

# ATUALIZAÇÕES

PROCESSOS DEGENERATIVOS DA CORÓIDE-RETINA (\*)

(Ensaio de classificação)

pelo PROF. IVO CORRÊA MEYER

As doenças degenerativas da retina apresentam-se, em geral, com as características de processos mórbidos de base hereditária. Revelam-se como condição congênita ou surgem, após o nascimento, em tecidos aparentemente normais e em pleno desenvolvimento. São delas exemplos clássicos a retinose pigmentar e as distrofias maculares.

O conhecimento deste grupo de enfermidades hereditárias representa indubitavelmente considerável soma de progressos nos estudos da patologia da membrana nervosa, por isso que permite, de um lado, excluí-las do quadro das anomalias ou mal-formações congênicas e, de outro, separá-las dos processos patológicos cérebro-retinianos das dislipidoses, das quais as doenças de Tay-Sachs e de Niemann-Pick são os melhores exemplos. Leber, localizando a manifestação mórbida na camada das células pigmentares (**tapetum nigrum**), criou o termo de degeneração tapeto-retiniana, o qual define as lesões que incidem primitivamente sobre o epitélio pigmentar ou, como entendem Treacher Collins, Spare e outros, sobre o neuro-epitélio, comprometendo, de modo precoce e definitivo, as células sensoriais e, ulteriormente, as camadas internas da retina, embora em época variável de aparecimento.

Tomando em consideração este facto, Behr, em 1920, propôs a denominação de heredo-degeneração da mácula às diferentes formas de afecções familiares mais ou menos limitadas (Franceschetti) à região macular que aparecem em diferentes épocas da vida. Assim, exemplificando, entre outras, a doença de Best inicia-

---

(\*) Apresentado ao X Congresso Brasileiro de Oftalmologia, Julho de 1958. Publicado "Arquivos Portugueses de Oftalmologia", vol. 10.º, fascículo 2.º.

se na infância, a de Stargardt, na adolescência e a coroidite de Tay, na velhice. São os conhecidos tipos de heredo-degeneração macular infantil, juvenil, viril, pré-senil e senil.

Últimamente, a êste grupo de manifestações patológicas hereditárias post-natal têm sido aplicados os vocábulos abiotrofia e processos heredo-degenerativos, sendo que os autores ingleses dão preferência ao primeiro.

Parece, contudo, que, de conformidade com os autores que primeiramente cuidaram do problema da abiotrofia (Gowers, Treacher Collins e outros), deve-se entender que entre doenças heredo-degenerativas e abiotróficas há, além dos vínculos patológicos comuns, características diferenciais importantes de ordem clínica, genética e anatômica.

Para os que estudaram o problema, desde os seus primórdios, a abiotrofia não é mais do que uma forma especializada da heredo-degeneração em que os elementos celulares da mais alta diferenciação biológica são os lesados primitivamente de modo precoce. Seria êste o elemento fundamental na caracterização do processo abiotrófico. Por conseqüência, na retina, a abiotrofia teria como manifestação essencial a alteração primitiva dos cones e bastonetes, considerados os elementos nobres da membrana nervosa ocular.

Històricamente, êste conceito tem base nos estudos de Treacher Collins, quando, em 1922, no Congresso Internacional de Oftalmologia de Washington, expunha claramente o que entendia por afecções degenerativas ou abiotróficas, ponderando que se devia fazer em relação a essas enfermidades, uma distinção entre as que são devidas a um mau desenvolvimento e as que degeneram após completo desenvolvimento. Procede, portanto, a versão que mais uma vez aqui encarecemos, de que a abiotrofia não abrange todos os processos de degeneração hereditária, mas que é desta um dos seus capítulos.

Aliás, Sorsby («Modern Trends in Ophthalmology», pág. 461, 1940) emite o mesmo conceito, definindo a abiotrofia «como um grupo de lesões hereditárias que se apresentam não como anomalias congênitas grosseiras, porém como alterações que se desenvolvem

cm tecidos completamente diferenciados». E acentua, a seguir, repisando a idéia fundamental: «uma lesão é de carácter abiotrófico sòmente quando o tecido que ela dana tenha sido desenvolvido prèviamente de forma total, do ponto de vista anatômico e fisiológico; e o processo abiotrófico ou é uma desintegração anatômica ou uma debilidade da função fisiológica. É devido a factores inerentes, hereditários e não a influências estranhas».

Reconsiderando o que se tem escrito a respeito do capítulo complexo da abiotrofia, podemos admitir que êle teve origem na controvérsia havida em tôrno da patogenia da retinose pigmentar.

Começou com as clássicas experiências de Wagenmann (1890), quando pôde em coelhos, produzir a degeneração das artérias ciliares posteriores. Desde então muitos autores (Gonin, 1903), (Nettleship, 1903), Greeves e outros sugeriram a hipótese, apoiada na experiência de Wagenmann, de que a perturbação vascular da coróide era a causa oculta do processo degenerativo pigmentar da retina.

Não é lícito que se deixe de referir ao magnífico trabalho de John V. Nicholls (1938), a êste propósito, o qual confirmando as primitivas experiências de Wagenmann da produção de degeneração pigmentar da retina após secção das artérias ciliares posteriores, não apoia, antes pelo contrário em parte a invalida, pelos resultados obtidos, a teoria vascular da retinose pigmentar. Embora válida em seus fundamentos, a experiência de Wagenmann não tomou na devida consideração a presença dos nervos ciliares, misturados, enredados, imbricados com os elementos vasculares seccionados e que talvez tenham função trófica neuro vascular.

Outros pesquisadores, como Stock, Leber, Suganuma, Koyanagy atribuíram a gênese da retinite a lesões vasculares da própria retina que afectariam, em primeiro lugar, os cones e bastonetes. Ascher, com razão, conclui, porém, invalidando esta hipótese sem bases nas observações clínicas, pois nas perturbações vasculares promovidas pelas trombozes e pelas embolias da artéria central da retina nenhuma alteração se averigua análoga ao quadro da retinose pigmentar.

