

Síndrome da displasia septo-óptica: um relato de caso

Septo-optic dysplasia syndrome: a case report

Síndrome de displasia septoóptica: reporte de un caso

Marília Pereira da Silva¹, Gabriela Campbell Rocha¹, Gustavo Thomazelli Medeiros Silva¹, Maria Gabriela Tirelli de Freitas¹, Maria Fernanda Coimbra Alves¹, Pedro Victor Oliveira Araújo¹, Jessica Mariana Faleiro Pereira¹, Fernanda Maria Lopes Morais¹, Natanael Lourenço Motta¹, Ana Luisa Giarolla Giarolla^{1*}.

RESUMO

Objetivo: Relatar um caso de Síndrome da Displasia Septo-óptica (DSO), uma desordem congênita que se enquadra nas malformações cerebrais da linha média, sendo sua incidência considerada rara em todo o mundo. **Detalhamento de caso:** Uma paciente do sexo feminino, 1 mês e 10 dias de idade, foi levada para consulta pediátrica em cidade do sul de Minas Gerais - Brasil, com queixa de movimentos oculares excessivos. Ao exame, a lactente apresentou nistagmo vertical, sem outras alterações nos demais sistemas. À tomografia computadorizada de crânio, não foi possível visualizar claramente o corpo caloso e a foice inter-hemisférica. Após avaliação oftalmológica, constatou-se reflexo pupilar reduzido no olho direito, com reflexo consensual presente; além de visão subnormal, nistagmo vertical, córnea transparente e hipoplasia de nervo óptico bilateral. Posteriormente, a ressonância magnética evidenciou hipoplasia do nervo óptico direito e achados compatíveis com agenesia do septo pelúcido. Mediante os achados imaginológicos e clínicos foi confirmado o diagnóstico de DSO e as medidas terapêuticas, agora direcionadas ao manejo correto da síndrome, foram instituídas. **Considerações finais:** Este caso demonstra uma apresentação clínica relevante da Síndrome da Displasia Septo-óptica na infância, uma patologia neuropediátrica rara que ainda carece de referencial teórico na literatura.

Palavras-chave: Displasia septo-óptica, Síndrome de Morsier, Relato de caso, Hipoplasia nervo óptico.

ABSTRACT

Objective: Report a case of Septo-Optic Dysplasia Syndrome (SOD), a congenital disorder that fits into the midline brain malformations, whose incidence is considered rare worldwide. **Case details:** A female patient, 1 month and 10 days old, was taken for pediatric consultation in a southern city of Minas Gerais - Brazil, complaining of excessive eye movements. On examination, the infant presented vertical nystagmus, with no other alterations in the other systems. Cranial computed tomography scan did not show clearly the corpus callosum and the interhemispheric sickle. After ophthalmologic evaluation, reduced pupillary reflex was recorded in the right eye, with consensual reflex present; in addition to low vision, vertical nystagmus, transparent cornea and bilateral optic nerve hypoplasia. Later, magnetic resonance imaging showed hypoplasia of the right optic nerve and compatible findings with septum pellucidum agenesis. Based on the imaging and clinical findings, the diagnosis of SOD was confirmed and therapeutic measures, now directed to the correct management of the syndrome, were instituted. **Final considerations:** This case demonstrates a relevant clinical presentation of Septo-optic Dysplasia Syndrome in childhood, a rare neuropediatric pathology that still lacks a theoretical framework in the literature.

Keywords: Septo-optic dysplasia, Morsier syndrome, Case study, Optic nerve hypoplasia.

