

Estudo da etiologia genética do ceratocone

Genetics of keratoconus

Juliana M. Ferraz Sallum ⁽¹⁾
Clélia M. Erwenne ⁽²⁾

RESUMO

Introdução: Para se estudar a teoria genética da etiologia do ceratocone, este trabalho apresenta a avaliação clínica e da topografia corneana dos indivíduos de 12 famílias nas quais o ceratocone estava presente.

Pacientes e Métodos: 87 familiares de 12 famílias nas quais o ceratocone era encontrado, foram submetidas a avaliação oftalmológica clínica e análise da topografia corneana.

Resultados: O diagnóstico de ceratocone foi confirmado em 15 pacientes, 12 (14%) apresentaram ceratocone subclínico e 8 (9,2%) tinham alterações topográficas mínimas sugestivas de ceratocone. Alergias, estrabismo, alterações psicológicas e síndrome de Down foram encontrados nessas famílias. A ocorrência familiar de ceratocone nestas famílias foi de 20%, e se os ceratocones subclínicos forem incluídos, esta incidência aumenta para mais de 33%.

Conclusões: A análise dos heredogramas das famílias sugeriram um padrão de herança autossômico dominante com expressividade variável em 8 famílias. Entretanto a herança multifatorial não pôde ser excluída. Este estudo acrescenta o fator alérgico como um possível fator ambiental, e ressalta a importância da avaliação das crianças dessas famílias.

Palavras chave: Ceratocone; Etiologia; Genética.

INTRODUÇÃO

O diagnóstico de ceratocone é baseado na presença de astigmatismo miópico irregular e progressivo. Na sua forma clássica, o ceratocone tem alterações biomicroscópicas bem definidas e pode ser diagnosticado com relativa facilidade ¹. Estas alterações, entretanto, não são comumente encontradas nas fases iniciais do ceratocone.

A patogênese e bioquímica do ceratocone ainda são pouco conhecidas. Apresenta ocorrência familiar e está associado à atopia, à síndrome de Down, às doenças do tecido conjuntivo, ao hábito de coçar os olhos, ao uso de lentes de contato, às degenerações retinianas e aos distúrbios de personalidade, dentre outros. A associação de ceratocone com outras doenças sistêmicas de origem genética e estudos de concordância em gêmeos monozigóticos conduz à hipótese genética para a etiologia do ceratocone ^{2,3}.

O ceratocone isolado, isto é, sem nenhuma outra anomalia associada, apresenta padrão de herança autossômico dominante irregular. Os padrões de herança multifatorial e autossômico recessivo não podem ser totalmente afastados ⁴. Quando associado a outras anomalias genéticas, ele segue o

Resumo da tese apresentada pela pós-graduanda Juliana M. Ferraz Sallum à Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina para a obtenção do Título de Mestre em Oftalmologia.

⁽¹⁾ Pós-graduanda e chefe do Setor de Genética Ocular do Departamento de Oftalmologia da Escola Paulista de Medicina - Universidade Federal de São Paulo.

⁽²⁾ Doutora em oftalmologia e orientadora do Curso de Pós-graduação em oftalmologia da Escola Paulista de Medicina - Universidade Federal de São Paulo.

Endereço para correspondência: Av. Indianópolis, 1797 - São Paulo - SP - CEP 04063-003 - Tel/fax: 5585-1136.

padrão de herança da anomalia específica.

Hammerstein (1974)⁵ examinou 162 parentes consanguíneos, pertencentes a 52 famílias de portadores de ceratocone. Uma em cada cinco famílias apresentava ceratocone familiar, e dos 162 parentes, 8% apresentavam córnea cônica. O resultado foi um padrão de herança autossômico dominante irregular, com aproximadamente 20% de penetrância do gene.

Amsler em 1938 demonstrou que a variabilidade fenotípica do gene é grande, e que os casos leves são mais frequentes do que aqueles com expressão completa⁶. Definiu o termo ceratocone frustro como uma deformidade assimétrica da córnea, caracterizada pelo desvio da projeção das miras ceratométricas⁷. E mostrou a utilidade da ceratoscopia para se detectar estados iniciais de ceratocone⁸.

Sorsby em 1951 publicou trabalhos em que ceratocone e astigmatismo corneano severo apareciam como formas alternativas nos heredogramas de algumas famílias. E que frequentemente existe ceratocone em um olho e astigmatismo severo no outro⁹.

