

Retinose pigmentar

Retinitis pigmentosa

David Tayah*, Rodrigo I. Angelucci**, Paulo Sampaio***, José Ricardo Carvalho de Lima Rehder****

Resumo

Retinose pigmentar (RP) é o termo usado para um grupo de distúrbios genéticos que são caracterizados por disfunção progressiva, perda celular e eventual atrofia do tecido retiniano. O acometimento inicial dos fotorreceptores leva à destruição das camadas internas retinianas. A prevalência da RP é 0,02% em americanos economicamente ativos. Destes, 20% dos casos são autossômicos dominantes; 70% são autossômicos recessivos e 10% são ligados ao cromossomo X. A retinose pigmentar pode apresentar-se isoladamente ou dentro de uma síndrome.

Unitermos

Retinose pigmentar.

Abstract

Retinitis Pigmentosa (RP) is a term used for a group of disorders characterized by progressive dysfunction and eventual cellular atrophy and tissue lost in retina. The initial damage of the photoreceptors determines a lamellar destruction of retina. RP occurs in 0.02% of economically active Americans. Twenty percent of cases are autosomic dominant; 70% are autosomic recessive, 10% are related to the X chromosome. RP may occur isolated or within a syndrome.

Keywords

Retinitis pigmentosa.

Introdução

A retinose pigmentar (RP) é uma distrofia retiniana hereditária na qual há perda progressiva de fotorreceptores e disfunção do epitélio pigmentar da retina¹⁻³, sendo o quadro típico caracterizado por dificuldade inicial de adaptação ao escuro, chegando à cegueira noturna, com perda do campo visual periférico ainda na adolescência, o que pode se agravar levando à deterioração da visão central, podendo ocorrer a cegueira, em alguns casos, aos 30 anos⁴.

A etiopatogenia da RP tem sido observada como uma alteração na auto-imunidade ou na resposta imune em indivíduos acometidos, uma vez que foi evidenciado que

o segmento externo dos bastonetes tem efeito antigênico quando injetado em animais experimentais¹. Vários estudos não conseguiram ainda provar o verdadeiro papel do sistema imune como primário ou secundário na degeneração dos fotorreceptores, nem se há associação HLA em pacientes com RP⁵.

A RP é a maior causa de cegueira na população economicamente ativa⁶ no Brasil e no mundo, atingindo o número de 1,5 milhão de indivíduos acometidos⁴.

Por apresentar grande variedade de quadro clínico e poder estar associada a alterações sistêmicas, será feita uma abordagem ampla e, ao mesmo tempo, concisa sobre o tema.

Genética

Seus padrões de herança são: autossômica dominante, autossômica recessiva, ligada ao cromossomo X e disgênica^{7,8}. Já foram identificados 26 genes envolvidos na patogênese desta distrofia retiniana, outros 14 estão sendo mapeados^{7,9}. Mutações já foram observadas em alguns desses genes que vêm a determinar o desenvolvimento de disfunções na cascata de fototransdução e alterações na molécula da rodopsina⁴.

A RP autossômica dominante acontece quando há a transmissão vertical direta em três gerações de uma família. Entretanto, a ocorrência em até duas gerações é suficiente para caracterizar uma baixa penetrância desse tipo de herança. O quadro clínico é caracterizado pela evolução mais lenta da doença e preservação da visão central em até seis a oito décadas, muito embora possam existir formas de RP autossômica dominante de início precoce e rápida evolução em virtude de mutações gênicas e variabilidade de expressão, o que caracteriza a heterogeneidade genética dessa doença e justifica o grande intervalo de início dos sintomas de 11,5 anos a mais de 40 anos, de acordo com Boughman¹⁰. Pacientes com este tipo de herança têm melhor prognóstico, chegando em alguns casos a manterem a visão central em 20/30 aos 30 anos¹.

Baseados no eletroretinograma (ERG), Fishman *et al.*¹¹ classificaram a RP autossômica dominante em quatro subtipos: como tipo 1, listaram a RP difusa severa com

Trabalho realizado no Serviço de Oftalmologia da Faculdade de Medicina do ABC.

* Estagiário da Disciplina de Oftalmologia da FMABC.

