata e que apresentam alterações oculares não-adquiridas. São exemplos os casos de aniridia; espectro de Axenfeld-Rieger; ectropion congénito da úvea; hipoplasia da íris; microftalmia; anomalia de Peters; persistência da vasculatura fetal; ectopia lentis.
- IV. Glaucoma Associado a Condições Adquiridas: inclui os casos de glaucoma sem antecedentes de cirurgia à catarata, em que este não se encontra presente ao nascimento, sendo secundário a uma condição adquirida. Pode ser categorizado, com recurso a gonioscopia, em ângulo aberto ($\geq 50\%$ aberto) ou ângulo fechado ($< 50\%$). As condições adquiridas incluem: retinopatia da prematuridade; corticoterapia; trauma; neoplasias; uveíte; pós-cirurgia (exceto cirurgia à catarata).
- V. Glaucoma Congénito Primário: inclui os casos de glaucoma sem antecedentes de cirurgia à catarata, que se desenvolvem na ausência de condições adquiridas ou não-adquiridas e apresentam concomitantemente buftalmia. Tipicamente apresentam anomalias isoladas do ângulo iridocorneano (com ou sem anomalias congénitas minor da íris). É subclassificado de acordo com a idade de

aparecimento em início neonatal (0-1 mês), início infantil (1-24 meses) e início tardio (>24 meses).

- VI. Glaucoma Juvenil de Ângulo Aberto: inclui os casos de glaucoma sem antecedentes de cirurgia à catarata, que se desenvolvem na ausência de condições adquiridas ou não-adquiridas e sem associação com buftalmia ou com anomalias do ângulo iridocorneano.

B - Opacidade da Córnea

A opacidade querática neonatal é definida como a perda da transparência corneana até 4 semanas após o nascimento.⁹⁹ Existem uma série de patologias que podem estar associadas a opacidade da córnea na infância, sendo que a mais comum é a anomalia de Peters.¹⁰⁰ O diagnóstico diferencial é definido classicamente pela sigla *STUMPED* (**S**clerocornea, **T**ears in Descemet's membrane, **U**lcers, **M**etabolic, **P**eters, **E**ndothelial dystrophy, **D**ermoid).⁹⁹ A investigação genética mais recente permitiu concluir que muitas destas patologias estão associadas a defeitos genéticos, que condicionam não só o diagnóstico como o prognóstico, sendo essencial a identificação das mutações genéticas específicas nos vários casos.¹⁰⁰

Tabela 9 – Diagnóstico diferencial das opacidades da córnea pediátricas (Adaptado de Katzman *et al.*¹⁰¹ e Nishal *et al.*⁹⁹).

Opacidades da Córnea Congénitas
<u>Doença Localizada</u> : distrofia endotelial hereditária congénita; distrofia corneana polimorfa posterior; distrofia do estroma hereditária congénita; distrofia corneana endotelial ligada ao X; anomalia de Peters; estafiloma anterior congénito; esclerocórnea; córnea plana; tumores da córnea; dermóide corneano; citopatia CYP1B1
<u>Doença Sistémica</u> : mucopolisacaridoses; cistinose; tirosinemia; distrofia cristalina de Schnyder; síndrome fetal alcoólico
Opacidades da Córnea Adquiridas
<u>Traumática</u> : rotura da membrana de Descemet; impregnação querática com resíduos hemáticos
<u>Não-Traumática</u> : queratocone; queratoglobó; úlcera de córnea; glaucoma; síndrome de Riley-Day; síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica; infeções

Em seguida, é apresentada uma descrição sucinta das várias patologias que constituem o diagnóstico diferencial de opacidades corneanas, bem como as suas diferenças com a anomalia de Peters.¹⁰¹

I.1 - Opacidades corneanas congénitas localizadas

A **distrofia endotelial hereditária congénita (CHED)** é caracterizada por defeitos da membrana de Descemet e endotélio da córnea, sendo tipicamente bilateral. Estes defeitos permitem a infiltração de HA no estroma e epitélio corneano, com consequente edema uniforme e difuso da córnea. O principal achado da CHED é a opacificação da córnea associada a aumento da espessura corneana, geralmente com diâmetro corneano e PIO normais. A doença subdivide-se em dois tipos: CHED tipo I - doença AD, que se apresenta na 1ª-2ª décadas de vida, sem nistagmo; CHED tipo II - doença AR, que se apresenta ao nascimento, com nistagmo.

- A anomalia de Peters também é caracterizada por defeitos no endotélio da córnea e membrana de Descemet, com consequente edema da córnea e opacificação corneana. No entanto, ao contrário da CHED, apresenta sinéquias iridocorneanas (+/- adesões corneolenticulares e catarata). Para além disto, a anomalia de Peters apresenta-se ao nascimento.

A **distrofia corneana polimorfa posterior (PPCD)** é uma doença que afeta as células endoteliais da córnea, que se apresenta com lesões vesiculares focais em banda e/ou difusas (50% dos casos têm vários tipos de lesões). As células endoteliais, que revestem as lesões, são tipicamente pleomórficas e irregulares, sendo que adquirem características epiteliais com várias camadas celulares. Outro achado característico é a presença de sinéquias periféricas anteriores, que podem ser escassas (visíveis apenas à gonioscopia) ou com envolvimento extenso (visíveis à lâmpada de fenda normal). A PPCD é uma doença AD, que se apresenta tipicamente na 2ª-3ª décadas de vida, sendo rara ao nascimento.

- A anomalia de Peters também é caracterizada por alterações no endotélio da córnea, que apresenta diminuição da espessura e alterações das comunicações intercelulares. No entanto, não se verificam as lesões vesiculares típicas da PPCD e o endotélio não adquire características epiteliais com várias camadas. Por

outro lado, a anomalia de Peters pode apresentar, para além de opacidade corneana e sinéquias iridocorneanas, adesões corneolenticulares e catarata, que não presentes na PPCD. Por fim, a anomalia de Peters apresenta-se ao nascimento.

A **distrofia do estroma hereditária congénita (CHSD)** é uma doença AD, que constitui uma causa muito rara de opacificação congénita da córnea. Ao contrário da CHED, que é caracterizada por aumento da espessura do estroma e epitélio da córnea, a CHSD apresenta também um estroma opacificado, mas de espessura normal, revestido por epitélio sem alterações.

- A anomalia de Peters também é caracterizada por edema da córnea, mas geralmente verifica-se aumento da espessura corneana e o epitélio apresenta alterações. Para além disto, a anomalia de Peters apresenta sinéquias iridocorneanas (+/- adesões corneolenticulares e catarata).

O **estafiloma congénito anterior** corresponde a uma protusão da córnea central opacificada (unilateral ou bilateral), que se estende para além do plano da pálpebra. O estroma corneano tipicamente apresenta aumento da espessura, vascularização e fibrose. Adicionalmente, verificam-se alterações variadas da membrana de Bowman e epitélio, bem como ausência de endotélio e membrana de Descemet.

- A anomalia de Peters também é caracterizada por opacificação da córnea central, mas geralmente sem protusão. Verificam-se também alterações em todas as camadas da córnea, não sendo típica a ausência do endotélio ou membrana de Descemet, mas sim uma diminuição da sua espessura. Apesar disto, existem casos de anomalia de Peters, com alterações análogas, que desenvolvem estafiloma anterior.

A **esclerocórnea** é uma anomalia corneana em que se verifica opacificação pronunciada da periferia da córnea, geralmente com a região central menos opacificada. A opacificação periférica é semelhante à esclerótica, tornando a distinção entre os dois tecidos difícil.

- A anomalia de Peters também é caracterizada por opacificação da córnea, mas que ao contrário da esclerocórnea, geralmente é central. Para além disto, a anomalia de Peters apresenta sinéquias iridocorneanas (+/- adesões corneolenticulares e catarata).

A **córnea plana** é uma doença AR, caracterizada por aplanamento bilateral da córnea e diminuição do diâmetro da CA. Associa-se geralmente a hipermetropia elevada e glaucoma de ângulo fechado.

- A anomalia de Peters também pode apresentar diminuição do diâmetro da CA, complicado por glaucoma. No entanto, a córnea mantém a sua convexidade normal. Para além disto, a anomalia de Peters apresenta sinéquias iridocorneanas (+/- adesões corneolenticulares e catarata).

O **quisto dermóide corneano** é um coriostoma, constituído essencialmente por tecido adiposo e fibrose, mas que pode conter folículos pilosos, glândulas sebáceas ou sudoríparas. Os dermóides apresentam-se ao nascimento e não crescem no período pós-natal, sendo que geralmente têm diâmetro <10mm. Tipicamente localizam-se no limbo esclerocorneano (predominantemente temporal inferior) e podem invadir o estroma corneano, mas raramente invadem toda a espessura da córnea. Podem causar astigmatismo anisométrico com ambliopia secundária, sendo que osquistos dermóides de grandes dimensões podem sobrepor-se ao eixo visual.

- A anomalia de Peters é caracterizada por opacidade da córnea provocada por edema do estroma corneano, secundário a defeitos da membrana de Descemet, e não opacidade secundária à invasão por massas pericorneanas. Para além disto, a anomalia de Peters apresenta sinéquias iridocorneanas (+/- adesões corneolenticulares e catarata).

I.II - Opacidades corneanas congénitas sistémicas/metabólicas

As **mucopolissacaridoses** são doenças metabólicas causadas por disfunção dos lisossomas. Estas alterações levam à acumulação de glicosaminoglicanos (não-metabolizados), que podem depositar-se na córnea e provocar opacificação. As mucopolissacaridoses, que afetam a córnea, incluem os tipos I H, I S, I H/S, II, IV, VI e VII.

A idade de apresentação da opacidade varia de acordo com o tipo: mucopolissacaridose tipo IV - 6 semanas; mucopolissacaridose tipo IH - 6 meses; mucopolissacaridose tipo IS - 12-24 meses.

- A anomalia de Peters também é caracterizada por opacidade corneana. No entanto, esta surge mais precocemente, sendo detetada nas primeiras observações no período neonatal. Para além disto, a anomalia de Peters é caracterizada pela presença de sinéquias iridocorneanas (+/- adesões corneolenticulares e catarata).

A **cistinose** é uma doença metabólica caracterizada por aumento dos níveis de cistina intracelulares e deposição de cristais de cistina no organismo. A principal forma de apresentação da cistinose infantil é a síndrome de Fanconi, que se caracteriza por: atraso do desenvolvimento estatuto-ponderal, raquitismo e insuficiência renal progressiva. Os achados oculares da cistinose são patognomónicos, geralmente surgem no 1º ano de vida, e incluem: deposição de cristais na córnea (principalmente estroma e periferia), úvea e superfície da íris. Para além disto, os doentes geralmente apresentam fotofobia.

- A anomalia de Peters também é caracterizada por alterações do estroma corneano, e pode estar associada a alterações da úvea e íris. Para além disto, e à semelhança da cistinose, estes doentes também podem apresentar atraso do desenvolvimento estatuto-ponderal e insuficiência renal progressiva. No entanto, não se observam depósitos de cristais, típicos da cistinose, e a anomalia de Peters é ainda caracterizada pela presença de sinéquias sinéquias iridocorneanas (+/- adesões corneolenticulares e catarata). Por fim, o raquitismo não se encontra associado a anomalia de Peters.

A **tirosinemia** é uma doença metabólica que geralmente se apresenta com fotofobia, úlceras pseudodendríticas da córnea e úlceras nas palmas e plantas. Outros achados sistémicos incluem disfunção renal e hepática.

- A anomalia de Peters geralmente não está associada a úlceras da córnea, no entanto, existem doentes que podem ter úlceras e perfurações da córnea. Para além disto, os doentes com anomalia de Peters tipicamente apresentam

sinéquias iridocorneanas (+/- adesões corneolenticulares e catarata). Relativamente às alterações sistémicas, os doentes com anomalia de Peters não têm úlceras nas palmas e plantas, mas podem apresentar manifestações compatíveis com disfunção renal e hepática.

A **distrofia cristalina de Schnyder** é uma doença metabólica AD associada a disfunção do metabolismo lipídico da córnea. Inicialmente os lípidos depositam-se na região central da córnea, bilateralmente, com envolvimento predominante das camadas anteriores do estroma. No entanto, à medida que a doença progride, verifica-se deposição nas camadas mais profundas do estroma, com aparecimento de arco senil ou arco lipóide após a 2ª década de vida. Tipicamente os doentes apresentam hipercolesterolemia, que não está associada a nenhuma das dislipidemias primárias. Nas fases iniciais da doença, a AV não está afetada de forma significativa, no entanto, com o passar do tempo, verifica-se deterioração da AV e complicações associadas à diminuição da sensibilidade corneana.

- A anomalia de Peters é caracterizada por opacificação da córnea associada a alterações do estroma, no entanto, estas alterações correspondem a infiltração por HA (e não por lípidos), que ocorre de profundo para superficial (ao contrário da distrofia cristalina de Schnyder). Para além disto, a anomalia de Peters é ainda caracterizada pela presença de sinéquias iridocorneanas (+/- adesões corneolenticulares e catarata) e, em geral, a AV encontra-se gravemente afetada. Por fim, os doentes com anomalia de Peters geralmente não têm alterações do perfil lipídico e não desenvolvem arco senil.

O **síndrome fetal alcoólica** é uma condição sistémica associada à exposição ao etanol no período pré-natal. As suas características e relação com a anomalia de Peters já foram abordadas na secção “3- Fatores de risco”.

II.1 - Opacidades corneanas adquiridas traumáticas

As **lesões traumáticas na membrana de Descemet** podem ser causadas por trauma ocular, geralmente associado ao uso de fórceps durante o parto. Estas lesões geralmente são verticais e lineares, ao contrário das estrias de Haab associadas ao

glaucoma congénito, que são curvilíneas e horizontais. A rutura da membrana de Descemet provoca edema do estroma e epitélio da córnea, com consequente opacidade da córnea. Na maioria dos casos, as alterações corneanas revertem, no entanto, o trauma pode induzir desenvolvimento de astigmatismo anisométrico e ambliopia, mesmo nos recém-nascidos em que a opacidade corneana resolve rapidamente.

- A anomalia de Peters também é caracterizada por defeitos no endotélio da córnea e membrana de Descemet, com consequente edema da córnea e opacificação corneana. No entanto, estas alterações não são de natureza traumática e não são reversíveis na maioria dos casos. Para além disto, a anomalia de Peters apresenta sinéquias iridocorneanas (+/- adesões corneolenticulares e catarata).

Os **quelóides corneanos** são proliferações de tecido fibroso, que resultam de uma resposta cicatricial exagerada em resposta à lesão traumática. Correspondem a protuberâncias brancas localizadas na córnea, que podem invadir toda a córnea e a CA (distinguidas dos quistos dermóides corneanos através de biópsia). As complicações incluem defeitos persistentes do epitélio corneano e erosões recorrentes da córnea.

- A anomalia de Peters é caracterizada por opacidade corneana provocada por edema do estroma corneano, secundário a defeitos da membrana de Descemet, e não por resposta cicatricial exuberante secundária a lesão traumática. Para além disto, a anomalia de Peters apresenta sinéquias iridocorneanas (+/- adesões corneolenticulares e catarata).

II.II - Opacidades corneanas adquiridas não-traumáticas

O **queratocone** corresponde a uma protusão, com forma cónica, da região paracentral ou central da córnea, associada a diminuição progressiva da espessura da córnea. Ao contrário do queroglobo, geralmente observam-se estrias de Vogt e cicatrização apical. O queratocone pode ainda estar associado a lesões na membrana de Descemet, com consequente edema do estroma corneano. Pode ainda estar associado a síndrome de Down, doenças atópicas e esfregar crónico do globo ocular. O **queratoglobo** é uma doença AR muito rara, que se apresenta ao nascimento. Corresponde a uma anomalia da curvatura da córnea, com aumento da convexidade e

aumento da profundidade da CA, associados a diminuição da espessura corneana. À semelhança do queratocone, podem desenvolver-se lesões na membrana de Descemet, com consequente edema do estroma corneano. Pode estar associado a síndrome de Ehlers-Danlos tipo VI.

- A anomalia de Peters também apresenta edema da córnea, secundário a lesões na membrana de Descemet. No entanto, a córnea mantém a sua convexidade e forma normais. Para além disto, a anomalia de Peters também apresenta sinéquias iridocorneanas (+/- adesões corneolenticulares e catarata).

O **glaucoma congénito** pode provocar alterações da transparência e tamanho da córnea. As suas características e relação com a anomalia de Peters já foram abordadas na secção “6 - Complicações” e “8 - Diagnóstico diferencial”.

