

Anoftalmia bilateral em cão associada à malformação peniana congênita

Bilateral Anophthalmia in Dog Associated with Congenital Penile Malformation

Nhirneyla Marques Rodrigues¹, Ulisses Nilo Landi², Ana Maria Quessada²,
Marcus Valerius de Matos Freitas³, Cristian Francisco de Carvalho Pereira¹, Jeferson da Cruz Silva¹,
Sávio Soares Barbosa Dantas¹ & Luan Tezei Maia²

ABSTRACT

Background: Anophthalmia refers to the complete absence of an eyeball. It is a very rare congenital condition that affects all breeds of dogs, which may be unilateral or bilateral. Anophthalmia results from a severe developmental deficiency in the primitive forebrain, prior to the formation of the optic sulcus. This condition has a complex etiology, and chromosomal, monogenic, and environmental causes have already been identified. There might be an association between anophthalmia and other congenital abnormalities. This case report aimed to report the case of a male dog with bilateral anophthalmia associated with penile malformation.

Case: A 3-year-old male mongrel dog was evaluated in a clinical consultation at the Veterinary Medical Teaching Hospital of the Federal University of Piauí (UFPI) - Teresina - Brazil, with signs of anemia and diarrhea. His vaccinations were not up to date (multiple and anti-rabies), presented ectoparasites (ticks), and showed inappetence. The owner reported that the animal was blind from birth, was already well adapted to its environment, had the company of other animals, and had no access to the street. On clinical examination, the animal had a good body score. The eyelids were bilaterally present with normally developed eyelashes. Both the head and face had a symmetrical appearance, without structural abnormalities, and the palpebral fissures were narrow. When opening the eyelids manually, the presence of the conjunctiva was observed bilaterally, the orbits were shallow, and neither orbit contained the eyeball. Further inspection with an ophthalmic clinical flashlight did not reveal any other ocular structures. The initial diagnosis was suggestive of bilateral anophthalmia. Ultrasound examination of the ocular region confirmed the presence of bilateral anophthalmia. A general physical examination revealed a malformed penis with a persistent penile frenulum. Regarding systemic clinical signs (apathy, inappetence, diarrhea, and anemia), clinical and laboratory examinations led to the suspicion of verminosis.

Discussion: The dog in this report had a good body score; however, this type of malformation can generate non-viable puppies. Anophthalmia is an extremely rare congenital ocular malformation, both in humans and companion animals, in which there are no ocular structures in the orbits, and these structures (orbits) in affected individuals are generally small and shallow, as seen in the dog in this report. Ultrasonographic examination confirmed the bilateral anophthalmic condition, being the most accurate method of diagnosing this congenital condition. The animal in this report presented with anophthalmia associated with penile malformation. This type of association until this case report has only been described in humans and mice, and is probably caused by a mutation in the SOX2 gene, which is responsible for the protein of the same name, which makes the maturation of ocular tissues in the primitive forebrain. Thus, it is likely that such congenital alterations are the cause of the malformations observed in this animal. Maternal vitamin A deficiency, a factor known to cause ocular malformations, may also be involved in the etiology of congenital diseases. Nutritional imbalances in dogs are common in the animal's region of origin. The dog in this report had a normal life. Although it is a condition that causes blindness, dogs can have a normal life and welfare, even with bilateral anophthalmia.

Keywords: canine, persistence penile frenulum, eye, congenital anomalies.

Descritores: canino, doenças animais, genética, anomalias congênitas.

DOI: 10.22456/1679-9216.118790

Received: 28 November 2021

Accepted: 10 March 2022

Published: 13 April 2022

¹Private Veterinary Practitioner, Rubiataba, GO, Brazil. ²Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal com Ênfase em Produtos Bioativos da Universidade Paranaense (Unipar), Umuarama, PR, Brazil. ³Hospital Veterinário da Universidade Federal do Piauí (UFPI), Teresina, PI, Brazil. CORRESPONDENCE: U.N. Landi [ulisses.landi@edu.unipar.br]. Av. Café n. 128. CEP 76350-000 Rubiataba, GO, Brazil.

INTRODUÇÃO

O olho é um órgão de arquitetura anatômica complexa e se desenvolve a partir do neuroectoderma do prosencéfalo, do ectoderma superficial da cabeça e do mesênquima da origem da crista neural [5]. A anoftalmia resulta de uma grave deficiência de desenvolvimento no prosencéfalo primitivo, em um estágio anterior à formação do sulco óptico [6].

Anoftalmia refere-se à ausência completa do globo ocular na presença de anexos oculares, pálpebras, conjuntiva e aparelho lacrimal [2], e é uma condição congênita muito rara que afeta todas as raças de cães, nas quais o cão nasce sem um (unilateral) ou ambos os olhos (bilateral). A anoftalmia têm etiologia complexa, com causas cromossômicas, monogênicas e ambientais.