¹ Universidade Federal de Lavras (UFLA), Lavras - MG. *E-mail: anagiarolla@ufla.br

RESUMEN

Objetivo: Reportar un caso de Síndrome de Displasia Septoóptica (DSO), un trastorno congénito que se encuadra dentro de las malformaciones cerebrales de la línea media, siendo su incidencia considerada rara a nivel mundial. **Detalles del caso:** Una paciente de sexo femenino, de 1 mes y 10 días de edad, fue llevada a una consulta de pediatría en una ciudad sureña de Minas Gerais - Brasil, quejándose de movimientos oculares excesivos. A la exploración, el lactante presentó nistagmo vertical y ningún otro cambio en los otros sistemas. En la tomografía computarizada craneal, no fue posible visualizar claramente el cuerpo caloso y la hoz interhemisférica. Después de evaluación oftalmológica, se encontró un reflejo pupilar directo reducido en el ojo derecho, con presencia de reflejo consensual; además de visión subnormal, nistagmo vertical, córnea transparente e hipoplasia del nervio óptico bilateral. Posteriormente, la resonancia magnética mostró hipoplasia del nervio óptico derecho y hallazgos compatibles con agenesia del septo pelúcido. Sobre la base de los hallazgos clínicos y de imagen se confirmó el diagnóstico de DSO y se instituyeron medidas terapéuticas, ahora dirigidas al correcto manejo del síndrome. **Consideraciones finales:** Este caso muestra una presentación clínica relevante del Síndrome de Displasia Septoóptica en la infancia, una rara condición neuropediátrica que aún carece de referencias teóricas en la literatura.

Palabras clave: Displasia septoóptica, Síndrome de Morsier, Presentación de caso, Hipoplasia del nervio óptico.

INTRODUÇÃO

Em 1941, a Síndrome da Displasia Septo-óptica (DSO) foi descrita pela primeira vez por Reeves, como uma ausência de septo pelúcido em associação com anormalidades do nervo óptico. Posteriormente, foi melhor descrita pelo neurologista George de Morsier, recebendo o epônimo de Síndrome de Morsier (DE MORSIER G, 1956; REEVES DL, 1941).

A DSO é uma desordem congênita rara que se enquadra no grupo das malformações cerebrais da linha média. Embora apresente uma ampla heterogeneidade em razão da grande variação fenotípica, a tríade clássica da DSO é composta por: Hipoplasia do Nervo Óptico (HNO), defeitos estruturais da linha média (septo pelúcido e corpo caloso) e disfunção endócrina do eixo hipotálamo-hipófise (GANAU M, et al., 2019; GUTIERREZ-CASTILLO A, et al., 2018).

O diagnóstico clínico da DSO requer 2 ou mais características da tríade, sendo que apenas 30-47% dos pacientes apresentam a tríade completa. Em virtude da complexidade do distúrbio, criou-se o termo Síndrome da Displasia Septo-Óptica *plus* (DSO *plus*) para os casos em que há associação da tríade mencionada a malformações do desenvolvimento cortical (GANAU M, et al., 2019; GUTIERREZ-CASTILLO A, et al., 2018).

Estima-se que 1,9-53 a cada 100.000 nascidos vivos, a depender da região analisada, têm a DSO em alguma variedade fenotípica, com incidência igual em ambos os sexos (FERRAN KD, 2010). Ainda não é totalmente compreendida a etiopatogenia da síndrome, todavia a literatura atual salienta a possível influência da predisposição genética e da exposição a fatores ambientais no período pré-natal para o desenvolvimento desta entidade nosológica (GANAU M, et al., 2019; LEÓN-GONZÁLEZ M, et al., 2012; MCCABE MJ, et al., 2011; REEVES DL, 1941; SIGNORINI SG, et al., 2012).

Dentre os antecedentes pré-natais desfavoráveis mais relevantes na literatura, destacam-se o consumo materno de drogas e álcool durante a gestação, prematuridade do feto, as infecções virais maternas a diabetes gestacional, a idade materna jovem de concepção/parto e a primiparidade (CAMPBELL CL, 2003; GANAU M, et al., 2019; LEÓN-GONZÁLEZ M, et al., 2012; MCCABE MJ, et al., 2011; SIGNORINI SG, et al., 2012). A ocorrência de um evento perinatal deflagrador das malformações justificaria a penetração diferente e a heterogeneidade de fenótipos identificáveis nos pacientes com a síndrome (GANAU M, et al., 2019).

