

MÁRIO TERUO SATO

**DISTROFIA RETINIANA COM ONDA RÁPIDA ESCOTÓPICA
(DRORE) ASSOCIADA À SÍNDROME DOS CABELOS ANÁGENOS
FROUXOS**

Tese apresentada no Programa de Pós-Graduação em
Clínica Cirúrgica do Setor de Ciências da Saúde da
Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial
para a obtenção do grau acadêmico de Doutor.

Orientador: Prof. Dr. Carlos Augusto Moreira Jr.

Coordenador: Prof. Dr. Antônio Carlos L. Campos

CURITIBA
2002

Dedico esta dissertação á minha esposa Rumi, pelo apoio e ajuda durante o período de
realização desta tese.

Dedico também aos meus pais Katuzo e Tereza que com muito esforço e dedicação foram
os responsáveis pela minha educação.

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador Prof. Dr. Carlos Augusto Moreira Júnior, pelo apoio e incentivo na realização deste trabalho.

Ao Dr. Rodrigo Marzagão, pela ajuda na realização deste trabalho.

As Prof^a Dra. Nina Brancia Pagnan e Enilze Maria de Souza Fonseca Ribeiro, pelo auxílio na discussão da parte de genética desta tese.

A Prof^a Dra. Ana Tereza Ramos Moreira, pela realização do campo visual e topografia do disco óptico.

Ao Prof. Jaime Arana, pela realização da angiofluoresceinografia, retinografia e ecografia.

A Prof^a Gisele Bordignon, pela realização do tricograma e exames laboratoriais.

Ao Prof. Dr. Osvaldo Malafaia, ex-Coordenador do Programa de Pós-graduação em Clínica Cirúrgica e Prof. Dr. Antonio Carlos Ligocki Campos, atual Coordenador do referido Programa, pela oportunidade oferecida para a realização deste trabalho.

Ao Prof. Dr. Newton Freire-Maia, pela correção de português e discussão das Displasias Ectodérmicas.

A Dra. Fabiane M. Brenner, pelo auxílio sobre a Síndrome dos Cabelos Anágenos Frouxos.

Ao Prof. Fillus Neto, pelo auxílio na microscopia óptica dos fios de cabelo.

A Prof^a Dra. Daura R. Eiras-Stofella, pela realização da microscopia eletrônica de varredura dos fios de cabelo.

Ao fotógrafo João Betim, pelas fotos dos pacientes.

A Dra. Christine Graff, pelo exame dermatológico.

Ao Dr. Fabio Sabbag, pelo encaminhamento dos pacientes para a realização de exames de eletrofisiologia ocular.

A Prof^a Dra. Maria Terezinha Carneiro Leão, pela tradução do artigo em alemão.

Aos pacientes da família estudada, que colaboraram para a realização desta tese, meu reconhecimento e gratidão.

Ao Dr. Toni Lisboa, pelo auxílio na discussão do grupo B das Displasias Ectodérmicas.

A Capes, pela oportunidade e privilégio de atuar como bolsista dessa respeitável instituição.

Ao Instituto de Pesquisas Médicas – IPEM, pela gentileza em ceder seus equipamentos para auxiliar na edição dessa tese.

SUMÁRIO

	LISTA DE FIGURAS	vii
	LISTA DE TABELAS	viii
	LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS	ix
	RESUMO	xi
	ABSTRACT	xii
1	INTRODUÇÃO	1
1.1	OBJETIVOS DO PRESENTE ESTUDO.....	2
2	REVISÃO DA LITERATURA	4
2.1	DISTROFIAS MACULARES.....	4
2.2	ELETROFISIOLOGIA OCULAR NAS DISTROFIAS MACULARES.....	18
2.3	SÍNDROME DOS CABELOS ANÁGENOS FROUXOS.....	25
2.3.1	Anatomia Normal do Couro Cabeludo e do Cabelo.....	26
2.3.2	Casos Relatados da SCAF.....	27
2.3.3	Condições Associadas à SCAF.....	33
2.3.4	Diagnóstico Diferencial da SCAF.....	35
2.4	DISTROFIA MACULAR ASSOCIADA À DISTÚRBIOS CAPILARES.....	37
2.4.1	Distrofia Macular Associada a Hipotricose Congênita.....	37
2.4.2	Distrofia Macular Associada a Alopecia.....	41
2.4.3	Distrofia Macular Associada à Síndrome dos Cabelos Anágenos Frouxos.....	42
2.5	DISTROFIA MACULAR ASSOCIADA À DISPLASIAS ECTODÉRMICAS.....	43
2.6	DEGENERAÇÃO PIGMENTAR HEREDITÁRIA DA RETINA ASSOCIADA A DISTÚRBIOS DOS CABELOS E /OU DISPLASIAS ECTODÉRMICAS.....	46
2.6.1	Degeneração Pigmentar da Retina Associada a Distúrbio dos Cabelos (Alopecia)	46

2.6.2	Degeneração Pigmentar da Retina Associada à Displasia Ectodérmica.....	47
3	PACIENTES E MÉTODOS	49
3.1	EXAME OFTALMOLÓGICO.....	49
3.1.1	Eletro-oculograma (EOG).....	49
3.1.2	Eletrorretinograma (ERG).....	50
3.2	AVALIAÇÃO CLÍNICA.....	50
3.2.1	Teste de suor.....	51
3.2.2	Tricograma.....	53
3.2.3	Microscopia eletrônica de varredura (MEV).....	55
4	RESULTADOS	56
4.1	TRICOGRAMA.....	57
4.2	EXAME OFTALMOLÓGICO.....	61
4.3	EOG E ERG.....	61
4.4	DESCRIÇÃO DOS CASOS.....	63
5	DISCUSSÃO	90
5.1	DIAGNÓSTICOS DIFERENCIAIS ENTRE DISTROFIAS MACULARES E A DISTROFIA RETINIANA COM ONDA RÁPIDA ESCOTÓPICA (DRORE).....	90
5.2	ELETROFISIOLOGIA OCULAR NA DRORE.....	94
5.3	SÍNDROME DOS CABELOS ANÁGENOS FROUXOS.....	101
5.4	DISTROFIAS MACULARES ASSOCIADAS A DISTÚRBIOS CAPILARES.....	106
5.5	GENÉTICA DA DRORE ASSOCIADA À SCAF.....	108
5.6	GRUPO B DAS DISPLASIAS ECTODÉRMICAS.....	112
6	CONCLUSÕES	116
	REFERÊNCIAS	117
	ANEXOS	128

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1	HEREDOGRAMA.....	51
FIGURA 2	MATERIAIS UTILIZADOS NA REALIZAÇÃO DO TESTE DE SUOR.....	53
FIGURA 3	TRICOGRAMA.....	54
FIGURA 4	VISÃO FRONTAL DOS PACIENTES ENTRE A LINHA HACHURADA DO HEREDOGRAMA DA FIGURA 1.....	58
FIGURA 5	VISÃO DE PERFIL DOS PACIENTES MASCULINOS MOSTRANDO PÊLOS AXILARES.....	59
FIGURA 6	VISÃO DOS CABELOS DA REGIÃO OCCIPITAL.....	70
FIGURA 7	ANGIOFLUORESCENCIÓGRAFIA.....	71
FIGURA 8	CAMPO VISUAL.....	72
FIGURA 9	TOPOGRAFIA DO DISCO ÓPTICO (TOPSS).....	74
FIGURA 10	ELETO-OCULOGRAMA (EOG).....	76
FIGURA 11	ELETRORRETINOGRAMA.....	77
FIGURA 12	MICROSCOPIA ÓPTICA DOS FIOS DE CABELO.....	83
FIGURA 13	MICROSCOPIA ELETRÔNICA DE VARREDURA (MEV) DOS FIOS DE CABELO.....	84
FIGURA 14	TESTE DE CORES DE FARNSWORTH D-15.....	86
FIGURA 15	RETINOGRAFIA DOS PACIENTES AFETADOS OCULARMENTE.....	88
FIGURA 16	ECOGRAFIA DOS PACIENTES AFETADOS OCULARMENTE....	89
FIGURA 17	ONDAS PATOLÓGICAS DO ERG, DE ACORDO COM BRUNETTE, (1982a)	97

LISTA DE TABELAS

TABELA 1	CLASSIFICAÇÃO DAS DISTROFIAS MACULARES (CAVENDER e AL, 1990).....	6
TABELA 2	TRICOGRAMA.....	60
TABELA 3	RESULTADOS DO EXAME OFTALMOLÓGICO.....	62
TABELA 4	RESULTADOS DO EOG E ERG.....	82
TABELA 5	PADRÕES BÁSICOS DE ERG PATOLÓGICOS, DE ACORDO COM BRUNETTE, 1982 <i>b</i>).....	98
TABELA 6	GRUPO B DAS DISPLASIAS ECTODÉRMICAS.....	114