** Médico R3 do Setor de Visão Subnormal, Disciplina de Oftalmologia da FMABC.

*** Chefe do Setor de Visão Subnormal, Disciplina de Oftalmologia da FMABC.

**** Chefe e Professor Titular da Disciplina de Oftalmologia da FMABC.

acometimento do campo visual central, sem resposta nas fases de cone e de bastonete no ERG; no tipo 2, o paciente apresenta alteração pigmentar regional em retina inferior, correspondendo a defeitos no campo visual e resposta preservada de cones e bastonetes, embora diminuída, no ERG; o tipo 3 se caracteriza pela alteração de fundo de olho e campo visual de forma setorial com ERG mostrando respostas normais de cones e bastonetes. Já as alterações retinianas em forma de anel ou de ferradura, escotoma completo ou parcial em campo visual e respostas bem preservadas de cones e bastonetes no ERG caracterizam o tipo 4 desta classificação.

Na RP autossômica recessiva os indivíduos acometidos podem ter pais normais e irmãos afetados ou história de consangüinidade na família. Essa forma da doença se caracteriza pelo início dos sintomas na adolescência e progressão rápida. Existem fortes indícios de que pacientes com RP autossômica recessiva tenham grandes chances de ter alterações sistêmicas associadas ao quadro retiniano^{12,13}.

A forma de RP ligada ao cromossomo X ocorre quando há um ou mais homens afetados, filhos de mulheres portadoras do gene para RP.

É o tipo menos comum e mais severo, com baixa importância da visão aos 30 ou 40 anos, com menos chance de ter associações sindrômicas. Este tipo de herança merece atenção especial para aconselhamento genético dos afetados e suas famílias, por ter o pior prognóstico com pacientes, apresentando acuidade visual abaixo de 20/200 aos 50 anos. As mulheres portadoras podem ser identificadas por meio de alterações em fundo de olho, como áreas focais de alteração pigmentária ou um reflexo dourado cintilante em pólo posterior^{1,14,15}.

Já a RP disgênica ou simples acontece em indivíduos isolados, sem nenhuma história familiar anterior, o que dificulta a organização de um aconselhamento genético. Autores como Jay¹⁶ dão grande importância a alguns desses casos, avaliando a idade, o sexo e a gravidade clínica, pois calcula-se que cerca de 21% desses se referem à RP ligada ao cromossomo X e o restante à RP autossômica recessiva. Já Kanski¹⁷ acredita que esses casos isolados seriam decorrentes de mutações gênicas da RP autossômica dominante.

Quadro clínico e alterações no exame oftalmológico

O diagnóstico da RP é feito pelos achados fundoscópicos bem característicos e alterações em exames complementares, tais como o eletrorretinograma, o campo visual, a sensibilidade ao contraste e a angiografia fluoresceínica.

No exame oftalmológico deve ser dada atenção especial ao segmento posterior (vasos retinianos, mácula, disco óptico, periferia retiniana e vítreo), sendo também verificados a medida da melhor acuidade visual corrigida, a refração, o exame do segmento anterior e a medida da pressão intra-ocular.

A acuidade visual central é preservada até que se desenvolvam alterações maculares ou se forme uma catarata subcapsular posterior, que tem sido observada como o tipo mais comum de opacificação do cristalino associado com RP^{1,17,18}. Uma incidência aumentada de ceratocone em pacientes com RP foi citada por Kanski¹⁷ e o erro refracional encontrado em alguns estudos foi, na maior parte, a miopia^{19,20}, sendo mais comum nos pacientes com RP ligada ao cromossomo X. A pressão intra-ocular geralmente não se altera, mas já foram catalogados cerca de 3% de glaucoma de ângulo aberto em pacientes com RP¹⁷. As alterações vítreas estão classificadas em quatro grupos:

- 1) partículas *dust-like* difusas no vítreo, provenientes da degeneração do EPR;
- 2) descolamento de vítreo posterior;
- 3) condensação vítrea;
- 4) diminuição do volume vítreo por colapso da massa vítrea.

As alterações retinianas, que são as mais importantes e não precisam estar presentes ao diagnóstico, dependem do estágio da degeneração. Os depósitos de pigmento intra-retinianos (espículas ósseas), o estreitamento arteriolar e a palidez de papila simétricos em ambos os olhos formam a tríade dos achados fundoscópicos característicos^{1,14,17,21}. Outros achados são drusas no nível da membrana de Bruch, depósito de material amorfo em lâmina basal do epitélio pigmentar levando ao aspecto de pontos brancos^{22,23}. As espículas ósseas são assim chamadas pela aparência típica em virtude da grande perda de pigmento do epitélio pigmentar formando depósitos de melanina intra-retinianos à medida que os fotorreceptores vão se deteriorando^{1,24}. O estreitamento arteriolar é resultado da alta tensão de oxigênio ali existente, dada a diminuição de consumo da camada mais externa da retina e a proximidade da rede vascular retiniana à circulação coroidal com o afinamento retiniano²⁵. A palidez de papila existente não indica uma simples atrofia, já que as células ganglionares e as fibras nervosas se mantêm intactas²⁵. Essa aparência pálida se dá pela existência de uma membrana pré-retiniana centrada no nervo óptico que se origina das células fibrosas astrogliais e se estende pela retina em todos os quadrantes, continuando-se pela camada de Elschnig²⁶.