Maguire e Bourne em 1989 demonstraram que casos iniciais de ceratocone, sem sinais biomicroscópicos, podem ser diagnosticados com o uso do sistema computadorizado de análise da topografia corneana¹⁰. Rabinowitz e McDonnell em 1989 perceberam que certos parâmetros topográficos quantitativos podem diferenciar córneas com ceratocone de córneas normais, e portanto, são úteis para identificar casos subclínicos de ceratocone¹¹.

A diferença nas conclusões quanto à hereditariedade e a frequência de ocorrência pode ser resultado da falha no reconhecimento do ceratocone leve ou de formas precoces da doença nos membros da família¹².

Os objetivos deste trabalho são: detectar casos subclínicos de ceratocone; demonstrar a possível etiologia genética do ceratocone; determinar o modelo de herança; e verificar a possível expressividade variável.

PACIENTES E MÉTODOS

Foram examinados 87 indivíduos (F = familiares) de 12 famílias de portadores de ceratocone. Os indivíduos portadores de ceratocone, que motivaram o exame do restante da família, serão denominados propósitos (FP).

Para normatizar e comparar os exames, foi realizada a mesma avaliação em dois grupos controle (CN e CC). O primeiro grupo controle (CN) era composto por 16 voluntários normais, que referiam não ter parentes com ceratocone. O segundo grupo controle (CC) era integrado por 31 portadores de ceratocone, que estavam em acompanhamento no Departamento de Oftalmologia da Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina (UNIFESP-EPM).

Foi realizado exame clínico oftalmológico completo de cada indivíduo e construídos heredogramas das famílias no Setor de Genética Ocular do Departamento de Oftalmologia da UNIFESP-EPM.

Todos os olhos foram examinados, utilizando-se o sistema EyeSys, videoceratoscopia digital computadorizada (EyeSys Corneal Analysis System, EyeSys Technologies, Inc.).

As topografias foram interpretadas por três observadores, que não conheciam a identificação e nem o exame clínico dos pacientes. Cada observador classificou as topografias em: normal, suspeita de ceratocone (ceratocone subclínico ou frustro), e ceratocone manifesto.

Dessa forma foram separados os familiares (F) em quatro subgrupos: propósito (FP), familiares com topografia normal (FN), familiares com topografia suspeita de ceratocone subclínico (FS) e familiares com ceratocone (FC).

Nos mapas topográficos das córneas de todos os indivíduos foram determinados os parâmetros A, B e C, segundo Rabinowitz et al., 1990¹³. O parâmetro D foi acrescentado pelo autor para se avaliar seu poder discriminatório entre os grupos:

A. Poder dióptrico do centro óptico da córnea, medido em dioptrias.

B. Diferença no poder dióptrico do centro óptico da córnea dos dois olhos, mensurada em dioptrias.

C. Cálculo do índice de assimetria entre a parte inferior e a superior da córnea (I-S). A média das ceratometrias mensuradas entre cinco pontos situados nos 3 mm centrais da córnea inferior (210°, 240°, 270°, 300°, 330°), subtraída da média das ceratometrias de cinco pontos superiores (30°, 60°, 90°, 120°, 150°)¹¹.

D. Astigmatismo topográfico, isto é, diferença ceratométrica entre a ceratometria na área mais curva da córnea e na área mais plana.

RESULTADOS

No grupo controle normal os observadores foram concordes em 100% das análises, e no grupo controle com ceratocone, em 98,1%. O alto índice de concordância entre os observadores, durante a análise dos dois grupos controle, permitiu que este método fosse empregado para a classificação dos padrões topográficos no grupo dos familiares.

Dos 87 familiares, foram analisados 161 olhos: 11 olhos haviam sido submetidos ao transplante de córnea e 2 apresentavam leucoma (família 10 indivíduo II-9 e 10.I-2). A análise dos observadores mostrou 91,9% de concordância.

O grupo controle normal foi utilizado como padrão de normalidade para estes parâmetros topográficos. Foram estabelecidos os pontos de corte em dois desvios padrão. Foi possível classificar os familiares em normais, suspeitos de ceratocone subclínico ou portadores de ceratocone clinicamente evidente, viabilizando a construção de heredogramas das famílias, onde fosse possível estudar melhor o padrão de herança do ceratocone, agora com os casos suspeitos também identificados. A figura 1 mostra os heredogramas destas famílias.