LISTA DE ABREVIATURA, SIGLAS E SÍMBOLOS

μv	microvolts
+	positivo
-	negativo
>	maior
A	amplitude
AO	ambos os olhos
AV	acuidade visual
CAF	cabelos anágenos frouxos
CD	conta dedos
cl ⁻	cloro
CV	campo visual
DRORE	distrofia retiniana com onda rápida escotópica
ERG	eletrorretinograma
EPR	epitélio pigmentado da retina
EOG	eletro-oculograma
FTA-Abs	prova de imunofluorescência indireta total para o <i>Treponema pallidum</i>
hz	hertz
OD	olho direito
OE	olho esquerdo
M	molalidade
MO	microscopia óptica
MEV	microscopia eletrônica de varredura
N	normalidade
ma	miliampère
ml	mililitro
mg	miligrama
meq	miliequivalente
ms	milissegundo
na ⁺	sódio

PEV	potencial evocado visual
Po	pressão ocular
SCAF	síndrome dos cabelos anágenos frouxos
TC	tempo de culminação
TOPPS	topografia de papila
VDRL	<i>venereal disease research laboratories</i>

RESUMO

A presente tese tem como objetivo descrever os achados oftalmológicos, dermatológicos, de microscopia óptica (MO) e de microscopia eletrônica de varredura (MEV) de uma nova distrofia macular associada à síndrome dos cabelos anágenos frouxos (SCAF). Uma família de onze pacientes, quatro deles afetados ocularmente, foram examinados. Sete pacientes foram submetidos ao exame oftalmológico completo, teste de cores (Ishihara e Farnsworth D-15), ecografia, angiografia, campo visual (CV), topografia de papila (TOPSS), eletro-oculograma (EOG), eletrorretinograma (ERG), exame laboratorial e dermatológico, teste de suor, MO e MEV dos fios de cabelo. Em quatro pessoas, filhos dos pacientes afetados, realizamos somente o exame oftalmológico, a MO e a MEV dos fios de cabelo. Dos quatro pacientes afetados ocularmente, em duas irmãs encontramos no fundo de olho dispersões pigmentares em pólo posterior da retina, com displasia macular (coloboma). Em dois de seus irmãos foram encontradas as mesmas alterações oculares, com maior pigmentação e coloração amarelada em área macular e sem coloboma. Os resultados do EOG e ERG estava dentro dos limites de normalidade em três pacientes sem alterações oculares; por outro lado, o EOG foi subnormal e o ERG foi subnormal com tempo de culminação diminuído (rápido) na fase escotópica dos pacientes com a distrofia macular, sugerindo que a alteração dessa distrofia se encontra em nível do epitélio pigmentado da retina (EPR). Devido a esse comportamento peculiar do tempo de culminação do ERG, e por não estar descrito na literatura até o presente momento, este achado pode ser considerado como fundamental para o diagnóstico desta nova distrofia. Portanto, a denominação adequada sugerida é de **Distrofia Retiniana com Onda Rápida Escotópica (DRORE)**. A avaliação na MO e na MEV dos fios de cabelo dos indivíduos afetados ocularmente confirmaram ser SCAF. Os pacientes heterozigotos, mãe e o irmão mais velho dos pacientes afetados ocularmente, apresentaram exame oftalmológico normal, exceto que na MO e na MEV dos fios de cabelo, encontramos algumas semelhanças com os indivíduos afetados e características da SCAF. A análise genealógica da família demonstrou tratar-se de herança autossômica recessiva com expressão parcial no heterozigoto. Há somente um relato na literatura internacional da associação de SCAF e coloboma ocular e nenhuma na literatura latino-americana (LILACs) sobre a SCAF. Neste trabalho descrevemos os achados da DRORE associada à SCAF, distrofia cujos achados fundoscópicos são diferentes entre homens e mulheres e que têm ERG característico. Por se tratar do primeiro relato na literatura, os achados descritos sugerem fortemente que essa associação pode ser uma nova entidade nosológica dentro do grupo B das displasias ectodérmicas.

Palavras-chave: 1. Distrofia macular; 2. Onda rápida escotópica; 3. Síndrome dos cabelos anágenos frouxos

ABSTRACT

The present work aims to describe the ophthalmological, dermatological, light microscopy (LM) and scanning electron microscopy (SEM) findings of a new macular dystrophy associated to loose anagen hair syndrome (LAHS). Eleven patients of the same family, four with ocular abnormalities, were examined. Seven patients had been submitted to a complete ophthalmological examination, color test (Ishihara and Farnsworth D-15), ultrasonography, angiography, visual field (VF), optic disc topography (TOPSS), electro-oculogram (EOG), electroretinogram (ERG), laboratory and dermatological exams, sweat testing, LM and SEM of the scalp hair. In four people, children of affected patients, examination was restricted to a ophthalmological examination and LM and the MEV of the scalp hair. Of the four affected patients with ocular findings, two affected sisters demonstrated pigmentary dispersions in the posterior pole of retina with macular dysplasia (coloboma). Two brothers showed pigmentary dispersions in the posterior pole, with greater pigmentation and a yellow aspect of the macular area without coloboma. The results of the EOG and ERG were within normal limits in three patients without ocular abnormalities. On the other hand, EOG was subnormal and ERG was subnormal with short implicit time (fast) in the scotopic phase of the patients with the macular dystrophy, suggesting that the site of this dystrophy is at the level of the retinal pigment epithelium (RPE). Due to this peculiar behavior of the implicit time of the wave in the ERG, without any previous description in the literature, such finding can be considered as fundamental to make the diagnosis of this new dystrophy. Thus, an adequate denomination for such entity could be **Scotopic Fast Wave Retinal Dystrophy (SFWRD)**. The analysis of MO and SEM of scalp hair in the eye affected individuals confirmed the LAHS. In heterozygous patients, the mother and the oldest brother of the eye affected patients presented with normal ophthalmological examination, but in LM and SEM of scalp hair, some similarities with the affected individuals were found to be characteristic of the LAHS. The pedigree analysis of the family suggested an autosomal recessive form of inheritance with partial expression in the heterozygote. There is only one report in the international literature of the LAHS associated to ocular coloboma and nothing in Latin American literature (LILACs) about LAHS. In this work we describe the findings of the SFWRD associated to the LAHS, dystrophy which funduscopy findings differ from men to women and with characteristic ERG. As an entity with such characteristic findings has not been previously reported in the medical literature, it strongly suggests that this association can be a new nosological entity inside of group B of ectodermal dysplasias.

Key-words: 1. Macular dystrophy; 2. Scotopic fast wave; 3. Loose anagen hair syndrome

1 INTRODUÇÃO

Distrofias maculares são degenerações progressivas da retina e/ou coróide, afetando predominantemente a área macular e sem etiologia definida. Essas alterações tornam-se manifestas na infância como um distúrbio determinado geneticamente, provavelmente na função das enzimas e metabolismo. Isto ocorre em forma de base displásica, em que células normais ou tecidos gradualmente se deterioram e morrem prematuramente. (WAARDENBURG em 1963, citado por CAVENDER e AL, 1990). As distrofias maculares são caracterizadas pelo seguinte elenco: 1) alterações predominantemente no pólo posterior; 2) de caráter familiar, bilaterais e freqüentemente de envolvimento simétrico; 3) a distrofia vem associada com diminuição da acuidade visual; 4) tem início em idade precoce; 5) progressão lenta e 6) geralmente sem alterações físicas gerais ou anormalidades laboratoriais (DEUTMAN em 1971, citado por CAVENDER e AL, 1990).

Síndrome dos cabelos anágenos frouxos (SCAF) é um distúrbio que se apresenta precocemente na infância e se caracteriza por alopecia difusa ou localizada resultante de cabelos fracamente ancorados na fase anágena (fase de crescimento ativo dos cabelos). Esses cabelos são facilmente retirados do couro cabeludo e de forma indolor (DAWBER e VAN NESTE, 1996; AZON-MASOLIVER E FERRANDO, 1996 e O'DONNELL et al., 1992). Em revisão da literatura latino-americana (LILACs), não foram encontradas citações sobre a síndrome dos cabelos anágenos frouxos (SCAF). É conhecida na literatura internacional com o nome de "loose anagen hair syndrome (LAHS)" (HAMM e TRAUPE, 1998). A herança é autossômica dominante, e os achados essenciais são: cabelos facilmente retirados do couro cabeludo quando puxados; estes se encontram na fase anágena e há ausência das bainhas radiculares externa e interna (BADEN et al., 1992). Os achados característicos na microscopia eletrônica de varredura (MEV) são a presença de formações canaliculares que ocorrem ao longo do folículo piloso e enrugamento da cutícula próxima à raiz (AZON-MASOLIVER E FERRANDO, 1996; LALEVIC-VASIC et al., 1990).

Várias associações entre distrofia macular e distúrbios capilares (hipotricose congênita e alopecia areata) são conhecidas (JOHNSTON et al., 1973; KROLL, 1981; KÜSTER et al. 1987; BECKER et al., 1998; SOUIED et al., 1995).