As alterações maculares são classificadas em três grupos, não sendo correlacionadas com o tipo genético ou a idade do paciente^{17,21,27}:

- 1) atrofia macular com afinamento do epitélio pigmentar;
- 2) lesões císticas ou membranas epirretinianas e buracos;
- 3) edema macular cistóide.

Exames diagnósticos

Eletrorretinograma (ERG)

O ERG é de grande importância para a avaliação da perda da função dos fotorreceptores e pode dar informações sobre o prognóstico de alguns tipos de RP. O exame se faz pelo potencial elétrico que chega à retina pela estimulação luminosa, representando a resposta das células retinianas. Esse potencial é detectado em todo o olho e medido por dois eletrodos em contato com a córnea, avaliando suas oscilações. A resposta dos cones pode ser separada da resposta dos bastonetes, o que permite a definição do tipo e extensão da degeneração retiniana e o envolvimento de cada um desses tipos de fotorreceptores²⁸. Na RP há a diminuição ou ausência de resposta desses fotorreceptores, principalmente os bastonetes²⁹, alteração esta que se mostra precoce e antecede os achados fundoscópicos^{1,4,30}.

Eletrooculograma

O eletrooculograma é um exame que avalia a função do epitélio pigmentar retiniano e dos fotorreceptores, fazendo a medida do potencial córneo-retiniano, por meio de eletrodos na pele, localizados nos cantos nasal e temporal. As alterações desse exame encontradas em pacientes com RP são observadas também em estágios iniciais da doença, mas não sobrepõem os achados do ERG, considerados ainda mais sensíveis.

Campo visual

A dificuldade de adaptação ao escuro em pacientes com RP deve ser acompanhada por meio da restrição periférica do campo visual. O achado clínico característico neste exame é um escotoma em anel na média periferia que começa com escotomas isolados que se coalescem gradualmente. A parte externa do anel progride rapidamente, enquanto a parte interna mantém livre uma pequena área de campo central^{1,31,32}. Sandberg *et al.*³³ aferiam que há uma relação positiva entre os achados do ERG e os do campo visual nos pacientes com RP, sendo tal correlação influenciada pelo subtipo genético.

Angiografia fluoresceínica

A angiografia fluoresceínica documenta a deterioração do epitélio pigmentar e se torna útil especialmente na avaliação de mulheres portadoras do tipo genético de RP ligada ao cromossomo X.

Sensibilidade ao contraste

Método mais sensível para avaliar a função macular. Em pacientes com RP há uma pobre sensibilidade ao contraste, mesmo com acuidade visual boa.

Diagnóstico diferencial

Degenerações retinianas genéticas

Atrofia girata da retina e coróide

É uma doença rara, de herança autossômica recessiva, com sintomas semelhantes aos da RP: dificuldade de adaptação

ao escuro e campo visual restrito. Apesar de também apresentar estreitamento dos vasos e atrofia do disco óptico, as alterações em epitélio pigmentar são bem distintas, apresentando áreas de atrofia retiniana e coroidal em placas na média periferia, que coalescem formando defeitos *scalloped*.

Coroideremia

Afecção recessiva ligada ao cromossomo X com sintomas iguais aos da RP, mas com fundoscopia distinta com fino *stippling* pigmentar e atrofia em média periferia e pólo posterior que coalescem e formam áreas amarelas confluentes. Os vasos estão preservados e a mácula poupada, mesmo em casos graves.

Distrofia de cone e bastonetes

Também chamada de RP central ou inversa, com perda da função dos cones bilateral e simétrica, com função reduzida dos bastonetes. Os achados fundoscópicos são semelhantes aos da RP típica e acometem primeiro o pólo posterior, acarretando perda da visão central e defeito da visão de cores antes que haja perda de campo visual periférico e cegueira noturna.

Distrofia de cones

Acomete apenas os cones, sem envolver os bastonetes, com herança autossômica dominante. O achado fundoscópico mais característico é a alteração macular atrófica (*bull's eye*) com baixa da acuidade visual, sem alteração na visão periférica.

