

Achados oftalmológicos na síndrome de Lamb-Shaffer

Ophthalmological findings in Lamb-Shaffer syndrome

Danielle Ribeiro Brega Weiss¹ , Ana Carolina Santiago Ribeiro² , Leticia Edwiges Machado Abrahão³ , Emmerson Badaró Cardoso⁴ , Aline Brasileiro Pena¹ 

¹Clínica Olhinhos, Juiz de Fora, MG, Brasil.

²Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, MG, Brasil.

³Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora, Juiz de Fora, MG, Brasil.

⁴Orbit Study Group, Juiz de Fora, MG, Brasil.

Como citar:

Weiss DR, Ribeiro AC, Abrahão LE, Cardoso EB, Pena AB. Achados oftalmológicos na síndrome de Lamb-Shaffer. Rev Bras Oftalmol. 2026;85:e0015.

doi:

<https://doi.org/10.37039/1982.8551.20260015>

Descritores:

Fatores de transcrição SOXD;
Manifestações oculares;
Estrabismo; Erros de refração;
Genética

Keywords:

SOXD transcription factors; Eye
manifestations; Strabismus;
Refractive errors; Genetics

Recebido:
15/9/2025

Aceito:
17/12/2025

Autor correspondente:

Danielle Ribeiro Brega Weiss
E-mail: daniellebrega@gmail.com

Instituição de realização do trabalho:
Clínica Olhinhos, Juiz de Fora, MG, Brasil.

Fonte de auxílio à pesquisa:
trabalho não financiado.

Conflitos de interesse:
não há conflitos de interesses.

Disponibilidade dos dados da pesquisa:
Os dados que respaldam as conclusões
deste estudo não estão disponíveis
abertamente e estão disponíveis junto ao
autor correspondente mediante solicitação
razoável.

Editor associado:

Ricardo Augusto Paletta Guedes
Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz
de Fora, MG, Brasil
<https://orcid.org/0000-0002-9451-738X>



Copyright ©2026

RESUMO

A síndrome de Lamb-Shaffer é uma condição rara caracterizada por distúrbios do neurodesenvolvimento causados por haploinsuficiência do gene SOX5 no cromossomo 12p12. Clinicamente, manifesta-se com retardo do crescimento, atraso global do desenvolvimento neurológico, atraso na fala, características faciais dismórficas e anormalidades musculoesqueléticas, cardíacas e genitourinárias. Embora frequentes, as apresentações oftalmológicas dessa síndrome não estão bem consolidadas na literatura. Neste trabalho, objetiva-se relatar um novo caso dessa rara afecção, evidenciando os aspectos oftalmológicos de sua condição.

ABSTRACT

Lamb-Shaffer syndrome (LAMSHF) is a rare condition characterized by neurodevelopmental disorders caused by haploinsufficiency of the SOX5 gene on chromosome 12p12. Clinically, it manifests itself with growth retardation, global neurodevelopmental delay, speech delay, dysmorphic facial features, and musculoskeletal, cardiac, and genitourinary abnormalities. Although frequent, the ophthalmological presentations of this syndrome are not well established in the literature. In this study, we aim to report a new case of this rare condition, highlighting the ophthalmological aspects of its condition.

INTRODUÇÃO

A síndrome de Lamb-Shaffer (LAMSHF) é extremamente rara, com 118 pacientes relatados em todo o mundo entre 2012 (ano da primeira descrição) e 2024.^(1,2) Sua principal causa é a deleção do gene *SOX5*⁽¹⁾ e, a partir dessa descoberta, iniciaram-se os estudos quanto ao papel do *SOX5* no neurodesenvolvimento humano e como a sua haploinsuficiência é prejudicial para ele.^(1,2)

Os pacientes relatados até o momento compartilham das seguintes características: atraso no desenvolvimento; deficiência intelectual; atraso proeminente na fala; estrabismo e características dismórficas, como orelhas e ponte nasal anormais e protuberância frontal.^(3,4)

O objetivo deste artigo é relatar um novo caso da LAMSHF, com ênfase em suas manifestações oftalmológicas, contribuindo para a caracterização fenotípica da síndrome, além de ressaltar a importância da avaliação e do acompanhamento oftalmológico precoces. O estudo foi previamente submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CAAE 89748225.2.0000.5147).