Em relação ao componente genético da displasia septo-óptica, León-González e colaboradores evidenciaram, em um estudo retrospectivo que analisou 20 pacientes com a síndrome, a ausência de casos

familiares relacionados, bem como foi encontrado mutações heterozigotas *de novo* no gene HESX1 em mais de ¼ dos participantes (LEÓN-GONZÁLEZ M, et al., 2012). Corroborando com os resultados encontrados neste estudo, várias revisões apontam que o fator genético pode não apenas ser herdado, mas resultar também de mutações *de novo* (ALT C, et al., 2017; LEÓN-GONZÁLEZ M, et al., 2012). Os genes envolvidos no desenvolvimento da síndrome estão associados ao desenvolvimento embrionário dos olhos, dos nervos ópticos e da hipófise, sendo eles: HESX1, SOX2, SOX3 e OTX2 (GANAU M, et al., 2019; SIGNORINI SG, et al., 2012).

A DSO pode ser suspeitada ao nascer, quando há concomitância de outras anomalias, ou com o déficit do desenvolvimento visual observável à medida que a criança cresce. A HNO costuma ser a primeira manifestação da síndrome, podendo ser unilateral (menos comum e menos grave) ou bilateral. Outras manifestações que sugerem esta síndrome são nistagmo e estrabismo. Ademais, deficiência de GH, hipotireoidismo e outras alterações do eixo hipotálamo-hipófise também estão relacionadas, bem como convulsões, atraso no desenvolvimento neuropsicomotor, autismo e alterações do ciclo circadiano. O diagnóstico é clínico, laboratorial e imaginológico, com o uso da ressonância magnética e dosagem de hormônios relacionados à função pituitária (ALT C, et al., 2017; FERRAN KD, 2010; GANAU M, et al., 2019; GUTIERREZ-CASTILLO A, et al., 2018; WEBB EA e DATTANI MT, 2009; ARSLANIAN SA, et. al., 1984).

O presente relato teve como objetivo descrever um caso clínico pediátrico da Síndrome da Displasia Septo-Óptica, diagnosticado na região sul de Minas Gerais.

DETALHAMENTO DO CASO

Paciente do sexo feminino, com 1 mês e 10 dias de idade, foi levada à consulta pediátrica pela mãe, na região sul de Minas Gerais, com queixa de movimentos oculares excessivos. A mãe notou desde o nascimento da filha que seus olhos têm movimentação “frequente e diferente”. Refere aleitamento materno exclusivo, boa pega e sucção, além de episódios esporádicos de engasgos leves, mas sem cianose evidente.

Criança nascida a termo (38 semanas), de gestação planejada, com peso e comprimento adequados para a idade gestacional, APGAR de 5 minutos igual a 10, sem intercorrências durante o parto e nas 48 horas pós-parto. Triagem neonatal sem alterações.

A mãe possui 24 anos de idade, previamente hígida, grupo sanguíneo A+, G1P1CA0, com pré-natal sem intercorrências. Alega uso de vitaminas durante a gestação, sem uso de medicação contínua. Imunorreagente a infecção prévia por *Toxoplasma gondii*, mas demais sorologias negativas. Sem história de consanguinidade.

Ao exame físico no dia da primeira consulta, a paciente apresentou bom desenvolvimento neuropsicomotor, mas foi observado que esta não fixava o olhar, exibindo nistagmo vertical. As hipóteses diagnósticas foram: lactente saudável, com crescimento adequado, triagem neonatal sem alterações, vacinas em dias e nistagmo ocular a esclarecer. O caso foi discutido com médico neurologista pediátrico que orientou avaliação oftalmológica e a realização de ressonância magnética.