As **úlceras corneanas**, que se desenvolvem no período perinatal, são raras. Os agentes etiológicos mais frequentes são o vírus Herpes simplex (HSV) e bactérias (Gonococcus, Chlamydia, Haemophilus, Staphylococcus e Streptococcus). A rubéola congénita é uma causa extremamente rara atualmente nos países desenvolvidos devido à implementação dos programas de vacinação. A rubéola congénita ocorre geralmente por infeção materna no 1º trimestre da gestação e pode provocar várias alterações oculares, incluindo: endotelite, aumento da PIO e adesões corneolenticulares.

- A anomalia de Peters geralmente não está associada a úlceras da córnea, no entanto, existem doentes que podem ter úlceras e perfurações da córnea. Para além disto, os doentes com anomalia de Peters tipicamente apresentam sinéquias iridocorneanas (+/- adesões corneolenticulares e catarata). Apesar disto, a rubéola congénita pode provocar adesões corneolenticulares e é uma causa conhecida de anomalia de Peters.

O **síndrome de Riley-Day** é uma doença AR, que ocorre principalmente na população de Judeus da Europa de Leste. Os achados clínicos major incluem disfunção autonómica, alterações da sensibilidade à dor e temperatura, bem como ausência de papilas fungiformes na língua. Verificam-se ainda alterações do lacrimejo e diminuição

da sensibilidade da córnea, que podem levar a queratite e úlceras corneanas, com consequente opacificação da córnea.

- A anomalia de Peters geralmente não está associada a úlceras da córnea secundárias a alteração do lacrimejo ou sensibilidade corneana. Para além disto, os doentes com anomalia de Peters tipicamente apresentam sinéquias iridocorneanas (+/- adesões corneolenticulares e catarata). Por outro lado, as manifestações clínicas típicas do síndrome de Riley-Day não estão presentes nos doentes com anomalias de Peters.

O **síndrome de Stevens-Johnson (SSJ)** e a **necrólise epidérmica tóxica (NET)** são doenças raras, potencialmente fatais, caracterizados por um estado inflamatório sistémico, com predomínio das superfícies mucocutâneas. As etiologias mais comuns incluem medicamentos (geralmente anticonvulsivantes e sulfonamidas) e infeções (geralmente *Mycoplasma* spp. e HSV). Tipicamente existe um pródromo caracterizado por febre, mal-estar geral e infeção do trato respiratório superior; seguido de lesões mucocutâneas bolhosas, que podem sofrer ulcerações e hemorragias. Verifica-se envolvimento ocular em cerca de 50% dos casos, que tipicamente se inicia com edema e eritema das pálpebras, mas que pode evoluir para conjuntivite mucopurulenta e/ou úlceras perfurantes da córnea. Em cerca de 27% da população pediátrica, existem complicações oculares a longo prazo, que incluem: diminuição da AV, ectropion ou entropion, olho seco, conjuntivite crónica, defeitos e vascularização da córnea, e simbléfaro.

- A anomalia de Peters geralmente não está associada a inflamação palpebral e/ou alterações mucocutâneas generalizados, que são os principais achados do SSJ/NET. Para além disto, os doentes com anomalia de Peters tipicamente apresentam sinéquias iridocorneanas (+/- adesões corneolenticulares e catarata).

C – Disgenésias do Segmento Anterior

As várias estruturas anatómicas que constituem o segmento anterior do globo ocular (estruturas localizadas entre a córnea e a superfície anterior do corpo vítreo), podem sofrer alterações no seu desenvolvimento normal, com conseqüentes anomalias designadas de disgenésias do segmento anterior (ASD). Como já referido, estas disgenésias são divididas em dois grupos, tendo em conta a origem embrionária das estruturas oculares afetadas: origem nas células da crista neural (ASD-*neural crest* / ASD^{nc}) ou origem noutras células da ectoderme e células da mesoderme (ASD-*non neural crest* / ASD^{non-nc}).³

As ASD^{nc} correspondem a anomalias da córnea, ângulo iridocorneano, estroma anterior da íris e esclerótica, que ocorrem isoladamente ou em conjunto com outras alterações oculares ou manifestações sistémicas, sendo o grupo de ASD com maior risco de evoluir para glaucoma. Pensa-se que o seu mecanismo etiológico tenha por base alterações na migração das células da crista neural. A anomalia de Peters inclui-se neste grupo.³

Tabela 10 – ASD com origem na crista neural (Adaptado de Idrees *et al.*³).

Glaucoma congénito infantil
Hipoplasia da íris / Iridogoniodisgénese
Anomalia de Axenfeld-Rieger
Anomalia de Peters
Distrofia endotelial hereditária congénita
Esclerocórnea
Megalocórnea
ASD Não-classificada (doentes cujas disgenésias do segmento anterior não se enquadram em nenhuma das anteriores, muitas vezes com glaucoma secundário associado)

Por outro lado, as ASD^{non-nc} incluem defeitos da íris (epitélio e estroma posterior) e cristalino. Tendo em conta a origem embrionária da estrutura afetada podem subdividir-se em: disgenésias do segmento anterior mesenquimatosas (AMSD); disgenésias do segmento anterior neuroectodérmicas (ASDⁿ); disgenésias do segmento anterior ectodérmicas (ASD^{se}).³

9 – Tratamento

A – Opacidade Querática e Catarata

A anomalia de Peters caracteriza-se pela opacidade da córnea e/ou cristalino. Neste sentido, é fulcral que a terapêutica inicial consista no tratamento do obstáculo ao eixo visual. A queratoplastia penetrante é a cirurgia mais realizada para o tratamento da opacidade querática, sendo a anomalia de Peters a indicação mais comum de queratoplastia nas crianças. Recomenda-se a realização desta cirurgia após os 6 meses de idade e o mais precocemente possível, no sentido de melhorar a AV e minimizar a ambliopia de privação. Na maioria dos estudos, a taxa de sucesso após 1 ano de follow-up é de 50-70%, mas diminui para 30-35% após 5-10 anos. A sobrevivência do enxerto deve-se a vários fatores nomeadamente: idade jovem, resposta inflamatória marcada e alterações morfológicas oculares complexas.⁷⁸⁻¹⁰² As principais complicações pós-cirúrgicas incluem: falência e/ou rejeição de enxerto (mais frequentes no 1º ano); infecção do enxerto; catarata; glaucoma; descolamento da retina; *phtisis bulbi*.^{102,102}

Nos casos de anomalia de Peters tipo II com catarata associada, esta deve ser removida cirurgicamente o mais precocemente possível, não estando indicada a colocação de lente intraocular, dadas as alterações estruturais do segmento anterior.⁷²

B - Glaucoma

I – Princípios Terapêuticos

O principal fator de risco para a neuropatia óptica glaucomatosa, sobre o qual dispomos meios de tratamento eficazes, é a PIO. Desde modo, o valor alvo de PIO deve ser definido para cada doente e para cada olho no início do tratamento. O controlo adequado da PIO previne a progressão da neuropatia óptica e mantém a qualidade visual. Os fatores que influenciam a PIO alvo são: estadió do glaucoma; PIO pré-tratamento; idade e esperança de vida; taxa de progressão da doença; fatores de risco; efeitos secundários do tratamento e preferência do doente.^{103,104}

II – Terapêutica Cirúrgica vs Terapêutica Médica em idade pediátrica

As alterações oculares provocadas pelo glaucoma em idade pediátrica desenvolvem-se rapidamente e têm consequências mais graves (ex. desenvolvimento de ambliopia, estadio avançado de glaucoma, menor resposta à terapêutica médica), que na idade adulta. Para além disto, é difícil avaliar a PIO nestes doentes, que muitas vezes têm de ser submetidos a exames sob sedação anestésica, para uma correta avaliação.^{105,106}

Os fármacos anti-hipertensores são muito eficazes no tratamento do glaucoma na população adulta, pelo contrário, em idade pediátrica a resposta à terapêutica médica é reduzida. Nas crianças a terapêutica médica é essencialmente utilizada como medida provisória pré-cirúrgica ou como adjuvante em olhos já submetidos a procedimento cirúrgico. Desta forma, na maioria dos casos de glaucoma em idade pediátrica, o tratamento é cirúrgico.¹⁰⁵

II.I – Terapêutica Médica

Apesar das suas limitações como tratamento inicial, a terapêutica médica pode ser usada no pré-operatório para diminuir o edema corneano antes da cirurgia, tendo ainda um papel essencial no pós-operatório: prevenção da realização de uma nova cirurgia.¹⁰⁷

Existem vários medicamentos de utilização tópica (colírios) e oral desenvolvidos para o controlo da PIO, que atuam para diminuir a produção de HA (beta-bloqueantes, inibidores da anidrase carbónica e alfa2-agonistas) ou facilitar a sua drenagem (análogos das prostaglandinas, PG). Os fármacos mais utilizados em idade pediátrica incluem beta-bloqueantes, análogos das prostaglandinas e inibidores da anidrase carbónica, podendo ser utilizados em combinação. A acetazolamida é um inibidor da anidrase carbónica oral (disponível em suspensão como preparado hospitalar e comprimido para venda ao público), sendo utilizado em crianças apenas por curtos períodos de tempo para controlo da PIO. Os agonistas alfa2-adrenérgicos estão contraindicados antes dos 8-10 anos de idade devido ao risco de depressão do SNC. Os agentes mióticos são utilizados como adjuvantes no pós-operatório de cirurgia do ângulo iridocorneano, mas raramente são utilizados como anti-hipertensores devido à sua baixa eficácia.¹⁰⁷

Tendo em conta a natureza crónica do glaucoma e a longa esperança de vida dos doentes, na maioria dos casos são prescritas as formulações de colírios sem conservantes. Os fármacos utilizados para o tratamento do glaucoma em idade pediátrica em Portugal, bem como os seus efeitos adversos, são ilustrados na tabela 11.¹⁰⁷

Tabela 11 – Fármacos para o tratamento do glaucoma pediátrico (Adaptado de *EGS Guidelines*¹⁰⁷)

Classe	Fármacos	↓PIO	Efeitos 2º sistémicos	Efeitos 2º oculares
Beta-bloqueantes	Betaxolol, timolol	20-25%*	Broncospasmo, apneia, bradicardia, hipotensão, arritmia, impotência, letargia, fadiga e mascara sintomas de hipoglicémia.	Anestesia córnea, queratite, reações alérgicas, hiperémia, ardor.
Inibidores da anidrase carbónica	Acetozolamida, brinzolamida, dorzolamida	20%*	Cefaleias, urticária, angioedema, tinnitus, parestesias, astenia, perda de apetite, náuseas, vômitos, diarreia, acidose metabólica	Ardor ocular, queratite, descompensação endotelial
Análogos PG	Bimatoprost, latanoprost, travaprost, tafluprost	25-35%*	Dispneia, angina, exacerbação da asma	Hiperémia conjuntival, ardor, pigmentação da íris e pálpebras, hipertricose, atrofia da gordura peri-orbitária edema macular cistóide e uveíte
Agonistas alfa2-adrenérgicos	Brimonidina	20-25%*	Depressão do SNC, letargia, sonolência, hipotensão, paragem cardio-respiratória, xerostomia	Retração palpebral, reações alérgicas, uveíte

(*) valores validados para a população adulta.

II.II – Terapêutica Cirúrgica

Dada a reduzida resposta ao tratamento médico em idade pediátrica, o tratamento do glaucoma em mais de metade dos casos é essencialmente cirúrgico.¹⁰⁸ As técnicas cirúrgicas utilizadas dependem da etiologia do glaucoma, sendo que as mais frequentes incluem a cirurgia do ângulo iridocorneano (goniotomia e trabeculotomia), cirurgia filtrante (trabeculectomia, trabeculotomia-trabeculectomia), colocação de implante valvular e destruição LASER do corpo ciliar. A escolha da técnica a efetuar depende do processo de base, gravidade da situação, cirurgias prévias e idade da criança. No glaucoma pediátrico é frequente existir a necessidade de realizar várias intervenções ao longo da vida. A falência da cirurgia do glaucoma nestas idades está relacionada com

a idade (mais jovem, maior risco), presença de processos inflamatórios crônicos e realização de cirurgia anterior.¹⁰⁹ A tabela 12 apresenta um resumo comparativo das vantagens e desvantagens das diferentes cirurgias de ângulo iridocorneano realizadas em idade pediátrica.

Tabela 12 - Comparação da Cirurgias de Ângulo para Glaucoma Pediátrico (Retirado de *Childhood Glaucoma in the 21st century*).¹⁰⁸

	<i>Goniotomy</i>	<i>Trabeculotomy (probe)</i>	<i>Trabeculotomy (360° Suture)</i>	<i>Illuminated microcatheter</i>	<i>Trabeculotomy-Trabeculectomy</i>
Conjunctival incision	-	+	+	+	+
Possible with opaque cornea (angle structures not clearly visible)	-	+	+	+	+
Angle visualisation	+	-	-	+	-
			(only with gonio lens)		
Specialised instruments/skills	++	+	+	++	++
Extent of surgical trauma	+	++	++	++	+++
Safety	++	+	+	++	+
Duration of surgery	+	++	++ to +++	++ to +++	++
Can be repeated	++	++	-	-	+
Bleb-related complications	-	-/+	-/+	-/+	+

Trabeculectomia: cirurgia com elevada eficácia realizada quando a PIO alvo é baixa. É considerada por vários autores a cirurgia de primeira linha para o glaucoma de ângulo aberto e glaucomas secundários, à exceção do glaucoma secundário a uveíte, pós-cirurgia de catarata, anomalia de Peters e síndrome de Sturge-Weber, dado que apresenta baixa eficácia nestes sub-grupos.^{108,109} A utilização concomitante de agentes antimetabolitos, como a mitomicina-C (MMC) ou o 5-fluorouracil, permitem aumentar o sucesso desta técnica.^{105,110} Os fármacos antimetabolitos permitem reduzir o processo de cicatrização pós-operatório (as crianças têm uma maior resposta cicatricial, que compromete a eficácia da cirurgia) e desta forma, aumentar a taxa de sucesso a longo prazo.¹⁰⁵ No entanto, a modulação do processo de cicatrização leva ao desenvolvimento de complicações, de destacar hipotonia, complicações associadas à bolha de filtração e endoftalmite.¹¹⁰

Trabeculotomia-Trabeculectomia Combinada: em crianças com mau prognóstico ou em que a primeira cirurgia de ângulo falhou, pode ser realizada esta técnica combinada. As complicações associadas são semelhantes às acima mencionadas para cada um destes procedimentos isolados.¹¹⁰

Dispositivos de drenagem: utilizados em casos de glaucoma refratário às cirurgias do ângulo iridocorneano (goniotomia ou trabeculotomia) e à trabeculectomia.¹⁰⁶ Existem vários dispositivos de drenagem (Molteno, Ahmed, Baerveldt e Paul) utilizados no tratamento do glaucoma pediátrico, sendo que a escolha deve ser realizada individualmente tendo em conta: tamanho do globo ocular e cavidade orbitária; presença de patologia ocular concomitante; risco de hipotonia; procedimentos cirúrgicos anteriores.^{106,110} As complicações incluem: hipotonia; descolamento coróideu; descolamento de retina; endoftalmite; complicações relacionadas com o tubo (oclusão do tubo; contacto tubo-córnea, com opacificação da córnea; erosão/migração do tubo) e estrabismo. Estas complicações levam a que possam ser necessárias cirurgias adicionais para revisão e resolução das mesmas.^{106,109,110} A taxa de sucesso dos dispositivos de drenagem varia entre 54-90%, rondando na maioria dos estudos os 80% no primeiro ano após cirurgia. No entanto, a taxa de sucesso diminui progressivamente a longo-prazo. A variabilidade da taxa de sucesso deve-se a diferenças entre estudos na idade da criança, etiologia do glaucoma, diferentes técnicas, diferentes dispositivos e diferentes critérios de sucesso e falência cirúrgica.^{109,110}

Tabela 13 – Comparação entre trabeculectomia vs dispositivos de drenagem para o glaucoma pediátrico. (Adaptado de Chang *et al.*¹¹⁰ e Grajewski *et al.*¹⁰⁹).