Amaurose congênita de Leber

Grupo heterogêneo de alteração retiniana hereditária, com início na infância, podendo ter apenas o quadro oftalmológico ou associado com alterações sistêmicas. É classificada em três grupos, sendo o terceiro também chamado de RP juvenil, com baixa de visão aos 6 anos, campo visual restrito e diminuição da resposta dos fotorreceptores no ERG.

Cegueira noturna estacionária congênita

A cegueira noturna estacionária congênita com fundo de olho normal pode ter herança autossômica dominante, autossômica recessiva ou ligada ao cromossomo X, associada à miopia.

Exposição à droga

Retinopatia por tioridazina

Causa retinopatia pigmentária e atrofia coriocapilar. Inicialmente acomete pólo posterior com placas coalescentes e atrofia de epitélio pigmentar. Afecção dose-dependente, com ERG normal inicialmente.

Doenças infecciosas

Neurorretinite sífilítica

Acometimento ocular uni ou bilateral quando há existência de sífilis secundária, levando a retinite e/ou papilite

com alteração de nervo óptico e mobilização do epitélio pigmentar, geralmente em região macular. O ERG pode ser normal ou apresentar redução da amplitude de ondas. O campo visual apresenta escotomas paracentrais com defeitos arqueados.

Rubéola

Seqüela de infecção congênita com retinopatia pigmentar, vasos sem alteração e boa acuidade visual, sem alteração de campo visual, visão de cores e ERG. Os depósitos de pigmentos se encontram na mácula e na periferia.

Quadros sistêmicos associados

Síndrome de Usher

Associação de RP com distúrbio auditivo congênito, sem outras alterações sistêmicas, com herança autossômica recessiva. São reconhecidos três tipos classificados de acordo com a perda auditiva.

Síndrome Laurence-Moon-Biedl

Também conhecida como síndrome de Bardet-Biedl, tem herança autossômica recessiva e pode apresentar uma ou todas as seguintes características: distrofia retiniana, retardo mental, obesidade, hipogonadismo e polidactilia.

Síndrome Cockayne

Distúrbio autossômico recessivo com início na infância, caracterizado por sensibilidade cutânea à radiação ultravioleta, demência, caquexia, disfunção cerebelar, neuropatia periférica e distrofia retiniana.

Nefronofitose juvenil familiar

Caracterizado por RP com moderada a grave perda de visão e nefrite intersticial crônica. Tem herança autossômica recessiva, também conhecida como síndrome sênior e displasia renal-retiniana.

Síndrome de Alstrom

Caracterizada por distrofia retiniana, perda progressiva da audição, obesidade infantil, diabetes melito, nefropatia intersticial, hipogonadismo e baixa estatura.

Desordens neurológicas

Entre as desordens neurológicas, encontram-se:

- Lipofuscinose ceróide neuronal: depósito de lipopigmentos em vários tecidos com distrofia retiniana severa e deterioração neurológica.
- Síndrome de Hallervorden-Spatz: autossômica recessiva, com início na infância, apresentando disfunção motora extrapiramidal e demência.
- Degenerações espinocerebelares: perda de neurônios do córtex cerebelar.

Desordens metabólicas

- Mucopolissacaridoses com depósitos de heparan-sulfato como síndrome de Hurler, síndrome de Sanfilippo e síndrome de Scheie.
- Abetalipoproteinemia (síndrome de Bassen-Kornzweig), que se caracteriza por defeitos na síntese de apoproteína B e ausência da lipoproteína beta.