Por último, com os estudos de Gowers e de Collins, surgiu a hipótese de que a retinose pigmentar era conseqüente a uma fragilidade inata dos cones e bastonetes. É a abiotrofia, processo patológico que destrói, de modo precoce, sem inflamação alguma, sem causa exógena, as células sensoriais, em virtude de fragilidade congênita (Redslob).

Este é o ponto fundamental da discussão actual em torno do mecanismo patológico das doenças degenerativas da retina, as quais, como a retinose pigmentar e as distrofias maculares, entre outras, consideradas processos abiotróficos característicos por excelência, ou assentam em lesões prematuras dos cones e bastonetes ou procedem de alterações vasculares da coróide «que secundariamente, repercutem sobre a retina».

No tocante a esta hipótese, retomando as considerações anteriores, alguns autores (Greef, Gonin, Ascher) admitem a origem coróideia da retinose pigmentar, entendendo Gonin que a atrofia da coriocapilar (Redslob) deve exercer influência sobre a integridade do epitélio pigmentar e das células sensoriais. A este respeito, Ascher, participando das idéias do grande professor suíço, considera que tôdas as lesões retinianas são explicadas pelas perturbações processadas no sistema da coriocapilar. E concluiu, segundo Redslob, que, na grande maioria dos casos, as lesões primitivas devem ser localizadas na coróide.

Entretanto, nas pesquisas anatomopatológicas de Verhoef (1931) e de Hervouët (1954), depara-se a quase integridade da coriocapilar, podendo-se em geral considerar que a circulação da coróide é normal.

Estes factos levaram a Verhoef a concordar com Leber (1916) e Collins (1919) que a lesão essencial da retinose pigmentar é a degeneração do neuro-epitélio, precedida de lesão primitiva dos bastonetes.

Mais recentemente (1938), Bourne, Campbel e Tansley revelam, através de estudos histológicos de ratos que apresentavam lesões hereditárias retinianas análogas à retinose pigmentar do homem, a ausência de alterações vasculares na coróide-retina.

E a analogia, entre essas afecções do animal e do homem, sobe de ponto pelo facto de que a doença nos ratos era também quadro de degeneração progressiva da retina, devido à fragilidade inata de suas células sensoriais.

Além dos achados anatomopatológicos e das investigações experimentais em animais, há um sinal a favor da hipótese da lesão das células nobres da retina, de ordem clínica, a hemeralopia, que é o primeiro sintoma da enfermidade e que traduz o comprometimento das células visuais.

Neste sentido, já Hepburn (1939), na discussão do trabalho de A. Sorsby («The abiotrophies of the retina and choroid»), pondera que, inicialmente, o vocábulo abiotrofia foi aplicado para definir uma degeneração primitiva e para explicar algumas doenças do sistema nervoso de constituição epiplástica. Posteriormente, porém, estendeu-se a denominação à explicação de muitas enfermidades de formação mesoblástica, como as afecções da coróide.

Tem sido esta a opinião generalizada dos primeiros cientistas que acreditavam que a lesão se localiza na própria célula, que, a seguir, se degenera. Contudo, há os que apreciam a fixação da debilidade em torno da célula, que, por sua vez, degenera, já quando a sua evolução fôra ultimada. Neste caso, com razão, Hepburn entende que não se trata de abiotrofia, porém de degeneração secundária.

Nos trabalhos de H. B. Parry (1953), encarando uma forma de abiotrofia progressiva generalizada da retina dos cães, comparada já anteriormente por Magnusson como semelhantes à retinose pigmentar humana, observa o autor inglês que a degeneração começava por uma desintegração gradual e espontânea dos bastonetes e de seus núcleos, logo após a retina ter alcançado maturidade funcional (cêrca de 80 dias depois da concepção ou 18 a 21 dias depois do nascimento).

Os mesmos factos deparam-se nas pesquisas efectuadas por Bourne, Campbell e Tansley (1938), cujos resultados revelam uma forma de catarata nos ratos e a ocorrência também de uma forma particular de degeneração da retina, transmitindo-se genéticamente

à maneira mendeliana recessiva. A lesão retiniana apresentava nítida semelhança com alguns casos de retinose pigmentar humana. As células visuais, após histogênese normal, degeneravam e desapareciam. Posteriormente, as camadas internas (granulosa e das células ganglionares), também se desintegravam, provavelmente condicionado êste fenómeno ao desaparecimento do neuro-epitélio. Por outro lado não se observava alteração alguma vascular da coróide.

Do ponto de vista anatomopatológico, F. Hervouët, em 1954, chega às mesmas conclusões: a lesão essencial consistia na degeneração, na lise progressiva e, enfim, no desaparecimento das células. No caso em apreço tratava-se de olhos de um moço de 19 anos, portanto sem alterações histológicas de esclerose-vascular, sucumbido em consequência de nefrite aguda.

A par dêsses achados clínicos e anatômicos coincidentes, que procuram elucidar a patogenia da retinose abiotrófica, vários pesquisadores têm empreendido investigações experimentais, empregando substâncias de toxicidade electiva para a retina (atoxil, por Igerscheimer; adrenalina, por Sato; e os compostos iodados por Schreiber, Riehn, Homma, Kalt, Sorsby, Noel, Karli e outros).

Desta forma foram observadas alterações da camada neuro-epitelial, traduzindo-se por verdadeiros processos de retinose pigmentar experimental.

De modo geral, a lesão essencial, como menciona Sorsby, ao empregar o iodato de sódio se revela no neuro-epitélio, iniciando-se as alterações histológicas no epitélio pigmentar, com migração das células pigmentares, e indo até à desintegração dos cones e bastonetes, que se tornam irreconhecíveis. O quadro simula, em última análise, o aspecto da retinose pigmentar humana. Já com o emprego de outro tóxico selectivo, o perborato de sódio, a degeneração pigmentar é maciça, apresentando as lesões alguma semelhança com uma reação inflamatória.