Alguns familiares, apresentaram apenas algumas alterações suspeitas de ceratocone ao exame clínico ou no máximo dois parâmetros topográficos, dois desvios padrão acima da média normal. Estes familiares foram considerados portadores de alterações mínimas sugestivas de ceratocone (FM).

No presente trabalho o exame dos 87 familiares permitiu confirmar o diagnóstico de ceratocone em 15 indivíduos, fazer o diagnóstico de ceratocone em mais dois casos, detectar 12 quadros subclínicos de ceratocone (14%) e oito com alterações mínimas sugestivas de ceratocone (9,2%).

Cada família foi analisada do ponto de vista genético, sobre os modelos de herança que poderiam estar presentes na segregação de um possível erro genético responsável pelo

ceratocone (Quadro 2).

DISCUSSÃO

A grande discrepância entre as estimativas de incidência e prevalência do ceratocone deve decorrer da diferença de critérios usados para o diagnóstico, e não das diferenças de prevalência entre as populações.

No presente trabalho, os casos subclínicos corresponderam a 14% dos indivíduos estudados, e os casos com alterações topográficas mínimas, a 9,2%.

Considerando-se os três níveis de diagnóstico pesquisados, ceratocone, ceratocone subclínico e alterações mínimas sugestivas de ceratocone, a incidência familiar pôde ser calculada de três formas, incorrendo-se em diferentes chances de falso positivos e negativos. A ocorrência familiar de ceratocone clinicamente evidente foi de 20%; incluindo-se os casos suspeitos, esta frequência subiu para 33%. Levando-se em consideração também os indivíduos com alterações mínimas este valor atingiu 43%. A ocorrência familiar encontrada neste trabalho foi maior do que aquela descrita na literatura, 6 a 8%¹⁴.

O exame clínico dos familiares mostrou-se útil no diagnóstico de casos subclínicos, como por exemplo a anisometropia da paciente 7.I-2, e o de reflexo em tesoura à retinoscopia de alguns suspeitos. Quadros corneanos sugestivos de ceratocone em fases avançadas também foram observados. Na família 10, o indivíduo 10.I-2 apresentava provável seqüela de hidrópsia, e topografia suspeita no olho contralateral. As pacientes 10.II-2 e 10.II-3 foram diagnosticadas portadoras de ceratocone pelo exame clínico.

A topografia é melhor que a ceratometria para se diagnosticar ceratocone, pois analisa a curvatura corneana em vários pontos da superfície da córnea¹⁰. Este trabalho foi concordante com esta afirmação, pois a análise do padrão topográfico foi melhor que a análise apenas do poder dióptrico central das córneas (parâmetro A).

Conforme apresenta o quadro 2, levando-se em consideração apenas os indivíduos sabidamente portadores de ceratocone, o padrão autossômico dominante só pôde ser comprovado em uma das 12 famílias (família 10). Quando também foram levados em consideração os indivíduos suspeitos de ceratocone, o padrão autossômico dominante foi encontrado em mais quatro famílias (famílias 2, 4, 6, 8, além da família 10), totalizando cinco famílias. A inclusão dos indivíduos com alterações clínicas e topográficas mínimas levantou suspeita do padrão de herança autossômico dominante em mais três famílias (famílias 1, 7 e 9), totalizando oito famílias com padrão de herança sugestivo autossômico dominante.

Nas famílias 3, 5, 11 e 12 não se conseguiu definir o padrão de herança. Nas famílias 3 e 5 isto se deu devido ao sexo dos indivíduos afetados e suspeitos, por não se conseguir afastar uma herança recessiva ligada ao cromossomo X. Nestas famílias, as mães dos afetados poderiam ser portadoras assintomá-

Quadro 1. Médias e desvios padrão dos parâmetros numéricos da topografia corneana, calculados para cada grupo: controles normais, controles com ceratocone, propósitos, familiares com topografia normal, familiares com topografia suspeita e familiares com ceratocone (média/desvio padrão).

