

# Considerações sobre a importância da Hereditariedade em Oftalmologia\*

Jules François \*\*

O estudo da hereditariedade apresenta importância capital em Oftalmologia não só pelo grande número de afecções hereditárias neste campo da medicina mas sobretudo porque as malformações menores e as manifestações oculares de doenças sistêmicas são frequentes e podem ser diagnosticadas ao exame ocular. Estas manifestações, quando específicas, permitem a exatidão diagnóstica. Assim, por exemplo, a confirmação diagnóstica de uma suspeita clínica de síndrome oculo-cerebro-renal de Lowe em uma criança depende da presença de catarata. A ausência desta, descarta tal diagnóstico.

Até há pouco não se distinguia a herança mendeliana clássica da cromossômica. Atualmente após recentes estudos sobre a biologia molecular dos vírus e bactérias prefere-se falar em herança comandada pelo DNA.

Em Oftalmologia, o estudo da hereditariedade não se restringe unicamente em estabelecer árvores genealógicas para confirmar o modo de transmissão de uma doença, mas, tem triplice finalidade:

- 1 — o conhecimento detalhado das malformações e manifestações oculares nas doenças de segregação mendeliana e de origem cromossômica.
- 2 — a procura da patogenia dos sintomas oculares.
- 3 — a pesquisa de uma terapêutica curativa ou paliativa.

Não é possível em uma conferência revisar todos os estudos genéticos que eu fiz em quase 50 anos. Por isso, me limitarei a 4 doenças que podem ilustrar minhas pesquisas: a doença de Fabry, a síndrome discefálica, a conjuntivite lenhosa e a distrofia macular da córnea.

## I — Doença de Fabry

Em 1910 Fleischer descreveu a distrofia verticilata da córnea, caracterizada por uma fina pontuação do epitélio e da membrana de Bowman (fig. 1). Estes pontos, opacos e acastanhados dispõem-se em linhas curvas que convergem para um ponto paracentral na região infero medial da córnea, semelhante às linhas de força de um campo magnético. Alguns casos relatados por Lutz

(1930), Grüber (1946) 2 famílias, (fig. 2), e Denden (1963 e 1966) permitiram supor que a distrofia corneana de Fleischer era hereditária e autossômica dominante. É com este nome e com este tipo de transmissão hereditária que a afecção foi cadastrada em todos os livros clássicos sobre degenerações corneanas. Mas, estudando estas degenerações e revendo a distrofia verticilata de Fleischer muitos fatos me chamaram a atenção (François 1966):

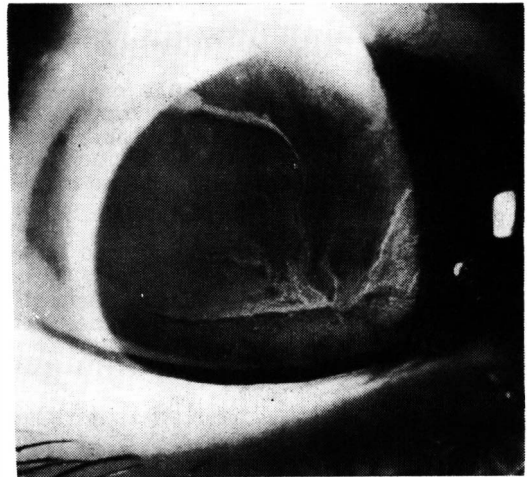


Fig. 1 — Córnea verticilata.

1. as 4 famílias da literatura não permitiam concluir por uma transmissão dominante pois só haviam duas gerações e não havia transmissão de pai para filho.
2. por outro lado, era necessário pensar em uma hereditariedade ligada ao sexo, uma vez que 75% dos casos eram mulheres: existiam, com efeito, 16 mulheres para 5 homens.
3. assim, chegamos, desde 1966 à conclusão de que a distrofia de Fleischer não era uma entidade clínica autônoma mas sim uma manifestação da Doença de Fabry; as mulheres afetadas eram heterozigotas e os homens afetados hemizigotos cujo estado geral ainda era bom.