RELATO DO CASO

Menino, 8 meses, com diagnóstico genético de LAMSHF, compareceu para avaliação oftalmológica trazido pela mãe. Histórico perinatal de diabetes gestacional e parto cesáreo sem intercorrências, Apgar 9/10. Em acompanhamento neurológico por atraso no desenvolvimento neuropsicomotor e epilepsia (última crise ocorrida 2

meses antes). A mãe relatava obstrução congênita da via lacrimal esquerda e estrabismo divergente intermitente.

No exame oftalmológico inicial, apresentava epican-to e acuidade visual normal para a idade, avaliada pelo método de fixação, seguimento e oclusão. O Teste de Cobertura revelou exotropia intermitente de 20 D prismáticas para longe e perto, com preferência de fixação pelo olho esquerdo (OE). O teste de Milder foi positivo à esquerda. Biomicroscopia de segmento anterior evidenciou aumento do menisco lacrimal em OE, sem outras alterações. A pressão intraocular (PIO) medida com tonômetro de rebote (Icare IC100) estava normal, sendo 15 mmHg em olho direito (OD) e 16 mmHg em OE. Retinoscopia sob cicloplegia: OD +1,50-0,50x180° e OE +1,50 esf. A fundoscopia revelou palidez do nervo óptico (NO) grau 1+/4+ em ambos os olhos (Figura 1). A palidez de NO foi graduada em uma escala subjetiva de 0 a 4+, com zero indicando nenhuma palidez e 4+ indicando palidez total do NO. Foi prescrita oclusão antissupressão do olho esquerdo por 2 horas diárias e massagem de Crigler.

O paciente perdeu seguimento e retornou após 1 ano, mantendo o lacrimejamento e a exotropia intermitente. Nova retinoscopia sob cicloplegia revelou significativa alteração refracional: OD -1,50-1,50 x 30° e OE -2,00-2,50 x 180°. A PIO manteve-se normal, e o restante do exame estava sem modificações em relação à avaliação inicial. Foram prescritos óculos, e foi orientado acompanhamento trimestral.