	A: Poder dióptrico central da córnea.	B: Diferença entre o poder dióptrico central dos dois olhos.	C: Índice I-S.	D: Astigmatismo topográfico.
	Média/D.Padrão	Média/D.Padrão	Média/D.Padrão	Média/D.Padrão
Controles normais	43,19/1,58	0,38/0,33	0,07/0,31	2,47/0,55
Controles com ceratocone	56,96/10,27	8,61/7,13	2,79/3,82	10,46/3,14
Propósitos	59,35/14,64	1,69/0,63	0,40/6,48	11,00/3,52
Familiares normais	43,15/1,24	0,32/0,27	0,01/0,73	2,40/0,74
Familiares suspeitos	46,35/8,54	2,58/7,44	0,32/0,53	3,17/1,78
Familiares com Ceratocone	49,41/5,69	4,34/5,72	2,85/1,29	7,67/3,92

Quadro 2. Interpretação do heredograma de cada família, considerando-se: apenas indivíduos com ceratocone; indivíduos com ceratocone e indivíduos suspeitos; e indivíduos com cone, indivíduos suspeitos e indivíduos com alterações mínimas. Os possíveis padrões de herança do ceratocone nestas famílias encontram-se apresentados para cada interpretação (CI = caso isolado, AR = autossômica recessiva, AD = autossômica dominante, LX = ligada ao X).

Família	Padrões de herança possíveis, considerando-se apenas pacientes com ceratocone.	Padrões de herança possíveis, considerando-se pacientes com cone e suspeitos.	Padrões de herança possíveis, considerando-se pacientes com cone, suspeitos e com alterações mínimas.
1	CI, AR, AD	CI, AR, AD	AD
3	CI, AR, AD, LX	AD, LX	AD, LX
5	CI, AR, AD, LX	AD, LX	AD, LX
7	CI, AR, AD, LX	AD, LX	AD
9	AR, AD	AR, AD	AD
11	CI, AR, AD	CI, AR, AD	CI, AR, AD