Nesta tese efetuou-se revisão geral das distrofias maculares com o objetivo de explorar similaridades com a distrofia do presente estudo, quanto ao diagnóstico diferencial

do ponto de vista fundoscópico e de exames complementares em oftalmologia (cores, angiografia, ecografia, campo visual (CV), topografia de papila (TOPSS), ERG e EOG); posteriormente foi feita uma extensa revisão da associação entre distrofia macular e distúrbios capilares. Após essa revisão, não encontramos similaridades na literatura com a distrofia do presente trabalho, o que sugeriu o fato de se estar frente a uma nova distrofia macular associada à SCAF. O ponto fundamental para se caracterizar esta nova distrofia foi o ERG, principalmente o tempo de culminação; na SCAF foi a realização do tricograma, MO e MEV dos fios de cabelo.

Assim sendo, descrevemos uma família com onze indivíduos; destes, quatro (dois irmãos e duas irmãs) tinham o achado incomum de distrofia macular e a SCAF, dois apresentavam somente a SCAF, sendo considerados como heterozigotos. Há somente um relato da associação entre a SCAF e alterações oculares (coloboma ocular) (MURPHY et al., 1995). Não se encontram relatos na literatura mundial, até o presente momento, entre a distrofia macular e a SCAF. Em face dos achados incomuns, encontrados na descrição desta família, somos levados a considerar que essas informações evidenciam o fato de que podemos estar diante de nova entidade nosológica, dentro do grupo B das displasias ectodérmicas. Sendo assim, uma nova classificação foi sugerida, incluindo a associação descrita neste trabalho dentro do grupo B das displasias ectodérmicas (FREIRE-MAIA, 1971; FREIRE-MAIA e PINHEIRO, 1984).

A determinação dos locais das alterações da distrofia macular pela angiografia, eletro-oculograma (EOG) e principalmente o papel fundamental do eletrorretinograma (ERG) para a caracterização desta distrofia, bem como complementação da classificação de BRUNETTE das alterações das ondas do ERG, são sugeridas.

1.1 OBJETIVOS DO PRESENTE ESTUDO

1. Descrever os achados oftalmológicos e eletrofisiológicos das alterações encontradas na família estudada, que pode constituir-se em uma nova distrofia macular associada à SCAF. Esta associação pode representar uma nova entidade nosológica pertencente ao grupo B das displasias ectodérmicas.
2. Demonstrar a relação direta entre alteração capilar e distrofia macular.

3. Descrever novo tipo de onda do ERG e propor complementação da classificação de BRUNETTE (1982*a,b*).
4. Propor nova classificação das distrofias maculares e envolvimento capilar como parte do grupo B das displasias ectodérmicas.
5. Mostrar a importância do exame dos cabelos nos pacientes que se queixam de hipotricose congênita e apresentam baixa da acuidade visual não refracional.
6. Demonstrar a importância da normatização do ERG em um Serviço de Oftalmologia.

2 REVISÃO DA LITERATURA

A fim de fornecer subsídios para o fato de que a distrofia descrita neste estudo, seja considerada uma nova distrofia macular associada a distúrbios dos cabelos, faremos a revisão da literatura na seguinte seqüência: 1) distrofias maculares; 2) eletrofisiologia ocular nas distrofias maculares; 3) síndrome dos cabelos anágenos frouxos e 4) distrofia macular associada a distúrbios capilares; 5) distrofia macular associada a displasias ectodérmicas e 6) degeneração pigmentar da retina associada a distúrbios dos cabelos e/ou displasias ectodérmicas.

2.1 DISTROFIAS MACULARES

Distrofias maculares foram definidas na introdução; cabe salientar que as distrofias maculares são oriundas de distúrbios hereditários que levam a uma precoce mudança na célula e morte celular por causas não claramente determinadas. Essas afecções tornam-se manifestas como resultado da idade ou são determinadas pela malfunção de determinadas enzimas ou do metabolismo (DEUTMAN, 1989).

De acordo com FALLS, (1966), em geral para a classificação são consideradas as seguintes particularidades: 1) se são simétricas (ambos os olhos); 2) curso precoce e extensão da patologia; 3) ausência da extensão ao redor da retina e 4) assimetria e variabilidade da expressão tornam-se mais prevalentes no decorrer do processo.

Segundo CAVENDER e AL, (1990), numerosas classificações têm sido aventadas baseadas em: a) modo de transmissão, b) extensão do processo distrófico, c) idade de início da distrofia, d) achados oftalmoscópicos na região central da retina, e) resultados dos testes de função retiniana e f) localização primária da distrofia em relação a suas camadas. Assim sendo, temos a classificação de FALLS, (1966) de acordo com a época de aparecimento.

BLODI, (1966) classifica as distrofias em tapeto-retinianas em relação à morfologia do tecido principal envolvido: a coróide e a retina. BRALEY, (1966) e MAUMENEE e EMERY (1972) classificam as distrofias maculares do pólo posterior de acordo com a sua localização anatômica.

DEUTMAN, (1989) e CAVENDER e AL, (1990) classificam as distrofias de acordo com a localização primária em relação à retina e / ou coróide, evidenciadas pela clínica, função e estudos histopatológicos.

CAVENDER e AL, (1990) seguiram os mesmos critérios propostos por DEUTMAN, (1989) quanto à localização primária da lesão nas camadas da retina e coróide, evidenciada pela clínica, função e exames histopatológicos, pelas seguintes razões: 1) a classificação ajuda a entender e prever o curso clínico das várias distrofias; 2) a angiografias fluoresceínicas pode diferenciar as mudanças nas várias camadas anatômicas, incluindo a retina sensorial, epitélio pigmentado da retina (EPR), membrana de Bruch, coriocapilar e coróide; 3) testes eletrofisiológicos, incluindo o eletrorretinograma (ERG), o eletro-oculograma (EOG) e testes psicofísicos, a adaptação ao escuro e teste de cores, podem localizar os processos da doença e determinar a camada anatômica envolvida e 4) estudos histopatológicos, quando viáveis, relacionam o processo patológico com a retina e ou camada da coróide.

Neste trabalho, utilizaremos a classificação proposta por CAVENDER e AL, que divide as distrofias maculares de acordo com a sua localização na retina e na coróide (tabela 1). Serão discutidas somente as distrofias maculares (*em itálico*), cujo exame oftalmológico apresentam algumas semelhanças com a distrofia descrita. Somente os trabalhos clássicos de cada distrofia serão discutidos (revisão até 1990). Uma classificação mais recente das distrofias maculares estão citadas no OMIM (Online mendelian inheritance in man).

TABELA 1 – CLASSIFICAÇÃO DAS DISTROFIAS MACULARES (CAVENDER e AL, 1990)

1. RETINA SENSORIAL	2. EPITÉLIO PIGMENTADO DA RETINA	3. CORIOCAPILAR
<ul style="list-style-type: none"> a) Retinosquiasis ligado ao sexo b) Retinosquiasis familiar foveolar c) <i>Monocromatismo dos bastonetes</i> 1- forma completa 2- forma incompleta d) <i>Monocromatismo de cones</i> e) <i>Distrofia progressiva de cones e bastonetes</i> f) <i>Retinite pigmentosa pericentral (inversa)</i> g) <i>Distrofia macular cistóide dominante</i> h) <i>Distrofia macular brilhante fenestrada</i> 	<ul style="list-style-type: none"> a) <i>Fundus flavimaculatus</i> b) <i>Doença de Stargardt</i> c) <i>Distrofia foveolar progressiva dominante (Distrofia macular da Carolina do Norte)</i> d) <i>Distrofia epitelial pigmentar areolar central (CAPE ou distrofia macular da Carolina do Norte)</i> e) <i>Distrofia de Lefler-Wadsworth-Sidbury (distrofia macular da Carolina do Norte)</i> f) <i>Drusas familiares</i> g) <i>Distrofia viteliforme</i> h) <i>Distrofia padrão do epitélio pigmentado de Marmor e Byers</i> i) <i>Distrofia foveomacular viteliforme (tipo adulto)</i> j) <i>Distrofia macular vagarosamente progressiva dominante de Singerman-Berkow-Patz</i> k) <i>Distrofia pigmentar da fóvea em forma de asa de borboleta</i> l) <i>Distrofia macrorreticular do epitélio pigmentado da retina</i> m) <i>Distrofia reticular do epitélio pigmentado da retina de Sjögren</i> n) <i>Distrofia epitelial pigmentada de Noble-Carr-Siegel</i> o) <i>Distrofia macular anular benigna concêntrica (olho de boi)</i> 	<ul style="list-style-type: none"> a) <i>Distrofia central areolar da coróide (CACD)</i>

1. RETINA SENSORIAL

c) Distrofia de cones (1c1, 1c2, 1d, 1e)

A distrofia de cones é definida como distúrbio do sistema de cones, que resulta em baixa da acuidade visual, defeito na visão de cores, anormalidade do eletrorretinograma fotópico e concomitante sinais que incluem nistagmo e fotofobia.

GOODMAN et al., (1964) avaliaram 47 pacientes com a síndrome de disfunção de cones e 9 pacientes que manifestaram defeitos escotópicos (bastonetes). A avaliação seguiu os seguintes critérios: 1) idade de aparecimento dos sintomas, 2) consciência do defeito para visão de cores, 3) visão em iluminação fraca, 4) evolução temporal do defeito e 5) história familiar. Os mesmos autores classificaram em 3 grupos esses pacientes de acordo com o grau de deficiência de visão das cores e na presença ou ausência do defeito escotópico.