	Trabeculectomia com MMC		Dispositivos de drenagem	
	PRÓS	CONTRAS	PRÓS	CONTRAS
Técnica	- Pode ser realizada com córnea opaca	- Viola a conjuntiva	- Pode ser realizada com córnea opaca - Antimetabolitos adjuvantes podem ou não ser necessários	- Colocação de um dispositivo externo Maior custo
Eficácia	- Elevada eficácia	- Baixa eficácia em glaucoma uveítico, após cirurgia de catarata, anomalia Peters - Depende do <i>status</i> da conjuntiva - Maior falência de cirurgia intraocular adicional	- Maior sucesso em criança <6 meses - Elevada eficácia mesmo após falência de trabeculectomia - Maior probabilidade de sucessos se cirurgia intraocular adicional	- Maior probabilidade de necessitar medicação anti-hipertensiva - Maior taxa de cirurgia de glaucoma adicional
Complicações	- Sem complicações relacionadas com o tubo.	- Maior risco de endoftalmite - Risco de hipotonia intra e pós-operatória	- Risco a longo prazo de endoftalmite é menor	- Complicações relacionadas com o tubo: descompensação endotelial, catarata, erosão do tubo

				- Risco de hipotonia intra e pós-operatória - Estrabismo
Qualidade de vida		- São necessárias várias visitas pós-operatórias (importância do apoio social) - Não poderão utilizar lentes de contacto	- Menor nº de consultas e/ou exames sob sedação Poderão utilizar lentes de contacto	

Procedimentos ciclodestrutivos: tipicamente são reservados como última opção, devido à reduzida taxa de sucesso (18-44%), necessidade frequente de retratamento e elevadas taxas de complicações.^{105,106} Este tratamento está indicado nos casos em que a cirurgia incisional falhou (ou como complemento a esta) ou em crianças com potencial visual muito reduzido. O glaucoma uveítico e casos com anatomia ocular muito alterada são contra-indicações relativas para a realização de ciclodestruição.¹⁰⁹ A destruição do corpo ciliar pode ser realizada por crioterapia ou fotocoagulação (tipicamente com laser Nd:YAG KTP, laser díodo, díodo micropulsado ou ultrasons). As principais vantagens deste procedimento incluem: tempo cirúrgico reduzido, simplicidade de execução, rápida recuperação no pós-operatório. As desvantagens são a imprevisibilidade da resposta terapêutica, necessidade de múltiplas sessões de tratamento, a maioria dos doentes mantém necessidade de tratamento médico, risco de oftalmia simpática (aproximadamente 0.07%)¹¹¹ e risco de hipotonia após cirurgia de glaucoma adicional. Para além disto, os procedimentos ciclodestrutivos estão associados a complicações, não negligenciáveis, que comprometem a funcionalidade do globo ocular: hipotonia, *phtisis bulbi*, escleromalácia, uveíte, descolamento da retina, cataratas e perda de visão.

109,110

10 – Caso Clínico

A - Primeira Observação e Diagnóstico

MRSF, sexo feminino, natural de Peniche, nascida a 15/12/17 no Hospital das Caldas da Rainha. No primeiro dia de vida, observou-se ao exame objetivo opacidade querática bilateral, buftalmus e epífora, tendo sido referenciada pelo pediatra para consulta de oftalmologia, por suspeita de glaucoma congénito bilateral. Inicialmente a doente foi medicada com latanoprost 50µg/mL (Monoprost®, Théa, Clermont-Ferrand, França) em ambos os olhos (ODE).

Relativamente à história gestacional, mãe com gravidez vigiada, sem intercorrências e com estudo ecográfico e analítico (incluindo serologias TORCH) sem alterações. Parto eutócico, recém-nascida de 40 semanas e 3 dias, peso ao nascer 2850g, índice de Apgar 10/10/10. Pais não-consanguíneos, sem antecedentes familiares de anomalias congénitas, patologia oftalmológica ou doenças heredo-familiares conhecidas. Tem uma irmã de 5 anos, saudável até à data.

À primeira observação oftalmológica, verificou-se que a doente não fixava ou seguia estímulos visuais, e apresentava nistagmo pendular. Na observação do segmento anterior, apresentava um aumento do diâmetro (DC) horizontal da córnea (OD – 12,5 mm; OE – 12,0 mm), com opacidade central bilateral, com envolvimento do eixo pupilar (>6mm), de coloração azulada, com edema querático microquístico do endotélio, estroma e epitélio. A íris encontrava-se em média midríase de 8mm bilateralmente, com pupilas pouco reativas à luz, ectropion da úvea e CA estreita bilateralmente. Não se observaram sinéquias da íris à córnea ou cristalino, mas detetou-se ligeira opacidade do cristalino no OE. O exame do fundo ocular revelou reflexo ocular rosado na periferia, sendo impossível de visualizar a nível central, devido à opacidade dos meios. A PIO foi avaliada com tonómetro de Perkins® (Clement-Clarke, Haag-Streit, UK) e encontrava-se aumentada bilateralmente (ODE – 18 mmHg, sob latanoprost). A espessura central da córnea (CCT), avaliada com paquimetria ultrassónica, revelou OD 655µm e OE 727µm. A ecografia ocular relevou globo ocular de diâmetro ântero-posterior aumentado, com comprimento axial (CA) de OD 21,18mm e OE 20,55mm, silêncio vítreo e retina aplicada. Com base nos achados oftalmológicos foi possível o diagnóstico de glaucoma congénito neonatal bilateral, com suspeita de anomalia de Peters tipo I bilateral.

B – Avaliação Genética

Procedeu-se à colheita de sangue em tubo EDTA para avaliação genética, que revelou variantes patogénicas c.535del, p.(Ala179Argfs*18) e c.1200_1209dup, p.(Thr404Serfs*30) nos exões 1 e 2, respetivamente do gene CYP1B1, ambas em heterozigotia, confirmando o diagnóstico de anomalia de Peters.

C – Intervenções Terapêuticas e Evolução Clínica

Com base nos achados clínicos e devido à hipertensão ocular, sem resposta à terapêutica médica, foi planeada cirurgia de glaucoma. Realizou-se trabeculotomia bilateral (OD – 19/12/17; OE – 26/01/18) nos 180º superiores, que decorreram sem intercorrências ou complicações intra-operatórias. No pós-operatório foi medicada com pilocarpina 2% (Alcon Cusí, Barcelona, Espanha) 1 gota de 12/12h, durante 1 semana e tobramicina 3mg/mL + dexametasona 1mg/mL (Tobradex®, Alcon Cusí, Barcelona, Espanha) 1 gota de 2/2h, durante 3 semanas, com redução posterior. No primeiro dia de pós-operatório, apresentava PIO OD 8mmHg e OE 6mmHg, medição com iCare Pro® (iCare, Vantaa, Finland). No entanto, após 1 mês de pós-operatório observou-se nova subida da PIO, com OD 30mmHg e OE 40mmHg – iCare Pro®, tendo sido medicada com Monoprost® e timolol 5mg/mL + dorzolamida 20mg/mL (Duokopt®, Théa, Clermont-Ferrand, França). Face a este agravamento agendou-se nova trabeculotomia.

Na observação pré-cirúrgica, verificou-se, comparativamente à primeira observação, aumento do DC (OD 13,5mm, OE 12,5mm). A 13/04/18 (OD) e a 23/04/18 (OE) realizou trabeculotomia dos 180º inferiores, com ligeiro hifema intra-operatório, sem outras complicações, tendo sido medicada com esquema idêntico ao previamente descrito. No primeiro dia pós-operatório, não se observou hifema, e verificou-se melhoria da PIO (OD 6mmHg e OE 12mmHg – iCare Pro®). À observação após 1 mês, verificou-se melhoria do comportamento visual, sendo que a doente já fixava e seguia objetos, mas mantinha nistagmo pendular. Apesar desta melhoria, verificou-se ausência de controlo da PIO (OD 35mmHg e OE 30 mmHg – iCare Pro®) sob terapêutica tópica máxima (Monoprost® e Duokopt®). Tendo em conta a idade jovem da doente (6 meses), foi proposta realização de ciclodestruição com laser dídodo, que realizou a 18/06/18 no Hospital de São João (OD 8 spots e OE 5 spots), que decorreu sem intercorrências.

Nas consultas subsequentes, verificou-se falência da resposta terapêutica, com hipertensão ocular bilateral mantida apesar do tratamento médico máximo, o que motivou a colocação dispositivo de drenagem em Set/18 (OD) e Out/18 (OE). Foi realizada uma nova técnica cirúrgica, que combinava a colocação do Baerveldt glaucoma implant® (BGI, Abbott Medical Optics, Abbott Park, IL) com o uso do stent XEN® (Allergan, Dublin, Ireland), como restritor de fluxo no interior do lúmen do tubo (ilustrado na figura 4). A técnica cirúrgica realizada foi a seguinte:

1. Sutura de tração corneana com seda 7/0 na periferia da córnea em localização superior;
2. Incisão conjuntival de base fórnice, seguida de disseção subconjuntival e Tenoniana com tesoura Westcott (com extensão de 8-9 mm) no quadrante temporal superior;
3. Após localização dos músculos reto externo e superior, disseção da conjuntiva e Tenon supramuscular e, em seguida, isolamento dos músculos libertando-os de adesões e expansões capsulares da Tenon preservando a bainha muscular;
4. Introdução do dispositivo no leito escleral deslizando cada aba lateral por debaixo dos feixes musculares dos músculos referidos, mantendo o bordo anterior a 8-10mm do limbo, seguido de dupla sutura de monofilamento *nylon* 8/0 à esclera;
5. Paracentese corneana com lâmina microcirúrgica 15°, com injeção de material visco-cirúrgico;
6. Corte biselado da extremidade distal do tubo Baerveldt com comprimento até 3mm do limbo;
7. Procedeu à introdução *ab externo* do XEN a 3mm do limbo, conectando ambas estas estruturas (XEN dentro do lúmen do tubo Baerveldt);
8. Dupla sutura cruzada de monofilamento *nylon* 10/0 do tubo à esclera e posterior recobrimento com *patch* de córnea dador e sutura dos quatro vértices com o mesmo tipo de sutura;
9. Encerramento da conjuntiva com sutura simples de vicryl® 7/0;
10. Injeção de metilprednisolona sub-Tenoniana, dose ajustada ao peso.

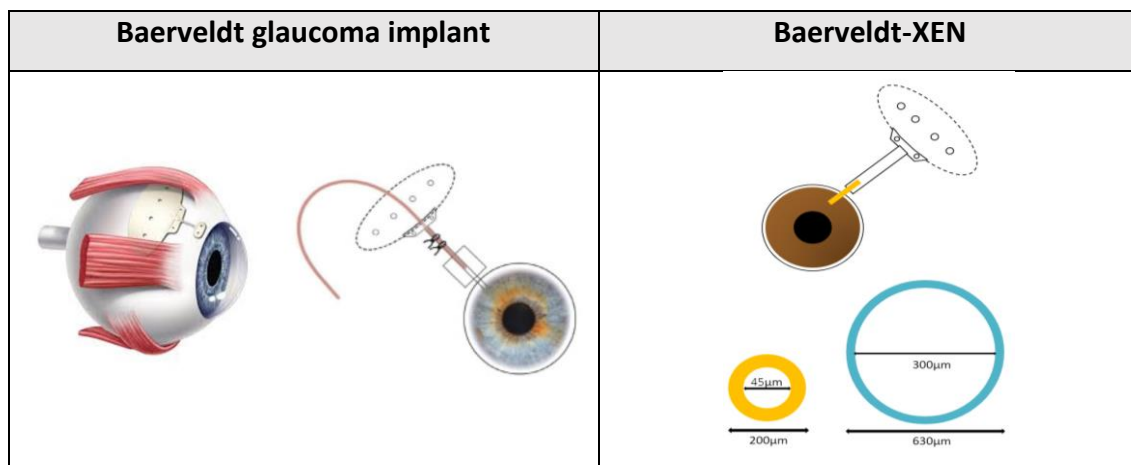


Figura 4 - Esquema representativo do implante Baerveldt e Baerveldt-XEN. Notar a comparação do diâmetro do lúmen externo e interno do XEN com o tubo da Baerveldt.

O pós-operatório decorreu sem intercorrências, tendo sido medicada com Tobradex® 1 gota, de 2/2h, durante 3 semanas, com redução posterior.

Após dois meses da intervenção ao OD (Novembro de 2018), verificou-se nova subida da PIO (OD 25mmHg), pelo que foi realizada revisão cirúrgica, com exploração da bolha conjuntival acima do prato, e libertação e excisão de tecido fibrótico de encapsulamento, sem intercorrências.

No entanto, em consultas subsequentes a PIO manteve-se elevada bilateralmente, pelo que foi prescrita medicação tópica máxima, com melhoria do controlo em OD (18-22mmHg) mas com hipertensão mantida em OE (25-35mmHg).

Dada a hipertensão do OE a doente foi referenciada para um centro de referência de glaucoma pediátrico (Great Ormond Street Hospital, London, UK), para nova ciclodestruição do corpo ciliar, realizada a 12/06/19, sem intercorrências. Contudo, após um mês verificou-se controlo insatisfatório da PIO.

Neste sentido, em Agosto de 2019 procedeu-se à revisão cirúrgica da válvula do OE. No exame pré-operatório observou-se: PIO OD 18mmHg e OE 26mmHg (T. Perkins®), DC estável (OD 12mm e OE 13mm), aumento bilateral da CCT e CA (CCT: OD 717 µm e OE 687µm; CA: OD 26,4mm e OE 25,9 mm), leucoma central da córnea, ectropion da úvea, ligeira subluxação dos cristalinos na região do tubo, fundoscopia com discos com aumento do rácio escavação/disco (EDR) 0,8 ODE.

O procedimento de revisão decorreu segundo a técnica seguinte:

1. Sutura de tração corneana com seda 7/0 na periferia da córnea em localização superior;
2. Incisão conjuntival de base fórnice, seguida de disseção subconjuntival e Tenoniana com tesoura *Wescott* (com extensão de 8-9mm) no quadrante temporal superior, de modo a preservar a córnea dadora e expor o tubo;
3. Remoção do XEN da CA e do tubo, corte das suturas esclerais do prato à esclera, remoção do prato;
4. Os passos 3-4 descritos no procedimento acima foram idênticos;
5. Aplicação de MMC 0,4mg/mL sobre disco absorvente dividido em 4 partes, colocadas sob área subconjuntival previamente dissecada, durante 90 segundos, evitando o contato com os bordos da conjuntiva, seguida de lavagem abundante com soro fisiológico em seringa 10 mL;
6. Corte do tubo em bisel para cima com dimensão adequada de modo a obter uma extensão do tubo intracamerular de cerca de 1.5-2 mm;
7. Realização de túnel escleral a 2mm do limbo com agulha 23G até à CA, confirmando extensão intracamerular;
8. A restrição do fluxo pelo tubo foi obtida, colocando:
 - Sutura *nylon* 4/0 inserida dentro do tubo. A extremidade distal foi deixada a nível subconjuntival no quadrante temporal afastada do limbo;
 - Sutura *vicryl* 5/0, entre 2 nós ao redor do tubo;
9. Os passos 8-10 descritos no procedimento acima foram idênticos.

O pós-operatório decorreu sem intercorrências. Até à data do último follow-up (Março de 2020, mês 8 pós-operatório) observou-se um bom controlo da PIO sob timolol 1mg/g (Timogel®, Théa, Clermont-Ferrand, França).

Relativamente ao OD, desde Outubro de 2019 verificou-se subida da PIO que não ficou controlada com tratamento médico, pelo que foi proposta revisão cirúrgica, realizada em Fevereiro de 2020. Na avaliação pré-operatória observou-se melhoria do controlo dos parâmetros do OE e agravamento dos parâmetros do OD, comparativamente com DC: ODE 13mm; CCT: OD 730µm e OE 590µm; CA: OD 27,2 e OE 25,3mm; EDR 0,8 OD e OE 0,7. A técnica utilizada foi idêntica à descrita acima para o OE.

A figura 5 ilustra a evolução da PIO em ambos os olhos ao longo do follow-up, com indicação das intervenções cirúrgicas.

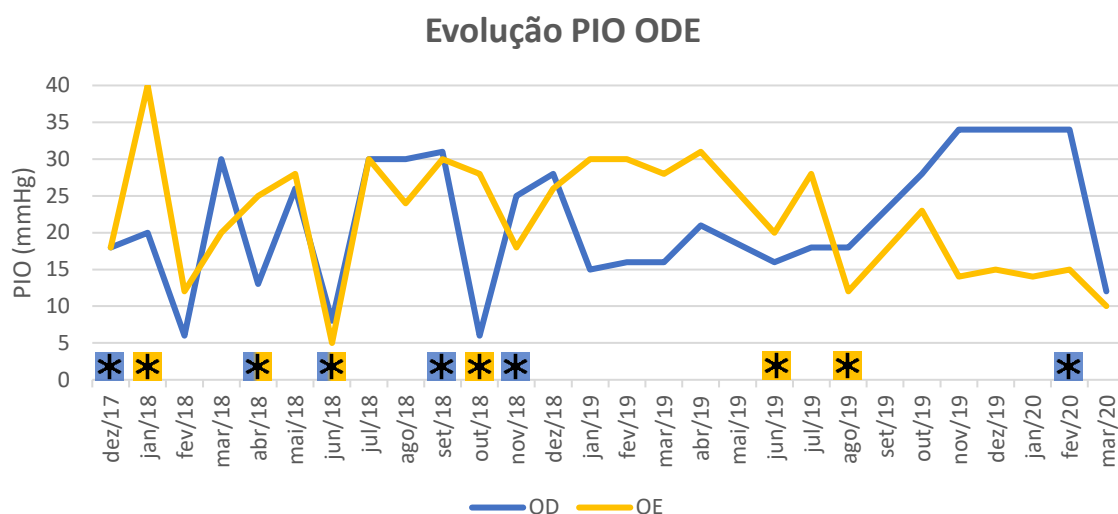


Figura 5 - Evolução da pressão intra-ocular (PIO) ao longo do tempo. * - Cirurgias OD * - Cirurgias OE.
OD – trabeculotomia superior (Dez/17); trabeculotomia inferior (Abr/18); ciclodestrução (Jun/18); B-Xen (Set/18); revisão válvula (Nov/18); explante B-Xen e implante Baerveldt (Fev/20).
OE – trabeculotomia superior (Jan/18); trabeculotomia inferior (Abr/18); ciclodestrução (Jun/18); B-Xen (Out/18); ciclodestrução (Jun/19); explante B-Xen e implante Baerveldt (Ago/19).