\* Clínica Oftalmológica da Universidade de Gand — Bélgica.

\*\* Diretor: Prof. J. François.

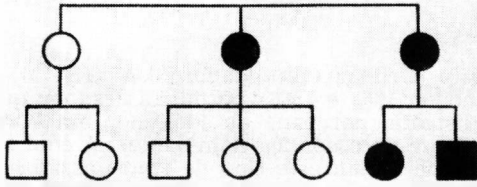


Fig. 2 — Córnea verticilata. Árvore genealógica de Gruber (1946).

- nas publicações sobre a distrofia de Fleischer não havia menção sobre o estado geral dos doentes ou parentes próximos. Por outro lado, os homens afetados eram jovens, de forma que as manifestações sistêmicas poderiam ainda ser discretas e as lesões cutâneas raras a ponto de passarem despercebidas.

Nossa conclusão era a de que o aspecto morfológico da distrofia de Fleischer era idêntico àquele da queratopatia de Fabry e que a hereditariedade parecia ser a mesma, isto é, ligada ao sexo.

Nossa conclusão se revelou após reexame das famílias de Grüber e Denden. Tratava-se realmente da Doença de Fabry, uma esfingoglicolipidose caracterizada por angiokeratomas cutâneos, insuficiência renal e "córnea verticilata". Desde então a distrofia de Fleischer desapareceu do grupo das degenerações corneanas idiopáticas.

## II — Síndrome discefálica

Hallermann (1949) e Streiff (1950) descreveram um quadro clínico caracterizado por cabeça de pássaro e catarata congênita sem chamar atenção sobre outras anomalias gerais. Em 1958 nós mostramos, baseados em 22 casos da literatura descritos sob nomes variados e dois casos pessoais, que se tratava de uma verdadeira síndrome caracterizada por 4 sintomas essenciais:

- discefalia com discrania, dismorfia mandíbulo-facial em cabeça de pássaro e anomalias dentárias.
- nanismo harmônico e bem proporcionado.

- hipotricose generalizada associada e pelos muitos finos e atrofia cutânea ao nível do nariz.
- microftalmia bilateral com catarata congênita.

Examinando sistematicamente outros doentes pudemos notar que a atrofia de pele não é localizada no nariz ou face, mas sim é generalizada, mesmo que não seja evidente clinicamente (fig. 3). Encontra-se, com efeito, uma ausência de coesão e desorientação das fibras de colágeno com fragmentação das fibras elásticas o que permite concluir que existem alterações congênitas da elastina que pode ser evidenciada por métodos específicos de coloração. A existência de alterações elásticas na pele deve fazer suspeitar a possibilidade de alterações da membrana de Bruch que também é uma membrana elástica. De fato, estas alterações foram observadas por nós e por outros autores (François 1963 fig. 4; Calmettes e colab., 1960; Guyard e colab. 1962; Gernet 1964; Blodi e Braley 1966) e foram demonstradas histologicamente na forma de drusas da lâmina vitrea.

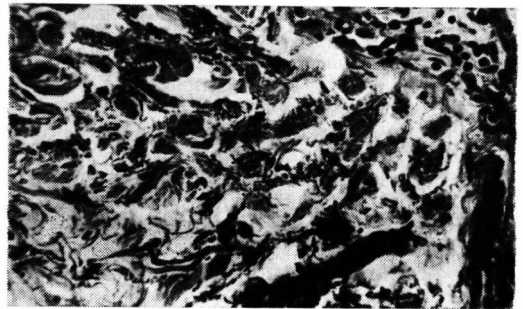


Fig. 3 — Desorganização do tecido elástico cutâneo no síndrome discefálico.