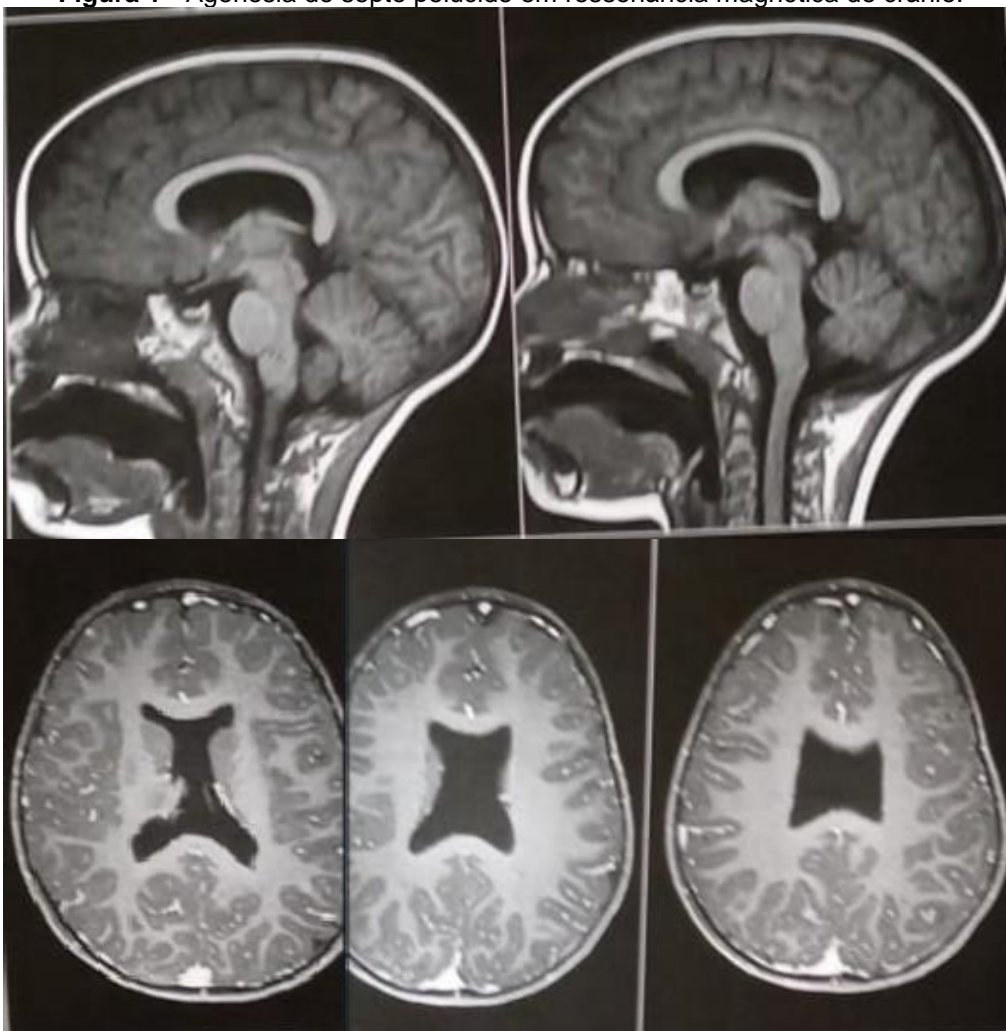
Em consulta com neurologista pediátrico, a paciente, já com 2 meses e 17 dias de idade, ainda apresentava movimentos oculares anormais persistentes. A acompanhante relatou que a criança apresentava “sustos”. O Desenvolvimento Neuropsicomotor (DNPM) estava adequado, exceto por engasgos durante as mamadas. No exame físico apresentou apenas os movimentos anormais dos olhos. Na tomografia computadorizada de crânio realizada, não foi possível visualizar claramente o corpo caloso e a foixe inter-hemisférica, o que levantou também a hipótese diagnóstica de Síndrome de Aicardi. Foi solicitado, então, encaminhamento ao oftalmologista e orientado a estimulação visual.

A paciente, com 3 meses e 15 dias de idade, realizou avaliação com oftalmologista em Minas Gerais. Ao exame, foram encontrados reflexo pupilar no olho direito reduzido, com reflexo consensual presente; nistagmo vertical; córnea transparente; hipoplasia de nervo óptico bilateral, mais evidente no olho esquerdo; além de visão subnormal. Observou-se, também, que ela não acompanhava mais os objetos com o olhar. Então, levantou-se a hipótese diagnóstica de Síndrome de Morsier. Após a consulta, foram solicitados

exames de rotina e dosagem de hormônios hipofisários, bem como ressonância magnética de encéfalo e de órbitas. Os exames laboratoriais não apresentaram alterações, descartando alterações do eixo hipotálamo-hipófise. Posteriormente, a paciente iniciou acompanhamento com equipe multidisciplinar da Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais (APAE) da cidade de origem da paciente, evoluindo com atrasos no DNPM. Ressalta-se que a paciente não realizou seguimento até a idade de 2 anos e 11 meses.

