

Produção do conhecimento: bases genéticas, bioquímicas e imunológicas da síndrome de Meares-Irlen

Production of knowledge: genetic basis, biochemical and immunological of Meares-Irlen Syndrome

Fernanda Amaral Soares¹, Lucília Silva Gontijo²

RESUMO

A Síndrome de Meares-Irlen, deficiência de processamento visual identificada em indivíduos com dislexia, pode ser definida como um distúrbio visual perceptivo que acredita ser originado no córtex visual primário. Este estudo consiste em uma revisão integrativa da literatura que teve como objetivo analisar a produção científica em relação às bases bioquímicas, genéticas e imunológicas que podem estar compreendidas nesta condição. Os dados foram obtidos por meio de consulta online às bases de dados da Biblioteca Virtual de Saúde (BVS) que interconecta várias bases de dados referenciais, como SciELO (Scientific Electronic Library Online), LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), MEDLINE (Literatura Internacional em Ciências da Saúde) e Biblioteca Digital da UFMG. Foram incluídos no estudo um total de 16 artigos, compreendidos entre os anos de 1996 e 2014 que atenderam aos critérios de inclusão propostos. Muitos estudos têm sugerido associação da síndrome com alterações bioquímicas e genéticas. Alguns sustentam a hipótese de que alterações imunológicas e no metabolismo de ácidos graxos estejam envolvidas com problemas cognitivos e de aprendizado. Apesar do escasso volume de estudos sobre o tema, existem evidências crescentes de que há uma base bioquímica envolvida em uma variedade de transtornos visuais e de aprendizagem.

Descritores: Dislexia; Colesterol; Transtornos da percepção; Imunologia; Genética; Hereditariedade

ABSTRACT

Meares-Irlen syndrome, deficiency of the visual processing identified in individuals with dyslexia can be defined as a visual perceptible disorder that is believed to be originated in the primary visual cortex. This study deals with an integrative literature review aimed to analyze the scientific production in relation to biochemical, genetic and immunological basis that may be understood in this condition. Data were obtained via online query the databases of the Virtual Health Library (VHL) that interconnects several reference databases such as SciELO (Scientific Electronic Library Online), (Latin American and Caribbean Literature Rev Sciences health), MEDLINE (International Literature on Health Sciences), and the Digital Library of UFMG. A total of 16 articles, falling between 1996 and 2014 who met the inclusion criteria were included in the proposed study. Many studies have suggested an association of the syndrome with biochemical and genetic alterations. Some support the hypothesis that immune changes and metabolism of fatty acids are involved in cognitive and learning problems. Despite the scarce volume of studies on the subject, there is increasing evidence that there is a biochemical basis involved in a variety of visual disorders and learning.

Keywords: Dyslexia; Cholesterol; Perceptual disorders; Immunology; Genetics; Heredity

^{1,2} Faculdades Integradas Pitágoras de Montes Claros (MG), Brasil.

Os autores declaram não haver conflitos de interesse

Received for publication 09/07/2014 - Accepted for publication 16/06/2015

INTRODUÇÃO

Nos últimos anos, pesquisadores têm identificado uma série de deficiências de processamento visual em indivíduos com dislexia. A Síndrome de Meares-Irlen se enquadra em uma dessas deficiências e pode ser definida como um distúrbio visual-perceptivo que acredita ser originado no córtex visual primário⁽¹⁾.

Sugere-se que a síndrome é causada por uma excessiva sensibilidade da retina a frequências específicas do espectro de luz. Esta sensibilidade provoca distorções no processamento pós-retiniano, fazendo com que os impulsos elétricos cheguem ao córtex cerebral em momentos distintos, com perda da qualidade da interpretação visual. Isso caracteriza uma desorganização no processamento cerebral das informações recebidas pelo sistema visual. Essas alterações não são normalmente avaliadas pelo exame de optometria. Os sintomas descritos durante a leitura incluem desfoque e presença de sombras em letras e palavras, duplicação, movimento, cansaço visual e fadiga⁽²⁾.

Existe uma área recente de pesquisa que visa analisar anomalias bioquímicas e suas implicações para os deficits de processamento visual e dislexia. Uma variedade de estudos tem sugerido uma associação entre ácidos graxos essenciais e problemas visuais nas dificuldades de aprendizagem⁽³⁻⁵⁾.

Muitos achados associados à dislexia, autismo e outras desordens de aprendizado são consistentes com deficiência de ácidos graxos ômega 3 e ômega 6, principalmente. Os ácidos graxos poli-insaturados (AGPI), especialmente o ácido araquidônico (AA 20:4 n-6) e o ácido docosahexaenóico (DHA 22:6 n-3) são essenciais na alimentação humana por serem importantes componentes das membranas neuronais constituindo 15-20% da massa seca do cérebro e mais de 30% da retina⁽³⁾.