Com a reserva natural que se deve guardar da observação inicial dêsses factos, «as sugestões que transparecem de tais achados, diz Sorsby, são as de que provavelmente o iodato actue em

virtude de propriedades oxidantes e que os aspectos da lesão determinada pelo perborato sejam devidos, com tóda probabilidade, à diferença do grau de acção dos dois produtos. Admitir-se-ia, então, a hipótese de que a retinose pigmentar é causada por alteração metabólica congênita e a corio-retinite pelo tóxico tecidual introduzido por via interna.

O resultado dessas pesquisas vem ao encontro das idéias coincidentes de Karli e de Redslob no que tange às conclusões decorrentes do estudo das retinoses experimentais.

Assim é que Karli, fazendo uso do monoiodoacetato de sódio, observou histologicamente que as células visuais eram atingidas antes do epitélio pigmentar. Os bastonetes se apresentavam totalmente degenerados e as células pigmentares ainda com aspecto normal.

Tentando esclarecer a patogenia das retinoses abiotróficas, Karli julga que a retinose pigmentar pode ser o resultado histológico de, pelo menos, dois mecanismos diferentes. Ambos, absolutamente independentes um do outro, conduzem ao mesmo resultado, isto é, degenerescência progressiva das camadas externas da retina. Trata-se, nos dois casos, de perturbação na nutrição destas camadas retinianas, de natureza quantitativa, num caso, e, qualitativa, no outro. A deficiência quantitativa é devida a comprometimento da circulação coróideia que pode corresponder a diferentes etiologias (Redslob). A deficiência qualitativa consiste em distúrbio bioquímico bem definido bloqueando um processo metabólico de importância vital para as células visuais. Este processo patológico provávelmente dá origem às retinoses descritas por Bourne, Campbel e Tansley no rato; por Brückner, Tansley e Karli no camondongo; e por Parry no cão. Em tódas estas lesões da retina, as circulações coroideias e retinianas são normais, pelo menos no comêço da evolução.

Do ponto de vista clínico e anatômico, a opinião de Redslob vem ao encontro dos resultados obtidos através do estudo das retinoses experimentais, quando faz menção de dois grupos de degeneração pigmentar da retina. No primeiro, tudo se passa

como se na origem da pigmentação retiniana se encontre um processo inflamatório localizado nas camadas médias e internas da coróide (sífilis, sarampo, escarlatina, difteria, infecção post-vacinal, etc.). São, portanto, formas autônomas.

No segundo grupo, no qual a herança é a base da patogenia, um gen parece entrar em acção por intermédio de um hormônio. Este gen hereditário ataca ao mesmo tempo a retina, aos centros mesocefálicos e a todos os elementos responsáveis dos distúrbios do aparelho auditivo, tudo pois, se torna dependente do mesocéfalo.

Se passarmos agora a encarar as formas centrais das heredo-degenerações da retina ou retinoses abiotróficas maculares, denominadas também distrofias maculares, das quais a doença de Stargardt é a mais representativa e característica, iremos comprovar que as manifestações histológicas são análogas às formas periféricas descritas a propósito do estudo da retinose pigmentar, hesperanópica de Hervouët.

Clínicamente, a doença de Stargardt (1909), segundo Tillé, em sua forma pura se caracteriza:

- 1.º — Pelo início insidioso, entre 8 e 15 anos, com baixa da agudeza visual;
- 2.º — Pela distrofia macular;
- 3.º — Pela evolução lenta e progressiva até à perda da visão central.

No que concerne ao aspecto histológico das distrofias maculares, coligimos, na literatura médica os poucos casos descritos de heredo-degeneração, inclusive da doença de Stargardt.

Nos casos desta enfermidade, tratar-se-ia das formas com perturbações psíquicas e demência, as quais, a rigor, não podem ser consideradas como se fôsem idênticas à forma macular pura. Servem, contudo, para que possamos dissociar, como veremos mais adiante, das distrofias maculares as formas muito vizinhas das afecções heredo-degenerativas cérebro-retinianas.

Assim, num caso estudado por Collins de coroidite de Doyne,

cujo aspecto oftalmológico muito se aproxima da doença de Star-gardt, foram encontradas lesões puramente neuro-epiteliais. Nos casos de Spielmeyer (forma com perturbações psíquicas) a única lesão, averiguada por Stock, consistia em degeneração dos cones e bastonetes. Mas já nas três observações de Wandless, Brooks descreveu lesões maculares e lesões cerebrais (degeneração das células piramidais). Mayou (1915) relata, em casos de degeneração macular com perturbações psíquicas, nos quais a esclerótica e a coróide eram normais, sem alterações vasculares, o desaparecimento completo da camada dos núcleos internos das células ganglionares, dos cones e dos bastonetes. Para este autor, as lesões acima referidas são essencialmente da mesma ordem que as da doença de Tay-Sachs (lesões das células ganglionares da retina, das células cerebelosas de Purkinje, das células piramidais da cortex e das células da substância parda da medula), com a diferença de que na doença de Tay-Sachs existe edema mais acentuado perimacular nas camadas internucleares, estando a camada dos cones e bastonetes quase intacta; enfim, ausência da pigmentação macular. Além disso, existe fora da região macular degeneração das células ganglionares.

Os mesmos achados verificou Coats, em caso de doença de Tay-Sachs: as lesões estavam confinadas às células ganglionares e às camadas das fibras nervosas, encontrando-se íntegras as camadas de grãos externos, dos cones e do epitélio pigmentar. Segundo Collins, uma tal evidência histológica mostra que as lesões da doença de Tay-Sachs (células ganglionares comprometidas e intactas as dos cones e bastonetes) são totalmente diferentes dos casos de degeneração retiniana, que se inicia na mácula e que nela evoluem. São estas, como as outras, casos típicos de retinite pigmentar, isto é, degeneração pigmentar do neuro-epitélio sem lesões vasculares e devidas provavelmente à perda prematura da vitalidade estrutural.