Grupo I ou 1 c.1) Monocromatismo dos bastonetes, acromatopsia completa

A acuidade visual (AV) é de 20/200 e não é progressiva, com alta incidência de nistagmo, fotofobia e anormalidade no fundo de olho, é uma forma rara de deficiência congênita para cores com uma incidência de 0,00001%. A herança é autossômica recessiva. A distrofia é detectada na juventude pela ausência total de visão de cores e presença de nistagmo, hemeralopia (baixa da AV no claro) e fotofobia. Os achados fundoscópicos incluem ausência do reflexo foveolar e áreas de irregularidade pigmentar, com granulações hipo ou hiperpigmentação. O diagnóstico é realizado com o achado de completa ausência para visão de cores, ERG escotópico normal e ausência ou diminuição do ERG fotópico e EOG normal.

Grupo II ou 1 c.2) Acromatopsia incompleta, ligado ao X

Os achados clínicos são similares à forma completa, porém menos graves. A herança é autossômica recessiva ligada ao X. A AV varia de 20/50 a 20/200 e não é progressiva e em alguns pacientes não se encontra nistagmo ou fotofobia. O diagnóstico é realizado pelo defeito incompleto para visão de cores, ERG escotópico normal e ERG fotópico subnormal ou ausente, com EOG normal.

1 d) Monocromatismo atípico

Pacientes portadores de monocromatismo atípico são completamente cegos para cores; têm visão normal e não têm fotofobia, nistagmo ou lesões fundoscópicas. O diagnóstico é confirmado pelo resultados do ERG e EOG, que são normais e sem a presença de ambliopia. O padrão de herança é incerto.

Grupo III ou 1 e) distrofia progressiva de cones e bastonetes

Esta distrofia é associada a defeito de cores e perda da acuidade visual progressiva. A herança é autossômica dominante. Geralmente a diminuição da visão ocorre na primeira ou segunda década de vida, seguida da perda para visão de cores. Achados fundoscópicos incluem perda do reflexo foveal e granulações na mácula, evoluindo tardiamente para atrofia oval no EPR (atrofia em “bronze batido”) e atrofia de coróide. Lesão em forma de maculopatia em “olho de boi”, similar a intoxicação por cloroquina, freqüentemente é notada. A AV pode variar de 20/200 a 20/400. Nos estágios iniciais o ERG e EOG é normal, com a progressão o ERG escotópico torna-se subnormal, e o ERG fotópico é marcadamente diminuído ou ausente. No início, o EOG é normal, evoluindo para subnormal quando há o envolvimento de toda a retina, de maneira que o EOG é um indicador sensível da evolução da distrofia. O diagnóstico é baseado nos achados da progressão da perda visual e da deficiência de visão para cores, ocorrendo na primeira e segunda década de vida, associada à fotofobia e com achados característicos da lesão macular em forma de “olho de boi”, diminuição grave ou ausência do ERG fotópico e ERG escotópico levemente diminuídos; no estágios tardios, podem desenvolver atrofia temporal da disco óptico, atenuação dos vasos e pigmentação granulares na periferia da retina, em forma de espículas.

KRILL e DEUTMAN, (1972) descreveram duas famílias com distrofia de cones de herança autossômica dominante. O ERG fotópico foi anormal, e o ERG escotópico mostrou alterações moderadas para grave. Todos os 8 pacientes das duas famílias, examinados para visão de cores com o teste D-100 de Farnsworth, tiveram exames alterados, sendo que em 6 desses foram encontrados defeitos inespecíficos no teste de Farnsworth D-100 e em 1 encontrou-se defeito deutan e em outro defeito deutan e tritan associados. A lesão característica em forma de “olho de boi” foi encontrado em 6 pacientes. Todos os pacientes queixaram-se de fotofobia.

KRILL et al. (1973) revisaram 38 casos de pacientes com envolvimento difuso dos cones e 7 pacientes que tiveram envolvimento focal macular dos cones em 10 anos. Esses autores definiram a distrofia de cones com envolvimento difuso; o resultado do ERG mostra profundas alterações na fase fotópica e na fase escotópica, havendo variações desde a normalidade para gravemente anormal, embora a fase fotópica fosse sempre mais afetada que a escotópica. A afecção focal macular, por outro lado, é baseada em dois achados: 1) o ERG é normal e 2) há uma anormalidade grave para cores, com perda moderada a grave da visão. Perda da AV, fotofobia e defeito na visão para cores foram as maiores queixas desses pacientes. A idade de aparecimento dos sintomas, comumente acontece na 1ª ou 2ª década, podendo acontecer em qualquer idade, inclusive, nos casos mais graves na 7ª década. A AV é simétrica e varia na maioria dos casos entre 20/200 a 20/400, permanecendo estável. Tem-se três tipos de lesões maculares e o mais comum tem a aparência tipo “olho de boi”; o segundo tipo consiste no agrupamento de pigmentos na área macular e com envolvimento maior do EPR na angiofluoresceinografia; no terceiro e raro tipo, há discreta atrofia dos elementos vasculares da coróide. Estes achados podem ser acompanhados eventualmente por atrofia óptica temporal, estreitamento dos vasos retinianos e acúmulo de pigmentos fora da área macular. Escotoma central é encontrado em todos os casos, bem como escotoma paracentral, o campo visual (CV) periférico é preservado, e em casos avançados, o escotoma parcial encontra-se na meia periferia. A adaptação ao escuro na fase escotópica é comumente normal ou moderadamente afetado. O EOG pode ser normal ou alterado.

1 f) Retinite pigmentosa pericentral (inversa) e central

Nesta afecção a mácula contém pigmentos similares aos encontrados na retinite pigmentosa. Os vasos retinianos e o disco óptico, bem como o campo visual periférico, são normais. O ERG é comumente anormal; os achados mais freqüentes foram a onda *a* e *b* escotópica subnormal (KRILL, 1966). Esta entidade é caracterizada pela concentração anormal de pigmentos ao redor da mácula e do disco óptico, algumas em forma de um discreto anel e freqüentemente com atenuação dos vasos retinianos e palidez do disco óptico. Freqüentemente encontra-se atrofia ou esclerose da coróide, que pode ser focal ou difusa; a retina periférica não é envolvida (DUKE-ELDER, 1967).

REINSTEIN e CHALFIN, (1971) descreveram uma família com retinite pigmentosa inversa, herança autossômica recessiva associada a surdez e hipogenitalismo, os pacientes (dois irmãos e uma irmã) apresentam depósitos de pigmentos “corpúsculo em osso”

confinado ao pólo posterior, anterior ao equador e com presença de lesão amarelada, circunscrita, de aspecto mosqueado na região macular, com ausência do reflexo macular; os vasos encontravam-se discretamente atenuados com embainhamento das arteríolas e o disco óptico parecia pálido. Os pacientes apresentavam os seguintes exames complementares: o teste de visão das cores foi impossível de se realizar devido à baixa acuidade visual dos pacientes; o CV apresentava depressão da periferia do campo; a adaptação ao escuro mostrava-se com curva subnormal e amplitudes diminuídas, o ERG com amplitude da fase escotópica completamente extinta, e a fotópica marcadamente diminuída. Em contraste com a retinite pigmentosa em que os pacientes queixam-se de cegueira noturna, pacientes com retinite pigmentosa inversa perdem precocemente a visão central e freqüentemente preferem iluminação fraca ou brilhante.

De acordo com FRANÇOIS et al. (1972), a retinite pigmentosa pericentral caracteriza-se por grupos de pigmentos em torno da mácula e do disco, algumas vezes formando uma ilha em torno da mácula. A degeneração de aspecto acinzentado é confinada ao pólo posterior, e a mácula permanece não afetada. A coroidose escleral é comumente presente. A retina periférica, os vasos da retina e o disco óptico são geralmente normais. A hemeralopia é freqüente. A AV é normal nos casos iniciais, mas torna-se bastante diminuída nos estágios avançados. Ao exame de CV de Goldmann mostra um escotoma anular em torno da área foveal, e o limite da periferia apresenta-se normal ou discretamente diminuído. O teste de visão de cores mostra discromatopsia adquirida no eixo azul-amarelo. O ERG é subnormal na maioria das vezes. O EOG primeiramente é normal e posteriormente torna-se anormal. Na retinite pigmentar central, a mácula é afetada. Há um escotoma central. Pode haver discromatopsia adquirida vermelho-verde e finalmente acromatopsia. O ERG pode ser subnormal. Os mesmos autores avaliaram a função visual (ERG, EOG, adaptação ao escuro, teste de cores e CV) de nove pacientes de diferente famílias, comparando pacientes com retinopatia pigmentar pericentral (cinco pacientes) e central (quatro pacientes) e concluíram que a relação da função visual entre estes pacientes era inconclusiva. O ERG revelou disfunção tipo bastonete-cone, com o sistema escotópico mais envolvido do que o fotópico. As anormalidades do ERG foram principalmente expressas pela redução na amplitude e não pela mudança na morfologia das ondas.