No dia 13 de setembro de 2021, quando a paciente tinha 2 anos e 11 meses, foram realizadas as ressonâncias magnéticas de órbitas e de crânio. Na primeira, evidenciou-se uma redução difusa da espessura de todas as porções do nervo óptico à direita, com característicos sinais de hipoplasia do nervo óptico direito. O nervo óptico esquerdo, por sua vez, apresentou-se sem alterações. Para mais, a ressonância magnética do crânio com contraste revelou achados compatíveis com agenesia do septo pelúcido, estrutura esta que não foi caracterizada pelo exame (**Figura 1**).

Figura 1 - Agenesia do septo pelúcido em ressonância magnética de crânio.



Fonte: Silva MP, et al., 2022.

Diante dos achados imagiológicos e clínicos foi confirmado o diagnóstico de síndrome de displasia septo-óptica. A paciente então foi encaminhada para serviço de estimulação neurocognitiva e seguiu sob acompanhamento de equipe multidisciplinar especializada.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Lavras (UFLA) (CAAE: 51428821.6.0000.5148), parecer nº: 4.996.983, atendendo à Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde do Ministério da Saúde, que dispõe sobre diretrizes e normas regulamentares da pesquisa envolvendo seres humanos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013).

DISCUSSÃO

Este caso é notável porque trata-se de uma patologia congênita rara e pouco descrita na literatura: a DSO. Estima-se que a incidência de casos dessa síndrome seja de 1/10000 nascidos vivos. Logo, o diagnóstico precoce é de extrema importância, já que a doença pode cursar com consequências graves no DNPM da criança, traduzindo sequelas irreparáveis na vida adulta. A HNO costuma ser a primeira manifestação da síndrome e é acompanhada de baixa acuidade visual e nistagmo. Os sintomas, em geral, começam a manifestar-se entre 1 a 3 meses de idade (FERRAN KD, 2010; GANAU M, et al., 2019).

No caso em questão a paciente abriu o quadro clínico com nistagmo e, logo depois, foi diagnosticada com HNO unilateral à direita. A hipoplasia unilateral, apesar de menos comum, é menos grave em termos de comprometimento da acuidade visual. Todavia, em casos de acometimento bilateral o diagnóstico torna-se mais fácil, já que indivíduos com HNO unilateral geralmente são diagnosticados anos depois, na idade pré-escolar. Atualmente, é conhecido que portadores de DSO podem apresentar visão relativamente preservada e ainda assim possuir defeitos endócrinos e de linha média. Entretanto, é descrito que a maioria dos portadores vão apresentar perda progressiva da visão e cegueira (FERRAN KD, 2010; GANAU M, et al., 2019).

Outra manifestação característica da síndrome é a disfunção do eixo hipotálamo-hipófise, a qual pode se manifestar desde uma deficiência isolada hormonal até pan-hipopituitarismo (WARD DJ, et al., 2021). A deficiência de *Growth Hormone* (GH) é a mais comum, seguida por *Adrenocorticotropin Hormone* (ACTH) e *Thyroid Stimulating Hormone* (TSH). O aparecimento de diabetes *insipidus* é mais raro. O diagnóstico da disfunção hipotalâmica-hipofisária geralmente ocorre mais tardiamente, o que pode levar a risco de morte e dano cerebral ao paciente (FERRAN KD, 2010; GANAU M, et al., 2019).