Passando agora aos casos descritos histologicamente como de heredo-degeneração macular em pessoas idosas (Nagel, 1875 aos 73 anos; Harms, em 1904 aos 77 anos; Behr, em 1921 aos 78 anos; e Klien, em 1950, em mulher de 60 anos), foi observado o seguinte quadro:

No caso de Nagel, segundo Klien, o aspecto oftalmológico mostrava áreas maculares ocupadas por uma associação de pigmentos e de depósitos brilhantes, isto é, o quadro típico das distrofias maculares. Histologicamente, havia larga alteração do neuro-epitélio, extensa destruição do epitélio pigmentar e numerosas drusas, contendo depósitos de carbono de cálcio, clinicamente visíveis como corpos brilhantes. A porção vascular da coróide era normal.

No caso de Harms, com diagnóstico clínico de degeneração macular, cujo doente apresentava reduzida agudeza visual, o estudo histológico revelou alteração das células do epitélio pigmentar. Este era destacado da lâmina basal por coágulos de albumina, havendo modificação no neuro-epitélio. Harms foi o primeiro que definitivamente rejeitou a hipótese das alterações dos vasos coróides como fundamento das lesões retinianas e do epitélio pigmentar, considerando exclusivamente retiniana a natureza da doença.

De acordo com Klien, foi Behrs quem apresentou o mais pormenorizado relatório a respeito de um caso de heredo-degeneração. Neste, as alterações do neuro epitélio, muito mais extensas do que as da camada nuclear externa, indicavam a progressão de fora para dentro da degeneração. Os vasos da coróide eram normais.

No caso de Klien, a paciente de 60 anos foi observada durante 19 meses antes da enucleação.

Na longa descrição do relatório histológico, destaca-se, como facto essencial, a alteração do neuro-epitélio como fundamento da doença macular. Do mesmo modo, a lâmina basal da coróide e os vasos da coróide não apresentavam sinais de alterações, bem como não havia também indícios de inflamação, quer da retina, quer da coróide em torno da lesão macular.

Confirmando estes trabalhos, devemos mencionar o lugar que actualmente a doença de Tay-Sachs, idiotia amaurótica infantil, ocupa no quadro das doenças heredo-degenerativas, decorrência dos mais recentes estudos de sua etiologia e de sua patogenia, que a excluem do capítulo das distrofias maculares heredo-degenerativas.

A doença de Tay-Sachs, juntamente com a de Niemann-Pick, acha-se hoje compendiada no quadro da patologia neuro-ocular que tem por expressão uma perturbação metabólica dos lipídios, precisamente a dislipidose de fosfatídios.

É um aspecto novo e interessante destas duas afecções, reconhecidas agora (Sorsby) como distrofias lipídicas generalizadas, «não havendo, pois nada que se leve a acreditar que as distrofias maculares sejam alterações patológicas dos lipídios».

É bem possível, portanto, que novos estudos eliminem do quadro actual das heredo-degenerações outras entidades clínicas, quando bem devassadas forem em sua intimidade patogênica.

Já Sorsby, em 1935, talvez entrevendo novas separações do quadro das abiotrofias, procurou conciliar as divergências, propondo dividí-las conforme se associassem com as afecções do sistema nervoso central (Tay-Sachs, Batten, Mayou, Laurence-Moon-Barder-Biedl); com as da pele (Grönblad-Strandberg) com a do sistema ósseo (de acordo com Adrogué); e com as lipidoses.

Não insistiremos a este propósito, por isso que já há três contribuições relativas ao assunto apresentadas aos congressos de oftalmologia realizados em Belo Horizonte, 1939, e em São Paulo, 1954, pelo que agora vos fala sobre «Manifestações oculares dos distúrbios do metabolismo»; por A. Franceschetti e seus colaboradores D. Klein e J. Badel em torno do tema oficial «Distúrbios do metabolismo dos lipídios em «Oto-Neuro Oftalmologia»; e pelo professor Diogo Furtado, de Lisboa, a respeito das «Lipoidoses nervosas».

Em última análise, as investigações anatomo-patológicas, as observações de processos espontâneos degenerativos na retina de animais, análogos à retinose pigmentar humana, e a pesquisa experimental de substâncias de toxicidade electiva para a retina vão pouco a pouco elucidando o mecanismo patogênico das afecções degenerativas retinianas.

Através desses estudos já se vislumbram conclusões definitivas, que, parece, darão base à compreensão da génese das dege-

nerações pigmentares como expressão de degeneração neurogênica da membrana nervosa (Karli), manifestação real do termo abiotrofia, considerada como significando a lesão primitiva das células visuais.

Êstes factos vêm em abono da opinião defendida por Treacher Collins, o qual encara e define a abiotrofia como devendo ser considerada sob um conceito particular da doença hereditária, assim entendida:

1.º — Os tecidos em potencialidade abiotrófica alcançam seu completo desenvolvimento e só a partir dêste momento é que degeneram. Permite êste facto distinguí-los dos de anomalia congênita.

Existem variações da data do aparecimento da abiotrofia, iniciando-se algumas formas na mesma idade da mesma família e, outras, em idades diferentes de cada indivíduo.

2.º — A doença acomete vários membros de uma família em uma ou em duas gerações. Daí ressalta o carácter inerente, inato, vital da abiotrofia. Existem, contudo, casos isolados.

3.º — Estas lesões são geralmente bilaterais, mas sua extensão é limitada a determinado território anatômico (no sistema nervoso, por exemplo, não ultrapassa determinadas categorias do neurônio).

Esta limitação diferencia as lesões degenerativas das lesões inflamatórias.

4.º — São lesões progressivas, facto êste que, com seu carácter inerente, inato, vital, as faz distinguir dos estados tóxicos que têm antes tendência a desaparecer quando cessa a acção dos tóxicos e a de não se transmitir de uma geração a outra.

5.º — A abiotrofia fere os tecidos que atingiram alto grau de especialização (cones, bastonetes, órgãos de Corti, células piramidais, células dos cornos medulares, folículos pilosos, tecido muscular, etc.).

Observa-se, a miúde, sob o título de lesão superposta, a hiper-

trofia dos tecidos menos diferenciados, tais como o tecido conjuntivo; entretanto, esta hipertrofia é secundária na abiotrofia e não primitiva, como na esclerose.

Os trabalhos de Nicholls e de Bourne, Campbel e Tansley relativos à retinite pigmentar, nos ratos, que revelam que os primeiros sinais de degeneração se encontram no núcleo, levam a considerar-se muito plausível de que «as células morrem em consequência de alguma perturbação de seu metabolismo celular».