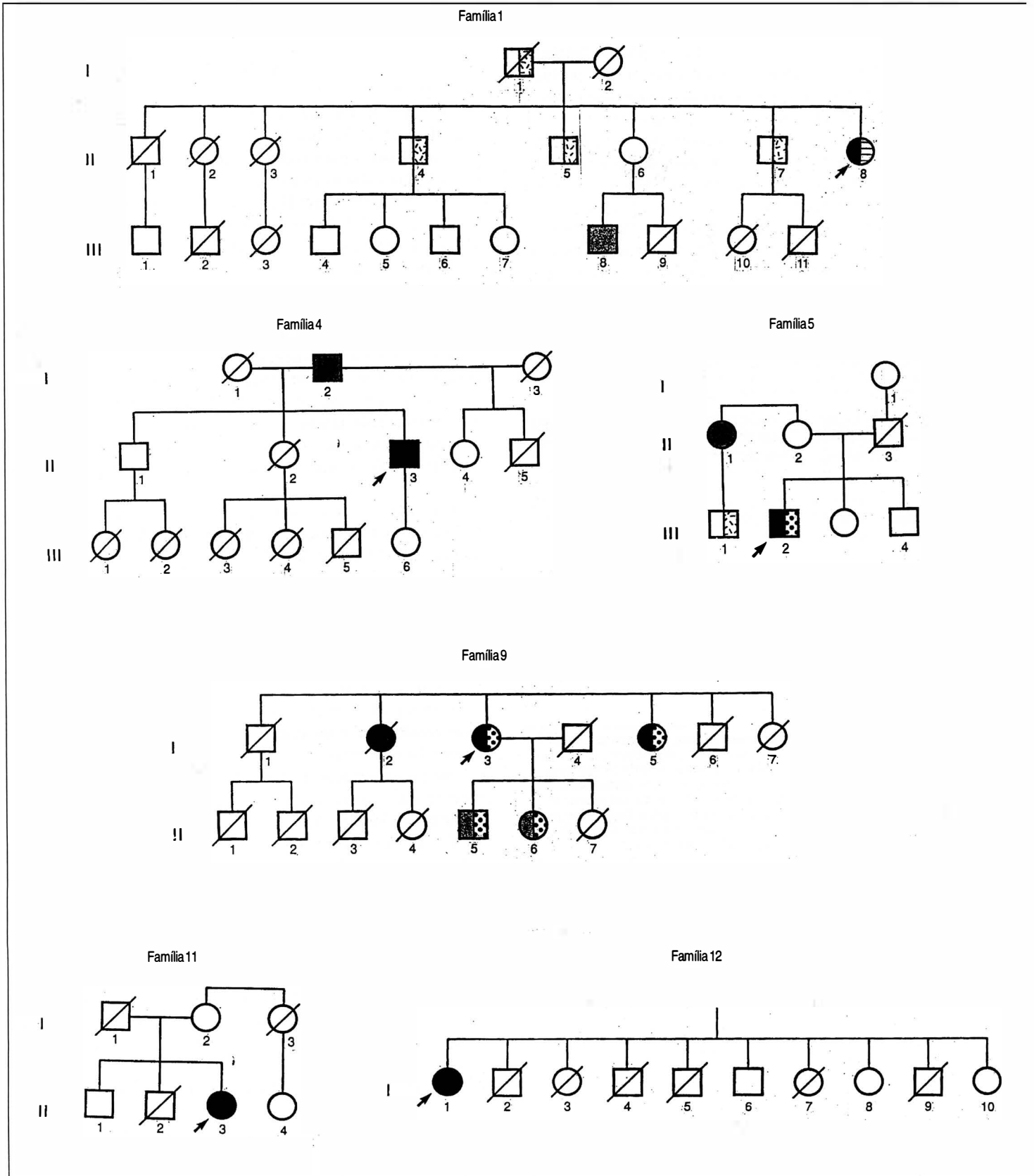
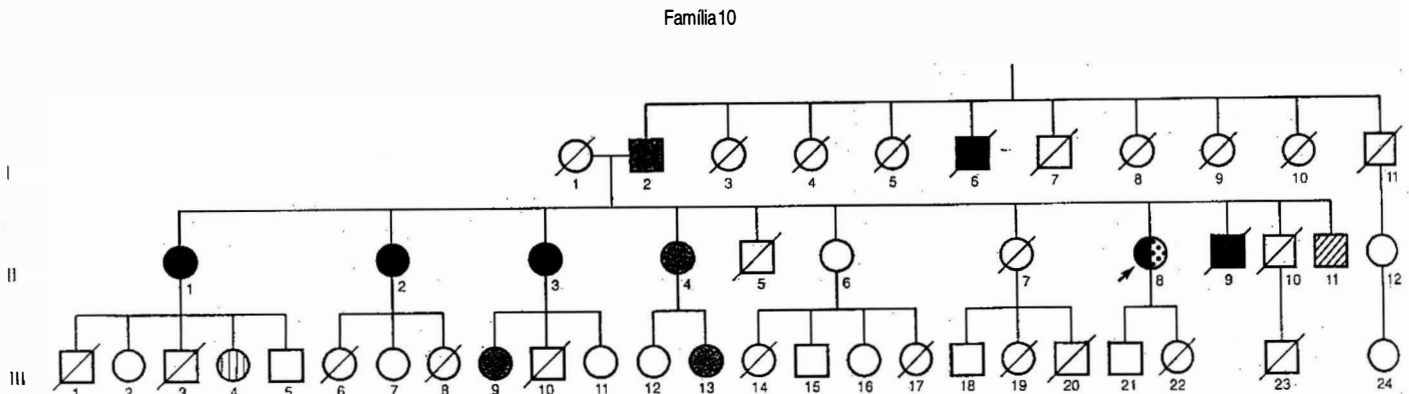
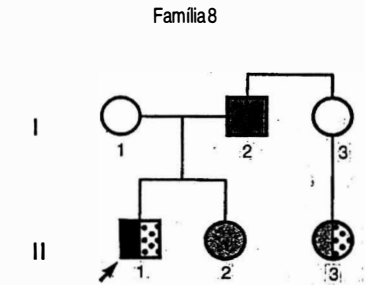
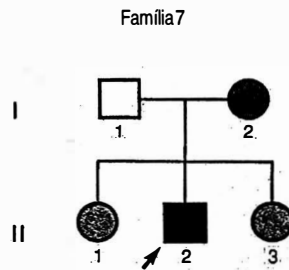
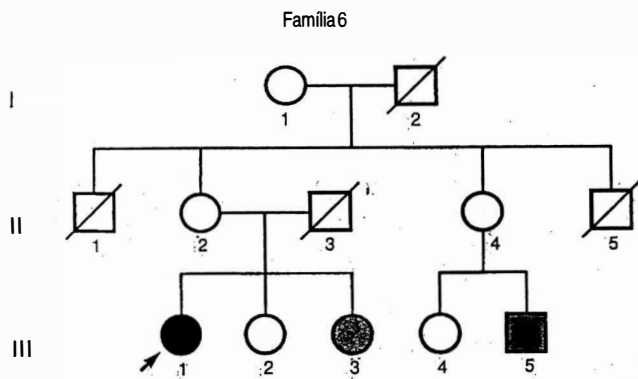
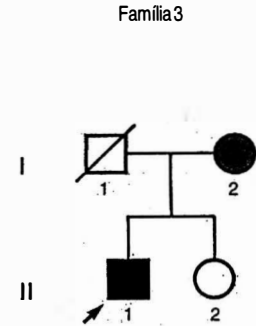
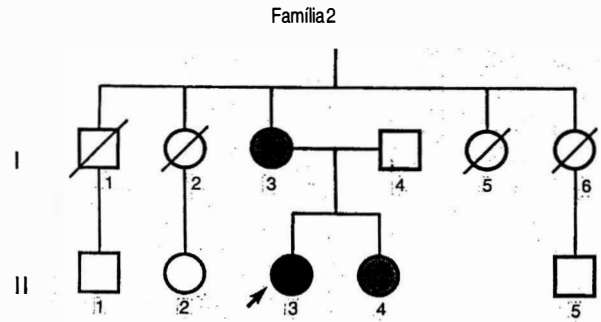