Nas consultas de follow-up, dada a colaboração reduzida, a primeira avaliação da AV foi realizada apenas aos 6 meses de idade. O teste de olhar preferencial com cartões de Teller revelou AVOD sem correção (sc) 0,86 cy/cm e AVOEsc 1,3 cy/cm (valores de referência 2,4 - 9,8cy/cm). Na mesma consulta foi realizada refração sob cicloplegia não se tendo detetado erro refrativo significativo. Dada a diminuição da AV, mais marcada à direita, foi assumida a presença de ambliopia, pelo que a doente iniciou tratamento com oclusão do OE 2h/dia. Após 4 meses, realizou-se nova avaliação da AV sem melhoria, pelo que se manteve o tratamento. Aos 14 meses, foi diagnosticado erro refrativo, tendo sido prescrita correção óptica OD +4,00D e OE +0,50D lentes com filtros ORMA RT.

À data da última consulta de follow-up (Março de 2020), com 2 anos de idade à observação apresentava, AV com correção (+4,00 OD, +0,50 OE) avaliada com cartões de Teller foi de OD 1,2 cy/cm e OE 2,4 cy/cm (valores de referência 4,8 - 13cy/cm). Relativamente à motilidade, apresentava-se ortotrópica, com nistagmo latente. A PIO (sob Timogel® bilateral) era OD 12mmHg e OE 10mmHg – iCare Pro®. O exame de

segmento anterior revelou córnea sem edema, leucoma central, tubos bem posicionados com cerca de 3mm de comprimento na CA, ectropion da úvea, ligeira subluxação dos cristalinos na região junto ao tubo. A fundoscopia revelou discos com EDR 0,7 ODE. Como orientação clínica, dado o bom controlo da PIO, manteve-se a medicação anti-hipertensora, relativamente à ambliopia, dada a estabilidade do controlo do glaucoma, aumentou-se a terapêutica de oclusão do OE para 4h/dia.

11 – Discussão

A - Manifestações Clínicas

I - Métodos

Como já referido, a anomalia de Peters pode encontrar-se associada a várias anomalias oculares, bem como a manifestações sistêmicas. No sentido de averiguar a distribuição destas manifestações clínicas foi realizada uma análise de 149 casos encontrados na literatura inglesa (ilustrados na tabela 16), com o objetivo de descrever as diversas anomalias oftalmológicas e sistêmicas que podem ocorrer nesta síndrome. Para a seleção dos casos, foram inseridos os termos “Peters anomaly” e “Peters syndrome” no site Pubmed, com utilização do filtro “Case Reports”, tendo sido incluídos todos os artigos encontrados desde a data de última consulta (Julho de 2019) até ao ano 2006. Para além disto, foram incluídos todos os casos descritos nas referências bibliográficas, utilizadas para a redação do trabalho final de mestrado até à secção “8 - Diagnóstico diferencial”, inclusive. Os parâmetros avaliados incluem: sexo; lateralidade; manifestações oculares típicas da anomalia de Peters; outras anomalias oculares; manifestações sistêmicas. Foram excluídos todos os casos descritos pelos autores dos respetivos artigos como anomalia de Peters-Plus e/ou tendo análise genética positiva para mutação do gene *B3GALTL*.

II - Resultados

Na análise realizada, verificou-se uma maior prevalência no sexo masculino (66 casos – 56%), sendo que dos 149 casos, apenas em 118 foi reportado o sexo do doente. Este resultado é concordante com o encontrado na revisão sobre o tema realizada em 2011 por Bhandari *et al.*¹³ Quanto à lateralidade, 88 casos apresentavam doença bilateral (59,0%). Comparando com a mesma revisão Bhandari *et al.* descreveu também uma maior frequência de casos bilaterais (67,2%).¹³ Relativamente ao tipo de anomalia de Peters, em 50 dos casos analisados apenas o diagnóstico de anomalia de Peters era referido, sem menção ao tipo ou as manifestações clínicas. Excluindo estes, 52 casos apresentavam manifestações clínicas compatíveis com anomalia de Peters tipo I (52,5%) e 47 casos com anomalia de Peters tipo II (47,5%).

Quanto às manifestações clínicas encontradas, todos os casos apresentavam manifestação ocular típica da anomalia de Peters, sendo que destes: 25 casos (16,8%) apresentavam apenas estas manifestações oculares típicas; 23 casos (15,4%) tinham manifestações oculares típicas e atípicas, mas sem alterações sistêmicas; 47 casos (31,5%) tinham manifestações oculares típicas e sistêmicas; 54 casos (36,2%) tinham manifestações oculares típicas, atípicas e sistêmicas. De destacar que 19 dos doentes (12,8%) tinham glaucoma associado.

II.I Manifestações Oculares Atípicas

Foram recolhidos 101 casos com manifestações oculares atípicas. Quanto à lateralidade das manifestações oculares na sua globalidade, verificou-se que 69 dos casos apresentavam manifestações oculares bilaterais (68,3%). Se tivermos em conta apenas a lateralidade das manifestações oculares atípicas, 57 casos apresentam manifestações bilaterais (56,4%). Em relação ao tipo, foi possível determinar o tipo de anomalia de Peters em 70 dos casos, sendo que se verificou que as manifestações oculares atípicas estavam presentes em 31 casos de tipo I (44,3%) e 39 casos de tipo II (55,7%). Foi possível determinar o sexo em 78 dos casos, sendo que 44 casos eram do sexo masculino (56,4%).

Nos doentes com alterações oftalmológicas atípicas, as mais frequentes foram: microftalmia (36,6%), CA estreita (24,7%), coloboma corioretiniano (22,8%), persistência da vasculatura fetal (20,8%), nistagmo (8,9%), perfuração espontânea da córnea (8,9%) e displasia da retina (8,9%). As manifestações oculares atípicas encontradas, bem como a sua distribuição encontram-se descritas na tabela 14.

Tabela 14 – Manifestações oculares atípicas (101 casos – 67,8%).

Manifestações Oculares Atípicas	NC	%CMA	%CT
Microftalmia	37	36,6%	24,8%
Buftalmia	1	1,0%	0,7%
Estafiloma	4	4,0%	2,7%
Obstrução canal naso-lacrimonal	1	1,0%	0,7%
Exotropia	1	1,0%	0,7%
Nistagmo	9	8,9%	6,0%

Microcórnea	3	3,0%	2,0%
Megalocórnea	4	4,0%	2,7%
Perfuração Espontânea Córnea	9	8,9%	6,0%
CA Estreita	25	24,7%	16,8%
Síndrome de Axenfeld-Rieger	5	4,9%	3,4%
Embriotóxon Posterior	4	4,0%	2,7%
Coloboma Íris	4	4,0%	2,7%
Hipoplasia Íris	4	4,0%	2,7%
Aniridia	7	6,9%	4,7%
Alterações Pupilares	4	4,0%	2,7%
Microfaquia	2	3,0%	1,3%
Megalofaquia	2	2,0%	1,3%
Herniação Cristalino	3	3,0%	2,0%
Afaquia Congénita	5	4,9%	3,4%
Coloboma Cristalino	2	2,0%	1,3%
Coloboma Corpo Ciliar	3	3,0%	2,0%
Elongamento Processos Ciliares	1	1,0%	0,7%
Hemovítreo	3	3,0%	2,0%
Persistência da Vasculatura Fetal	21	20,8%	14,1%
Coloboma Corioretiniano	23	22,8%	15,4%
Atrofia Corioretiniana	3	3,0%	2,0%
Descolamento Retina	7	6,9%	4,7%
Displasia Retina	9	8,9%	6,0%
Retinosquiasis	1	1,0%	0,7%
Retinopatia Prematuridade	1	1,0%	0,7%
Coloboma Mácula	2	2,0%	1,3%
Hipoplasia Mácula	1	1,0%	0,7%
Hipoplasia Nervo Óptico	4	4,0%	2,7%
Atrofia Óptica	4	4,0%	2,7%
Atrofia Quiasma Óptico	2	2,0%	1,3%
Coloboma Não-Especificado	9	8,9%	6,0%

NC – Número de Casos; %CMA – Percentagem dos Casos com Manifestações Atípicas; %CT – Percentagem dos Casos Totais.

II.II Manifestações Sistêmicas

Foram recolhidos 77 casos com manifestações sistêmicas, sendo que destes, 50 dos casos apresentavam doença bilateral (64,9%). Tendo em conta a revisão de Bhandari *et al.*, estes autores descreveram uma associação de 71,8% entre doença bilateral e manifestações sistêmicas.¹³ Para além disto, tendo em conta a distribuição por tipo, nos 54 dos casos em que foi possível determinar o tipo de anomalia de Peters, verificou-se que as manifestações sistêmicas estavam presentes em 28 casos de tipo I (51,9%) e 26 casos de tipo II (48,2%). Nos 71 casos em que foi possível determinar o sexo, verificou-se que 37 casos eram do sexo masculino (52,1%).

Nos doentes com alterações sistêmicas, as alterações mais frequentes foram: alterações cardiovasculares (50,7%), atraso no desenvolvimento psicomotor (48,1%) e alterações craniofaciais (40,3%). Por outro lado, as manifestações extraoculares isoladas mais frequentes incluem: defeito do septo ventricular (13,0%), persistência do canal arterial (13,0%), defeito do septo atrial (10,4%), malformações do ouvido (10,4%), surdez (7,8%) e hidrocefalia (7,8%). As manifestações sistêmicas encontradas, bem como a sua distribuição encontram-se descritas na tabela 15. Por fim, referir que 15 casos (10,1%) correspondem a crianças com prematuridade (<37 semanas), já descritos acima na tabela 2.

Tabela 15 – Manifestações sistêmicas (77 casos – 51,7%)

Manifestações Sistêmicas	NC	%CMEX	%CT
Atraso no Desenvolvimento Psicomotor	37	48,1%	24,8%
Alterações do SNC	21	27,3%	14,1%
Epilepsia	1	1,3%	0,7%
Hemorragia Intracraniana	1	1,3%	0,7%
Alterações Corticais	5	6,5%	3,3%
Calcificações Intracranianas	3	3,9%	2,0%
Hidrocefalia	6	7,8%	4,0%
Ventriculomegalia	1	1,3%	0,7%
Encefalopatia	1	1,3%	0,7%
Holoprosencefalia	1	1,3%	0,7%
Lisencefalia	1	1,3%	0,7%
Alterações do Corpo Caloso	5	6,5%	3,3%

Hipoplasia Mesencefálica	1	1,3%	0,7%
Polimicrogiria Perissilvica	1	1,3%	0,7%
Defeito de Migração Neuronal Complexo	1	1,3%	0,7%
Meningocele Craniano	1	1,3%	0,7%
Síndrome Tethered Spinal Cord	1	1,3%	0,7%
Espinha Bífida + Lipomenocele	1	1,3%	0,7%
Malformações do SNC Não-Especificadas	4	5,2%	2,7%
Alterações Craniofaciais	31	40,3%	20,8%
Alterações Cardiovasculares	39	50,7%	26,2%
Defeito do Septo Atrial	8	10,4%	5,4%
Defeito do Septo Ventricular	10	13,0%	6,7%
Persistência do Canal Arterial	10	13,0%	6,7%
Coartação da Aorta	1	1,3%	0,7%
Artéria Subclávia Aberrante	1	1,3%	0,7%
Artérias Carótidas Tortuosas	1	1,3%	0,7%
Cardiomegalia	1	1,3%	0,7%
Dupla via de saída do ventrículo direito	1	1,3%	0,7%
Malformação Cardíaca Não-Especificada	4	5,2%	2,7%
Hipertensão Arterial	1	1,3%	0,7%
Artéria Umbilical Única	1	1,3%	0,7%
Alterações ORL e Pulmonares	26	33,8%	17,4%
Malformações do Ouvido	8	10,4%	5,4%
Surdez	6	7,8%	4,0%
Otite Média Crónica	3	3,9%	2,0%
Alterações Laringeas	3	3,9%	2,0%
Hemorragia Pulmonar	1	1,3%	0,7%
Doença das Membranas Hialinas	2	2,6%	1,3%
Displasia Pulmonar	1	1,3%	0,7%
Atelectasia	1	1,3%	0,7%
Hipertensão Pulmonar	1	1,3%	0,7%
Alterações Genitourinárias	17	22,1%	11,4%
Tumor de Wilms	2	2,6%	1,4%
Alterações Gastrointestinais	9	11,7%	6,0%
Alterações Endócrinas e Metabólicas	2	2,6%	1,3%
Galactosémia Clássica	1	1,3%	0,7%
Acidose Metabólica	1	1,3%	0,7%
Alterações Hematológicas	2	2,6%	1,3%

Alterações Músculo-esqueléticas	11	14,3%	7,4%
Artrogripose Múltipla Congénita	1	1,3%	0,7%
Alterações Mãos e Pés	4	5,2%	2,7%
Alterações Cutâneas	3	3,9%	2,0%
Quisto Pilonidal	2	2,6%	1,3%
Outras	1	1,3%	0,7%
Hemangiomas	2	2,6%	1,3%
Hérnias	3	3,9%	2,0%
Quadro Sindromático Associado	21	27,3%	14,1%
Síndrome Fetal Alcoólico	1	1,3%	0,7%
Síndrome de Lowe	1	1,3%	0,7%
Síndrome de Pleiffer	1	1,3%	0,7%
Síndrome de Robinow	1	1,3%	0,7%
Síndrome MIDAS/MLS	3	3,9%	2,0%
Síndrome de DiGeorge	2	2,6%	1,3%
Síndrome de Neuhauser	1	1,3%	0,7%
Síndrome PHACE	1	1,3%	0,7%
Síndrome de Wolfram-like	1	1,3%	0,7%
Síndrome de Cri-du-Chat	1	1,3%	0,7%
Síndrome WAGR	1	1,3%	0,7%
Síndrome de William-Beuren	1	1,3%	0,7%
Anomalia do Cromossoma 11q	1	1,3%	0,7%
Inversão do Cromossoma 4	1	1,3%	0,7%
Alterações Compatíveis com Trissomia 13-15	3	3,9%	2,0%
Trissomia 9 (mosaico)	1	1,3%	0,7%

NC – Número de Casos; %CMEX – Percentagem dos Casos com Manifestações Extraoculares; %CT – Percentagem dos Casos Totais.

B – Caso-Clinico

I – Manifestações Clínicas e Diagnóstico Diferencial

O caso clínico apresentado descreve um recém-nascido do sexo feminino referenciado por suspeita de glaucoma congénito bilateral, com hipertensão ocular, associada a opacidade congénita da córnea bilateral. Segundo a definição da CGRN, o diagnóstico definitivo de glaucoma pediátrico é realizado pela presença de pelos menos dois dos cinco critérios mencionados acima na tabela 6.⁹⁸ No caso clínico mencionado verifica-se a presença de três critérios: PIO \geq 21 mmHg; córnea com DC $>$ 11mm no

recém-nascido; aumento do comprimento axial, permitindo assim fazer o diagnóstico de glaucoma. Relativamente à classificação do tipo de glaucoma, trata-se de uma criança com glaucoma sem antecedentes de cirurgia à catarata, sem manifestações sistémicas e que apresenta uma alteração ocular presente desde o nascimento, pelo que se trata de um caso de glaucoma associado a anomalia ocular não-adquirida.

Os casos de glaucoma associado a anomalia ocular não adquirida são causados principalmente por ASD, de destacar anomalia de Axenfeld-Rieger, aniridia, hipoplasia da íris e anomalia de Peters, mas também podem estar associados a alterações do desenvolvimento do segmento posterior do globo ocular, como persistência da vasculatura fetal.⁹⁸ A avaliação da doente apenas permitiu aferir alterações ao nível do segmento anterior do globo ocular, pelo que o diagnóstico diferencial fica restrito às ASD. Tendo em conta a classificação destas disgenésias apresentada por Idrees *et al.* e a presença de opacidade corneana na doente do caso clínico, os diagnósticos a considerar são anomalia de Peters, esclerocórnea e aniridia.³

- Esclerocórnea: é caracterizada por uma opacidade da córnea, normalmente bilateral, que varia desde opacificação ligeira periférica a opacificação difusa. Pode ocorrer de forma isolada ou associada a outras ASD como a anomalia de Peters. A doente apresenta opacidade bilateral, no entanto trata-se de um leucoma central da córnea e não difuso ou periférico, o que torna esta hipótese pouco provável.
- Aniridia: o caso clínico descreve uma íris midriática com ectropion da úvea, o que não é concordante com o diagnóstico de aniridia.
- Anomalia de Peters: a doente apresenta um leucoma central da córnea, sem alterações do cristalino, o que sugere o diagnóstico de anomalia de Peters tipo I. Apesar de não apresentar sinéquias iridocorneanas ou adesões corneolenticulares, a sua ausência não exclui o diagnóstico.