Seria este facto, de ordem experimental, mais um elemento conclusivo em favor da teoria abiotrófica da lesão primitiva das células sensoriais da retina, base de seu processo degenerativo.

A consideração das duas formas clínicas e anatomopatológicas, atrás aludidas, faz ressaltar a teoria unicista que, há muito (1941), com outros autores, emitíamos em torno da origem comum dos processos degenerativos retinianos.

Aliás, é o conceito que está mais conforme com os factos da observação clínica e histológica.

É o que também se depreende do artigo de J. François (1952), intitulado (Degenerescência macular senil e hereditariedade», no qual pondera criteriosamente o professor belga, actualmente uma das autoridades na matéria: «Entre todas as variedades de degeneração heredo-familiar da corio-retina, existe uma gama de formas intermediárias, indo das mais simples aos tipos mais complexos, que a idéia de uma heredo-degeneração única vem naturalmente ao espírito e isto tanto mais facilmente quanto formas de transição e tipos aparentemente diferentes podem encontrar-se em uma única e mesma família. Assim é, que se lançarmos as vistas sobre trabalhos que apareceram a respeito das afecções heredo-degenerativas da macula, embora o polimorfismo das lesões seja evidente, colhe-se, contudo, a nítida impressão de nos termos sem razão esforçado para encontrar para elas denominações e características diferentes, porque entre as formas supostas típicas existem outras formas intermediárias. E, de facto, todas as distrofias maculares representam fundamentalmente a mesma lesão heredo-degenerativa, a mesma degenerescência tapeto-retiniana central,

que dará em famílias diferentes e em idades diferentes, aspecto oftalmoscópico diferente».

Da mesma maneira, em trabalho sobre hereditariedade e abiotrofia (1940), considerando o mecanismo da transmissão dessas retinoses abiotróficas e analisando a época de seu aparecimento, entendíamos que também por estes aspectos havia identidade da manifestação hereditária, a qual revela a perenidade constitucional do indivíduo e o vínculo que liga umas às outras. É exemplo de que a hereditariedade é uma, mas as formas de suas complexas exteriorizações é que variam obedecendo, entretanto, aos cânones que regulam a maneira de transmissão dos caracteres fisiológicos ou patológicos.

Entremostra-se, através desses conceitos, claramente, a unidade mórbida das doenças hereditárias retinianas. Atentemos mais detida e demoradamente para elas e iremos observar a procedência dos factos patológicos desenrolados em fase diversa da evolução do indivíduo e originados na perturbação íntima de um gen alterado. Conservam êles, quer exteriorizados na primeira infância, quer na idade madura ou na velhice, os caracteres que traem os processos degenerativos hereditários, denominados abiotróficos: é a completa diferenciação do tecido precocemente acometido após o nascimento. Quanto mais nos detivermos na análise desses processos mórbidos tanto mais vamos observar que êles se imbricam uns com os outros, como se pertencessem a uma grande família de lesões degenerativas unidas por um élo comum, que é a incidência da força hereditária, que os engloba e os confunde mutuamente.

Vale dizer que a diversidade de feição que elas tomam não deve ser encarada superficialmente como se foram entidades mórbidas autônomas.

Devemo-nos, mesmo para aquelas afecções, cuja independência nosológica actualmente não sofre ainda contestação, conservar reservados até que outros elementos semióticos ou recursos de outra índole possibilitem meios de as caracterizar.

O polimorfismo dessas entidades mórbidas hereditárias é, muitas vezes, um traço particular de suas manifestações, que se amiúde pode desviar a atenção do pesquisador, outras vezes propicia, ao contrário, elementos de caracterização para individualizar a afecção, quando a observação dos factos não se detiver somente na apreciação contemporânea da doença, mas for mais além e investigar, na genealogia dos casos registados, o quadro sintomático com que se revestiu na aparência.

A retinose pigmentar abiotrófica oferece, neste particular, a exemplificação da nova orientação que procura discernir a natureza exacta da afecção hereditária não pela manifestação enganadora fenotípica, mas pela pesquisa de seu comportamento genotípico. Quantas vezes, na primeira geração, a degeneração pigmentar da retina reveste (Froment, Bonnet e Colrat) o tipo periférico; na segunda, o tipo macular; e, na terceira, o tipo macular e circumpapilar. Formas oftalmológicas diferentes na verdade, da mesma entidade nosológica, que poderiam ser encaradas como afecções autônomas e que, entretanto, não são mais do que formas de passagem entre um e outro tipo clínico. A variação morfológica, nestes casos, traduz o acometimento de um ou de vários sistemas ou órgãos, que degeneram, sob a influência da alteração factorial. É a mutação nociva ou desfavorável do gen a criar a doença com exteriorização morfológica variada.

É a origem, por outro lado, da sistematização das doenças hereditárias do fundo ocular cuja classificação tem obedecido (Reynard e Fontaine) a critérios diferentes: ou da autonomia patológica (Behr e Elwyn), ou do tipo de transmissão hereditária (Franceschetti), ou da evolução (Leinfeld, Carrol e colaboradores) ou da topografia macroscópica.

Nas primeiras tentativas de classificação, foram consideradas entidades abiotróficas a atrofia óptica hereditária de Leber, por Gowers, a degeneração pigmentar da retina, por Collins, e um grupo de afecções neurológicas, todas consideradas como tendo caracteres de enfermidades hereditárias, desenvolvendo-se, como vimos, em tecidos aparentemente normais em diferentes períodos de vida.

Foi, paulatinamente, avultando êste grupo de degenerações precoces hereditárias de tal modo que Treacher Collins, em 1922, capitulava entre essas doenças, a retinose pigmentar, a degeneração macular simétrica familiar, a atrofia ótica hereditária de Leber, a coroidite familiar de Doyme e a degeneração da córnea de Groenow.

Mais tarde, 1934 e 1938, A. Sorsby, um dos pesquisadores que mais têm estudado o problema das heredo-degenerações, amplia-lhe o quadro, englobando a atrofia girata e as escleroses coroides.