A hereditariedade da síndrome discefálica não era evidente a princípio. Aparentemente todos os casos eram esporádicos. No entanto, 2 fatos deviam ser considerados:

- os doentes não tinham descendentes.
- todos apresentavam grande semelhança morfológica, podendo ser considerados irmãos. Este fato fala a favor de etiologia genética.

Em seguida, outros fatos vieram confirmar a natureza genética da afecção:

- Waardenburg (1958) observou um caso de gêmeos monozigóticos.
- Consanguinidade entre os pais foi assinalada por 5 vezes (7% dos casos) (Jalbert e colab., 1958; Guyard e colab., 1962; Manzitti e Alezzandrini 1963; Bueno 1966; Spoeri e Romano 1973).

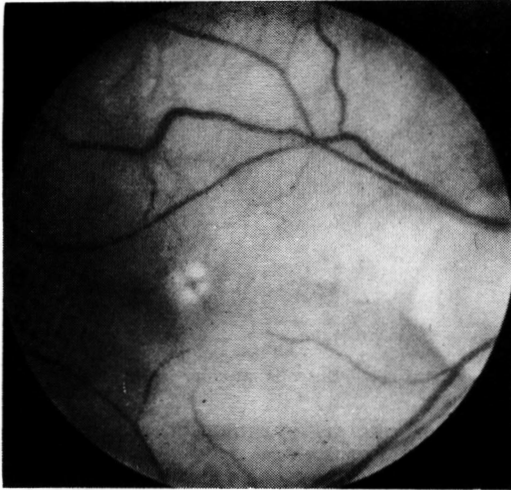


Fig. 4 — Alterações da membrana de Bruch no síndrome discefálico.

3. Larmande (1959) e Bueno (1966) observaram vários afetados dentro de uma mesma geração.
4. Guyard e colab., (1962) observaram a síndrome em um pai e uma filha. Koliopoulos e Palimeris (1975) descreveram 5 casos em 3 gerações com transmissão de pai para filho (fig. 5) Boschetti (1975) assinalou uma família onde a mãe e seus filhos eram afetados.

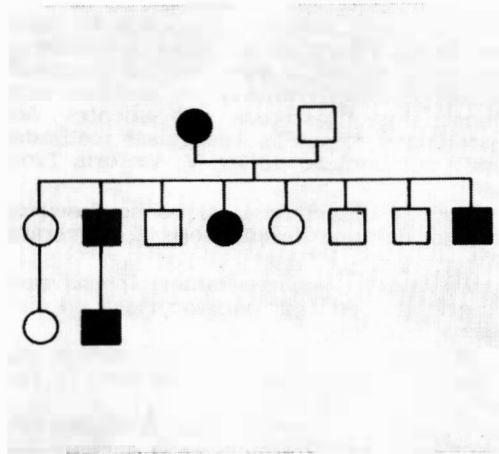


Fig. 5 — Herança autossômica dominante no síndrome discefálico.

Nestas condições, não se pode excluir uma transmissão gênica do tipo autossômico recessivo, havendo possibilidade de uma transmissão do tipo autossômico dominante.

### III — Conjuntivite lenhosa.

A conjuntivite lenhosa (fig. 6) é uma forma rara de conjuntivite pseudo-membranosa crônica, às vezes bilateral, observada em indivíduos jovens e caracterizada por endurecimento lenhoso das pálpebras, por uma formação membranosa sobre a conjuntiva tarsal e freqüentemente por complicações corneanas que levam à perda do globo ocular. A pálpebra, mais freqüentemente a superior, perde a flexibilidade tornando-se espessa e dura como madeira. Uma membrana esbranquiçada de 1 a 2,5 mm de espessura estende-se sobre a conjuntiva tarsal. Não são raras outras manifestações mucosas tais como estomatites, nasofaringites, otites, bronquites, vulvovaginites, ou até mesmo artrites e nefrites.