2. EPITÉLIO PIGMENTADO DA RETINA

2 a) *Fundus flavimaculatus*

Fundus flavimaculatus é um termo proposto inicialmente por FRANCESCHETTI em 1962 (citado por KLIEN e KRILL, 1967), que descreveu manchas brancas ou branco-amareladas, variando de tamanho, densidade e aparência, localizadas em sua maioria no pólo posterior do olho e sem envolvimento do disco óptico e vasos da retina.

KLIEN e KRILL, (1967), após estudarem 27 pacientes com fundus flavimaculatus, dividiram-nos em grupos: grupo 1- forma pura, somente com lesão tipo flavimaculatus com 9 pacientes; grupo 2- forma com degeneração macular, 18 pacientes com lesões atróficas na mácula tipo Stargardt. Estes pacientes foram avaliados clínica e funcionalmente e em 1 olho foi realizado o exame histopatológico. Os resultados foram os seguintes: 1) o CV era normal em quase todos os pacientes; escotoma central foi notado em olhos com envolvimento macular grave; 2) no teste de cores com as 100 pastilhas de Farnsworth, todos os pacientes com envolvimento ocular tiveram defeito para visão de cores no eixo vermelho-verde, sendo que, nos casos mais graves, tinham o defeito azul-amarelo; 3) no teste de adaptação ao escuro, 22 dos 23 pacientes tiveram alteração moderada; 4) o ERG encontrou-se alterado em 20 dos 24 pacientes examinados, em 17 pacientes houve o retardo para alcançar a amplitude máxima da onda *b*, quando foram comparadas as amplitudes da onda *b* aos 17 e 45 minutos de adaptação ao escuro em 13 dos 23 pacientes examinados encontrou-se diminuição da amplitude aos 17 minutos e amplitude normal aos 45 minutos, somente em 1 paciente encontrou-se a diminuição da amplitude nos 17 e 45 minutos de adaptação ao escuro; 5) o EOG foi anormal nos 14 dos 18 pacientes estudados; o valor normal do índice de Arden variou de 2,00 a 3,00 para +/- 2 desvios padrão e 6) a análise histopatológica de um paciente demonstrou alterações ao nível do EPR, enquanto a retina neurosensorial e a membrana de Bruch e a coróide mostravam-se normais. A lesão precoce no *fundus flavimaculatus* parece ser devido ao depósito de ácido mucopolissacarídeo, que é elaborado por grupo de células do EPR afetado. Na angiografia, a lesão aparece como um ponto manchado e mostra alteração no EPR (ERNST e KRILL, 1965 e KLIEN e KRILL, 1966).

FISHMAN (1976), sugeriu uma classificação clínica para o *fundus flavimaculatus*, que considera a área de gravidade de envolvimento do EPR, fotorreceptores e coriocapilar. Com o entendimento desses estágios clínicos, é possível antecipar o conhecimento da

severidade e da extensão da distrofia, desde que as mudanças fundoscópicas se correlacionem bem com os resultados dos testes eletrofisiológicos e psicofísicos. Deste modo, tem-se: estágio 1- *fundus flavimaculatus* localizado na área central do EPR, com envolvimento dos fotorreceptores e ocasionalmente da coriocapilar. Neste estágio, tem-se que a distrofia é insidiosa, com a progressiva diminuição da acuidade visual central, com idade em torno dos 8 aos 16 anos. Os achados fundoscópicos variam de agrupamento irregular de pigmento para a forma de “bronze batido”, evoluindo eventualmente até a atrofia do EPR e coriocapilar na área central; na maioria dos casos, uma mancha em forma de anel envolve a área central. Os vasos da retina e do disco óptico são normais; a AV varia de 20/50 a 20/100, eventualmente escotoma relativo e absoluto central são vistos. No teste de visão de cores há um defeito no eixo azul no teste das 100 pastilhas de Farnworth. Os resultados do ERG, do EOG e da adaptação ao escuro são normais. Estágio 2-mancha mais difusa, opaca, com parcial ou total absorção das manchas. Neste estágio, a mancha branco-amarelada varia em tamanho e forma (redonda, linear, “rabo de peixe”), manchas opacas podem se estender ao equador, alguns pacientes em menor proporção manifestam somente lesões opacas, densas e pisciformes. Eventualmente, a lesão opaca começa a se reabsorver, formando um fundo em mosaico com lesões parcialmente opacas e outras reabsorvidas. Ambas as lesões mostram hiperfluorescência na angiografia, o ERG e o EOG mantém-se normal. Embora a atrofia da coriocapilar seja mais prevalente no estágio 3, pacientes nos estágios 1 e 2 apresentam atrofia da coriocapilar e do EPR na mácula, mostrando vasos em forma de “teia de aranha” na fóvea; estes vasos aparecem somente na ausência de vasos da coriocapilar e com atrofia ou hipopigmentação do EPR. Estágio 3- difusa, reabsorção total das manchas. Com a progressão e extensiva atrofia do EPR, o diagnóstico de *fundus flavimaculatus* torna-se cada vez mais difícil, as manchas reabsorvidas são evidentes na margem da meia periferia, centrifugamente há o avanço da alteração do EPR, quase todos os casos deste estágio mostram atrofia da coriocapilar na mácula. Durante este estágio, o EOG inicia-se a mostrar subnormal. O ERG pode ser normal ou anormal no estágio 3. Alguns destes pacientes descreveram discreta dificuldade para ver à noite. Estágio 4-difuso, mancha totalmente reabsorvida e extensas áreas de atrofia da coriocapilar. Os pacientes nesta fase tem manchas reabsorvidas difusamente e áreas extensas de atrofia da coriocapilar, no ERG a amplitude das ondas de cones e bastonetes encontram-se moderada ou gravemente diminuídos. O teste de adaptação ao escuro também encontra-se alterado nesta fase, e o CV periférico encontra-se moderada ou ocasionalmente contraído.

O *fundus flavimaculatus* pode se apresentar sob a forma de expressão polimórfica na retina. ISASHIKI e OHBA (1985), descreveram essa afecção em 2 irmãos, filhos de primos (herança autossômica recessiva) e que apresentaram perda gradual da visão a partir de 7 anos de idade. O menino de 12 anos apresentava lesão macular em forma de “ólho de boi” e com manchas esparsas tipo flavimaculatus no pólo posterior, simetricamente em AO. A angiografia mostrou hiperfluorescência macular, demonstrando atrofia do EPR. O teste de cores de Farnsworth D-15 revelou defeito tritan. O ERG e o EOG foram normais, e ao exame no CV de Goldmann viu-se um escotoma central denso de cerca de 10 °, com a periferia sendo normal. A menina apresentava simetricamente, numerosas manchas lineares branco-amareladas, em forma de “rabo de peixe” e mácula de aparência normal com o reflexo foveolar intacto, mas com presença de irregularidades no pigmento. O teste no D-15 de Farnworth apresentou defeito tipo tritan. O ERG e o EOG foram normais e ao exame de CV de Goldmann a paciente apresentou um pequeno escotoma central com a periferia normal.

NOBLE e CARR (1979), após estudarem 67 pacientes com diagnóstico de doença de Stargardt, concluíram que não há lógica em separar entre a doença de Stargardt e *fundus flavimaculatus* (as duas entidades seriam idênticas; serão discutida em detalhes adiante).

CAVENDER e AL (1990), acreditam que a doença de Stargardt e *fundus flavimaculatus* são variantes da mesma desordem. Já DEUTMAN (1989), restringe o termo Stargardt para os pacientes que apresentam lesão atrófica na mácula, envolta por algumas manchas amareladas.

Atualmente o *fundus flavimaculatus* é incluído no capítulo das distrofias maculares da doença de Stargardt (OMIM, 248200).

2b) Doença de Stargardt

STARGARDT em 1909 (citado por IRVINE e WEGERLAND, 1972), descreveu uma distrofia autossômica recessiva em quatro famílias. Os sintomas eram comumente notados entre 8 e 16 anos, com progressão gradual até a destruição de toda a função macular. Caracteriza-se primeiramente pela baixa da AV, com mínimas alterações fundoscópicas. Uma discreta alteração no EPR na área macular pode ser vista nesta fase, após o desaparecimento do reflexo foveal. Manchas cinza-amareladas começam a aparecer

na mácula; posteriormente, há atrofia do epitélio pigmentado que se agrupa com a progressão da doença, dando a aparência característica de “bronze batido”. Na região em volta da mácula há manchas brancas de 0,1 diâmetros papilares.

Pela descrição de Stargardt, essas manchas podem ser idênticas ao que se chama atualmente *fundus flavimaculatus* (manchas branca amareladas difusas no pólo posterior, de formato irregular em forma e tamanho, de ovóide a linear, pisciforme ou semilunar). (IRVINE e WERGELAND, 1972 e NOBLE e CARR, 1979).