Mais recentemente, no Congresso Internacional de Oftalmologia de Londres, efectuado em 1950, A. Franceschetti, com seus colaboradores O. Klien, S. Forni e J. Babel, com a autoridade do grande e conceituado mestre, universalmente acatado, retoma o estudo das degenerações tapetoretinianas e expõe nova classificação amparada em bases da genética, mostrando que há marcada variação nos modos de herança de família a família e coincidência nas manifestações clínicas dessas lesões.

Distingue dois grupos principais:

- A) As afecções cérebro-retinianas.
- B) As afecções retinianas sem complicações neurológicas.

Considera as características das degenerações tapeto-retinianas que, como as afecções neurológicas heredo-familiaes, apresentam três qualidades fundamentais:

- 1.º — Homocronia: a doença manifesta-se na mesma idade nos diferentes membros de uma mesma família.
- 2.º — Homologia (homotipia): análoga sintomatologia clínica nos diferentes membros de uma família.
- 3.º — Progressão: evolução de tendência progressiva.

As vêzes observa-se em cada geração seguinte uma precessão do aparecimento da doença (anteposição) e agravação do quadro clínico.

O aparecimento da doença é mais precoce e intenso nas gerações sucessivas e ademais a acção polifênica mostra que, em geral, a maioria dos gens não só condiciona um carácter senão, quase sempre, a vários, que tanto morfológica como topográfica-mente podem ser muito diferentes (hemeralopia com miopia, retinose pigmentar com surdez, distrofia miotônica com catarata, síndrome de Bardet-Biedl, etc.).

A ocorrência das degenerações tapeto-retinianas e heredo-atáxicas na mesma família permite que Franceschetti e seus colaboradores considerem tanto o ponto de vista unicista (alternância familiar do fenotipo), como o ponto de vista dualista (manifestação independente de diferentes genes).

A classificação de Franceschetti, cujo desdobramento a seguir iremos acompanhar, é um guia precioso no estudo do capítulo complexo da patologia neuro-ocular das heredo-degenerações. Ei-la:

**A) Degenerações cérebro-retinianas:**

- 1.º — Idiotia amaurótica infantil (Tay-Sachs).
- 2.º — Idiotia amaurótica infantil tardia (Bielchowsky).
- 3.º — Idiotia amaurótica juvenil (Vogt-Spilmeyer-Batten-Mayou).
- 4.º — Idiotia amaurótica do adulto (Kufs).

**B) Degenerações tapeto-retinianas sem lesões do sistema nervoso:**

- 1.º — Amaurose tapeto-retiniana infantil.
- 2.º — Degeneração pigmentar típica.

**C) Formas atípicas da degeneração pigmentar retiniana:**

- a) Retinose pigmentar sem pigmento.
- b) Retinose pigmentar unilateral.
- y) Retinose pontuada albescente.
- s) Atrofia girata.

- D)** Síndromes principais, nas quais a retinose pigmentar pode figurar (formas complicadas):
- a) Com surdo-mudez.
  - b) Com heredo-ataxias.
  - c) Com oftalmoplegia.
  - d) Com síndrome de Bardet-Biedl.
- 2) Heredo-degenerações da macula (degeneração pigmentar tipo central):
- a) Forma congênita ou infantil (Best).
  - b) Forma juvenil (Stargardt).
  - c) Forma adulta e pré-senil (coroidite girata de Tay).
  - d) Forma exsudativa e hemorrágica-exsudativa (Sorsby).
  - f) Formas raras:
    - a) Degenerações hialinas da região macular: tipo Holthouse e Batten: tipo Bikerton.
    - b) Coroidite de Doyme.
    - c) Malattia leventinese.
- 3) Esclerose coroídea.
- 4) Coroideremia.

Outra classificação que merece também ser enunciada é a de Herman Elwyn.

Herman Elwyn, em 1948, em seu livro «Diseases of the retina» e, posteriormente, em 1953, propõe uma classificação clara e didática dos processos degenerativos da retina sob o fundamento de que a lesão primitiva pode acometer isoladamente qualquer uma das camadas da retina. Assim, entendendo que cada um destes elementos da retina está propenso a sofrer alguma forma de heredo-degeneração, classifica as doenças heredo-degenerativas localizadas em cada uma das camadas retinianas.

A sedimentação dos processos mórbidos, podemos na realidade assim considerar, iria desde a membrana vítrea de Bruch, em virtude de suas íntimas relações anatômicas com a retina, às demais camadas da membrana sensorial. Na lâmina de Bruch teriam origem a degeneração disciforme de Kuhnt-Junius e as estrias angioides.

- 1) No epitélio pigmentar é estudada a presença das verrucosidades hialinas (drusas).
- 2) Na camada de neuro-epitélio são classificadas:
  - a) As formas centrais, de acôrdo com Behr (coroidite de Tay), coroidite familiar de Doyne, degeneração macular familiar congênita de Best, degeneração progressiva familiar hereditária de Lutz.
  - b) As formas periféricas: retinose pigmentar:
    - 1) Pura.
    - 2) Associada (com a degeneração macular; com a cegueira cromática; com a surdez; com as perturbações mentais; com o tipo juvenil da idiotia amaurótica; com o síndrome de Laurence-Moon-Bardet-Biedl).
- 3) Na camada de células ganglionares são inscritas três afecções que têm também nas células ganglionares do sistema nervoso central as mesmas alterações anatômicas:
  - a) A idiotia amaurótica familiar de Tay-Sachs.
  - b) O tipo juvenil de Vogt-Spilmeyer.
  - c) A doença de Niemann-Pick.
- 4) Nas camadas das células nucleares são capituladas a degeneração cistóide (senil, pré-senil e dos miopes) e retinose circinada.
- 5) Na camada das fibras nervosas não há doença heredo-degenerativa conhecida, lembrando Elwyn que a esclero-

se tuberosa, embora de difícil classificação, é enfermidade de carácter hereditário, que afectando o sistema nervoso central envolve também a camada de fibras nervosas da retina.