Fig. 1 - Heredograma das famílias estudadas.



HEREDOGRAMAS

LEGENDA

- ● Ceratocone
- ● Suspeito de ceratocone
- ● Mínimas alterações sugestivas de ceratocone

- ⊠ ⊡ Alergia
- ⊞ ⊟ Estrabismo
- ⊠ ⊡ Alterações psiquiátricas
- ⊠ ⊡ Síndrome de Down
- ⊠ ⊡ Trauma ocular
- ◻ ◻ Não Examinado
- ↗ Propósito

ticas de um gene recessivo no cromossomo X. Nas famílias 11 e 12, a impossibilidade de se examinar outros indivíduos tornou o heredograma inconclusivo.

A interpretação dos heredogramas apresentados no trabalho de Hammerstein leva à conclusão de que a herança autossômica dominante é bem mais provável, entretanto, a herança dominante ligada ao cromossomo X não pode ser descartada⁵. A única eventualidade que comprovaria a não ligação ao cromossomo X seria um pai afetado ter um filho do sexo masculino afetado. Neste trabalho, nas famílias 4, 8 e 10 existe suspeita de transmissão de pai para filho.

A análise do heredograma dessas famílias sugeriu um padrão de herança autossômica dominante, com expressividade variável, que corrobora os dados da literatura¹⁵. Porém, estes heredogramas não afastam a possibilidade de herança multifatorial. A atopia encontrada em alguns pacientes poderia ser o fator modulador do erro genético, caso a herança fosse multifatorial.

Dos 87 indivíduos das famílias estudadas, 9 (10%) apresentavam alguma manifestação alérgica, e destes, seis apresentavam ceratocone. Dos seis portadores de ceratocone, quatro apresentavam conjuntivite alérgica associada, um tinha conjuntivite papilar gigante e rinite e o último apresentava apenas rinite alérgica. Sempre que alguma manifestação alérgica estava presente, quem tinha ceratocone apresentava alguma forma de alergia. Dentre os três portadores de alterações mínimas sugestivas de ceratocone, o primeiro apresentava conjuntivite primaveril, o segundo conjuntivite alérgica e rinite e o terceiro apenas rinite.

Os familiares considerados portadores de alterações mínimas de ceratocone (FM), na sua maioria crianças, não tiveram papel importante na detecção do padrão de hereditariedade, entretanto devem ser acompanhados clinicamente por serem jovens e poderem ser portadores de um possível gene para ceratocone e, futuramente, virem a desenvolver sinais mais típicos da doença.

Waisberg et al., em estudo retrospectivo, analisaram 142 pacientes com ceratocone. Destes, 41% apresentavam história de processos alérgicos; 36% relatavam uso de lentes de contato; e 84% tinham o hábito de coçar os olhos¹⁶.

A incidência de ceratocone na Trissomia do cromossomo 21, síndrome de Down, é ao redor de 5% a 10%¹⁷. O indivíduo 10.III-4 apresentava síndrome de Down, sem indício de ceratocone. A associação entre ceratocone e síndrome de Down pode estar relacionada tanto ao hábito de coçar os olhos quanto à existência de um gene do ceratocone localizado no cromossomo 21.

Algumas das entidades clínicas associadas ao ceratocone, como atopia, provavelmente têm pelo menos um componente genético, e este componente genético também pode estar envolvido no desenvolvimento do ceratocone. Estudos de HLA podem ser úteis para desvendar a associação com atopia.