O AA e o DHA também desempenham um papel essencial nos processos celulares relativos à aprendizagem e memória e níveis adequados desses ácidos graxos são imprescindíveis para um desenvolvimento visual e cognitivo normal. Dessa forma, anormalidades no metabolismo de ácidos graxos podem estar envolvidas nas alterações cognitivas e comportamentais dessas condições, bem como na atenção, processamento da linguagem e dificuldades associadas com humor, digestão, regulação da temperatura e do sono. Além disso, reduzidas concentrações sanguíneas de ácidos graxos poli-insaturados de cadeia longa foram encontrados por diversos estudos em indivíduos com Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH). Os transtornos de desenvolvimento se sobrepõem entre si, sendo difícil o encontro de um caso "puro". Sendo assim, é possível que esse achado descrito para a TDHA também esteja relacionado a outras dessas deficiências como dislexia, dispraxia e autismo⁽³⁾.

Alguns estudos sustentam a hipótese de que alterações imunológicas e no metabolismo dos AGPI estejam envolvidos com a deficiência desses compostos nos indivíduos com problemas cognitivos e de aprendizado. Estas condições tendem a se agrupar em famílias e essa evidência aponta para a possível existência de fatores genéticos comuns que podem predispor a anomalias constitucionais no metabolismo de ácidos graxos e fosfolipídeos^(2,3).

A partir desses achados na literatura, o objetivo deste estudo foi analisar a produção científica em relação às bases bioquímicas, genéticas e imunológicas que podem estar compreendidas na Síndrome de Meares-Irlen.

MÉTODOS

Realizou-se amplo levantamento bibliográfico, o que constituiu uma pesquisa de revisão interativa de literatura. Pelo delineamento metodológico do estudo, procedeu-se a coleta de dados a partir de fontes secundárias.

A revisão integrativa da literatura é um método de pesquisa que permite a incorporação das evidências na prática clínica. Trata-se de um método amplo que abrange desde a literatura teórica e empírica, até os estudos com diferentes abordagens metodológicas. Para isso, utiliza-se resultados de pesquisas sobre um tema de maneira sistemática e ordenada, contribuindo para o maior conhecimento a respeito do assunto proposto⁽⁶⁾.

Para acesso aos artigos que compuseram a amostra da presente revisão utilizou-se a base de dados da Biblioteca Virtual de Saúde (BVS) que organiza a informação em uma estrutura que integra e interconecta várias bases de dados referenciais como SciELO (Scientific Electronic Library Online), LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), MEDLINE (Literatura Internacional em Ciências da Saúde) e Biblioteca Digital da UFMG consultados via online no mês de março de 2014, utilizando como descritores: Dislexia, Colesterol, Transtornos da percepção, Imunologia, Genética, Hereditariedade.

Os descritores foram utilizados de forma pareada tendo sido encontrados na busca 24 artigos. Como critérios de seleção foram incluídos todos os artigos que abordaram as palavras chaves citadas desde que estivessem disponíveis na íntegra, que versassem sobre a Síndrome de Meares-Irlen e suas relações genéticas, bioquímicas e imunológicas publicados em português e em inglês. Desta forma, foram excluídos 08 artigos.

O ano de publicação não foi motivo de restrição na escolha dos artigos devido à escassez de literatura recente sobre o tema abordado. A análise dos dados seguiu com um questionário que atendeu a critérios de identificação de autores, ano de publicação, título da revista, objetivos da pesquisa e análise do conteúdo resultando numa amostra constituída de 16 citações, sendo 14 artigos e 02 dissertações.

RESULTADOS

Do total de 16 artigos utilizados para a discussão do tema proposto, 2 (12,5%) foram publicados no ano de 1996, 1 (6,25%) em 2001, 01 (6,25%) em 2002, 1 (6,25%) em 2003, 1 (6,25%) em 2004, 2 (12,5%) em 2005, 2 (12,5%) em 2006, 1 (6,25%) em 2008, 1 (6,25%) em 2009, 1 (6,25%) em 2011, 1 (6,25%) em 2012, 1 (6,25%) em 2013 e 1 (6,25%) em 2014.

Com relação ao idioma de publicação, 14 (87,5%) foram publicados em inglês e 02 (12,5%) em português, sendo os artigos em português originário do Brasil e os em inglês foram 1 da Austrália e os demais dos Estados Unidos da América.