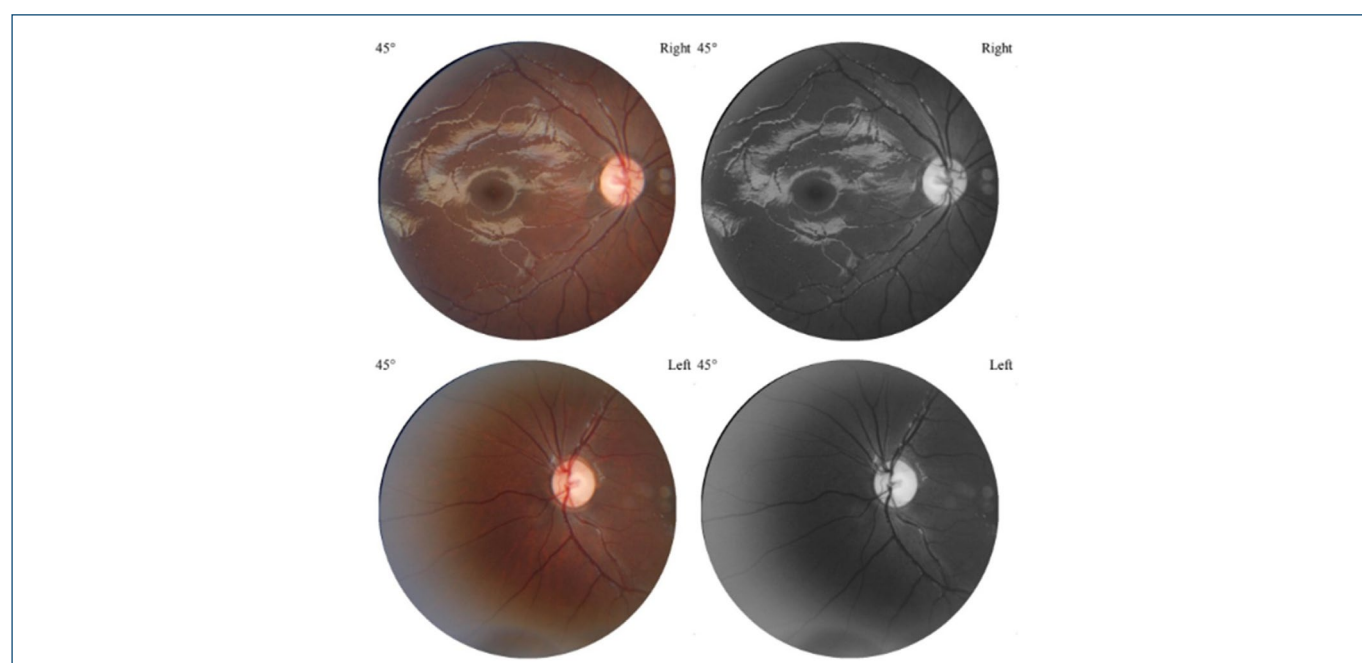


Figura 1. Retinografia colorida evidenciando palidez de nervo óptico grau 1+/4+ em ambos os olhos.

DISCUSSÃO

O presente estudo relata os achados oftalmológicos em um paciente pediátrico com diagnóstico confirmado de LAMSHF. A criança apresentava estrabismo, miopia e astigmatismo, em concordância com achados de estudos anteriores.^(5,6)

A LAMSHF é causada por diversas alterações no gene SOX5, e seu diagnóstico engloba observação clínica, testes genéticos e estudos de imagem.⁽⁷⁾ Sabe-se que o gene SOX5 atua na condrogênese e na neurogênese,⁽⁶⁾ proporcionando a formação da crista neural; assim sua haploinsuficiência afeta diversos processos do desenvolvimento do sistema nervoso central.^(1,7)

As manifestações clínicas documentadas a partir da análise de 118 pacientes com a síndrome incluíram atraso na fala (81,05%); atraso no desenvolvimento ou deficiência intelectual (99,15%); dismorfismos faciais (68,37%); problemas comportamentais, dentre eles autismo, transtorno de déficit de atenção e hiperatividade; ansiedade, insônia e comportamentos disruptivos; alterações oculares (63%); hipotonia (54,46%); deformidades esqueléticas (33%); convulsões e anormalidades de eletroencefalograma (22,16%).⁽²⁾

As mutações no gene SOX5 podem interferir expressivamente no desenvolvimento ocular e na função visual, o que demonstra a ampla diversidade e a frequência das anormalidades oftalmológicas associadas a essa síndrome.⁽⁵⁾ Dentre elas, o estrabismo é a mais comum, podendo comprometer o desenvolvimento visual e a estereopsia. Erros de refração, como miopia e hipermetropia, são constantemente relatados.⁽⁵⁾ Alterações na estrutura ocular e periorbital (crista supraorbital proeminente e fissuras palpebrais com leve inclinação para baixo) e na acuidade visual, nistagmo, astigmatismo e anormalidades no nervo óptico também podem ocorrer.^(5,7,8)

Em uma série de casos de seis indivíduos com LAMSHF, cinco apresentaram estrabismo, apesar de nenhum ter história familiar. Todos apresentaram ametropia significativa e anormalidades no nervo óptico, abrangendo palidez, hipoplasia e aparência anômala. A ressonância magnética de um deles evidenciou afinamento do quiasma e do trato óptico, enquanto na tomografia de coerência óptica outro indivíduo mostrou perda difusa da camada de fibras nervosas da retina e da camada de células ganglionares maculares.⁽⁶⁾

O espectro da LAMSHF é vasto, sem explicação definitiva sobre a correlação entre o genótipo e o fenótipo.^(3,5) Diversas possibilidades sobre a variação da gravidade da doença foram apontadas, desde a possível relação da influência

de fatores ambientais até a possibilidade de variantes de sequência truncada terem mais probabilidade de gerar parâmetros de crescimento menores ao serem comparadas às deleções intragênicas.⁽⁹⁾