Entretanto, hipoglicemia neonatal e convulsões podem ser um achado precoce; assim como sinais de hipogonadismo observáveis ao exame físico (PALUI R, et al, 2018; PALORATH A e KHARODE I, 2021). Os portadores de DSO devem ser submetidos a uma minuciosa avaliação endocrinológica inicial e testes de função hipofisárias a cada 6 meses. Logo, o tratamento envolve a reposição hormonal por toda a vida do paciente (FERRAN KD, 2010; GANAU M, et al., 2019).

Os sinais e sintomas neurológicos costumam ser os últimos a aparecer nos portadores de DSO. Entre as manifestações possíveis estão atraso de DNPM, tetraparesia e convulsões. As crises convulsivas costumam ser de difícil controle. Além disso, existe associação com hidrocefalia, autismo e distúrbios do sono (GANAU M, et al., 2019). O termo Síndrome da Displasia Septo-óptica Plus abrange os casos em que a tríade clássica da DSO está presente em associação com malformações no desenvolvimento cortical (LOBO AR, 2021).

Polimicrogiria, esquizencefalia e displasia cortical estão descritas na literatura como manifestações prevalentes nesses casos. Os pacientes, em geral, apresentam alterações neurodesenvolvimentais heterogêneas (GUTIERREZ-CASTILLO A, et al., 2018). No suporte clínico requer-se atenção quanto aos achados da ressonância magnética, que representa um exame de imagem com acurácia superior à tomografia de crânio. Deve-se correlacionar os resultados com quadros de convulsão e atrasos no DNPM (GANAU M, et al., 2019).

A DSO não possui tratamento curativo. Entretanto, é indispensável o reconhecimento precoce da condição, bem como a realização de reposição hormonal apropriada e acompanhamento neuropsicológico contínuo. Tais medidas previnem a ocorrência de futuras sequelas e promovem qualidade de vida aos pacientes (GANAU M, et al., 2019). O suporte deve ser fornecido por equipe multidisciplinar e, quando possível, especializada. Por tratar-se de uma síndrome rara, pediatras, oftalmologistas e neurologistas são os principais profissionais de saúde que precisam estar atentos e preparados para identificação e diagnóstico da síndrome (FERRAN KD, 2010). Ainda no pré-natal, a DSO é suspeitada à ultrassonografia obstétrica quando há hipogênese ou disgenesia do folheto septal, resultando na ausência do Cavum Septi Pellucidi (SHINAR S, et al, 2020).

No caso apresentado, dois dos 3 critérios diagnósticos da Síndrome da Displasia Septo-óptica foram preenchidos: presença de hipoplasia de nervo óptico (unilateral à direita) e ausência de septo

pelúcido visível à ressonância magnética com contraste. Outras alterações do sistema nervoso central encontradas à tomografia de crânio foram leve dilatação ventricular e colpocefalia. Não houve dados imagiológicos e laboratoriais a favor de disfunções do eixo hipotálamo-hipófise no caso descrito. Por fim, apesar da presença de atraso no desenvolvimento neuropsicomotor e manutenção da curva de crescimento abaixo do percentil 3, concluiu-se também que a Síndrome da Displasia Septo-óptica Plus não se aplica a este caso.

O diagnóstico precoce da síndrome permite o tratamento direcionado, de modo a corrigir principalmente as deficiências hormonais que resultam em riscos de hipoglicemia, crise adrenal e, conseqüentemente, morte. Além disso, como consequência ocorre o déficit global do crescimento e desenvolvimento na criança. Acrescido isso ao déficit visual, as limitações para o indivíduo portador da síndrome são significativas, graves e por vezes irreparáveis. Assim, é imperativo o acompanhamento periódico desses pacientes com oftalmologistas, geneticistas, endocrinologistas e neurologistas (FERNANDES SY, et al., 2020; CAMPBELL CL, 2003).

Considera-se, portanto, que tais especialistas médicos, bem como pediatras, os quais estabelecem o primeiro contato na maioria dos casos, devem estar aptos ao raciocínio clínico diagnóstico da patologia. Para isso, requer-se alto índice de suspeição por parte dos profissionais e, também, maiores incentivos à produção e divulgação científica relacionadas a DSO (PALUI R, et al, 2018).