Rabinowitz e McDonnell usando a ceratoscopia digital computadorizada, identificaram evidências de herança autossômica dominante na transmissão do ceratocone na fa-

mília de cinco pacientes com ceratocone¹³. Posteriormente Gonzalez e McDonnell examinaram os pais de 12 pacientes com ceratocone, esperando que se o padrão de herança fosse realmente autossômico dominante, com penetrância completa, seria de se esperar que pelo menos um dos pais de cada paciente apresentasse alterações topográficas sugestivas de ceratocone subclínico¹². De acordo com o esperado, observaram-se evidências de ceratocone em um dos pais do afetado em cinco das doze famílias. Outro dado importante foi a presença de pais de ambos os sexos, transmitindo a anomalia para filhos de ambos os sexos, o que invalidava a teoria de herança ligada ao cromossomo X dominante.

Uma questão importante ainda permanece sem resposta: Todos os casos de ceratocone são bioquimicamente equivalentes? Talvez a patogênese de um caso dependa da sua etiologia. Ou também pode ser que o ceratocone não seja uma doença, mas sim a manifestação tardia de uma série de processos patológicos, isto é, o estágio final comum a uma série de doenças¹⁵.

O presente trabalho é concordante com a observação de JACOBS e DOHLMAN: "O ceratocone autossômico dominante pode ser mais prevalente do que se poderia imaginar"¹⁵. A maior dificuldade para o entendimento da herança do ceratocone foi a variabilidade de expressão do gene. Embora os princípios descritos por Amsler não tenham sido superados, neste trabalho, a análise subjetiva do padrão topográfico foi o melhor método para se diagnosticar o ceratocone. Este exame é útil para determinar a real incidência de ceratocone e para o pré-operatório de cirurgias refrativas, para se evitar operar olhos com ceratocone¹⁰. Portanto, este exame deve ser realizado nos parentes de pessoas com ceratocone, com o intuito de diagnosticar um quadro subclínico, com finalidade de pesquisa, esclarecimento do paciente e evitar insucessos em cirurgias refrativas.

Com o uso da análise topográfica assistida por computador, heredogramas mais fidedignos podem ser construídos, para facilitar uma análise de segregação (análise de "linkage") de um possível gene nas famílias com ceratocone.

Rabinowitz et al., estudaram uma família na qual o ceratocone estava presente em três gerações em 8 dos 15 componentes da família com padrão de herança autossômica dominante. Foi realizada análise genética molecular para observar a co-segregação de um gene "candidato", visto que o erro bioquímico dessa doença é desconhecido. O gene escolhido foi COL6A1 cDNA, no locus 21q22.3, que codifica a cadeia $\alpha 1$ do colágeno tipo IV, na região telomérica do cromossomo 21. Entretanto, a análise de "linkage" excluiu este locus gênico para a localização do ceratocone. Todos os afetados dessa família apresentavam cones em formato redondo com protrusão bem central. Esta homogeneidade de aspecto do ceratocone nesta família afasta a heterogeneidade que pode ser explicada por diferentes mutações causarem diferentes tipos de ceratocone, como por exemplo o ceratocone oval e o redondo. Outro fato que explica a escolha deste gene é sua localização no cromossomo 21 e a associação entre cerato-

cone e síndrome de Down. Este trabalho não conseguiu provar a ligação deste gene com o ceratocone na família estudada¹⁸.

Apesar de muito já ter sido escrito a respeito da patogênese do ceratocone, o enigma permanece sem solução. Parece válido que o fator genético seja pelo menos parte da solução. Ao esclarecermos o padrão de herança genética do ceratocone, estaremos mais perto de localizar e mapear o ou os genes responsáveis por esta alteração, o que irá auxiliar no tratamento e prevenção desta doença.

CONCLUSÕES

A videoceratoscopia computadorizada é útil no diagnóstico de ceratocone subclínico, principalmente nos familiares de pacientes com ceratocone. A análise subjetiva do padrão topográfico das córneas foi o melhor método. Este exame deve ser realizado nos parentes de pessoas com ceratocone, com o intuito de diagnosticar quadros subclínicos, com finalidade de pesquisa, esclarecimento do paciente e evitar insucessos em cirurgias refrativas.

A ocorrência familiar de ceratocone clinicamente evidente foi de 20%; incluindo-se os casos suspeitos, esta frequência subiu para 33%. Levando-se em consideração também os indivíduos com alterações mínimas sugestivas de ceratocone este valor atingiu 43%. A ocorrência familiar encontrada neste trabalho foi maior do que aquela descrita na literatura (6 a 8%). Os casos subclínicos corresponderam a 14 % dos indivíduos estudados.