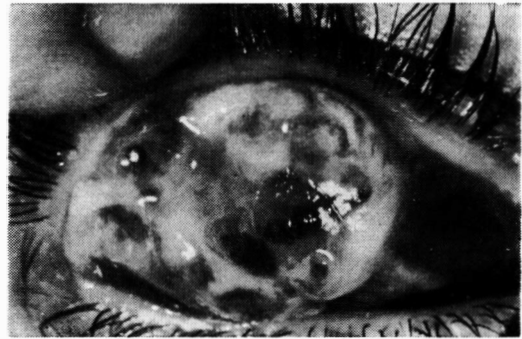


Fig. 6 — Conjuntivite lenhosa.

O fato é que não parecia haver uma etiologia evidente. Observamos então que os casos familiares não eram raros. Assim, Oguchi (1937) Bujadoux (1942), Saubermann (1949), Winter e Michler (1953), Gergiades e Argalias (1960), Chambers e colab. (1969) observaram vários casos na mesma geração. Goldmann e Hof (1954) descreveram 5 casos em duas gerações. Um fator genético poderia ser admitido.

Outro fator importante foi a observação de placas hialinas amorfas no estroma conjuntival, muito vascularizadas. Histoquimicamente estas placas, de origem conjuntival, continham mucopolissacarídes ácidos, sensíveis a hialuronidase, isto é, placas de ácido hialurônico ou de condroitim sulfato A ou C (fig. 7).

Poder-se-ia supor, então, que a conjuntivite lenhosa é um distúrbio hereditário do metabolismo do tecido conjuntivo das mucosas (estas pesquisas foram feitas com a colaboração do Dr. V. Victoria Troncoso).

Em último fator, com referência ao tratamento desta grave doença, pode ainda ser muito importante. Não existia, de fato, ne-

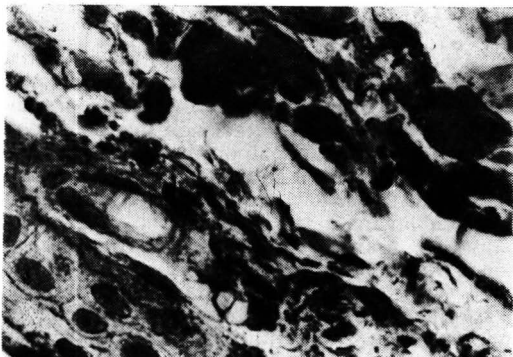


Fig. 7 — Placas hialinas amorfas no estroma conjuntival (mucopolissacárides ácidos).

nhum tratamento eficiente. Mas, baseados em nossas observações histológicas, passamos a instilar hialuronidade (gotas na concentração de 1,5 mg/ml) ou seja, 75 UI, e injetar intrapalpebral 3 mg do mesmo enzima (fig. 8).



Fig. 8 — Conjuntivite lenhosa curada.

#### IV — Distrofia macular da córnea

A distrofia macular da córnea que inicia durante a primeira década da vida (fig. 9), se caracteriza por opacidades do estroma corneano inicialmente no centro e camadas anteriores e a seguir na superfície e em profundidade. É uma afecção de transmissão autossômica recessiva, pois:

1. é freqüente a consanguinidade entre os pais.
2. somente os membros de uma determinada geração são atingidos e não seus ascendentes ou descendentes.
3. aproximadamente 25% dos irmãos são afetados.

O estudo histoquímico da distrofia macular da córnea, mais particularmente, as colorações com ferro coloidal e Alcian Blue



Fig. 9 — Distrofia macular da córnea.