Referências bibliográficas

1. Pagon R. Retinitis pigmentosa. *Surv Ophthalmol* 1988;33(3):37-77.
2. Bennett J. Gene therapy for Retinitis Pigmentosa. *Curr Opin Mol Ther* 2000;2(24):420-5.
3. Shakin EP, Lucier AC. Retinitis pigmentosa. *J Ophthalmic Nurs Technol* 1990;9(1):6-9.
4. Berson Eliot. Retinitis Pigmentosa: unfolding its mystery. *Proc Natl Acad Sci* 1996;93(10):4526-8.
5. Heckenlively JR, Bastek JV, Pcarlman JT et al. HLA typing in retinitis pigmentosa. *Br J Ophthalmol* 1981;65:131-2.
6. Farrar GJ, Kenna PF, Humphries P. On the genetics of retinitis pigmentosa and on mutation-independent approach to therapeutic intervention. *EMBO J* 2002;21(5):857-64.
7. Wang Q, Chen Q, Zhao K, Wang L, Traboulsi EI. Update on the molecular genetics of retinitis pigmentosa *Ophthalmic Genet* 2001;22(3):133-54.
8. Kajiwara K, Berson EL, Dryja TP. *Science* 1994; 264: 1604-8.
9. Dryja TP, Li T. Molecular genetics of retinitis pigmentosa. *Hum Mol Genet* 1995;4:1739-43.
10. Boughman JA. Genetic analysis of heterogeneity and variation of retinitis pigmentosa. In: Cotlier E, Maumence IH, Berman ER, editors. *Genetic eye diseases: retinitis pigmentosa and other inherited eye disorders*. New York: Alan R Liss, Birth Defects Orig Art Ser: 1982, vol 18, cap 6, p. 151-160.
11. Fishman GA, Alexander KR, Anderson RJ. Autosomal dominant retinitis pigmentosa. A method of classification. *Arch Ophthalmol* 1985;103:366-74.
12. Boughman JA, Fishman GA. A genetic analyses of retinitis pigmentosa. *Br J Ophthalmol* 1983; 67:449-54.
13. Bunday S, Crews SJ. A study of retinitis pigmentosa in the city of Birmingham. II. Clinical and Genetic heterogeneity. *J Med Genet* 1984;21:421-8.
14. Freeman WR. *Practical atlas of retinal disease and therapy*. New York: Raven Press: 1993.
15. Bech-Hansen NT, Pearce WG. X-linked retinitis pigmentosa: reevaluation of fundus findings and the use of haplotype analyses in classification of carrier female status. *Ophthalmic Genet* 1995;16(3):113-8.

16. Jay M. On the heredity of retinitis pigmentosa. *Br J Ophthalmol* 1982;66:405-16.
17. Kanski JJ. *Clinical ophthalmology: a systematic approach*. 4 ed. Oxford: Butterworth-Heinemann: 1999, p. 439-44.
18. Auffarth GU et al. Complicated cataracts in various forms of retinitis pigmentosa. Type and incidence. *Ophthalmology* 1997;94(9):642-6.
19. Sieving PA, Fishman GA. Refractive errors of retinitis pigmentosa patients. *Br J Ophthalmol* 1978;62:163-7.
20. Berson EL, Rosner B, Siminoff E. Risk factors for genetics typing and detection in retinitis pigmentosa. *Am J Ophthalmol* 1980;89:763-75.
21. *Etereoscopic Atlas of Macular Diseases: Diagnosis and Treatment* [book on CD-ROOM]. Based on: Gass JD. *Etereoscopic atlas of macular diseases: diagnosis and treatment*. 4 ed. Saint Louis: Mosby.
22. Bunt-Milan AH, Kalina RE, Pagon RA. Clinical ultrastructural study of retinal dystrophy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1983;24:458-69.
23. Meyer KT, Heckenlively JR, Spitznas M, Foos RY. Dominant retinitis pigmentosa. A clinicopathologic correlation. *Ophthalmology* 1982;89:1414-24.
24. Berson EL, Sandberg MA, Rosner B et al. Natural course of retinitis pigmentosa over a three-year interval. *Am J Ophthalmol* 1985;99:240-51.
25. Pruett RC. Retinitis pigmentosa: clinical observations and correlations. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1983;81:693-735.
26. Szamier RB. Ultrastructure of the preretinal membrane in retinitis pigmentosa. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1981;21: 227-36.
27. Fishman GA, Fishman M, Maggiano J. Macular lesions associated with retinitis pigmentosa. *Arch Ophthalmol* 1977;95:798-803.
28. Vilela C, Cortes V, Vallet M. Electroretinogram: technique and clinical applications. *Rev Neurol* 1998;26(151):444-7.
29. Berson EL. Electroretinographic findings in retinitis pigmentosa. *Jpn J Ophthalmol* 1987;31(3):327-48.
30. Berson EL. Retinitis pigmentosa and allied diseases: applications of electroretinographic testing. *Int Ophthalmol* 1981;4(1-2):7-22.
31. Ross DF, Fishman GA, Gilbert LD, Anderson RJ. Variability of visual field measurement in normal subjects and patients with retinitis pigmentosa. *Arch Ophthalmol* 1984;102(7): 1004-10.
32. Williams TD. Retention of central visual field in retinitis pigmentosa. *Optom Vis Sci* 1992;69(5): 411-3.
33. Sandberg MA, Weigel-Difranco C, Rosner B, Berson EL. The relationship between visual field size and electroretinogram amplitude in retinitis pigmentosa. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1996;37(8):1693-8.

Endereço para correspondência

David Tayah
 Rua Diogo de Farias, 1201 – Vila Clementino
 São Paulo, SP – CEP 04003-400
 Tel.: (11) 4339-4466
 E-mail: davitayah@ig.com.br