Ademais, Elwyn, esposando as idéias de Kehrer, abrange, em sua classificação, o seguinte grupo de doenças hereditárias e familiares que permanecem toda a vida praticamente estacionárias:

- a) Retinite Functata albescente.
- b) Hemeralopia congênita.
- c) Doença de Oguchi.
- d) Daltonismo.

A atrofia girata da coróide-retina e a coroideremia são afecções que apresentam relações patológicas com o grupo das degenerações do neuro-epitélio.

A classificação de H. Elwyn incontestavelmente merece ser considerada, pela sua clareza, simplicidade e base anatômica, progresso relevante no complexo estudo dos processos degenerativos da retina.

Seria louvável e interessante se, com os estudos clínicos, genéticos, histopatológicos e experimentais, pudéssemos dissociar estes diferentes processos heredo-degenerativos uns dos outros, de forma que ficasse estabelecida nítida separação entre si, assim como já podemos distinguir as afecções abiotróficas caracterizadas pela lesão primitiva das células sensoriais.

Destarte, poder-se-ia encarar os processos heredo-degenerativos retinianos sob quatro formas, ligadas entre si pelos vínculos patológicos comuns, mas isolados pelos caracteres distintivos que poderiam, desde logo, individualizá-las. A degeneração tapéto-retiniana significaria exclusivamente as lesões que se originam nas células pigmentares. Assim considerando, pertenceriam a esta divisão as verrucosidades hialinas.

O capítulo das abiotrofias, cuja lesão essencial é a alteração

histológica dos cones e bastonetes, abrangeria as distrofias maculares centrais e as retinoses pigmentares periféricas.

O capítulo das doenças heredo constitucionais compreenderia o grupo de afecções referidas por Elwyn, que se mantém, quanto à evolução, estacionárias. O grupo, mais amplo e variado, das heredo-degenerações pròpriamente ditas, reuniria todas as demais afecções não incluídas nas divisões anteriores.

Em síntese, os processos degenerativos da retina compreenderiam:

- 1.º — As degenerações tapêto-retinianas, tendo como expressão anatômica a lesão do epitélio pigmentar.
- 2.º — As abiotrofias, tendo como caracter fundamental a desintegração primitiva dos cones e bastonetes.
- 3.º — As doenças heredo-constitucionais, tendo como feição especial a parada de sua evolução clínica.
- 4.º — As heredo-degenerações pròpriamente ditas, reunindo todas as demais entidades clínicas que não tivessem assento nem no epitélio pigmentar e nem no neuro-epitélio sensorial.

De modo esquemático, assim poderemos considerar os processos degenerativos da coróide-retina. (Vide quadros anexos) (1).

---

(1) Neste quadro, são compendidas as afecções degenerativas da coróide e lâmina vítrea de Bruch, vinculadas aos processos retinianos da mesma natureza e, freqüentemente, inseparáveis clínica e anatômicamente destes.

PROCESSOS DEGENERATIVOS DA CORÓIDE-RETINA  
 ENSAIO DE CLASSIFICAÇÃO

(CORREIA MEYER)

	<i>Sede</i>	<i>Enfermidade</i>	
HEREDO DEGENERACÕES pròpriamente ditas	Coróide	{ Esclerose coroidea Coroideremia Atrophia gyrata (?)	
	Lâmina vitrea de Bruch.	{ Degenerações disciforme macular de Coppez-Daniz ou Junius-Kuhnta. Estrias angióides síndrome de Grönblad-Strandberg	
	Células ganglionares	{ Dislipidoses { Idiotia amaurótica infantil (Tay-Sachs) Idiotia amaurótica juvenil (Vogt-Spiel- meyer) Idiotia infantil tardia (Jansky Biels- chowk; Batten-Mayou) Franceschetti { Tipo adulto (Kufs) Tipo pre-senil (Bogaert-Borremans) Tipo congénito (Norman e Wood)	
	Camada nuclear	{ Degeneração cistóide Retinose circinada	
	Camada das fibras nervosas	{ Esclerose tuberosa de Bourneville (?)	
DEGENERACÕES TAPETO- -RETINIANAS	Epitélio pigmentar Tapetum nigrum.	{ Verrucosidades hialinas ou drusas	
ABIOTROFIAS	Neuro-epitélio Cones e Bastonetes	Retinoses	{ Centrais: { Atró- { Juvenil ficas { Adulta Senil Distróficas maculares (Sorsby) { Exsu- { Juvenil dativas { Adulta (Coroi- dite de Doy- ne) (?) Senil
		Abiotróficas	{ Retinose pigmentar tí- pica Retinose pigmentar sem pigmento Retinose punctata al- hescens Síndrome de Lawrence- Moon-Bardet-Biedl
		Periféricas	
DEGENERACÕES heredo- -constitucionais	Neuro-epitélio	{ Fundus albipunctatus Hemeralopia congénita Doença de Oguchi Cegueiras cromáticas (Daltonismo)	

## RESUMO

Como as doenças degenerativas da retina são, em geral, processos mórbidos de base hereditária, o Prof. Correia Meyer começa por expor o que se entende por abiotrofia e processos heredo-degenerativos, à base de trabalhos de Gowers, Treacher Collins, Sorsby e outros, bem como a conclusão a que os diversos autores chegaram de que a abiotrofia não é senão uma forma especializada de heredo-degenerescência, pois nela são lesados primitivamente os elementos celulares de mais alta diferenciação biológica, em virtude de factores inerentes, hereditários, que dão à célula uma fragilidade congênita.

Actualmente a patogenia das doenças degenerativas da retina, entre elas a retinose pigmentar e as distrofias maculares, consideradas processos abiotróficos, por excelência, assenta, para uns, em lesões prematuras dos cones e bastonetes, para outros, em alterações vasculares da corioideia que, secundariamente, repercutem sobre a retina.

Contudo, pesquisas anátomo-patológicas de Verhoef (1931) e Hervouët (1954) demonstram a quase integridade da coriocapilar na retinose pigmentar e êstes autores concordam com Leber (1916) e Collins (1919) em que a lesão essencial da retinose pigmentar é a degenerescência, lise progressiva e o desaparecimento das células visuais, após histogênese normal.