NOBLE e CARR, 1979 estudaram 67 pacientes com diagnóstico de doença de Stargardt ou *fundus flavimaculatus* com herança autossômica recessiva; exceto pelo fundo de olho, não há clara distinção entre estas duas afecções. A acuidade visual inicial foi de 20/40 no melhor olho e, com a progressão da doença, a acuidade visual variou de 20/100 para 20/400. Pela aparência fundoscópica, quatro grupos podem ser distinguidos: 1) degeneração macular sem manchas; 2) degeneração macular com manchas perifoveais (doença de Stargardt); 3) degeneração macular com manchas difusas (*fundus flavimaculatus* com degeneração macular) e 4) manchas difusas sem degeneração macular (*fundus flavimaculatus* “pura”). Não há maneira, através do exame oftalmológico, (teste de cores, eletrofisiológicos, angiofluoresceínografia e campo visual) de separar as alterações desses 4 grupos, porque as duas entidades são idênticas. Tem-se como diagnóstico diferencial a histeria ou simulação de cegueira, principalmente em pacientes com baixa da acuidade visual e nos quais o fundo de olho pareça ser normal; distrofia progressiva de cones; maculopatia por cloroquina; distrofia macular da Carolina do Norte e retinosquiasis ligado ao sexo.

Uma das características clínicas mais importantes desta entidade é que a acuidade visual não se correlaciona com a lesão macular, ou seja, pode haver baixa da visão sem lesão da mácula aparente ou, ao contrário, boa acuidade visual com óbvia progressão das alterações pigmentares (IRVINE e WERGELAND, 1972; NOBLE e CARR, 1979).

A doença de Stargardt é aceita como autossômica recessiva, mas CIBIS et al., 1980 descreveram uma família com Stargardt que apresentava herança autossômica dominante. Os mesmos autores discutem que, sob o ponto de vista genético e bioquímico, a doença de Stargardt autossômica recessiva e a dominante não são a mesma doença. Eles representariam a heterogeneidade genética com diferentes genes proporcionando a mesma clínica.

Através da técnica de análise de ligação genética, KAPLAN et al. (1993) demonstraram que a mutação genética responsável pela doença de Stargardt, forma autossômica recessiva, está localizada no cromossoma 1p21-p23; por outro lado, ZHANG et al. (1994), após avaliarem o DNA de 29 indivíduos afetados de uma família com a forma dominante da doença de Stargardt, determinaram que o defeito do loco polimórfico encontra-se no cromossoma 13q34. Através de estudo de análise de ligação genética, GERBER et al. (1995) concluíram que o *fundus flavimaculatus* com distrofia macular e a doença de Stargardt são provavelmente distúrbios devidos a alelos, apesar da diferença na idade do aparecimento dos sintomas, curso clínico e da gravidade da doença (OMIM-248200).

2c) Distrofia foveolar progressiva dominante

FRANK et al. (1974) descreveram uma nova distrofia a partir de uma linhagem de descendentes de 3 irmãos que emigraram da Irlanda para os Estados Unidos no século 19 e colonizaram as montanhas da Carolina do Norte. Os trabalhos iniciais sobre esta nova distrofia foram feitos por LEFLER et al. (1971). A herança é autossômica dominante. A doença progride na mácula em estágios: 1° estágio- drusas espalhadas e dispersão pigmentar, com todas as funções visuais normais; 2° estágio - drusas confluentes com ou sem agrupamentos de pigmentos e 3° estágio - atrofia coroidal. No 2° e 3° estágios há escotoma central e diminuição da AV. O ERG, o EOG, e a adaptação ao escuro e o teste de cores são normais. Em todos os estágios, a angiofluoresceinografia revela hiperfluorescência coroidal através das drusas ou defeito do EPR. Aminoacidúria foi encontrada em vários membros da família, mas não é relacionado geneticamente à distrofia. SMALL et al. (1992) demonstraram que a distrofia foveolar progressiva dominante, a distrofia epitelial pigmentar areolar central (CAPE) e a distrofia macular da Carolina do Norte (NCMD) são a mesma doença, porque os pacientes com a CAPE e a distrofia foveolar progressiva são descendentes dos 3 irmãos de ascendência irlandesa, a mesma ascendência dos pacientes descrito com NCMD.

2 d) Distrofia epitelial pigmentar areolar central (CAPE)

FETKENHOUR et al. (1976) descreveram uma nova distrofia caracterizada por herança autossômica dominante com alta penetrância e expressividade variável. A distrofia caracterizava-se por boa acuidade visual com todas as funções retinianas normais (EOG,

ERG, teste de cores e adaptação ao escuro) As lesões maculares são centrais, despigmentadas, regularmente delimitadas e envolvem primariamente o EPR. A angiofluoresceinografia mostra defeito e transmissão do EPR em janela na fase arterio-venosa.

2 e) Distrofia de Lefler-Wadsworth-Sidbury

LEFLER et al. (1971) descreveram uma distrofia após avaliar 7 membros de uma família, por quatro gerações, sendo que 25 dessas pessoas tiveram degeneração macular. A herança é autossômica dominante; os primeiros sinais ocorrem na primeira década de vida. A primeira mudança fundoscópica é uma simples granulação da mácula devido à dispersão pigmentar fina. Segue-se por acúmulo de pigmentos e formação de drusas de graus variados. Em seguida, toda a retina torna-se afetada; lesão colobomatosa ou cicatriz atrófica é vista descobrindo os vasos da coróide. Em conjunto com a distrofia encontrou-se aminoacidúria em 11 dos 17 pacientes examinados; geneticamente a degeneração macular e a aminoacidúria não são relacionadas. A progressão dessa distrofia é facilmente identificável:

Estágio 1) Boa acuidade visual e dispersão pigmentar simples da mácula.

Estágio 2) Boa acuidade visual e dispersão pigmentar e drusas na mácula.

Estágio 3) Dificuldade visual com escotoma central ou paracentral, agrupamento de Pigmentos, fratura do EPR e cicatrizes atróficas.

Estágio 4) Perda da visão central com amplo escotoma central ou paracentral e defeitos atróficos avançados na retina e provalvemente perda da coriocapilar com desnudamento dos vasos coroidais.

2 c, d,e) Distrofia macular da Carolina do Norte (NCMD)

A distrofia macular da Carolina do Norte foi inicialmente descrita como síndrome de Lefler-Wadsworth-Sidbury. FRANK et al. (1974) denominaram a mesma entidade de distrofia foveolar dominante progressiva e determinaram que a aminoacidúria segrega separadamente da maculopatia. Tardiamente, GASS (1987), nomeou a distrofia de distrofia macular da Carolina do Norte (NCMD). Distrofias maculares que agora fazem parte da NCMD, foram descritas anteriormente como distrofia epitelial areolar pigmentar central (CAPE) (FETKENHOUR et al., 1976) e degeneração coroidal (LEVEILLE et al., 1982). A confusão nosológica dessas distrofias maculares com vários nomes, mas sendo, na

realidade, a mesma distrofia, foi devida primariamente ao pequeno número de famílias descritas e a uma expressividade altamente variável. A ampla gama de variabilidade fenotípica desta distrofia inclui o achado ocasional de hemorragia sub-retiniana que pode ocorrer na NCMD e é presumido devido à membrana neovascular coroidal.

2 m) Distrofia reticular do epitélio pigmentado da retina de Sjögren

Esta distrofia foi inicialmente descrita por SJÖGREN, (1950) numa família sueca composta por 13 crianças, sendo que 5 irmãos eram afetados, apresentando nos casos precoces, um pigmento granular escuro na fóvea, que migra em direção à periferia. No pólo posterior, entre os vasos temporais, há linhas bem delimitadas que formam redes, que lembram redes de pesca com os seus nós. Nos estágios subseqüentes, os pigmentos das cordas da rede de pesca tornam-se espessas, e a rede desintegra-se gradualmente. SJÖGREN denominou essa distrofia de *dystrophia reticularis laminae pigmentosae retinae*. Demonstrou que a distrofia não atingia a retina sensorial e estava localizada no EPR. A herança é autossômica recessiva. FISHMAN et al. (1970) descreveram dois pacientes cujos achados sugeriram o estágio tardio da distrofia reticular de Sjögren. Os pacientes apresentavam, na angiogluoresceinografia, áreas extensas de hipopigmentação do EPR nas unidades poligonais entre as malhas da rede com hiperfluorescência e área de atrofia da coriocapilar, enquanto, na rede de malhas, mostravam hipofluorescência. O ERG era anormal, devido ao fato de o paciente ser idoso e apresentar baixa da acuidade visual. O ERG geralmente é normal, provavelmente porque a retina neurosensorial não é envolvida e o EOG é subnormal, devido a alteração no EPR. A adaptação ao escuro está entre normal e anormal, enquanto o teste para visão de cores e o campo visual são normais. (KINGHAM et al., 1978). Em nosso meio, SALLUM e FARAH, (1995), descreveram 1 menina de onze anos, com distrofia reticular do epitélio pigmentário da retina, cujos resultados de eletrofisiologia ocular mostraram ERG normal e EOG subnormal.