Das causas monogênicas, apenas o gene SOX2 foi detectado como um dos principais genes causadores em humanos e cobaias [11]. Este gene controla a produção da proteína SOX2, que regula regiões específicas do DNA, e também está envolvida no desenvolvimento dos olhos, então mutações no gene dificultam a produção da proteína, interrompendo a maturação dos olhos do feto [3].

A associação de anoftalmia com a fístula traqueo-esofágica e anormalidades genitais, foi denominada Síndrome Anoftálmica-Esofágica-Genital ou AEG na sigla em inglês [13]. Esta síndrome pode causar, além da anoftalmia outras malformações esofágicas e também do trato geniturinário, inclusive malformação peniana, criptorquidismo, micropênis e hipospádia em humanos e camundongos, e foram associadas a mutação do gene SOX2, [11], e este gene também está presente no cão no cromossomo 34 [7].

Este trabalho tem como objetivo descrever a ocorrência de anoftalmia bilateral em um cão associada a malformação peniana.

CASO

Um cão macho SRD de 3 anos de idade, foi avaliado em uma consulta clínica em um HVU (Hospital Veterinário Universitário) da Universidade Federal do Piauí (UFPI), Campus de Teresina - PI, com indícios de anemia e com diarreia presente. Encontrava-se com vacinação (múltipla e antirrábica) desatualizadas, não era vacinado contra leishmaniose e apresentava ectoparasitas (carrapatos) e demonstrava inapetência. No relato do tutor o animal era cego

desde o nascimento, e já estava bem adaptado ao seu ambiente e tinha a companhia de outro animal, e não tinha acesso à rua.

Ao exame clínico, o animal se mostrava apático. Suas pálpebras estavam bilateralmente presentes com cílios normalmente desenvolvidos. Tanto a cabeça quanto o rosto denotavam uma aparência simétrica, sem anormalidades estruturais, as fissuras palpebrais eram estreitas. Ao abrir as pálpebras manualmente, notou-se a presença da conjuntiva bilateralmente e que as órbitas eram rasas (característica da anoftalmia), entretanto, nenhuma órbita continha o globo ocular (Figura 1). A inspeção adicional com uma lanterna clínica oftálmica não revelou quaisquer outras estruturas oculares. O diagnóstico clínico inicial foi sugestivo de anoftalmia bilateral.

O peso do animal estava dentro dos limites aceitáveis (8 kg), os sons cardíacos e pulmonares estavam normais e a temperatura estava dentro da faixa normal. O exame da cavidade oral, orelhas e nariz não revelou anormalidades estruturais e o paciente apresentou respostas normais ao som. O tutor informou que os pais não tinham histórico de doença ocular ou malformações em suas ninhadas.

O exame físico geral revelou uma má formação peniana, cujo tamanho era menor que o observado em outros cães da mesma idade, com uma aparência tortuosa e a glândula revestida por um tecido semelhante a um ligamento que a prendia ao próprio corpo do pênis (Figura 2), embora o animal apresentasse a micção normal.



Figura 1. Pálpebras abertas manualmente mostrando a total ausência da formação do globo ocular. A- Lado direito. B- Lado esquerdo.



Figura 2. Malformação peniana congênita, nota-se uma estrutura semelhante a um ligamento prendendo a glândula ao corpo peniano (Frênulo persistente).

Foram solicitados hemograma, bioquímico sérico e ultrassonografia oftálmica, o qual revelaram, anemia normocítica normocrômica, plaquetas morfológicamente normais e bem distribuídas, leucocitose com neutrofilia, eosinofilia e monocitose absolutas. A análise bioquímica mostrou apenas hipoalbuminemia.

O resultado da ultrassonografia oftálmica foi conclusivo para o diagnóstico de anoftalmia (Figura 3). Uma área de hiperecogenicidade heterogênea foi notada em ambas as órbitas, e se estendendo rostralmente com paredes definidas. Nota-se que estas áreas de hiperecogenicidade podem ser representativas do tecido do desenvolvimento embrionário inicial do olho. Mas apenas exame um microscópico pode confirmar a exata natureza dessas estruturas. Com base na apresentação clínica e na ultrassonografia, foi definido o diagnóstico de anoftalmia bilateral.

Ao final da consulta o animal foi tratado com vermífugo¹ [Drontal[®]] e prescrito sulfametoxazol +

trimetoprima² [Diaziprim[®] - 1 mL/8 kg, v.o. BID, durante 5 dias], probiótico³ [Organew Pet[®] - 2,5 g/10 kg, SID, durante 7 dias], suplemento mineral e vitamínico³ [Aminomix Pet Comprimidos[®] - 1 comprimido/5 kg, SID, durante 20 dias] e carrapaticida⁴ [Frontline[®] - de 1 a 10 kg, com repetição a cada 30 dias]. No retorno o animal mostrou-se recuperado dos problemas que motivaram a consulta.