Além dos achados clínicos e anatômicos obtiveram-se outros experimentais, pelo emprego de substâncias de toxicidade electiva para a retina (atoxil, adrenalina, compostos iodados, etc.) que produziram verdadeiros processos de retinose pigmentar experimental com alterações da camada neuro-epitelial.

No que respeita às formas centrais das heredo-degenerescências da retina, — retinoses abiotróficas maculares ou distrofias maculares, — comprova-se que as manifestações histológicas são idênticas às formas periféricas descritas a propósito do estudo da retinose pigmentar.

Segundo Collins, baseado em estudos histológicos, as lesões da doença de Tay-Sachs ou idiotia amaurotica infantil — degenerescência das células ganglionares e fibras nervosas da retina com conservação dos cones e bastonetes — são diferentes dos casos de degeneração retiniana que se iniciam na mácula e nesta evoluem. Os estudos mais recentes sobre a etiologia e patogenia da doença de Tay-Sachs excluem-na das distrofias maculares heredo-degenerativas e, juntamente com a doença de Nieman Pick, é incluída no «quadro da patologia neuroocular, que tem por expressão uma perturbação metabólica dos lípidos — precisamente a lipoidose de fosfátidos».

Trabalhos de Nicholls e de Bourne, Campbel e Tansley, relativos à retinite pigmentar, nos ratos, revelam que os primeiros sinais de degenerescência se encontram no núcleo e levam a considerar a hipótese muito plausível de que «as células morrem em consequência de alguma perturbação do seu metabolismo celular», o que seria mais um elemento em favor da teoria abiotrófica da lesão primitiva das células sensoriais da retina.

A consideração das formas clínicas, anatomopatológicas e histológicas fazem ressaltar a «teoria unicista» da origem comum dos processos degenerativos retinianos. É citado um excerto do artigo J. François (1952) intitulado «Degenerescência macular senil e hereditariedade» que se transcreve a seguir parcialmente:

Entre tôdas as variedades de degenerescência heredo-familiar da corioretina, existe uma gama de formas intermediárias, indo das mais simples aos tipos mais complexos, de modo que a idéia de uma heredo-degenerescência única vem naturalmente ao espírito, e isto tanto mais facilmente quanto formas de transição e tipos aparentemente diferentes podem encontrar-se numa única e mesma família... E, de facto, tôdas as distrofias maculares representam fundamentalmente a mesma lesão heredo-degenerativa, a mesma degenerescência tapeto-retiniana central, que dará em famílias diferentes e em idades diferentes, aspecto oftalmoscópico diferente.

A unidade mórbida das doenças hereditárias retinianas impõe-se e a procedência dos factos patológicos desenvolvidos em fase

diferente da evolução do indivíduo será originada na perturbação íntima de um gen alterado. A análise destes processos mórbidos mostra que êles se imbricam uns nos outros, como se pertencessem a uma grande família de lesões degenerativas unidas por um elo comum, que é a incidência da força hereditária que os engloba e confunde mutuamente.

A retinose pigmentar abiotrófica oferece o exemplo da nova orientação que procura discernir a natureza exacta da afecção hereditária, não pela manifestação enganadora fenotípica, mas pela pesquisa do seu comportamento genotípico.

A degenerescência pigmentar da retina pode numa primeira geração revestir (Froment, Bonnet, Colrat) o tipo periférico; na segunda o tipo macular; e na terceira o tipo macular e circumpilar. Estas afecções poderiam ser encaradas como afecções autónomas e, contudo, não são mais do que formas de passagem entre um e outro tipo clínico. É a mutação nociva ou desfavorável do gen a criar a doença com exteriorização morfológica variada.

A sistematização das doenças hereditárias da retina tem obedecido (Renard e Fontaine) a critérios diferentes: ou da autonomia patológica (Behr e Elwyn); ou do tipo de transmissão hereditária (Franceschetti); ou da evolução (Leinfeld, Carrol e colaboradores); ou da topografia macroscópica.

Franceschetti e colaboradores apresentaram no Congresso Internacional de Oftalmologia de Londres, em 1950 uma classificação baseada nos dados da genética, que o A. considera um guia precioso no estudo do capítulo complexo da patologia neuroocular das heredo-degenerescências e desenvolve-a em pormenor no seu trabalho.

Outra classificação foi proposta em 1948 por Elwyn, no seu livro «Diseases of retina» e mais tarde, em 1953, sob o fundamento de que a lesão primitiva pode acometer isoladamente qualquer das camadas da retina. Assim, entendendo que cada um dos elementos da retina está propenso a sofrer uma forma de heredo-degenerescência, classifica as doenças heredo-degenerativas localizadas em cada uma das camadas retinianas. Considera como primeira ca-

mada a membrana vítrea de Bruch em virtude das íntimas conexões anatômicas com a retina.

A classificação de Elwyn, simples, clara e com base anatômica constituiu acentuado avanço no estudo complexo dos processos degenerativos da retina.

E o A. conclui seria interessante que, com os estudos clínicos, genéticos, histopatológicos e experimentais, se pudessem dissociar os diferentes processos heredo-degenerativos uns dos outros, de forma que ficasse estabelecida nítida separação entre si, tal como já é possível distinguir as afecções abiotróficas. Logo os processos heredo-degenerativos retinianos poderiam ser encarados sob quatro formas ligadas entre si por vínculos patológicos comuns, mas com características próprias que permitiriam individualizá-las.

Em síntese, os processos degenerativos da retina compreenderiam:

- 1.º — As degenerescências tapeto retinianas — tendo como expressão anatômica a lesão do espítélio pigmentar.
- 2.º — As abiotrofias, tendo como carácter fundamental a desintegração primitiva dos cones e bastonetes.
- 3.º — As doenças heredo-constitucionais, tendo como feição especial a paragem da sua evolução clínica.
- 4.º — As heredo-degenerescências pròpriamente ditas, reunindo todas as demais entidades clínicas que não tivessem lugar nem no epitélio pigmentar nem no neuroepitélio sensorial.