Desta forma, e entrando em conta com as classificações diagnósticas sugeridas por Thau *et al.*⁹⁸ e Idrees *et al.*³, bem como as manifestações clínicas apresentadas pela doente, o diagnóstico mais provável é **anomalia de Peters tipo I**. De destacar ainda, que para além das manifestações típicas associadas à anomalia de Peters, a doente com o agravamento da neuropatia óptica glaucomatosa desenvolveu alterações das

dimensões oculares concordantes com buftalmia, agravamento do tamanho do DC, aumento da CCT e agravamento da perda de anel de neuroretina, com aumento da EDR.

Relativamente a complicações associadas à anomalia de Peters e glaucoma, é de referir a presença de ambliopia, nistagmo, erro refrativo e subluxação do cristalino.

O nistagmo, é um movimento ocular involuntário¹⁰³, neste caso cuja etiologia é sensorial, dada a reduzida AV associada à opacidade querática e glaucoma. Tendo em conta que ambas as patologias estavam presentes ao nascimento, verificou-se nistagmo manifesto desde o nascimento. Com o controlo progressivo da neuropatia óptica glaucomatosa, e conseqüentemente da AV, verificou-se melhoria progressiva do nistagmo, sendo que à data da última avaliação apresentava-se ortotrópica, com nistagmo latente, apenas manifesto à oclusão.

A deteção de ambliopia ocorreu aos 6 meses de idade, quando se detetou diminuição da AV bilateral, mais reduzida à direita. Tendo em conta a presença de neuropatia óptica bilateral, o mais provável é tratar-se de uma ambliopia bilateral mais avançada à direita. Apesar da AV e ambliopia terem melhorado, a assimetria da ambliopia manteve-se, pelo que foi dada a orientação clínica de aumentar o número de horas de oclusão de 2h para 4h, de acordo com as recomendações do PEDIG.¹⁰³ Este caso trata-se de uma ambliopia mista, pois existe um componente de privação sensorial associado ao glaucoma, e uma ambliopia refrativa por anisometropia (erro refrativo OD +4,00D e OE +0,50D). A ambliopia ocorre frequentemente em casos de anomalia de Peters, sendo que a maioria dos doentes apresenta melhoria da AV com o tratamento oclusivo. No entanto, a AV final é geralmente baixa.⁷⁵

Secundariamente à colocação do tubo da válvula na CA e associado à fragilidade da zonula (provocada pela ASD), observou-se uma ligeira distensão das zonulas junto à região do tubo, com subluxação do cristalino associado, sem necessidade de correção terapêutica.

II – Avaliação Genética

A análise genética revelou a presença das mutações c.535del, p.(Ala179Argfs*18) e c.1200_1209dup, p.(Thr404Serfs*30) nos exões 1 e 2, respetivamente do gene CYP1B1 ambas em heterozigotia. Atualmente, encontram-se reportados na literatura apenas três casos de mutações c.535del, p.(Ala179Argfs*18)

associados a alterações oculares: glaucoma congênito bilateral com síndrome de Axenfeld-Rieger no olho direito²⁷; glaucoma congênito bilateral¹¹²; glaucoma congênito bilateral com anomalia de Peters bilateral associado a malformações sistêmicas¹¹³. Em relação à mutação c.1200_1209dup, p.(Thr404Serfs*30), encontram-se reportados cinco casos: glaucoma congênito bilateral com ASD associado a malformações sistêmicas¹¹³; glaucoma congênito primário¹¹⁴; glaucoma congênito bilateral com leucoma periférico bilateral¹¹²; glaucoma congênito bilateral¹¹²; anomalia de Peters associado a catarata bilateral¹¹⁵.

Desta forma, este é o segundo caso reportado de glaucoma congênito com anomalia de Peters bilateral associado à mutação c.535del, p.(Ala179Argfs*18) e o segundo caso de anomalia de Peters bilateral associado à mutação c.1200_1209dup, p.(Thr404Serfs*30). No entanto, é o primeiro caso reportado de glaucoma congênito bilateral com anomalia de Peters bilateral associado à mutação c.1200_1209dup, p.(Thr404Serfs*30). De referir ainda, que se trata do primeiro caso reportado de glaucoma congênito bilateral com anomalia de Peters bilateral, associado a estas duas mutações em simultâneo.

III – Terapêutica

Na doente do caso clínico, durante um follow-up de 2 anos, foram realizadas múltiplas cirurgias. Em cada olho realizaram-se seis cirurgias, no OD foram realizadas trabeculotomia (2); ciclodestruição (1); Baerveldt-XEN (1); revisão (2), sendo uma delas explante B-XEN e implante de nova Baerveldt 250; no OE realizaram-se trabeculotomia (2); ciclodestruição (2); Baerveldt-XEN (1); revisão com explante B-XEN e implante de nova Baerveldt 250 (1). Relativamente às complicações pós-cirúrgicas, apenas se verificou hifema intra-operatório durante as trabeculotomias, sem outras intercorrências associadas.

A cirurgia de ângulo é considerada a *standard of care* para a maioria dos glaucomas pediátricos. No entanto, no glaucoma associado à anomalia de Peters, a trabeculotomia apresentam uma taxa de sucesso reduzida 0-17%^{78,77}, e só deve ser considerada caso o ângulo esteja aberto em >120º e não se observem sinéquias periféricas anteriores (a goniotomia raramente é possível dada a opacidade querática).¹¹⁶ O insucesso da cirurgia de ângulo, pensa-se que esteja relacionado com as

alterações anatómicas presentes nesta síndrome (nomeadamente trabeculodisgenésia, presença de sinéquias periféricas anteriores e malformação do Schlemm¹¹⁶); com a configuração do ângulo (encerrado); e nos casos em que apesar do ângulo estar aberto na gonioscopia, existem anomalias a nível trabecular que levam à falência. O glaucoma na anomalia de Peters, requer frequentemente múltiplas cirurgias de glaucoma, no entanto, apenas num terço dos doentes apresenta controlo satisfatório da PIO.¹¹⁶ A cirurgia com implante de drenagem é considerada, por muitos autores, como a 1ª linha de tratamento cirúrgico do glaucoma na anomalia de Peters.¹¹⁶ Dada as alterações do segmento anterior que ocorrem neste síndrome, muitos casos podem necessitar de lensectomia, vitrectomia e colocação do tubo retro-iridiano (de modo a prevenir a descompensação endotelial).¹³ Apesar de existirem várias séries publicadas sobre o sucesso cirúrgico da queratoplastia na anomalia de Peters, a literatura sobre o sucesso da cirurgia de glaucoma é muito escassa. Existem duas séries que avaliaram isoladamente o sucesso da cirurgia de glaucoma em doentes com anomalia de Peters.^{78,77} Numa série de 44 olhos, em 4 implantaram o dispositivo Molteno, reportando sucesso a longo prazo (follow-up 11 anos) em todos os casos.⁷⁷ Bohnsack et al, na sua série de 58 olhos, em 15 olhos implantaram dispositivo de drenagem [Molteno (1), Ahmed (4) e Baerveldt (10)], com uma taxa de sucesso aos 5 anos de 38%, sendo que quando combinada com ciclostrofia teve uma taxa de sucesso de 80%.

A colocação de um dispositivo de drenagem Baerveldt clássico está associado a um aumento da drenagem do HA, no entanto, caso não se consiga um equilíbrio entre o novo limiar de drenagem pós-operatório e a produção basal de HA, o resultado é uma hipotonia pós-operatória precoce (complicação mais frequente).¹¹⁷ Por sua vez, a hipotonia ocular pode levar ao desenvolvimento de complicações associadas a perda de visão, de destacar edema da córnea, descolamento da coroideia e maculopatia hipotónica.¹¹⁸ O stent XEN é um novo dispositivo que pode ser aplicado ao dispositivo de drenagem Baerveldt de modo a restringir o fluxo, minimizando o risco de hipotonia pós-operatória e suas complicações. O lúmen do XEN tem menor diâmetro comparativamente ao lúmen da Baerveldt, pelo que se introduz no interior do tubo (Baerveldt - diâmetro externo: 630 µm e diâmetro interno: 250-350 µm; XEN-Baerveldt - diâmetro externo: 200 µm e diâmetro interno: 45 µm). Desta forma, permite aumentar

a resistência ao fluxo de drenagem do HA e diminuir o risco de hipotonia pós-operatória, sem comprometer a função do dispositivo de drenagem na redução da PIO.¹¹⁷

Os dados relativos ao sucesso desta cirurgia em crianças são escassos, existindo apenas um artigo publicado. Numa série retrospectiva em casos pediátricos, Grehn et al.¹¹⁹ implantaram Baerveldt 250-XEN em 10 olhos, com 30% de falências, sendo que nestes 3 casos foi necessária revisão cirúrgica. A amostra incluía apenas um caso de anomalia de Peters, no qual após 7 meses de pós-operatório, foi realizada revisão cirúrgica onde foi detetada obstrução do XEN, tendo sido substituído o mesmo, com bom controlo da PIO num follow-up de 15 meses.

12 – Agradecimentos

Em primeiro lugar, um grande agradecimento à Filipa por todo o tempo disponibilizado e toda a dedicação com que orientou a realização deste Trabalho Final de Mestrado.

Um obrigado muito especial aos meus pais e irmão, por todo o apoio, compreensão e esforço demonstrados ao longo de todos estes anos, e ainda à Constança por estar sempre disponível para me ajudar quando mais preciso. Por fim, queria agradecer a todos os meus amigos, tanto da faculdade como fora da faculdade, com quem partilhei este percurso. Em especial à Rita e ao Miguel, pela amizade e longos telefonemas.

13 – Anexos

Tabela 16 – Manifestações clínicas presentes em 149 casos de anomalia de Peters.

Manifestações Oculares Típicas	Manifestações Oculares Atípicas	Manifestações Extraoculares	Sexo	Ref.
UL: Opacidade Central da Córnea + Sinéquias Iridocorneanas	N	Doença das Membranas Hialinas	F	2
UL: Opacidade Central da Córnea + Sinéquias Iridocorneanas	N	Malformação Cardíaca	F	2
UL: Opacidade Central da Córnea + Sinéquias Iridocorneanas + Glaucoma	UL: CA Estreita	N	F	2
UL: Opacidade Central da Córnea + Sinéquias Iridocorneanas + Catarata	UL: Microftalmia + CA Estreita + PVF + Displasia Retiniana	N	NR	2
UL: Opacidade Difusa da Córnea + Sinéquias Iridocorneanas + Catarata + Glaucoma	UL: Microftalmia + CA Estreita + PVF + Displasia Retiniana	Atraso Mental	NR	2
BL: Opacidade Central da Córnea + Sinéquias Iridocorneanas + Catarata + Glaucoma	BL: Microftalmia + CA Estreita + PVF + Displasia Retiniana	N	M	2
UL: Opacidade Difusa da Córnea + Sinéquias Iridocorneanas + Catarata + Glaucoma	UL: CA Estreita + Atrofia do Nervo Óptico	S. Lowe	M	2
BL: Opacidade Central da Córnea + Catarata	BL: Microftalmia + CA Estreita + Hipoplasia da Íris + Coloboma do Corpo Ciliar + PVF + Displasia Retiniana + Retinosqu Coast + Atrofia Óptica	Múltiplas anomalias compatíveis com Trissomia 13-15	F	2
BL: Opacidade Central da Córnea + Catarata	BL: Microftalmia + CA Estreita + Hipoplasia da Íris + Coloboma do Corpo Ciliar + PVF + Displasia Retiniana + Atrofia Óptica	Múltiplas anomalias compatíveis com Trissomia 13-15	M	2
BL: Opacidade Difusa da Córnea + Catarata	BL: Microftalmia + Microfaquia + Persistência da Tunica Vasculosa lentis + Displasia Retiniana	N	NR	2
BL: Opacidade Central/Difusa da Córnea + Catarata	UL: Microfaquia BL: Microftalmia + PVF + Displasia Retiniana	Hemorragias Pulmonares e Intracranianas Compatíveis com Anoxia Intrauterina	M	2
BL: Opacidade Central/Difusa da Córnea + Sinéquias Iridocorneanas + Catarata	UL: Estafiloma BL: Microftalmia + CA Estreita + Atrofia Óptica	Anomalias Cardíacas + Doença das Membranas Hialinas	F	2
UL: Opacidade Difusa da Córnea + Glaucoma	UL: Aniridia	N	F	2
BL: NR	BL: Microftalmia + Coloboma	ADPM + Persistência do Canal Arterial + Anomalias Genitourinárias	M	6
BL: NR	BL: Perfuração Espontânea da Córnea	N	F	6
BL: NR	N	ADPM + Surdez + Malformações SNC + Persistência do Canal Arterial + Anomalias Genitourinárias + Hipertensão Arterial + Displasia Pulmonar	F	6

BL: NR	UL: Descolamento da Retina	ADPM + Malformações do SNC + S. Pleiffer + Atresia Coanal + Hidrocefalia	M	6
UL: NR	N	N	M	6
UL: NR	UL: Coloboma Macular	ADPM + Coartação da Aorta + Fenda Palatina/Labial + Anomalias Genitourinárias + Anomalias do Ouvido Externo	M	6
UL: NR	UL: Coloboma + Obstrução do Ducto Nasolacrimal	ADPM + Persistência do Canal Arterial + Fenda Palatina/Labial + Baixa Estatura + Anomalias do Ouvido Externo + Macrocefalia	M	6
UL: NR	N	N	M	6
BL: NR + Glaucoma	BL: Coloboma	ADPM + Surdez + Malformações SNC + Anomalias Genitourinárias + Espinha Bífida + Lipomeningocelo + Hipoplasia do Mesencéfalo + Disfunção Endócrina	M	6
UL: NR	UL: Coloboma BL: Microftalmia	N	F	6
BL: NR	N	ADPM + Microcefalia + Malformações Pós-Radiação	F	6
BL: NR	BL: Microftalmia	N	M	6
UL: NR + Glaucoma	UL: PV	N	F	6
BL: NR + Glaucoma	N	Artéria Umbilical Única + Diabetes Mellitus	F	6
BL: NR + Glaucoma	BL: PVF	N	F	6
UL: NR	N	N	M	6
BL: NR	N	ADPM + Malformações do SNC + S. Fetal Alcoólico	M	6
UL: NR	UL: Linha de Swalbe Proeminente	ADPM + Defeito do Septo Ventricular + Anomalias Genitourinárias + Hipoplasia Sagrada + Fístula Vesicocólica + Ânus Imperfurado	M	6
BL: NR	N	N	M	6
BL: NR	N	ADPM + Anomalia no Cromossoma 11q	M	6
BL: NR	N	N	M	6
UL: NR	N	ADPM + Defeito do Septo Ventricular + Sindactilia + Hérnias Bilaterais + Anomalias do Ouvido Externo	M	6
BL: NR	UL: Descolamento da Retina BL: PVF	Hipoplasia Ulnar + Baixa Estatura + Laxidão Articular	F	6
BL: NR + Glaucoma	BL: Coloboma	Estenose Subglótica	F	6
UL: NR + Glaucoma	N	Fenda Palatina/Labial	F	6
BL: NR + Glaucoma	N	N	M	6
UL: NR	UL: Coloboma	ADPM + Defeito do Septo Ventricular + Surdez + Dismorfismo Facial com Ptose + Telecanto + Epicanto	F	6
BL: NR	BL: Descolamento da Retina	ADPM	F	6
BL: NR + Glaucoma	N	ADPM + Defeito do Septo Atrial + Defeito do Septo Ventricular + Anomalias do Ouvido Externo + <i>Double Outlet Right Ventricle</i>	M	6