3. CORÓIDE

3 a) Distrofia central areolar da coróide (CACD)

As primeiras alterações maculares são detectadas entre 20 e 40 anos de idade, com mudanças na área macular caracterizadas por aspecto ponteadado e mosqueado dos pigmentos, indicando distrofia epitelial pigmentar. Entre 50 e 55 anos, os pacientes

apresentam lesões patognomônicas, com áreas circulares bem delimitadas, de dois a quatro diâmetros de disco óptico na área macular, caracterizado por atrofia do EPR, coriocapilar e exposição dos vasos da coróide e esclera. O disco óptico, os vasos e a periferia da retina são normais. A angiografia mostra hiperfluorêscência devido à atrofia do EPR, e os vasos grandes e intermediários da coróide são visualizados. A AV comumente é menor que 20/200. O CV demonstra escotoma central amplo, e a periferia é normal. O ERG e o EOG são normais na maioria dos pacientes. Teste de cores revela moderado defeito vermelho-verde. Na histologia, o EPR e a coriocapilar são ausentes na área macular, expondo a coróide atrófica e a esclera. Os fotorreceptores são ausentes e há grande diminuição do número de núcleos dos fotorreceptores na camada nuclear externa. A herança é autossômica dominante. (FERRY et al., 1972; DEUTMAN, 1989; CAVENDER e AL, 1990).

2.2 ELETROFISIOLOGIA OCULAR NAS DISTROFIAS MACULARES

Para analisar os resultados do ERG devemos conhecer a anatomia normal da retina e a origem do ERG, EOG e PEV (potencial evocado visual). A retina pode ser dividida em três níveis anatômicos principais, que correspondem a sua atividade elétrica. O terço externo, que é limitado pela membrana limitante externa e pela camada plexiforme externa, contém os fotorreceptores (cones, bastonetes e seus axônios), que são responsáveis pela onda *a*, primeira deflexão negativa do ERG, e o EPR que contribui para o EOG. O terço médio, que é limitado pela camada plexiforme externa e interna, é composto por corpos celulares da camada nuclear interna e suas intrincadas organizações sinápticas. Essas células são as bipolares, horizontais, amácrimas e células de Müller; a combinação das células bipolares e as de Müller originam a onda *b*, deflexão positiva do ERG. Essa camada também é responsável pela origem dos potenciais oscilatórios. Somente uma categoria de células é encontrada no terço interno que está entre a camada plexiforme interna e a membrana limitante interna: são as células ganglionares, responsáveis pelo PEV. O terço interno não contribui para o ERG; o terço externo depende da circulação coroideana, e a porção média e interna dependem da artéria central da retina para o seu metabolismo e nutrição. A amplitude aumenta com a adaptação ao escuro e todos os receptores estão no máximo de sua sensibilidade; um *flash* de luz forte evoca a resposta de ambos os receptores. A resposta durante a adaptação ao claro, descoram totalmente os bastonetes, e um estímulo de forte intensidade evoca a resposta somente dos cones. O ERG é a resposta em massa de todos os bastonetes e cones da retina,

sendo estimulados simultaneamente, não permitindo uma avaliação específica da mácula, mas o pólo posterior e a periferia podem ser geograficamente distinguidos, ou seja, uma lesão no pólo posterior destrói mais cones do que bastonetes e o reverso é verdadeiro para uma lesão na periferia. Encontram-se seis tipos de ondas patológicas básicas: 1) o ERG pode ser de amplitude baixa com tempo de culminação normal; 2) o ERG pode ser de amplitude alta com tempo de culminação normal; 3) resposta retardada com amplitude normal; 4) resposta retardada com amplitude baixa; 5) resposta retardada com amplitude alta e 6) onda *b* diminuída ou ausente. Quanto ao potencial oscilatório, este pode ter os picos diminuídos em número, diminuídos em amplitude e a resposta retardada. A amplitude e o tempo de culminação são achados independentes de um ERG e separadamente podem ser modificados por processos patológicos específicos. Quando uma cicatriz localizada destrói apenas parte da retina, deixando o resto normal, a amplitude do ERG decresce, como cicatrizes de coriorretinite; o mesmo ocorre se um processo difuso acomete toda a retina, como intoxicação por metais. Em processos degenerativos tapetoretinianas precoces há um retardo na onda (tempo de culminação aumentado), não afetando a amplitude e, com o avanço desse processo, a amplitude é diminuída, e o tempo de culminação aumentado. (BRUNETTE, 1982a).

BRUNETTE, (1982b) fez uma revisão das aplicações do ERG e classificou as alterações do ERG em 7 padrões básicos patológicos: *Padrão I* (disfunções congênitas) - caracteriza-se pela ausência de função num dos sistemas, escotópico ou fotópico. São entidades estacionárias (não evolutivas). Acromatopsia afeta os cones, hemeralopia essencial, *fundus albipunctatus* tipo 2 e 3, e doença de Oguchi afetam os bastonetes. Acromatopsia e hemeralopia essencial ocorrem sem causar alterações fundoscópicas. *Padrão II* (degenerações retinianas) – neste grupo há o aumento ou atraso do tempo de culminação no início da doença e tardiamente há o atraso do tempo de culminação e diminuição da amplitude. Um sistema é primariamente atingido tendendo à extinção, logo seguido pela progressão da alteração do outro sistema. Todas as entidades deste grupo são primárias e cronicamente progressivas. A gravidade varia de acordo com o modo de transmissão, sendo que os distúrbios doenças autossômicos recessivos, geralmente são mais severos. Tem-se como exemplos: 1) degenerações pigmentares bastonetes-cones: retinite pigmentosa clássica, este processo afeta a zona anular da meia periferia, precocemente encontram-se sinais eletrorretinográficos de degenerações dos bastonetes do que nos cones; 2) degenerações pigmentares cones-bastonetes: retinite pigmentosa inversa. Primariamente encontram-se degenerações dos cones devido à localização do distúrbio na região posterior central da retina,

onde os bastonetes são menos concentrados. A mácula pode ou não ser afetada; 3) degenerações bastonetes-cones e cones-bastonetes: retinite pigmentosa moderada inicial; 4) degenerações dos bastonetes-cones com manchas brancas: retinite pigmentosa cuja pigmentação é ausente ou esparsa, sendo substituídas por manchas brancas. É a retinite punctata albescens; 5) degenerações dos cones-bastonetes com manchas brancas: apresentam-se como degenerações maculares, com manchas brancas no pólo posterior e são chamadas de *fundus flavimaculatus* do *Padrão IIb*. Há envolvimento de alguns bastonetes, a maioria sendo cones; 6) degenerações dos cones com manchas brancas: similar ao anterior (item 5), mas sem envolvimento dos bastonetes. São chamados de *fundus flavimaculatus* do *Padrão IIa*; 7) degenerações isquêmicas: alguns casos de esclerose coriorretiniana ativa primária. *Padrão III* (distrofias ou padrão atrófico) – a amplitude é diminuída, mas o tempo de culminação é normal. *Padrão IIIa* (distrofia coriorretinianas) - são distúrbios primários, crônicos e progressivos. O processo primário parece ser o envolvimento da coróide, com envolvimento secundário da retina. Os cones e os bastonetes podem ser afetados, mas o processo patológico, freqüentemente se espalha do pólo posterior para a periferia. São exemplos a distrofia coriorretiniana girata, conhecida como atrofia girata, a coroideremia e as distrofias coroidais isquêmicas, que incluem a maioria dos casos de esclerose coroidal; *Padrão IIIb* (retinopatias atróficas secundárias) – apresentam amplitude diminuída e tempo de culminação normal. Retinopatia secundária pigmentada: retinite pigmentosa causada por infecções virais – retinopatia pigmentar por rubéola, inflamações intra-oculares ou intoxicações por drogas – cloroquina, clorpromazina, tioridazina e indometacina. Retinopatias tóxicas: metalose. Condições intra-oculares que produzem atrofia cronicamente: uveítes, glaucoma terminal ou miopia grave. *Padrão IV* (modelo ‘hiper’) – drogas vasodilatadoras produzem amplitude de onda aumentada e tempo de culminação diminuído ou rápido, bem como o hipertireoidismo e albinismo (globo translúcido). *Padrão V* (isquemia aguda) – retinopatia diabética; na fase inicial há o aumento da amplitude e do tempo de culminação, assim como o potencial oscilatório está diminuído em amplitude e número. Com a cronicidade, o comportamento do ERG tende para o *Padrão IV* para *II*. Padrão VI (onda *a* ou ERG negativo) - somente a onda *b* está afetada (ausente), devido à interrupção grave da circulação da artéria central da retina (oclusão da artéria central da retina), que causa a redução da atividade elétrica no terço médio da retina; somente o terço externo contribui para o ERG. *Padrão VII* (ERG extinto) - é o estágio final de todo o processo patológico grave na retina, com a total ausência da resposta do ERG.

CRAMPTON e ARMIGTON (1955) demonstraram que há menos variabilidade do tempo de culminação (TC) entre os pacientes submetidos ao ERG do que da amplitude (A). Variações da amplitude são dependentes do tamanho individual do crânio e das estruturas teciduais como eficazes na condução do estímulo.