Todos os artigos selecionados foram advindos de publicações médicas sendo que 11 (68,75%) tratam-se de estudos de caso controle, 2 (12,5%) de dissertações e 3 (18,75%) são revisões de literatura.

DISCUSSÃO

Problemas de processamento visual e dislexia

A Síndrome de Meares-Irlen, disfunção visual-perceptiva específica, tem sido cada vez mais aceita como área de investiga-

ção nos problemas visuais que podem estar associados à dislexia⁽²⁾.

Na tentativa de elucidar suas causas, há uma hipótese de que ocorre uma distribuição anormal dos cones na retina com a existência de cones periféricos extras e maior sensibilidade à luz na visão periférica. Devido ao esforço despendido no processamento das informações visuais, a leitura torna-se mais lenta e segmentada, produzindo cansaço, inversões e trocas de palavras, perda de linhas no texto, prejuízo no foco, sonolência, distúrbios visuais, dores de cabeça, irritabilidade, enjoo, distração e fotofobia, após um intervalo relativamente curto na leitura, o que compromete a velocidade de processamento cognitivo e a memorização^(2,7).

As características semiológicas, tais como as distorções visuais das palavras impressas e a sensação de movimento ou vibração do texto presentes na Síndrome de Meares-Irlen são comuns à Síndrome de Fadiga Visual Crônica, o que pode indicar associação entre elas. Os sintomas descritos ocorrem mesmo na ausência de anormalidades oftalmológicas⁽⁸⁾.

Alguns estudos demonstraram benefícios à leitura com o uso de transparências coloridas sobre o papel branco nos pacientes com Síndrome de Meares-Irlen. Ensaio clínico randomizado demonstram que diferentes pessoas necessitam de cores diferentes e específicas, sendo necessária essa definição pelos pacientes com grau de precisão^(1,8,9).

Apesar dos achados de melhora na leitura com o uso de filtros coloridos, a base causal para descrever os sintomas visuais e o motivo pelo qual as transparências coloridas reduzem esses sintomas ainda necessitam de maior investigação. Devido a isso, hipóteses sobre as bases bioquímicas relacionadas à síndrome têm sido propostas^(2,10).

Aspectos bioquímicos relacionados à Síndrome de Meares-Irlen

Alguns estudos sobre o metabolismo anormal de ácidos graxos em pessoas com dislexia sugerem que o processamento visual pode ser afetado por essas anormalidades. Ácidos graxos poli-insaturados (AGPI) de cadeia longa são importantes como componentes estruturais do cérebro e dos olhos e são requeridos para o funcionamento normal do sistema nervoso. Existem dois tipos de ácidos graxos insaturados, ômega-6 e ômega-3, e ambos podem ser convertidos a ácidos graxos essenciais de importância ímpar. Alguns desses ácidos graxos como o ácido eicosapentaenoico (EPA) e docosahexaenoico (DHA) compõem cerca de 15% a 30% do peso seco da retina e são necessários para a estrutura, crescimento, remodelamento e função neuronais, além de desempenharem um papel essencial nos processos celulares relativos à aprendizagem e memória. Dessa forma, níveis adequados desses ácidos graxos são imprescindíveis para um desenvolvimento visual e cognitivo normal^(2,3).

Uma série de estudos relacionados ao metabolismo anormal de ácidos graxos em pessoas com dislexia sugerem que o processamento visual pode ser afetado por essas anomalias, especialmente na Síndrome de Meares-Irlen⁽²⁾.

A deficiência de ácidos graxos essenciais está significativamente relacionada com o surgimento de sintomas visuais na leitura, e inclusive com alguns sintomas indicativos de Síndrome de Meares-Irlen como cefaleias, sensibilidade à luz, movimentação e pulsação das palavras e efeito de halo ao redor das palavras. Crianças com amplos sinais clínicos de deficiência de ácidos graxos possuem capacidade de leitura significativamente inferior e a severidade dos sinais clínicos está diretamente relacionada com problemas visuais e sintomas durante a leitura⁽¹¹⁾.

Pesquisadores identificaram variações significativas entre lipídeos sanguíneos e aminoácidos urinários entre um grupo portador de Síndrome de Meares-Irlen e o grupo controle, o que pode ser indicativo de ativação do sistema imunológico do paciente⁽¹²⁾.

Achados de estudos prévios demonstraram que os valores de colesterol plasmático total de portadores de Síndrome de Meares-Irlen foi significativamente menor em relação ao grupo controle. Em contrapartida, houve incremento nos valores de ácido heptadecanoico encontrado no plasma dos pacientes. O aumento nos níveis de ácido heptadecanoico pode implicar em alteração das funções de membranas e na neurotransmissão⁽⁵⁾.