DISCUSSÃO

Anoftalmia é uma malformação ocular congênita extremamente rara, tanto em humanos como em animais de companhia, na qual não há estruturas oculares nas órbitas [8, 9]. As órbitas dos indivíduos afetados são geralmente pequenas e rasas. O animal desta casuística apresentava um bom score corporal, entretanto, esse tipo de malformação pode gerar filhotes não viáveis.

A etiologia da anoftalmia não é bem compreendida. Anoftalmia congênita foi relatada em suínos, equinos, bovinos, caninos, felinos, ratos e porquinhos-da-Índia [12].

A anoftalmia primária ocorre durante a embriologia quando o desenvolvimento do vaso óptico é interrompido em seu estágio inicial e, como resultado, todos os tecidos neuroectodérmicos falham em se desenvolver [1,5]. Como no paciente relatado os elementos mesodérmicos (pálpebras, saco conjuntival, aparelho lacrimal e músculos externos do olho), entretanto, podem ser encontrados intactos e totalmente funcionais [9]. Como no paciente relatado, as órbitas dos indivíduos afetados muitas vezes são pequenas e rasas [4].

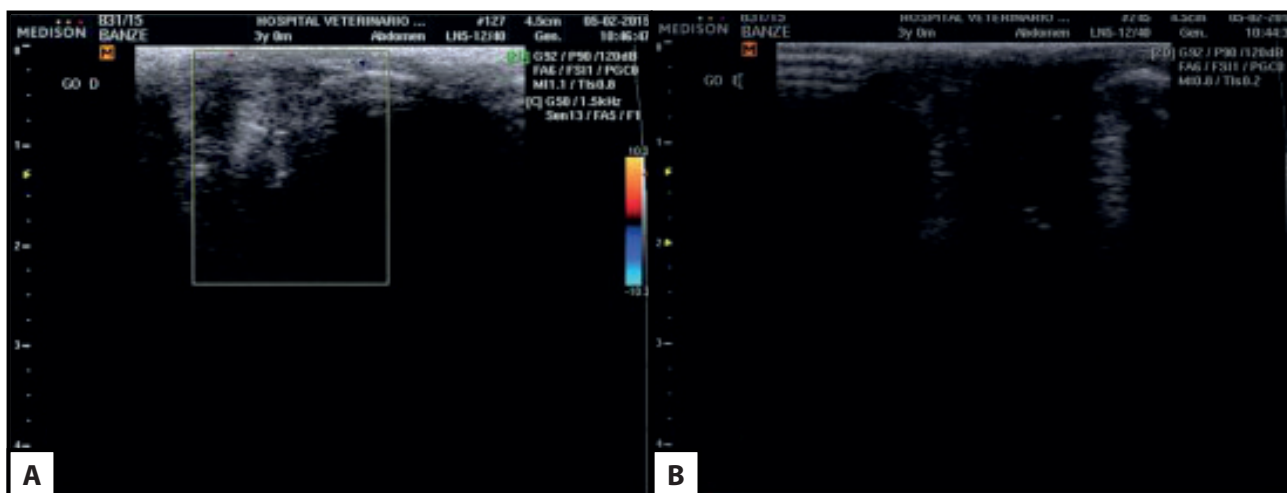


Figura 3. Em ambos, estrutura hipocogênica heterogênea com paredes definidas. Não acontecendo a visualização das estruturas do globo ocular. A- Lado direito. B- Lado esquerdo.

O exame ultrassonográfico confirmou a condição anoftálmica bilateral, sendo o melhor meio de diagnóstico desta condição congênita [8].

As anormalidades oculares congênitas múltiplas podem ser observadas em todas as espécies, frequentemente originando-se hereditariamente [10]. A maioria dos casos de anoftalmia também se apresenta com outros defeitos congênitos, como assimetrias da face e da cabeça, e defeitos das orelhas externas [4]. Palumbo *et al.* [8] relataram a anoftalmia associada a hidrocefalia em cão. O animal deste relato apresentou a anoftalmia associada a malformação peniana, frênulo persistente, este tipo de associação até este relato de caso, só foi descrito em humanos e camundongos [11], e provavelmente são causados pela a mutação do gene SOX2, responsável pela proteína do mesmo nome, que faz a maturação dos tecidos oculares no prosencéfalo primitivo. Este tipo de síndrome recebeu o nome de AEG, já que o paciente com anoftalmia apresenta outra malformação esofágica ou geniturinária [13]. Esta condição depende de estudos mais aprofundados, já que segundo Barishka e Ofri [1], não se tem estudos na área da embriogênese ocular dos animais domésticos e todas as premissas são baseadas em estudos desenvolvidos em camundongos.