Há algumas discrepâncias em relação à prevalência dos achados oftalmológicos em artigos com abordagem genética e artigos com abordagem oftalmológica. Dessa maneira, é importante que os portadores da síndrome possuam uma avaliação oftalmológica completa após o diagnóstico, para que haja consistência entre os casos relatados que permita a consolidação do espectro da doença.⁽⁵⁾

Além disso, alguns dos estudos revisados tiveram como limitação os dados incompletos sobre as características oftalmológicas. Portanto, o relato detalhado do quadro clínico de novos pacientes faz-se necessário para a definição do fenótipo, da evolução desses distúrbios ao longo do tempo e das possíveis correlações genótipo-fenótipo.⁽⁴⁾ Concomitantemente, revisar séries de casos pode auxiliar a aprimorar e a estabelecer as características clínicas mais frequentes, além de identificar novas associações não relatadas ainda.⁽⁴⁾

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

Weiss DRB contribuiu na concepção e delineamento do estudo, coleta, análise e interpretação dos dados, revisão científica e revisão crítica do conteúdo manuscrito. Pena AB contribuiu na concepção do estudo, redação e revisão científica do conteúdo manuscrito. Cardoso EB contribuiu na revisão crítica do conteúdo manuscrito. Ribeiro ACS e Abrahão LEM contribuíram na análise e interpretação dos dados, revisão científica e redação do conteúdo manuscrito. Todos os autores aprovaram a versão final do manuscrito e são responsáveis por todos os seus aspectos, incluindo a garantia de sua precisão e integridade.

REFERÊNCIAS

1. Lamb AN, Rosenfeld JA, Neill NJ, Talkowski ME, Blumenthal I, Girirajan S, et al. Haploinsufficiency of SOX5 at 12p12.1 is associated with developmental delays with prominent language delay, behavior problems, and mild dysmorphic features. *Hum Mutat.* 2012;33(4):728–40.
2. Zawerton A, Mignot C, Sigafos A, Blackburn PR, Haseeb A, McWalter K, et al.; Deciphering Developmental Disorder Study. Widening of the genetic and clinical spectrum of Lamb-Shaffer syndrome, a neurodevelopmental disorder due to SOX5 haploinsufficiency. *Genet Med.* 2020;22(3):524–37.
3. Lian R, Wu G, Xu F, Zhao S, Li M, Wang H, et al. Clinical cases series and pathogenesis of Lamb-Shaffer syndrome in China. *Orphanet J Rare Dis.* 2024;19(1):281.
4. Innella G, Greco D, Carli D, Magini P, Giorgio E, Galesi O, et al. Clinical spectrum and follow-up in six individuals with Lamb-Shaffer syndrome (SOX5). *Am J Med Genet A.* 2021;185(2):608–13.
5. Mahmud H, Gustainis D, Jackson-Cook C, Couser N. Ophthalmic manifestations of Lamb-Shaffer syndrome: a case presentation and literature review. *J AAPOS.* 2023;27(3):179–82.

6. Glidai Y, Aung MH, Edmond J, Lawrence L, Vicente GV, Kodsí SR. Ophthalmic features of Lamb-Shaffer syndrome: a case series. *J AAPOS*. 2024;28(3):103919.
7. Tenorio-Castano J, Gómez ÁS, Coronado M, Rodríguez-Martín P, Parra A, Pascual P, et al. Lamb-Shaffer syndrome: 20 Spanish patients and literature review expands the view of neurodevelopmental disorders caused by SOX5 haploinsufficiency. *Clin Genet*. 2023;104(6):637–47.
8. Edgerley K, Bryson L, Hanington L, Irving R, Joss S, Lampe A, et al. SOX5: Lamb-Shaffer syndrome-A case series further expanding the phenotypic spectrum. *Am J Med Genet A*. 2023;191(5):1447–58.
9. Fukushi D, Yamada K, Suzuki K, Inaba M, Nomura N, Suzuki Y, et al. Clinical and genetic characterization of a patient with SOX5 haploinsufficiency caused by a de novo balanced reciprocal translocation. *Gene*. 2018;655:65–70.