BL: Opacidade Central da Córnea	N	Fenda Labial + Persistência do Canal Arterial + Hidrocefalia + S. TCS (Tethered Spinal Cord)	F	13
BL: NR	N	Tumor de Wilms	M	13,120
UL: Catarata + Adesões Corneolenticulares BL: Opacidade Central/Difusa da Córnea + Sinéquias Iridocorneanas	BL: Nistagmo + Pupila Irregular	ADPM	M	30
BL: Sinéquias Iridocorneanas + Catarata	BL: Herniação do Cristalino + PVF + Descolamento da Retina	Dismorfismo Facial + Hipoplasia/Aplasia do Corpo Caloso + Calcificações Cerebrais	F	32
BL: Opacidade Central da Córnea + Sinéquias Iridocorneanas + Corneolenticulares	UL: Perfuração Espontânea da Córnea	Defeito Cardíaco Conotruncal + Dismorfismo Facial + Hipoplasia/Aplasia do Corpo Caloso + Calcificações Cerebrais	M	32
UL: Opacidade Paracentral da Córnea	N	N	M	33
BL: Opacidade Central da Córnea	N	N	F	33
BL: Opacidade Central da Córnea	BL: Atrofia corioretiniana	ADPM + Autismo	F	33
BL: Opacidade Central da Córnea + Catarata + Adesões Corneolenticulares	BL: Aniridia	ADPM	F	33
BL: Opacidade Central da Córnea	BL: Coloboma Corioretiniano	Epilepsia + Córtex Cerebral Anormal	M	33
UL: Opacidade Paracentral da Córnea	UL: Síndrome de Axenfeld-Rieger + Atrofia Corioretiniana	Microcefalia + Defeito do Septo Atrial + Calcificação Intracraniana + Persistência do Canal Arterial	M	33
BL: Opacidade Central da Córnea + Catarata	UL: CA Estreita BL: Coloboma Corioretiniano	Acidose Metabólica	M	33
BL: Opacidade Central da Córnea	N	N	M	33
UL: Opacidade Total da Córnea + Catarata	UL: CA Estreita	ADPM	M	33
UL: Opacidade Central da Córnea + Catarata + Glaucoma	UL: Coloboma Irídeo + CA Estreita + PVF	Trissomia 13 + Fenda Palatina + Holoprosencefalia + Hidronefrose + Atrofia Cortical	F	33
BL: Opacidade Central da Córnea + Glaucoma	N	Hidrocefalia + Atrofia Cortical	F	33
BL: NR	BL: Atrofia Corioretiniana + PVF	N	M	33
UL: Opacidade Paracentral da Córnea	N	N	M	33
UL: Adesões Corneolenticulares	UL: Hipoplasia da Íris	Anomalia Digital + Defeito do Septo Ventricular	M	33
UL: NR	UL: Microftalmia + Hipoplasia do nervo Óptico + Síndrome de Axenfeld-Rieger	N	F	33
UL: Opacidade Paracentral da Córnea	N	Escoliose + Hidrocefalia + Dismaturidade + Persistência do Canal Arterial	F	33
UL: Catarata BL: Opacidade Difusa da Córnea + Adesões Corneolenticulares	UL: CA Estreita BL: PVF	ADPM + Fenda Palatina + Encefalopatia	F	33
BL: Opacidade Difusa da Córnea	N	Surdez + Teia Laríngea + Atresia Retal + Microcefalia + Defeito do Septo Atrial	M	33
BL: Opacidade Difusa da Córnea	N	Defeito Cardíaco + Surdez + Atresia Anal + Anomalia Renal	M	33
BL: Opacidade Paracentral da Córnea	UL: Síndrome de Axenfeld-Rieger	N	M	33

BL: Opacidade Paracentral da Córnea	N	N	M	33
BL: Opacidade Central da Córnea	BL: Microftalmia + Hipoplasia do Nervos Óptico e do Quiasma Óptico + PVF + Hemorragia Vítrea + Nistagmo	Deficiência da Proteína C + Anomalias Faciais	M	34
BL: Opacidade Central da Córnea + Sinéquias Iridocorneanas	BL: Microftalmia + Hipoplasia do Nervos Óptico e do Quiasma Óptico + Ausência da Pupila + Hemorragia Vítrea + Nistagmo Horizontal	Deficiência da Proteína C + Anomalias Faciais + Hérnia Inguinal (BL) + Criptorquidia	M	34
UL: Opacidade Central da Córnea + Sinéquias Iridocorneanas	UL: Perfuração Espontânea da Córnea	Fratura da Clavícula Direita + Microcefalia	F	35
UL: Opacidade Central da Córnea + Catarata + Adesões Corneolenticulares	UL: Subluxação do cristalino BL: Hipoplasia Macular + Aniridia + Nistagmo Horizontal	N	M	36
BL: Opacidade da Córnea	UL: Perfuração Espontânea da Córnea	N	F	37
UL: NR	N	N	NR	38
BL: NR	BL: Microftalmia	N	NR	38
BL: NR	BL: Microftalmia	Atraso Mental	NR	38
BL: NR	BL: Microftalmia	Atraso Mental	NR	38
UL: NR	UL: Microftalmia	N	NR	38
UL: NR	UL: Microftalmia + Coloboma	N	NR	38
BL: NR	BL: Microftalmia + Coloboma + S. Axenfeld-Rieger + CA Estreita	"Bird's" Face + Défice do Ouvido Interno + Luxação da Anca + Defeito do Septo Atrial + Trissomia 9 (Mosaico)	NR	38
UL: NR	UL: Coloboma do Cristalino	N	NR	38
BL: NR	BL: Microftalmia + Afaquia Congénita	N	NR	38
BL: NR	BL: Aniridia Parcial	N	NR	38
BL: NR	BL: Microftalmia + Anírdia Parcial	N	NR	38
UL: NR	N	N	NR	38
UL: NR	UL: Megalocornea	N	NR	38
BL: NR	BL: Retinopatia da Prematuridade	N	NR	38
BL: NR	BL: Coloboma da Íris, Corpo Ciliar, Cristalino, Coroideia e Retina	N	NR	38
UL: Opacidade Central da Córnea + Sinéquias Iridocorneanas	UL: Embriotóxon Posterior	N	NR	39
UL: Sinéquias Iridocorneanas BL: Opacidade Central da Córnea	BL: Hipoplasia da Íris	ADPM + Defeito do Septo Ventricular	NR	39
UL: Opacidade Central da Córnea	UL: Microftalmia + Fixação Excêntrica + Corectopia	Assimetria Facial (Hipoplasia Maxilar Direita) + Anomalia do Ombro Direito	F	40
BL: Opacidade Central da Córnea + Sinéquias Iridocorneanas	BL: CA Estreita	Microcefalia + Defeito de Migração Neuronal Complexo + ADPM + Atresia Jejunal associado a Malformação Vascular da Artéria Mesentérica Superior	M	41

UL: Opacidade Central da Córnea + Sinéquias Iridocorneanas + Catarata	UL: Esclerocórnea + PVF BL: Microftalmia	S. MIDAS/MLS (Microftalmia + Aplasia Dérmica + Esclerocórnea) + Dismorfia Facial + Agenésia do Corpo Caloso	F	42
UL: Opacidade da Córnea	N	S. DiGeorge (Micrognatismo + Palato Arqueado + Boca Pequena + Alterações do Nariz + Face Assimétrica + Aracnodactilia + Defeito do Septo Ventricular + Persistência do Canal Arterial + Hipertensão pulmonar + Dilatação das Artérias Pulmonares + Cardiomegalia + Atelectasia + Dilatação da Pelve Renal Esquerda + Atrofia do Corpo Caloso)	M	43
UL: Opacidade Central da Córnea + Sinéquias Iridocorneanas	UL: CA Estreita + Estafiloma	N	M	58
BL: Opacidade Central da Córnea + Sinéquias Iridocorneanas + Adesões Corneolenticulares	BL: PVF + Aumento Marcado do Diâmetro AP do Cristalino	Fissuras Palpebrais Estreitas + Lábio Superior Fino + Micrognatismo + Hipoplasia da Columela + Otite Média Crónica + ADPM + Encurtamento dos Membros + Criptorquidia (BL) + Quisto Pilonidal	M	66
BL: Opacidade Central da Córnea + Sinéquias Iridocorneanas + Adesões Corneolenticulares + Catarata	UL: Coloboma da íris BL: Tunica Vasculosa Lentis + Aumento Marcado do Diâmetro AP do Cristalino	Fissuras Palpebrais Estreitas + Lábio Superior Fino + Micrognatismo + Hipoplasia da Columela + Canal Auditivo Estreito (BL) + Otite Média Crónica + ADPM + Encurtamento dos Membros + Quisto Pilonidal	F	66
UL: Opacidade Central da Córnea + Sinéquias Iridocorneanas	UL: Retinoblastoma	N	F	80
BL: Opacidade da Central da Córnea + Sinéquias Iridocorneanas + Catarata	BL: Microftalmia + Nistagmo	ADPM	M	81
BL: Opacidade da Central da Córnea + Sinéquias Iridocorneanas + Catarata	BL: Microftalmia	N	M	81
BL: Opacidade Central da Córnea + Sinéquias Iridocorneanas	UL: Embriotóxon Posterior BL: S. Axenfeld-Rieger + CA Estreita + Microcornea + Telecanto	N	M	82
UL: Opacidade Central da Córnea + Adesões Corneolenticulares	N	N	F	83
UL: Opacidade Central da Córnea + Sinéquias Iridocorneanas + Catarata	UL: Coloboma da Íris, Coroideia, Retina e Mácula + Estafiloma	N	M	84
BL: Opacidade Central da Córnea + Catarata + Adesões Corneolenticulares	BL: Nistagmo + Exotropia Esquerda + CA Estreita	N	M	85
UL: Opacidade Central da Córnea + Sinéquias Iridocorneanas + Catarata	UL: Microftalmia	N	M	85
BL: Opacificação Central da Córnea + Sinéquias Iridocorneanas + Catarata	BL: Nistagmo Horizontal	ADPM	F	86
UL: Opacidade Central da Córnea + Sinéquias Iridocorneanas	N	N	F	87

UL: Opacidade Central da Córnea + Catarata	UL: Microftalmia + CA Estreita + PVF + S. Morning Glory	N	F	90
BL: Opacidade da Córnea + Sinéquias Iridocorneanas + Adesões Corneolenticulares	BL: CA Estreita + Descolamento da Retina	N	M	91
BL: Opacidade da Córnea + Sinéquias Iridocorneanas + Catarata + Adesões Corneolenticulares	BL: CA Estreita + Embriotóxon Posterior + Descolamento da Retina + Hemovítreo	N	M	91
BL: Opacidade da Córnea + Sinéquias Iridocorneanas + Catarata	UL: Descolamento da Retina BL: CA Estreita	N	F	91
BL: Opacidade da Córnea + Adesões Corneolenticulares	N	S. Robinow (Hipertelorismo + Nariz Curto + Encurtamento dos Membros + Hipoplasia do Clítoris e Pequenos Lábios) + Fenda Palatina + Defeito do Septo Ventricular + ADPM + Aumento do Ventriculos Laterais e Terceiro Ventriculo + Hidrocefalia	F	92
BL: NR + Catarata	UL: Microftalmia + Buftalmia	Hidrocefalia + Lisencefalia + Aplasia do Corpo Caloso	F	93
BL: Opacidade Central da Córnea + Sinéquias Iridocorneanas	Megalocornea (BL)	S. Neuhauser (Megalocornea + ADPM + Dismorfia Facial + Hipotonia) + Defeito do Septo Atrial + Persistência do Canal Arterial + Microcefalia + Atrofia Frontal + Hérnia Umbilical + Hepatomegalia + Criptorquidia	M	94
UL: Opacidade Central da Córnea + Sinéquias Iridocorneanas	N	Galactosemia Clássica (Vômitos + letargia + Icterícia + Perda de Peso)	M	95
UL: Opacificação da Córnea + Sinéquias Iridocorneanas	UL: Estafiloma + Displasia da Retina	S. Cri-du-Chat (Choro Agudo + ADPM + Microcefalia + Dismorfia Craniofacial + Ânus Deslocado Anteriormente)	F	96
UL: NR + Catarata	UL: Microftalmia + Displasia da Retina	Inversão do Cro. 4 (Fissura Palatina/Labial + Defeito do Septo Ventricular e Atrial + Artéria Subclávia Esquerda Aberrante + Persistência do Canal Arterial + Meningocele Craniano + Malformação do Ouvido Esquerdo + Otite Média Crónica	M	97
UL: Opacidade da Córnea	UL: Microftalmia + Perfuração Espontânea da Córnea	Atresia Duodenal	F	121
UL: Opacidade Central da Córnea	UL: Microftalmia + Afaquia Congénita	N	M	122
BL: Opacidade Central da Córnea + Sinéquias Iridocorneanas	UL: Perfuração Espontânea da Córnea + Afaquia Congénita	N	M	123
BL: Opacidade Central da Córnea	UL: Perfuração Espontânea da Córnea + Afaquia Congénita + Descolamento da Coroideia	N	NR	124
BL: Opacidade Central da Córnea	UL: Afaquia Congénita	N	NR	124
BL: Opacidade Central da Córnea	UL: Esclerocórnea	N	NR	125
UL: Opacidade Central da Córnea + Sinéquias Iridocorneanas + Adesões Corneolenticulares	UL: Microftalmia + PVF	N	F	126
BL: NR + Catarata	N	N	NR	127
UL: NR + Catarata	N	N	NR	127

UL: NR + Catarata	N	N	NR	127
BL: NR + Catarata	N	N	NR	127
BL: NR	N	N	NR	127
UL: NR	N	N	NR	127
BL: Opacidade Central da Córnea	N	Fenda Palatina/labial	M	128
BL: Opacidade Central da Córnea + Sinéquias Iridocorneanas	BL: Esclerocórnea + Microftalmia	S. MIDAS/MLS (Microftalmia + Aplasia Dérmica + Esclerocórnea)	NR	129
BL: Opacidade Central da Córnea + Sinéquias Iridocorneanas	BL: Esclerocórnea + Microftalmia	S. MIDAS/MLS (Microftalmia + Aplasia Dérmica + Esclerocórnea)	NR	129
BL: Opacidade Central da Córnea + Glaucoma	N	Artrogripose Múltipla Congênita (Contraturas das Ancas, Joelhos, Punhos e Dedos (BL) + Hipotonia + Hiporeflexia + ↓Massa Muscular + Ancas Deslocadas) + Criptorquidia + Hemangioma Facial da Linha Média	M	130
BL: Opacidade Central da Córnea + Sinéquias Iridocorneanas + Catarata + Adesões Corneolenticulares + Glaucoma	BL: Megalocórnea	S. Wolfram-like (Diabetes mellitus + Surdez Neurosensorial) + Nefrocalcinose + ADPM + Dismorfismo da Face + Hipotiroidismo + Atresia do Canal Auditivo Externo + Atresia da Cavidade Timpânica	M	131
BL: Opacidade Central da Córnea + Sinéquias Iridocorneanas + Catarata + Adesões Corneolenticulares	N	N	M	132
BL: Opacidade Central da Córnea + Catarata Adesões Corneolenticulares	UL: Hipoplasia do Nervo Óptico (OD) BL: CA Estreita + Nistagmo + Aníridia	S. WAGR (Nefroblastomatose + Aníridia + Criptorquidia) + Polidactilia	M	133
BL: Opacidade da Córnea + Sinéquias Iridocorneanas	N	N	F	134
UL: Opacidade da Córnea + Sinéquias Iridocorneanas	N	N	F	134
UL: Opacidade Paracentral da Córnea + Sinéquias iridocorneanas + Adesões Corneolenticulares	UL: Microftalmia + Coloboma	S. Williams-Beuren (Prognatismo + Fenda Palatina + Alterações do Nariz e Boca + Proeminência da Região Frontal + Dismorfia Dentária + Defeito do Septo Atrial + Persistência do Canal Arterial + ADPM)	F	135
UL: Sinéquias iridocorneanas + Catarata BL: Opacidade da Córnea	N	N	F	136
BL: Opacidade da Córnea + Adesões Corneolenticulares	BL: Microcórnea + Aníridia	N	M	137
UL: Opacidade Central da Córnea + Sinéquias Iridocorneanas	UL: CA Estreita	Polimicrogiria Perisilvica (BL) + Alterações Corticais + Atraso no Desenvolvimento Verbal	M	138
UL: Opacidade Central da Córnea + Sinéquias Iridocorneanas	UL: Microftalmia + CA Estreita + Subluxação do Cristalino + Elongamento do Processos Ciliares + PVF	N	M	139

UL: Opacidade Central da Córnea + Sinéquias Iridocorneanas	UL: CA Estreita	N	M	140
BL: NR + Glaucoma	UL: Microftalmia	S. DiGeorge (Braquicefalia + Hipoplasia da Face + Filtro Labial Curto + Lábio Superior em “Arco de Cúpidos” + Sindactilia + Defeito do Septo ventricular + Rins Pequenos + Atraso no Desenvolvimento + Baixa Estatura)	F	141
BL: Opacidade da Córnea + Glaucoma	BL: Nistagmo + Megalocórnea	N	F	142
UL: Opacidade Central da Córnea + Sinéquias Iridocorneanas	N	S. PHACE (Hemangiomas da face, órbita, pescoço, mediastino posterior à esquerda + Defeito do Septo Atrial + Tortuosidade Persistente das Artérias Carótidas Internas + Refluxo Gastroesofágico + Estridor)	F	143
UL: Opacidade da Córnea	N	Microcefalia	F	144