É possível que o ceratocone tenha etiologia genética, porém outros fatores podem influenciar sua manifestação. Neste trabalho foi observada associação com atopia e síndrome de Down.

A análise do heredograma das famílias deste estudo sugeriu um padrão de herança autossômico dominante, com expressividade variável. Entretanto, estes heredogramas não afastam a herança multifatorial. A avaliação das famílias deste estudo acrescenta o fator alérgico como um possível fator ambiental.

Além disso, este trabalho ressalta a importância da avaliação das crianças dessas famílias, inclusive com exame topográfico das córneas. O estudo da evolução dos olhos dos jovens e a observação de fatores de risco associados podem ser um caminho útil no esclarecimento da etiologia do ceratocone.

SUMMARY

Purpose: *In order to study the genetical theory about the*

etiology of the keratoconus, this paper presents the clinical and topographical analysis of 12 families in which keratoconus was found.

Methods: Eighty-seven members of 12 families in which keratoconus was present were evaluated clinically and by corneal topography.

Results: The keratoconus diagnosis was confirmed in 15 patients, 12 (14%) presented subclinical keratoconus and 8 (9,2%) presented mild topographical abnormalities. Atopy, strabismus, psychological anomalies and Down syndrome were found in these families. The familial occurrence of keratoconus in these families was 20%. Including subclinical keratoconus this occurrence would increase up to 33%.

Conclusions: The pedigree analysis suggested an autosomal dominant inheritance with variable expression in 8 families. Even though the multifactorial inheritance was not excluded.

Key words: *Keratoconus; Etiology; Genetics.*

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Duke-Elder S Leigh AG. Keratoconus. In: Duke-Elder S System of ophthalmology. London, Henry Kimpton, 1965; v.8 p.964-76.
2. Fall HF, Allen AW. Dominantly inherited keratoconus. J Genet Hum 1969; 17:317-24.
3. Bourne WM, Michels VV - Keratoconus in one identical twin. Cornea 1982; 1:35-7.
4. McKusick V A. Keratoconus. In: _____ - Mendelian inheritance in man. Catalogs of autosomal dominant, autosomal recessive and X linked phenotypes. 10ed. Baltimore: The Johns Hopkins University, 1992. p.640.
5. Hammerstein W. Zur genetik des keratoconus. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 1974;190:293-308.
6. Amsler M. Le k ratoc ne frustre au Javal. Ophthalmologica (Basel) 1938; 96:77-83.
7. Amsler M. Le k ratoc ne frustre. Bull Soc Ophthal Fr 1937;50:100-4.
8. Amsler M. K ratoc ne classique et k ratoc ne frustre. Arguments unitaires. Ophthalmologica (Basel) 1946;111:96-101.
9. Sorsby A. Genetics in ophthalmology. London, Butterworth, 1951. 101p.
10. Maguire LJ, Bourne WM. Corneal topography in early keratoconus. Am J Ophthalmol 1989;108:107-12.
11. Rabinowitz YS, McDonnell PJ. Computer-assisted corneal topography in keratoconus. Refract Corneal Surg 1989a; 5:400-8.
12. Gonzalez V, McDonnell PJ. Computer assisted corneal topography in parents of patients with keratoconus. Arch Ophthalmol 1992;110:1412-4.
13. Rabinowitz YS, Garbus J, McDonnell PJ. Computer assisted corneal topography of family members of patients with keratoconus. Arch Ophthalmol 1990;108:365-71.
14. Kennedy HR, Bourne WM, Dyer JA. A 48 year clinical and epidemiologic study of keratoconus. Am J Ophthalmol 1986;101:267-73.
15. Jacobs DS, Dohlman CH. Is keratoconus genetic? Int Ophthalmol Clin 1993; 33:249-60.
16. Waisberg Y, Tanue MAG, Santos UR. O h bito de co ar os olhos em pacientes com ceratocone. Rev Bras Oftalmol 1990;49:342-8.
17. Haugen OH. Keratoconus in mentally retarded. Acta Ophthalmol 1992;70:111-4.
18. Rabinowitz YS, Maumenee IH, Lundergan MK, Puffenberger E, Zhu D, Antonarakis S, Francomano CA. Molecular genetic analysis in autosomal dominant keratoconus. Cornea 1992;11:302-8.