Os cães afetados e seus descendentes próximos com esta afecção não devem ser utilizados para

reprodução. Novos estudos prometem investigar o envolvimento da genética, bem como fatores ambientais que podem desempenhar um papel no desenvolvimento desta rara condição.

Anoftalmia é uma condição de ocorrência rara e pouca pesquisa foi realizada sobre este tópico na veterinária. Neste caso, nenhum globo era visível dentro das órbitas ao exame físico. Não se sabe se a genética desempenhou um papel neste caso, ou qual a causa desta condição genética, pela característica da associação da anoftalmia com a malformação peniana, acredita-se na falha do gene SOX2, assim como em humanos e camundongos. O prognóstico a longo prazo para este paciente é favorável, até hoje, o cachorro é fisicamente e socialmente normal quando comparado com outros da sua idade e em seu estágio de desenvolvimento.

MANUFACTURERS

¹Bayer S.A. São Paulo, SP, Brazil.

²Syntec do Brasil. Barueri, SP, Brazil.

³Vetnil Industria e Comércio de Produtos Veterinários Ltda. Louveira, SP, Brazil.

⁴Merial Saúde Animal Ltda. Paulínia, SP, Brazil.

Declaration of interest. The authors report no conflicts of interest. The authors alone are responsible for the contents and writing of the paper.

REFERENCES

- 1 **Barishka R.Y. & Ofri R. 2007.** Embryogenetics: gene control of the embryogenesis of the eye. *Veterinary Ophthalmology*. 10: 133-136.
- 2 **Cook C.S. 2013.** Ocular embryology and congenital malformations. In: Gellat K.N., Gilger B.C. & Kern T.J. (Eds). *Veterinary Ophthalmology*. 5th edn. Hoboken: Wiley-Blackwell, pp.5-40.
- 3 **Glaser T., Jepeal L., Edwards J.G., Young S.R., Favor J. & Maas R.L. 1994.** PAX6 gene dosage effect in a family with congenital cataracts, aniridia, anophthalmia and central nervous system defects. *Nature Genetics*. 7: 463-471.
- 4 **Hesselberg C. 1951.** Congenital bilateral anophthalmia. *Acta Ophthalmologica*. 29: 183-189.
- 5 **Hyttel P., Sinowatz F. & Vejsted M. 2009.** *Essentials of Domestic Animal Embryology*. Toronto: Saunders Elsevier, pp.163-181.
- 6 **Murphy C.J., Samuelson D.A. & Pollock R.V.H. 2012.** The Eye. In: Evans H.E. & Lahunta A. (Eds). *Miller's Anatomy of the Dog*. 4th edn. St. Louis: Elsevier Saunders, pp.746-785.
- 7 **National Center for Biotechnology Information (NCBI). 2021.** SOX2 SRY-box transcription factor 2. *Canis lupus familiaris* (dog). Fonte: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/488092#bibliography>>.
- 8 **Palumbo M.I.P., Conti J.P., Doiche D.P., Mamprim M.J., Lourenço M.L.G. & Machado L.H.A. 2011.** Anoftalmia clínica bilateral associada à hidrocefalia congênita em cão. *Ciência Rural*. 41: 1251-1254.
- 9 **Shibuia K., Tajima M. & Nunoya T. 2000.** Anophthalmia and retinal degeneration associated with stenosis of the optic foramen in Fischer 344 rats. *Veterinary Pathology*. 37: 264-267.
- 10 **Slatter D. 2005.** Desenvolvimento e anormalidades congênitas. In: Slatter D. (Ed). *Fundamentos de Oftalmologia Veterinária*. 3.ed. São Paulo: Roca, pp.23-26.

- 11 Slavotinek A.M. 2011. Eye development genes and known syndromes. *Molecular Genetics and Metabolism Reports*. 104: 448-456.
- 12 Sreeranjini A.R. 2009. Congenital anophthalmos in a crossbred Malabari kid. *Tamilnadu Journal of Veterinary and Animal Sciences*. 5: 39-40.
- 13 Williamson K.A., Hever A.M., Rainger J., Rogers C., Magee A., Fiedler Z., Keng W.T., Sharkey F.H., McGill N., Hill C.J., Schneider A., Messina M., Turnpenny P. D., Fantes J.A., Heyningen V. & FitzPatrick D.R. 2006. Mutations in SOX2 cause anophthalmia-esophageal-genital (AEG) syndrome. *Human Molecular Genetics*. 15: 1413-1422.