Este caso demonstra uma apresentação clínica relevante da Síndrome da Displasia Septo-óptica na infância, uma patologia neuropediátrica rara que ainda carece de referencial teórico na literatura. Portanto, visa contribuir para o conhecimento científico de oftalmologistas, geneticistas, endocrinologistas, pediatras e neurologistas, os quais necessitam de um alto índice de suspeição para o estabelecimento do diagnóstico e condutas adequados à síndrome.

REFERÊNCIAS

1. ALT C, et al. Clinical and Radiologic Spectrum of Septo-optic Dysplasia: Review of 17 Cases. *Journal of Child Neurology*, 2017; 32(9):797–803.
2. ARSLANIAN SA, et al. Hormonal, metabolic, and neuroradiologic abnormalities associated with septo-optic dysplasia. *European Journal of Endocrinology*, 1984; 107(2): 282-288.
3. CAMPBELL CL. Septo-optic dysplasia: a literature review. *Optometry*, 2003; 74(7):417-426.
4. DE MORSIER G. Studies on malformation of cranioencephalic sutures. III. Agenesis of the septum lucidum with malformation of the optic tract. *Schweiz Arch Neurol Psychiatr.*, 1956; 77(1–2):267–292.
5. FERNANDES SY, et al. Síndrome de De Morsier: relato de dois casos na cidade de Petrópolis. *Residência Pediátrica* 2020; 10(1):44-47.
6. FERRAN KD, et al. Septo-optic dysplasia. *Arq Neuropsiquiatr.*, 2010; 68(3):400-5.
7. GANAU M, et al. Neuro-Ophthalmological Manifestations Of Septo-Optic Dysplasia: Current Perspectives. *Eye Brain*, 2019; 11:37-47.
8. GUTIERREZ-CASTILLO A, et al. Septo-optic Dysplasia Plus Syndrome. *Cureus*, 2018; 10(12):e3727.
9. LEÓN-GONZÁLEZ M, et al. Evolución natural de la displasia septoóptica: análisis retrospectivo de 20 casos. *Revista de Neurología*, 2012; 54(6): 321-331.
10. LOBO AR. Septo-Optic Dysplasia A Case Presentation for Revisiting this Intriguing and Uncommon Condition. *J Radiol Med Imaging*. 2021; 4(1); 1044.
11. MCCABE MJ, et al. Septo-optic dysplasia and other midline defects: the role of transcription factors: HESX1 and beyond. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2011; 25 (1):115-124.
12. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Conselho Nacional de Saúde. Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012. Regulamenta a realização de pesquisas envolvendo seres humanos no Brasil. 2013. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/cns/2013/res0466_12_12_2012.html. Acessado em: 22 de novembro 2021.
13. NISSEN T, WYNN R. The clinical case report: a review of its merits and limitations. *BMC Res Notes*, 2014; 7:264.
14. PALORATH A, KHARODE I. Septo-Optic Dysplasia Diagnosed in a Newborn Infant with Normoglycemia: The Importance of Thorough Physical Examination. *Case Rep Pediatr.*, 2021; 2021:4836030.
15. PALUI R, et al. Nailing Septo-Optic Dysplasia. *BMJ Case Rep*. 2018 Feb 7; 2018: bcr2017223956.
16. REEVES DL. Congenital absence of the septum pellucidum. *Bull Johns Hopkins Hosp*, 1941; 69:61-71.
17. SHINAR S, et al. Long-term postnatal outcome of fetuses with prenatally suspected septo-optic dysplasia. *Ultrasound Obstet Gynecol.*, 2020; 56(3):371-377.
18. SIGNORINI SG, et al. Septo-optic dysplasia in childhood: the neurological, cognitive and neuro-ophthalmological perspective. *Dev Med Child Neurol*, 2012; 54(11): 1018-1024.
19. WARD DJ, et al. Review of the MRI brain findings of septo-optic dysplasia. *Clinical Radiology*, 2021; 76(2): 160.e1-160.e14.
20. WEBB EA, DATTANI MT. Septo-optic dysplasia. *European Journal of Human Genetics*, 2009; 18: 393–397.