Existem algumas evidências que sugerem que a suplementação com ácidos graxos essenciais possa melhorar a função neural e da retina, que tem sido investigada com possível causa de dislexia e Síndrome de Meares-Irlen⁽²⁾.

Predisposição genética e caráter familiar

A maioria das pesquisas publicadas atualmente está voltada para a busca de soluções unicasais para a dislexia, seja enfatizando fatores biológicos, ambientais ou cognitivos. Porém, a dislexia, e em especial a Síndrome de Meares-Irlen, é geneticamente heterogênea, podendo ser causada tanto por fatores genéticos quanto ambientais.

Ao investigar a incidência familiar da Síndrome de Meares-Irlen em pais de crianças identificadas como portadoras, pesquisadores encontraram 84% de incidência de sintomas similares aos dos filhos. Nesta pesquisa não houve distinção entre dados encontrados para mães e pais. Esses achados sugerem uma possível base genética para os déficits de processamento visual nos portadores de dificuldades de leitura⁽¹³⁾.

Além disso, a expressão genética da molécula transportadora de lipídios apolipoproteína B100 (APO-B100) tem sido correlacionada com o metabolismo anormal de lipídios, principalmente relacionada aos níveis de colesterol plasmático. Os ésteres de colesterol são de importância comprovada no transporte de ácidos graxos essenciais para o interior da retina. O gene codificador da APO-B100 está localizado no braço curto do cromossomo 2 e estabelece vizinhança próxima com o gene DYX3 que comprovadamente confere susceptibilidade à dislexia⁽¹⁴⁾.

O locus da APO-B100 é reconhecido com uma das regiões mais polimórficas do genoma humano. Em estudo piloto foi encontrado que determinados alelos variantes da APO-B100 foram mais comumente encontrados em participantes diagnosticados com Síndrome de Meares-Irlen do que em indivíduos sem esta condição⁽¹⁴⁾.

Relações com o sistema imunológico

Foi sugerido por alguns pesquisadores que a construção do perfil metabólico de portadores de Síndrome de Meares-Irlen poderia auxiliar no desenvolvimento de categorias diagnósticas mais válidas e permitir uma maior investigação das disfunções do sistema imune como fatores causais para transtornos da aprendizagem e do comportamento^(10,15-17).

Alguns estudos têm indicado diferenças no metabolismo de aminoácidos e componentes lipídicos nos indivíduos com Síndrome de Meares-Irlen e isso indiretamente suporta a hipótese de que há uma origem biológica e bioquímica para esta condição. Foram encontradas diferenças na excreção de aminoácidos como prolina, hidroxiprolina e 3-metilhistidina e isso pode implicar na desregulação da renovação de proteínas e tecidos. A partir disso, especula-se que esta desregulação possa estar relacionada à ativação do sistema imune e produção de citocinas, as quais podem ter efeitos na gênese da disfunção visual⁽¹⁰⁾.

Há evidências de que indivíduos disléxicos e suas famílias possuem uma incidência maior do que o normal de distúrbios autoimunes. Evidências disto foram sugeridas, mostrando que as alterações na habilidade de leitura estavam associadas com a presença de sinais indicativos de infecção evidenciados pelo achado de linfonodos aumentados e doloridos⁽¹⁰⁾.

Mais investigações ainda são requeridas para estabelecer até quanto as alterações nos aminoácidos representam níveis anormais, confirmar as relações entre as anomalias bioquímicas identificadas e as funções metabólicas que elas representam, e também a associação existente entre essas anomalias e uma possível disfunção do sistema imunológico.

CONCLUSÃO

Dentre as inúmeras causas que podem gerar dificuldades de leitura, a Síndrome de Meares-Irlen ainda permanece pouco conhecida e muitas vezes seu diagnóstico pode ser confundido com dislexia do desenvolvimento. A pesquisa desta condição pode proporcionar aos portadores melhoras de suas dificuldades com intervenções de baixo custo, dando condições para alfabetização e gosto pela leitura.

Muitos estudos têm se concentrado em elucidar os fatores causais da Síndrome de Meares-Irlen. Isso é importante para que novas alternativas sejam delineadas de forma a contribuir com o desenvolvimento visual e de aprendizagem de seus portadores, se possível, ainda na fase escolar de alfabetização.

Existem evidências crescentes de que há uma base bioquímica envolvida em uma variedade de transtornos visuais e de aprendizagem, incluindo a Síndrome de Meares-Irlen, um subtipo de dislexia. Algumas questões permanecem não respondidas, necessitando de mais pesquisas para delinear os fatores causais envolvidos nesta condição. Apesar de todas as teorias sugeridas para a Síndrome de Meares-Irlen, seu substrato neurofisiológico ainda está por ser esclarecido.