mostram que os grânulos intracitoplasmáticos dos queratócitos e os depósitos interlamelares do estroma encontram-se constituídos por mucopolissacárides sulfatados com as características do queratosulfato. Trata-se, com efeito, de uma tesaurimose, sendo os depósitos interlamelares grânulos liberados pelos queratócitos após ruptura celular. Por outro lado, as granulações tesaurizadas no interior dos queratócitos são lisossomas secundários, pois, além dos mucopolissacárides sintetizados pelo aparelho de Golgi contém fosfatase ácida demonstrada pela reação de Takeuchi e Tanoue com glicerofosfato e nitrato de prata amoniaca, assim com, sem dúvida, os outros enzimas do "pool" lisossômico. Além disto, os depósitos interlamelares contém os mesmos elementos intracelulares e cuja origem deve ser idêntica como mostra a presença de fosfatase ácida. As lesões das lamelas corneanas mostram, por outro lado, estados progressivos de destruição devido aos enzimas catabólicos dos lisossomas provenientes dos queratócitos rompidos. (pesquisas realizadas com a colaboração do Dr. V. Victoria Troncoso).

Pode-se distinguir 4 etapas no desenvolvimento de uma tesaurimose dos queratócitos.

Estágio I — encontramos apenas poucos grânulos de mucopolissacárides no citoplasma (fig. 10).

Estágio II — maior acúmulo destes grânulos notando-se que a célula toma a forma globosa (fig. 11).

Estágio III — encontramos núcleo picnótico e ruptura da membrana celular (fig. 12).

Estágio IV — desaparecimento do núcleo restando apenas um depósito interlamelar (fig. 13).

A microscopia eletrônica confirma os achados da microscopia óptica. Os queratócitos apresentam-se com numerosas partículas lisossômicas, grandes vacúolos dila-

tados, vazios ou preenchidos por materiais diversos, que vão se acumulando gradativamente até ruptura da célula. O material li-

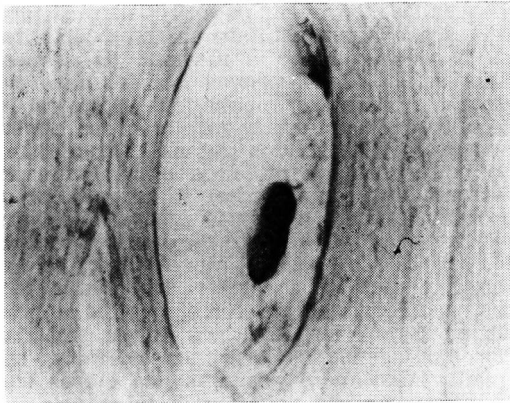


Fig. 10 — Tesaurimose dos queratócitos — estágio 1.



Fig. 11 — Tesaurimose dos queratocitos — estágio 2.

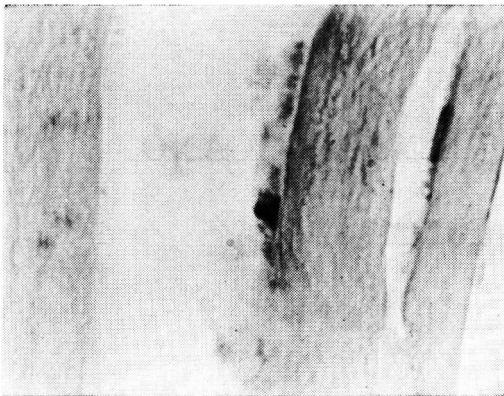


Fig. 12 — Tesaurimose dos queratócitos — estágio 3.

berado pela célula rompida atua sobre o estroma vizinho que se degenera. Existe estreita relação entre as alterações do estroma e dos queratócitos. Com efeito, uma região de estroma degenerado contém sempre um queratócito em degeneração. Podemos cultivar o estroma corneano de casos de distrofia macular da córnea. Estas culturas de tecido mostram as mesmas anomalias do parênquima corneano "in situ" (fig. 14). Podemos observar a ruptura dos que-



Fig. 13 — Tesaurimose dos queratócitos — estágio 4.