Abreviaturas: ADPM: atraso do desenvolvimento psico-motor; BL – Bilateral; CA – câmara anterior; F – Feminino; M – Masculino; N – Não presentes; NE – Não Especificado; NR – Não Reportado; PVF: persistência da vasculatura fetal; Ref. – Referência; S.- síndrome; UL - Unilateral; Verde – Casos com apenas manifestações clínicas típicas

14 – Bibliografia

1. Peters A. Ueber angeborene Defektbildung der Descemetischen Membran (Anatomische Untersuchung eines Falles von angeborener Hornhauttrübung, ringförmiger vorderer Synechie und Fehlen der Descemetischen Membran im Hornhautzentrum). *Klin Monatsbl Augenheilkd.* 1906;44(27):105-119.
2. Townsend W, Font R, Zimmerman L. Congenital corneal leukomas. 2. Histopathologic findings in 19 eyes with central defect in Descemet's membrane. *Am J Ophthalmol.* 1974;77(2):192-206. doi:10.1016/0002-9394(74)90403-6
3. Idrees F, Vaideanu D, Fraser SG, Sowden JC, Khaw PT. A Review of Anterior Segment Dysgeneses. *Surv Ophthalmol.* 2006;51(3):213-231. doi:10.1016/j.survophthal.2006.02.006
4. Zaidman GW, Flanagan JK, Furey CC. Long-term Visual Prognosis in Children after Corneal Transplant Surgery for Peters Anomaly Type I. *Am J Ophthalmol.* 2007;144(1):104-108. doi:10.1016/j.ajo.2007.03.058
5. Sault RW, Sheridan J. Peters' Anomaly. *Ophthalmol Eye Dis.* 2013;13(5):1-3. doi:10.4137/OED.S11142
6. Traboulsi E, Maumenee I. Peters' Anomaly and Associated Congenital Malformations. *Arch Ophthalmol.* 1992;110(12):1739-1742.
7. Schooneveld MJVAN, Delleman JW, Beemer FA. Peters'-Plus: a new syndrome. *Ophthalmic Pediatr Genet.* 1984;4(3):141-146.
8. Tripathi BJ, Tripathi RC. Neural crest origin of human trabecular meshwork and its implications for the pathogenesis of glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 1989;107(6):583-590. doi:10.1016/0002-9394(89)90253-5
9. Kaiser-Kupfer MI. Neural crest origin of trabecular meshwork cells and other structures of the anterior chamber. *Am J Ophthalmol.* 1989;107(6):671-672. doi:10.1016/0002-9394(89)90266-3
10. McMenamin PG. Human fetal iridocorneal angle: A light and scanning electron microscopic study. *Br J Ophthalmol.* 1989;73(11):871-879. doi:10.1136/bjo.73.11.871
11. Kupfer C, Kuwabara T, Stark WJ. The histopathology of Peters' anomaly. *Am J Ophthalmol.* 1975;80(4):653-660. doi:10.1016/0002-9394(75)90397-9
12. Ito YA, Walter MA. Genomics and anterior segment dysgenesis: A review. *Clin Exp Ophthalmol.* 2014;42(1):13-24. doi:10.1111/ceo.12152
13. Liu M, Whittaker B, Bhandari R, Lazzaro DR, Ferri S. Peters Anomaly: Review of the Literature. *Cornea.* 2011;30(8):939-944. doi:10.1097/ico.0b013e31820156a9
14. Reis L, Sermina E. Genetics of anterior segment dysgenesis disorders. 2011;22(5):314-324. doi:10.1097/ICU.0b013e328349412b.GENETICS
15. Hanson IM, Fletcher JM, Jordan T, et al. Mutations at the PAX6 locus are found in heterogeneous anterior segment malformations including Peters' anomaly. *Nat Genet.* 1994;6(2):168-173. doi:10.1038/ng0294-168

16. Nagase T, Nakamura S, Harii K, Osumi N. Ectopically localized HNK-1 epitope perturbs migration of the midbrain neural crest cells in Pax6 mutant rat. *Dev Growth Differ*. 2001;43(6):683-692. doi:10.1046/j.1440-169X.2001.00611.x
17. Jia X, Guo X, Jia X, Xiao X, Li S, Zhang Q. A novel mutation of PAX6 in Chinese patients with new clinical features of Peters' anomaly. *Mol Vis*. 2010;16:676-681. <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2855731&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.
18. Tang HK, Chao LY, Saunders GF. Functional analysis of paired box missense mutations in the PAX6 gene. *Hum Mol Genet*. 1997;6(3):381-386. doi:10.1093/hmg/6.3.381
19. Doward W, Perveen R, Lloyd IC, Ridgway AE, Wilson L, GC. B. A mutation in the RIEG1 gene associated with Peters' anomaly. *J Med Genet*. 1999;36(2):152-155.
20. Evans AL, Gage PJ. Expression of the homeobox gene Pitx2 in neural crest is required for optic stalk and ocular anterior segment development. *Hum Mol Genet*. 2005;14(22):3347-3359. doi:10.1093/hmg/ddi365
21. Tümer Z, Bach-Holm D. Axenfeld-Rieger syndrome and spectrum of PITX2 and FOXC1 mutations. *Eur J Hum Genet*. 2009;17(12):1527-1539. doi:10.1038/ejhg.2009.93
22. Berry FB, Lines MA, Oas JM, et al. Functional interactions between FOXC1 and PITX2 underlie the sensitivity to FOXC1 gene dose in Axenfeld-Rieger syndrome and anterior segment dysgenesis. *Hum Mol Genet*. 2006;15(6):905-919. doi:10.1093/hmg/ddl008
23. Gene F, Honkanen RA, Nishimura DY, Swiderski RE, Alward WLM. A family with Axenfeld-Rieger syndrome and Peters Anomaly caused by a point mutation (Phe112Ser) in the FOXC1 gene. *Am J Ophthalmol*. 2003;135(3):368-375.
24. Weisschuh N, Wolf C, Wissinger B, Gramer E. A novel mutation in the FOXC1 gene in a family with Axenfeld-Rieger syndrome and Peters' anomaly. *Clin Genet*. 2008;74(5):476-480. doi:10.1111/j.1399-0004.2008.01025.x
25. Vincent A, Billingsley G, Priston M, et al. Further support of the role of CYP1B1 in patients with Peters anomaly. *Mol Vis*. 2006;12(May):506-510. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16735991>.
26. Dubielzig RR, Jefcoate CR, Sorenson CM, et al. Cyp1b1 Mediates Periostin Regulation of Trabecular Meshwork Development by Suppression of Oxidative Stress. *Mol Cell Biol*. 2013;33(21):4225-4240. doi:10.1128/mcb.00856-13
27. Reis LM, Tyler RC, Weh E, et al. Analysis of CYP1B1 in pediatric and adult glaucoma and other ocular phenotypes. *Mol Vis*. 2016;22(August):1229-1238.
28. Kakiuchi-Matsumoto T, Isashiki Y, Ohba N, Kimura K, Sonoda S, Unoki K. Cytochrome P450 1B1 gene mutations in Japanese patients with primary congenital glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 2001;131(3):345-350. doi:10.1016/S0002-9394(00)00808-4
29. Vincent A, Billingsley G, Priston M, et al. Phenotypic heterogeneity of CYP1B1 : mutations in a patient with Peters' anomaly. *J Med Genet*. 2001;38(5):324-326.

30. Chang RQ, Du Y, Zhu XJ, Lu Y. Type II Peter's anomaly with histopathological proof: A case report. *BMC Ophthalmol.* 2017;17(1):1-5. doi:10.1186/s12886-017-0502-7
31. Sowden JC. Molecular and developmental mechanisms of anterior segment dysgenesis. *Eye.* 2007;21(10):1310-1318. doi:10.1038/sj.eye.6702852
32. Myles W, Flanders M, Chitayat D, Brownstein S. Peters' Anomaly: A Clinicopathologic Study. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus.* 1992;29(6):374-381.
33. Heon E, Barsoum-Homsy M, Cevrette L, et al. The spectrum of associated ocular and systemic malformations. *Ophthalmic Genet.* 1992;13(2):137-143. doi:10.3109/13816819209087614
34. Almarzouki HS, Tayyib AA, Khayat HA, et al. Peters Anomaly in Twins: A Case Report of a Rare Incident with Novel Comorbidities. *Case Rep Ophthalmol.* 2016;7(3):186-192. doi:10.1159/000450571
35. Kim M, Lee SC, Lee SJ. Spontaneous corneal perforation in an eye with peters' anomaly. *Clin Ophthalmol.* 2013;7:1535-1537. doi:10.2147/OPHTH.S49264
36. Sawada M, Sato M, Hikoya A, et al. A case of aniridia with unilateral Peters anomaly. *J AAPOS.* 2011;15(1):104-106. doi:10.1016/j.jaapos.2010.11.006
37. Krause U, Koivisto M, Rantakallio P. A Case of Peters' Syndrome with Spontaneous Corneal Perforation. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus.* 1969;6(3):145-149. doi:https://doi.org/10.3928/0191-3913-19690801-12
38. Mayer UM. Peters' anomaly and combination with other malformations (series of 16 patients). *Ophthalmic Genet.* 1992;13(2):131-135. doi:10.3109/13816819209087613
39. Polack FM, Graue EL. Scanning electron microscopy of congenital corneal leukomas (Peters' anomaly). *Am J Ophthalmol.* 1979;88(2):169-178. doi:10.1016/0002-9394(79)90462-8
40. Awan K. Peters-Rieger's Syndrome. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus.* 1977;14(7):112-116.
41. Gurland JE, Mbekeani JN, Kleinhaus S, Bello JA, Shanske AL, Campbell D. Possible new syndrome of microcephaly with cortical migration defects, Peters anomaly and multiple intestinal atresias: A multiple vascular disruption syndrome. *Clin Dysmorphol.* 2002;11(1):67-69. doi:10.1097/00019605-200201000-00014
42. Herwig MC, Loeffler KU, Gembruch U, Kuchelmeister K, Müller AM. Anterior Segment Developmental Anomalies in a 33-Week-Old Fetus with MIDAS Syndrome. *Pediatr Dev Pathol.* 2014;17(6):491-495. doi:10.2350/13-11-1408-cr.1
43. Erdoğan MK, Utine GE, Alanay Y, Aktaş D. Unilateral Peters' anomaly in an infant with 22q11.2 deletion syndrome. *Clin Dysmorphol.* 2008;17(4):289-290. doi:10.1097/MCD.0b013e3283079e7c
44. Iwao K, Inatani M, Tanihara H. The Deficiency of Heparan Sulfate in Neural Crest Cells Is Associated With the Anomalies in the Anterior Segment of the Eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006;47(13):5627.
45. Iwao K, Inatani M, Matsumoto Y, et al. Heparan sulfate deficiency leads to Peters anomaly in mice by disturbing neural crest TGF- β 2 signaling. *J Clin Invest.* 2009;119(7):1997-2008. doi:10.1172/JCI38519.endothelium

46. Caputo C, Wood E, Jabbour L. Impact of fetal alcohol exposure on body systems: A systematic review. *Birth Defects Res Part C - Embryo Today Rev.* 2016;108(2):174-180. doi:10.1002/bdrc.21129
47. Chan T, Bowel R, O'Keefe M, Lanigan B. Ocular manifestations in fetal alcohol syndrome. *Br J Ophthalmol J Ophthalmol.* 1991;75:524-526.
48. Hoyme HE, Kalberg WO, Elliott AJ, et al. Updated Clinical Guidelines for Diagnosing Fetal Alcohol Spectrum Disorders. *Pediatrics.* 2016;138(2):e20154256-e20154256. doi:10.1542/peds.2015-4256
49. Miller M, Epstein R, Sugar J, et al. Anterior segment anomalies associated with the fetal alcohol syndrome. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus.* 1984;21(1):8-18.
50. Mulholland CP, Pollock TJ. The Peters anomaly following antenatal exposure to methotrexate and hydroxychloroquine. *Can J Ophthalmol.* 2011;46(3):289-290. doi:10.1016/j.jcjo.2011.05.001
51. Hibbard E, Smithells R. Folic acid metabolism and human embryopathy. *Lancet.* 1964:1254.
52. Smithells R, Sheppard S, Schorah C. Vitamin deficiencies and neural tube defects. *Arch Dis Child.* 1976;51(12):944-950.
<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L8021028%5Cnhttp://sfx.library.uu.nl/utrecht?sid=EMBASE&issn=00039888&id=doi:&atitle=Vitamin+deficiencies+and+neural+tube+defects&stitle=ARCH.+DIS.+CHILD.&title=Archives+of+Disease+i>
53. Armstrong RC, Monie IW. Congenital eye defects in rats following maternal folic-acid deficiency during pregnancy. *J Embryol Exp Morphol.* 1966;16(3):531-542.
<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L287057795>
54. Mets MB, Chhabra MS. Eye Manifestations of Intrauterine Infections and Their Impact on Childhood Blindness. *Surv Ophthalmol.* 2008;53(2):95-111. doi:10.1016/j.survophthal.2007.12.003
55. J.M. K, G.W. Z. Incidence of peters anomaly and congenital corneal opacities interfering with vision in the united states. *Cornea.* 2014;33(8):848-850. doi:10.1097/ICO.0000000000000182
56. Bermejo E, Martínez-Frías M. Congenital eye malformations: clinical-epidemiological analysis of 1,124,654 consecutive births in Spain. *Am J Med Genet.* 1998;75(5):497-504.
57. Richter O, Reinhard T, Böhringer D, Lagrèze W, Reichl S. Langzeitprognose der Peters-AnomalieLong-term prognosis of Peters anomaly. *Der Ophthalmol.* 2017;115(4):309-313. doi:10.1007/s00347-017-0498-7
58. Shirai K, Okada Y, Nakamura Y, Saika S. Histopathological Features in a Case of Peters' Anomaly with Acquired Corneal Staphyloma. *Case Rep Ophthalmol Med.* 2011;2011(Figure 2):1-5. doi:10.1155/2011/418048
59. Poche R, Hsu C-W, McElwee M, Burns A, Dickinson M. Macrophages engulf endothelial cell membrane particles preceding pupillary membrane capillary regression. *Dev Biol.* 2015;403(1):30-42. doi:10.1016/j.ydbio.2015.03.017.
60. Ito M, Yoshioka M. Regression of the hyaloid vessels and pupillary membrane of the mouse. *Anat*

- Embryol (Berl)*. 1999;200(4):403-411. doi:10.1007/s004290050289
61. Jack RL. Ultrastructure of the Hyaloid Vascular System. *Arch Ophthalmol*. 1972;87(5):555-567. doi:10.1001/archopht.1972.01000020557014
 62. Worst JFG. *The Pathogenesis of Congenital Glaucoma : An Embryological, Gonioscopic, Goniosurgical and Clinical Study.*; 1966.
 63. Schrader S. II. Doppelseitige Stauungspapille bei einer Krebsmetastase im Hinterhauptbein. *Ophthalmologica*. 1920;43(1-6):23-28. doi:10.1159/000294586
 64. Withers SJ, Gole GA, Summers KM. Autosomal dominant cataracts and Peters anomaly in a large Australian family. *Clin Genet*. 1999;55(4):240-247. doi:10.1034/j.1399-0004.1999.550405.x
 65. Ozeki H, Shirai S, Nozaki M, et al. Ocular and systemic features of Peters' anomaly. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2000;238(10):833-839. doi:10.1007/s004170000177
 66. Kivlin J, Fineman RM, Crandall AS, Olson RJ. Peters' Anomaly as a Consequence of Genetic and Nongenetic Syndromes. *Arch Ophthalmol*. 1986;104(1):61-64. doi:10.1001/archopht.1986.01050130071022
 67. Kessel M, Gruss P. Murine Developmental Control Genes. *Science (80-)*. 1990;249(4967):374-379. <http://weekly.cnbnews.com/news/article.html?no=124000>.
 68. Maillette de Buy Wenniger-Prick LJJM, Hennekam RCM. The Peters' plus syndrome: A review. *Ann Genet*. 2002;45(2):97-103. doi:10.1016/S0003-3995(02)01120-6
 69. Oberstein SAJL, Kriek M, White SJ, et al. Peters Plus Syndrome Is Caused by Mutations in B3GALTL, a Putative Glycosyltransferase. *Am J Hum Genet*. 2006;79(3):562-566. doi:10.1086/507567
 70. Reis LM, Tyler RC, Abdul-Rahman O, et al. Mutation Analysis of B3GALTL in Peters Plus Syndrome. *Am J Med Genet*. 2008;146A(20):2603-2610.
 71. Weh E, Reis L, Tyler RC, et al. Novel B3GALTL mutations in classic Peters Plus syndrome and lack of mutations in a large cohort of patients with similar phenotypes. *Clin Genet*. 2014;86(2):142-148.
 72. DeSantis D. Amblyopia. *Pediatr Clin North Am*. 2014;61(3):505-518. doi:10.6016/Zdravvestn.2834
 73. Dana MR, Scaumberg DA, Moyes AL, Gomes JAP, Stark WJ. Corneal transplantation in children with Peters anomaly and mesenchymal dysgeneses. *Ophthalmology*. 1997;104(10):1580-1586. doi:10.1016/S0161-6420(97)30093-1
 74. COMMITTEE ON PRACTICE AND AMBULATORY MEDICINE SOO, AMERICAN ASSOCIATION OF CERTIFIED ORTHOPTISTS AAFPOAS, OPHTHALMOLOGY AAO. Visual System Assessment in Infants, Children, and Young Adults by Pediatricians. *Pediatrics*. 2016;137(1):e20153596. doi:10.1542/peds.2015-3596
 75. Najjar DM, Christiansen SP, Bothun ED, Summers CG. Strabismus and Amblyopia in Bilateral Peters Anomaly. *J AAPOS*. 2006;10(3):193-197. doi:10.1016/j.jaapos.2006.01.006
 76. Reese AB, Ellsworth RM, York N. The anterior chamber cleavage syndrome. *Arch Ophthalmol*. 1966;75(3):307-318.
 77. Yang L, Lambert S, Lynn M, Stulting R. Surgical management of glaucoma in infants and children