AGRADECIMENTOS

O desenvolvimento desta pesquisa foi realizado com bolsa da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais – FAPEMIG – Minas Gerais, Brasil.

REFERÊNCIAS

1. Hollis J, Allen PM. Screening for Meares-Irlen Sensitivity in Adults: Can assessment methods predict changes in reading speed? *Ophthal Physiol Opt.* 2006; 26(6): 566-71.
2. Robinson GL, Sparkes DL, Roberts TK, Dustan RH, McGregor NR, Conway RNF. Biochemical anomalies in people with Irlen Syndrome: overlapping diagnostic categories, immune system dysfunction and dietary intervention [Tese]. Australia: University of Newcastle; 2002.
3. Richardson AJ. Long-chain polyunsaturated fatty acids in childhood developmental and psychiatric disorders. *J Lipid Res.* 2004; 39(12):1215-22.
4. Bell JG, Mackinlay EE, Dick JR, Macdonald DJ, Boyle RM, Glen ACA. Essential fatty acids and phospholipase A(2) in autistic spectrum disorders. *FAB Research.* 2004; 71(4):201-4.
5. Sparkes DL, Robinson GL, Dustan RH, Roberts TK. Plasma Cholesterol levels and Irlen Syndrome: Preliminary Study of 10- to 17- yr.-old students. *Percept Mot Skills.* 2003; 97(3):743-52.
6. Mendes KDS, Silveira RCP, Galvão CM. Revisão integrativa: Método de pesquisa para incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. *Texto Contexto Enferm.* 2008; 17(4):758-64.
7. Faria LN. Frequência da Síndrome de Meares-Irlen entre alunos com dificuldades de leitura observadas no contexto escolar [Dissertação]. Belo Horizonte: Universidade Federal de Minas Gerais; 2011.
8. Loew SJ, Marsh NV, Watson K. Symptoms of Meares-Irlen/Visual Stress Syndrome in subjects diagnosed with Chronic Fatigue Syndrome. *Internat J Clin Health Psychol.* 2014; 14(2):87-92.
9. Loew SJ, Fernández E, Watson K. Incidence of Meares-Irlen/visual stress syndrome in reading and learning disorders: does fluorescent lighting in classrooms affect literacy and numeracy? *Aula Abierta.* 2013; 41(3):23-32.
10. Kriss I, Evans B. The relationship between dyslexia and Meares-Irlen Syndrome. *J Research Reading.* 2005; 28(3):350-64.
11. Robinson GL, Roberts TK, McGregor NR, Dustan RH, Butt H. Understanding the causal mechanisms of visual processing problems: A possible biochemical basis for Irlen Syndrome? *Aust J Learn Disabil.* 1999; 4(4):21-29.
12. Robinson GL, McGregor NR, Roberts TK, Dustan RH, Butt H. A biochemical analysis of people with chronic fatigue who have Irlen Syndrome: speculation concerning immune system dysfunction. *Percept Mot Skills.* 2001; 93(2):486-504.
13. Robinson GL, Foreman PJ, Dear KBG. The familial incidence of symptoms of scotopic sensitivity/irlen syndrome. *Percept Mot Skills.* 1996; 83(3):1043-55.
14. Loew SJ, Watson K. A prospective genetic marker of the visual-perception disorder Meares-Irlen Syndrome. *Percept Mot Skills.* 2012; 114(3):870-82.
15. Jones MG, Cooper E, Amjad S, Goodwin CS, Barron JL, Chalmers RA. Urinary and plasma organic acids and amino acids in chronic fatigue syndrome. *Clin Chim Acta.* 2005; 361(1-2):150-58.
16. Evans BJW, Wilkins AJ, Brown J, Busby A, Wingfield AE, Jeanes R, et al. A preliminary investigation into the aetiology of Meares-Irlen Syndrome. *Ophthal Physiol Opt.* 1996; 16(4):286-96.
17. Kruk R, Sumbler K, Willows D. Visual processing characteristics of children with Meares-Irlen Syndrome. *Ophthal Physiol Opt.* 2008; 28(1):35-46.

Autor correspondente:

Lucília Silva Gontijo
 Av. Professora Aida Mainartina Paraíso, nº 80 – Ibituruna
 CEP 39408-007 – Montes Claros (MG), Brasil
 Tel: (38) 9175-0009
 E-mail: luciliagontijo@yahoo.com.br