Fig. 14 — Cultura de estroma corneano (distrofia macular da córnea). Vê-se inúmeros vacuolos citoplasmáticos à microscopia de luz polarizada.

ratócitos e a liberação de granulações citoplasmáticas fortemente positivas para as colorações de mucopolissacárides e fosfatase ácida. O estudo histoquímico, associado à microscopia de contraste de fase "in vivo", tanto do espécime implantado como das camadas monocelulares mostrou, de fato, o processo patológico da distrofia macular. Aqui, também, é evidente que as lesões do estroma corneano são devidas a fenômenos de citólise com liberação de enzimas lisossô-

micas que digerem os tecidos vizinhos, pois todas as lesões são positivas para a fosfatase ácida, enzima específica do lisossoma.

Por outro lado, a pesquisa de enzimas lisossômicas nas culturas de queratócitos mostrou ausência de glicuronidase, que está presente nas culturas de queratócitos normais.

A coloração pela Acridina Orange mostrou, por outro lado, uma hipertrofia do sistema lisossômico dos queratócitos patológicos como se tal sistema fizesse uma tentativa de compensar a deficiência enzimática sem, entretanto, conseguí-la. Os lisossomos apresentam, com efeito, formas diversas, desde a normal até lisossomos gigantes que ocupam todo um polo da célula. A maior parte deles é de grandes dimensões, chegando a 2 a 5 micra. Sabemos que ele tem a capacidade de catabolizar (1) os mucopolissacarídes e as proteínas, (2) certos lípidos e (3) os hidratos de carbono.

O acúmulo de mucopolissacarídes na distrofia macular pode ser devida a ausência de glicuronidase nos lisossomos ou também a um excesso de produção de ácido glicurônico, o que não pode ser excluído, uma vez que temos uma hipertrofia do sistema de Golgi e alterações das mitocôndrias que fornecem energia necessária ao processo metabólico.

A cultura de tecidos, que pela primeira vez permite a um observador acompanhar o comportamento "in vivo" dos queratócitos que apresentam um erro inato do metabolismo do queratosulfato, permite concluir que a distrofia macular da córnea é uma tesaurimose primária dos queratócitos, com um acúmulo de mucopolissacarídes sulfatados, o queratossulfato, levando à morte celular. Trata-se, em suma, de uma mucopolissacaridose localizada na córnea, sem dú-

vida porque o enzima em questão é exclusivo desta estrutura.

Além destes estudos, encontramos ainda uma substância biologicamente ativa que é capaz de neutralizar os mucopolissacarídes ácidos e o queratosulfato em particular, tesaurizado na distrofia macular da córnea. Esta substância é provavelmente, uma enzima ou complexo enzimático. A coloração com azul de toluidina mostra, com efeito, que os cortes tratados por um homogenado de cultura de queratócitos normais ou de estroma corneano normal se colorem ortocromaticamente, enquanto que aquelas que são tratadas pelo cloreto de potássio somente, servindo de agente hipotoniante, se colorem metacromaticamente. Da mesma forma, a coloração pelo ferro coloidal e pelo Alcian Blue é negativa nos cortes tratados por homogenados corneanos normais, enquanto continuam positivas nos cortes tratados apenas pelo solvente. A substância ativa deve ser de origem celular e sua natureza enzimática é provável pois esta substância pode ser obtida pela ação de um solvente hipotoniante que rompe as membranas lisossômicas.

Não há tratamento médico para a distrofia macular da córnea. Talvez a aplicação precoce de uma terapia enzimática possa um dia ser realizada, pois os depósitos de queratosulfato são sensíveis aos enzimas catabólicos presentes nos queratócitos normais. Entretanto, não sabemos se estas enzimas, atuando durante tempo prolongado, não alterariam a estrutura dos mucopolissacarídes normais do estroma.

Concluindo, a distrofia macular da córnea é um erro inato do metabolismo dos mucopolissacarídes. Este distúrbio localizado é devido a uma deficiência de glicuronidase. É autossômico recessivo, como a maior parte dos distúrbios metabólicos.

---

## XXIII CONGRESSO PANAMERICANO

### DE OFTALMOLOGIA

Acapulco — Maio 1981