- with Peters anomaly. *Ophthalmology*. 2004;111(1):112-117.
78. Dolezal KA, Besirli CG, Mian SI, Sugar A, Moroi SE, Bohnsack BL. Glaucoma and Cornea Surgery Outcomes in Peters Anomaly. *Am J Ophthalmol*. 2019;208:367-375. doi:10.1016/j.ajo.2019.08.012
 79. Heath DH, Shields MB. Glaucoma and Peters' anomaly: a clinicopathologic case report. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1991;229(3):277-280.
 80. Lim Z, Quah BL. Unilateral retinoblastoma in an eye with Peters anomaly. *J AAPOS*. 2010;14(2):184-186. doi:10.1016/j.jaapos.2010.02.005
 81. Boel M, Timmermans J, Emmery L, Dralands G, Fryns J, Van den Berghe H. Primary mesodermal dysgenesis of the cornea (Peters' anomaly) in two brothers. *Hum Genet*. 1979;51(2):237-240. doi:10.1007/BF00287184
 82. Saitoh A, Ohira A, Ameniya T. Peter's anomaly in an infant with a mild degree of Axenfeld's anomaly. *Br J Ophthalmol*. 1995;79:862-863.
 83. Chang TC, Reyes-Capo D, Cavuoto KM. Correlation Between Clinical Examination and Diagnostic Imaging in Type II Peters Anomaly. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2017;54(6):395-395. doi:10.3928/01913913-20170703-09
 84. Cho D, Choi D, Nam W. Unilateral Peters' Anomaly with Chorioretinal Coloboma in the Other Eye. *Korean J Ophthalmol*. 2011;25(5):352. doi:10.3341/kjo.2011.25.5.352
 85. Hashemi H, Ghaffari R, Mohebi M. Posterior lamellar keratoplasty (DSAEK) in peters anomaly. *Cornea*. 2012;31(10):1201-1205. doi:10.1097/ICO.0b013e31825697a4
 86. Ni W, Wang W, Hong J, Zhang P, Liu C. A novel histopathologic finding in the Descemet's membrane of a patient with Peters Anomaly: A case-report and literature review Cornea and external eye diseases. *BMC Ophthalmol*. 2015;15(1):1-5. doi:10.1186/s12886-015-0131-y
 87. Soh YQ, Mehta JS. Selective Endothelial Removal for Peters Anomaly. *Cornea*. 2018;37(3):382-385. doi:10.1097/ICO.0000000000001472
 88. Yoshikawa H, Ikeda Y, Sotozono C, Mori K, Ueno M, Kinoshita S. Ultrasound biomicroscopy in infants with congenital corneal opacity and its correlations with clinical diagnosis and intraocular pressure. *Nihon Ganka Gakkai Zasshi*. 2015;119(1):16-21.
 89. Haddad A, Greenfield D, Stegman Z, Liebmann J, Ritch R. Peter's anomaly: diagnosis by ultrasound biomicroscopy. *Ophthalmic Surg Lasers*. 1997;28(4):311-312.
 90. Muslubas IS, Hocaoglu M, Arf S, Karacorlu M. A case of morning glory syndrome associated with persistent hyperplastic primary vitreous and Peters' anomaly. *GMS Ophthalmol Cases*. 2017;7:3-5.
 91. Martinet V, Dureau P, Bergès O, Caputo G. Vitreoretinal dysplasia masquerading as Peters' anomaly. *Eur J Ophthalmol*. 2010;20(1):228-230.
 92. Saal H, Greenstein R, Weinbaum P, Poole A. Autosomal recessive Robinow-like syndrome with anterior chamber cleavage anomalies. *Am J Med Genet*. 1988;30(3):709-718. doi:10.1002/ajmg.1320300303

93. Van Reeuwijk J, Janssen M, Van Den Elzen C, et al. POMT2 mutations cause α -dystroglycan hypoglycosylation and Walker-Warburg syndrome. *J Med Genet.* 2005;42(12):907-912. doi:10.1136/jmg.2005.031963
94. Yarar C, Yakut A, Yildirim N, Yildiz B, Basmak H. Neuhauser syndrome and Peters' anomaly. *Clin Dysmorphol.* 2006;15(4):249-251. doi:10.1097/01.mcd.0000228421.59166.82
95. Faras H, Al-Raquam F, Ramadan D. Classic galactosemia presenting with unilateral peters' anomaly. *Med Princ Pract.* 2010;19(4):324-326. doi:10.1159/000312722
96. Hope WC, Cordovez JA, Capasso JE, et al. Peters anomaly in cri-du-chat syndrome. *J AAPOS.* 2015;19(3):277-279. doi:10.1016/j.jaapos.2015.01.018
97. Neilan E, Pikman Y, Kimonis VE. Peters anomaly in association with multiple midline anomalies and a familial chromosome 4 inversion. *Ophthalmic Genet.* 2006;27(2):63-65. doi:10.1080/13816810600678139
98. Thau A, Lloyd M, Freedman S, Beck A, Grajewski A, Levin A V. New classification system for pediatric glaucoma: implications for clinical care and a research registry. *Curr Opin Ophthalmol.* 2018;29(5):385-394. doi:10.1097/ICU.0000000000000516
99. Nischal KK. A new approach to the classification of neonatal corneal opacities. *Curr Opin Ophthalmol.* 2012;23(5):344-354. doi:10.1097/ICU.0b013e328356893d
100. Ciralsky J, Colby K. Congenital corneal opacities: A review with a focus on genetics. *Semin Ophthalmol.* 2007;22(4):241-246. doi:10.1080/08820530701745157
101. Katzman L. Pediatric Corneal Opacities. American Academy of Ophthalmology. <https://www.aao.org/disease-review/pediatric-corneal-opacities>. Published 2016.
102. Yang LLH, Lambert SR, Drews-botsch C, Stulting RD. Long-term visual outcome of penetrating keratoplasty in infants and children with Peters anomaly. *J AAPOS Off Publ Am Assoc Pediatr Ophthalmol Strabismus / Am Assoc Pediatr Ophthalmol Strabismus.* 2009;13(2):175-180. doi:10.1016/j.jaapos.2008.10.007
103. Lambert S LJ, ed. *Taylor & Hoyt's Pediatric Ophthalmology and Strabismus.* 5th editio. Elsevier; 2017.
104. European Glaucoma Society. Terminology and Guidelines for Glaucoma, 4th Edition - Chapter 3: Treatment principles and options. *Br J Ophthalmol.* 2017;101:130-195.
105. Kipp MA. Childhood glaucoma. 2003;50(1):89-104.
106. Beck AD. Diagnosis and management of pediatric glaucoma. *Arch Ophtalmol.* 2001;14(3):501-511.
107. European Glaucoma Society. *Terminology and Guidelines for Glaucoma.* 4th Editio. Savona, Italy: PibliComm; 2014.
108. Papadopoulos M, Edmunds B, Fenerty C, Khaw PT. Childhood glaucoma surgery in the 21st Century. *Eye.* 2014;28(8):931-943. doi:10.1038/eye.2014.140
109. Considerations C, Grajewski AL, Bitrian E, Papadopoulos M, Freedman SF. *Surgical Management of Childhood Glaucoma.*; 2018. doi:10.1007/978-3-319-54003-0
110. Chang I, Ou Y. Surgical Management of Pediatric Glaucoma. 2017;59:165-178.

doi:10.1159/000458495

111. Aujla J, Lee G, Vincent S, Thomas R. Incidence of hypotony and sympathetic ophthalmia following trans-scleral cyclophotocoagulation for glaucoma and a report of risk factors. *Clin Exp Ophthalmol*. 2013;41(8):761–772.
112. García-Antón MT, Salazar JJ, De Hoz R, et al. Goniodysgenesis variability and activity of genotypes in primary congenital glaucoma. *PLoS One*. 2017;12(4):1-26. doi:10.1371/journal.pone.0176386
113. Reis LM, Tyler RC, Weh E, et al. Whole Exome Sequencing Identifies Multiple Diagnoses in Congenital Glaucoma with Systemic Anomalies. *Clin Genet*. 2016;90(4):378-382. doi:10.1111/cge.12816.Whole
114. Stoilov I, Akarsu AN, Alozie I, et al. Sequence Analysis and Homology Modeling Suggest That Primary Congenital Glaucoma on 2p21 Results from Mutations Disrupting Either the Hinge Region or the Conserved Core Structures of Cytochrome P4501B1. *Am J Hum Genet*. 1998;62(3):573-584. doi:10.1086/301764
115. Prokudin I, Simons C, Grigg JR, et al. Exome sequencing in developmental eye disease leads to identification of causal variants in GJA8, CRYGC, PAX6 and CYP1B1. *Eur J Hum Genet*. 2014;22(7):907-915. doi:10.1038/ejhg.2013.268
116. Weinreb R, Grajewsk A, Papadopoulos M, Grigg J, Freedman S, eds. *Childhood Glaucoma: Consensus Series 9 - World Glaucoma Association*. Amsterdam: Kugler Publications; 2013.
117. Alessandro ED, Guidotti JM, Mansouri K, Mermoud A. XEN-augmented Baerveldt : A New Surgical Technique for Refractory Glaucoma. *J Glaucoma*. 2017;26(2):e90-e92. doi:10.1097/IJG.0000000000000562
118. Gedde SJ, Herndon LW, Brandt JD. Postoperative complications in the Tube Versus Trabeculectomy (TVT). *Am J Ophthalmol*. 2012;153(5):804-814. doi:10.1016/j.ajo.2011.10.024.Postoperative
119. Arad T, Hoffmann EM, Prokosch-Willing V, Pfeiffer N, Grehn F. XEN-augmented Baerveldt Implantation for Refractory Childhood Glaucoma: A Retrospective Case Series. *J Glaucoma*. 2019;28(11):1015-1018. doi:10.1097/IJG.0000000000001356
120. Eiferman R. Association of Wilms' tumor with Peter's anomaly. *Ann Ophthalmol*. 1984;16(10):933-934.
121. Miller B, Pollard Z. Case Report: Two Eyes in One Patient Representing the Spectrum of Peter's Anomaly. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 1995;32(6):388-389. doi:https://doi.org/10.3928/0191-3913-19951101-13
122. Harris R, Brownstein S, Little J. Peter's anomaly with congenital aphakia. *Can J Ophthalmol*. 1980;15(2):91-94.
123. Trabucchi G, Piantanida A, Bandello F, Freschi M, Nucci P, Brancato R. Congenital aphakia in Peters' anomaly syndrome. *Acta Ophthalmol Scand*. 1997;75(5):595-597. doi:10.1111/j.1600-0420.1997.tb00157.x
124. Blackmon D, Grossniklaus H, Song C. Congenital Corneal Perforation with Secondary Congenital Aphakia in Peters' Anomaly. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2002;43:1727.

125. Raven ML, Rodriguez ME, Potter HD. Corneal Leukoma with Features of Both Sclerocornea and Peter's Anomaly. *Ophthalmology*. 2016;123(9):1988. doi:10.1016/j.ophtha.2016.05.011
126. Cañizares B, Yago I, Piñero, Ruiz M. Vasculatura fetal persistente unilateral asociada a disgenesia del segmento anterior. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2017;92(1):40-43. doi:10.1016/j.oftal.2016.03.021
127. Comer RM, Daya SM, Q'Keefe M. Penetrating keratoplasty in infants. *J AAPOS*. 2001;5(5):285-290. doi:10.1067/mpa.2001.117568
128. Ide C, Matta C, Holt J, Felker G. Dysgenesis mesodermalis of the cornea (Peters' anomaly) associated with cleft lip and palate. *Ann Ophthalmol*. 1975;7(6):841-842.
129. Kapur R, Tu E, Toyran S, et al. Corneal Pathology in Microphthalmia With Linear Skin Defects Syndrome. *Cornea*. 2008;27(6):734-738.
130. Alward W, Krachmer J, Macsai M. Arthrogyrosis multiplex congenita with Peter's anomaly. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 1990;27(6):329.
131. Prochazkova D, Hruby Z, Konecna P, Skotakova J, Fajkusova L. The p.(Glu809Lys) mutation in the WFS1 gene is associated with the occurrence of the Wolfram-like syndrome-WFSL: a case report. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2016;8(4):482-483. doi:10.4274/jcrpe.3021
132. Hou JH, Crispim J, Cortina MS, De La Cruz J. Image-guided femtosecond laser-assisted cataract surgery in Peters anomaly type 2. *J Cataract Refract Surg*. 2015;41(11):2353-2357. doi:10.1016/j.jcrs.2015.10.045
133. Augenhilckd KM. A Case of WAGR Syndrome with Peters' Anomaly. *Klin Monatsbl Augenheilkd*. 2015;232(4):382-383.
134. Medsinghe A, Speedwell L, Optom FC, Sc M, Nischal KK, Ophth FRC. Defining Success in Infant Penetrating Keratoplasty Opacities. *Am Orthopt J*. 2014;64:81-88.
135. Todorova MG, Grieshaber MC, Cámara RJ, Miny P, Palmowski-Wolfe AM. Anterior segment dysgenesis associated with Williams-Beuren syndrome: A case report and review of the literature. *BMC Ophthalmol*. 2014;14(1):1-5. doi:10.1186/1471-2415-14-70
136. Nishide T, Nakanishi M, Hayakawa N, Kimura I, Mizuki N. Cataract surgery for tilted lens in Peters' anomaly type 2. *Case Rep Ophthalmol*. 2013;4(3):134-137. doi:10.1159/000354611
137. Lee NY, Lee YE, Mok J, Kim M, Park SH. Three cases with unusual ophthalmic phenotypes of congenital aniridia. *Can J Ophthalmol*. 2013;48(4):340-342. doi:10.1016/j.cjco.2013.02.009
138. Takano T, Matsuwake K, Yoshioka S, Takeuchi Y. Congenital polymicrogyria including the perisylvian region in early childhood. *Congenit Anom (Kyoto)*. 2010;50(1):64-67. doi:10.1111/j.1741-4520.2009.00253.x
139. Arikawa A, Yoshida S, Yoshikawa H, et al. Case of novel PITX2 gene mutation associated with Peters' anomaly and persistent hyperplastic primary vitreous. *Eye*. 2010;24(2):391-393. doi:10.1038/eye.2009.114
140. Sagara T, Kozawa M, Ota K, Fujitsu Y, Suzuki K, Nishida T. Pupillary block in Peters' anomaly. *Jpn J Ophthalmol*. 2008;52(6):504-505. doi:10.1007/s10384-008-0590-2
141. Reis LM, Tyler RC, Zori R, Burgesst J, Mueller J, Semina E V. A Case of 22q11.2 Deletion Syndrome

- with Peters Anomaly, Congenital Glaucoma, and Heterozygous Mutation in CYP1B1. *Ophthalmic Genet.* 2015;36(1):92-94.
142. Kamoun B, Turki K, Kharrat W, Ben Amor S, Khemekhem R, Feki J. Keratoplasty for Peters anomaly (clinical case). *Bull Soc Belge Ophtalmol.* 2007;(303):51-54.
143. Shabeeb NM, Plager DA, Haggstrom AN. Peters anomaly in PHACE syndrome. *J AAPOS.* 2017;21(4):331-333. doi:10.1016/j.jaapos.2017.04.010
144. Wang B, Kubota E, Bayona A. Visual Diagnosis: Newborn Girl with Congenital Unilateral Eye Opacity. *Pediatr Rev.* 2018;39(5):e24-e26. doi:10.1542/pir.2017-0056