BORNSCHEIN et al. (1957) demonstraram que é a intensidade do estímulo e não o tipo de comprimento da onda que influencia o tempo de culminação da onda *b* escotópica, havendo uma correlação com a função simples exponencial; aumentando-se o estímulo, aumenta-se a amplitude, e há a redução do tempo de culminação da onda *b* escotópica (onda rápida).

BORNSCHEIN e GOLDMAN (1957) mostraram que a onda *a* escotópica se divide em *a1* e *a2*, sendo que o intervalo da quebra da onda é o degrau positivo inicial do potencial oscilatório. Com o aumento da intensidade do estímulo, há a diminuição do tempo de culminação da onda *a* e dos picos positivos, e a onda *a1* é maior que a *a2*. Com a diminuição da intensidade ocorre o contrário, sendo que a amplitude de *a2* > *a1*.

KRILL (1966), analisou os resultados do ERG e EOG em pacientes com lesões maculares. A relação de Arden (valor máximo na adaptação à luz dividido pelo valor mínimo na adaptação ao escuro) do EOG obtido num grupo de controle normal de 26 indivíduos, com média de 27 anos, foi de 2.00. Relação menor do que 2.00 foi considerada como anormal; posteriormente FRANÇOIS, (1971) estudou a importância do EOG nas distrofias hereditárias e encontrou resultados concordantes com os de KRILL. Geralmente a resposta do ERG, que representa a função retiniana, e o EOG, que representa o funcionamento do EPR, são paralelos e concordantes, quando o EOG é anormal, o ERG também é anormal. Há alguns casos discrepantes, como a degeneração viteliforme macular (distrofia de Best), *fundus flavimaculatus*, drusas da membrana de Bruch e distrofia pigmentar da fóvea em forma de asa de borboleta, na qual o EOG é patológico e o ERG normal; ou casos como distrofia progressiva de cones, acromatopsia congênita ou retinosquiasis juvenil ligada ao sexo, em que o EOG é normal e o ERG é anormal. A discrepância entre a resposta do EOG e do ERG permite a localização das lesões na retina, mas também no diagnóstico diferencial de algumas degenerações maculares, tais com a distrofia viteliforme, na qual o EOG é sempre patológico, de outras degenerações maculares tais como a doença de Stargardt ou degenerações senis em que o EOG é normal.

ALGVERE (1967), estudou a influência da intensidade do estímulo em olhos previamente adaptados ao escuro por 30 minutos; houve o aumento da amplitude da onda *a1* e

encurtamento do tempo de culminação com o aumento da intensidade do estímulo. A amplitude da onda *a2* aumentou no início dos estímulos, bem como o encurtamento do tempo de culminação, que foi interrompida com um estímulo mais intenso. Em outra etapa do trabalho, em olhos previamente adaptados ao claro por 10 minutos e posteriormente adaptados ao escuro, durante o início da adaptação ao escuro a onda *a1* mostrou dois componentes. O primeiro componente da onda *a1* aparece precocemente após o término da adaptação à luz, tendo uma amplitude pequena e um tempo de culminação longo de 10-11msec, sendo interpretado como fotópico. Depois de 3-4 min da adaptação ao escuro, aparece o segundo componente da onda *a1*, com tempo de culminação de 7 msec; a amplitude deste componente aumentou até os 20 min de adaptação ao escuro e o tempo de culminação permaneceu constante, sendo interpretado como escotópico. A onda *a2* não variou durante a adaptação ao escuro.

BERSON et al. (1969) avaliaram pacientes com extensas cicatrizes coriorretinianas e doenças retinianas hereditárias (retinite pigmentosa ligado ao X, retinite pigmentosa dominante, degeneração progressiva dominante de cones e cegueira noturna dominante). Extensas cicatrizes coriorretinianas apresentam uma redução na amplitude e não há mudança no tempo de culminação. As doenças hereditárias apresentam uma redução na amplitude acompanhada pelo alongamento ou atraso do tempo de culminação. As alterações do tempo de culminação podem ser explicadas pela anormalidade nos bastonetes e / ou receptores dos cones envolvidos em toda a retina.

BRUNETTE (1969), realizou estudos em 50 olhos normais. Foram avaliados a amplitude e o tempo de culminação dos componentes do ERG, do início ao final dos 24 minutos de adaptação ao escuro. Todos os componentes ganharam amplitude, com um aumento constante durante o curso da adaptação ao escuro, atingindo um platô aos 24 minutos. Os componentes *a2*, *b1* e *b2* tiveram aumento no tempo de culminação, enquanto a onda *a1* e *p2* (deflexão positiva que separa a onda *a1* da *a2*) permaneceram sem mudanças. A onda *a2* pode ser maior que a onda *a1* no início da adaptação ao escuro, como também a onda *a2* pode ser menor que a onda *a1* desde o início até o final da adaptação ao escuro. A relação entre *a1* e *a2* não segue a mesma relação entre *b1* e *b2*, em que *b1* é geralmente maior que *b2*, mas em cerca de 16 % dos pacientes examinados *b2* pode ser de igual tamanho ou maior do que *b1*. A variação morfológica destas duas ondas durante a adaptação ao escuro, levou os autores a concluir a favor do conceito de dois sistemas ou dualidade da retina em sistema

escotópico e fotópico, sendo que $a1$ e $b1$ representam o sistema fotópico e $a2$ e $b2$ o escotópico.

KRILL (1970), encontrou diferenças entre albinismo ocular e universal, assim como entre pacientes normais e portadores de albinismo ocular. Em olhos adaptados ao escuro, a onda a e b foi supernormal e houve diminuição do tempo de culminação, maior no albino universal do que no albino ocular. O mesmo comportamento das ondas ocorreu com o aumento da intensidade do estímulo.

BRUNETTE (1973), avaliou indivíduos normais adaptados por 16 minutos ao escuro para obter resposta dos bastonetes, e por 2 minutos ao claro para obter resposta dos cones. A adaptação ao escuro por 16 minutos é suficiente para que cones e bastonetes recuperem a sua sensibilidade, e a adaptação ao claro por 2 minutos é suficiente para minimizar a resposta dos bastonetes. Com o aumento da intensidade do estímulo para a resposta dos bastonetes (onda b), a amplitude aumenta, e o tempo de culminação diminui; com os cones (onda b), a amplitude aumenta, e o tempo de culminação permanece constante. Modificações temporais das ondas sugerem a presença de uma anormalidade fisiológica da atividade retiniana para o tipo de receptor em questão. Cuidados na avaliação da resposta aos bastonetes devem ser tomados porque opacidades dos meios ópticos previnem a luz de chegar à retina, ocasionando ondas de baixa amplitude e com tempo de culminação retardado; estes resultados não significam um distúrbio desses bastonetes. Este problema parece não ocorrer com a resposta dos cones que apresenta tempo de culminação mais constante; sendo assim, qualquer atraso pode ser patológico.

BRUNETTE e LAFOND (1983), estudaram o efeito da adaptação ao escuro sobre o tempo de culminação, em 11 pacientes normais adaptados por 16 minutos. Durante a adaptação ao escuro e na presença de iluminação de fundo de várias intensidades, a amplitude variou consideravelmente, dependendo do estado de adaptação ao escuro, enquanto o tempo de culminação parece ser bem menos influenciado por essas condições. Na fase fotópica, o aumento da intensidade do estímulo não modifica o tempo de culminação.

TOSTI et al. (1986) avaliaram 98 pacientes com alopecia areata e sem alterações oculares e submeteram esses pacientes ao ERG e EOG. A amplitude da onda b escotópica e da onda a e b fotópica foi normal em todos os pacientes, enquanto 34 % dos pacientes com alopecia tiveram a relação de Arden do EOG diminuído. Esses achados sugerem que o epitélio pigmentado da retina desses pacientes tenha disfunção. Os autores sugerem que os

melanócitos podem estar envolvidos primária ou secundariamente na alopecia areata, por ação de agentes virais, tóxicos ou imunológicos, atingindo, de maneira conjunta, o cabelo e o EPR.

HOOD e BIRCH (1992), demonstraram através de um modelo computacional, que a amplitude da onda *b* reflete pobremente a atividade da camada nuclear interna; por outro lado o tempo de culminação pode ser usado como medida da sensibilidade do receptor dessa área. Corroborando esta conclusão, tem-se o fato de que, em situações de retardo do tempo de culminação da onda *b*, esse fato pode ser considerado como uma marca de alteração generalizada, como na degeneração progressiva dos fotorreceptores, na retinite pigmentosa.

BIRCH e ANDERSON (1992), obtiveram traçados eletrorretinográficos de 229 pacientes normais (92 homens e 137 mulheres, com idade de 5-79 anos) com o objetivo de avaliar o efeito da idade na amplitude e no tempo de culminação. A amplitude dos bastonetes (onda *b*) e dos cones (*flicker*) por determinação pelo log, mostra um declínio gradual com o aumento da idade até 55 anos e um declínio exponencial após esta idade. A função exponencial mostra que a amplitude cai para a metade na idade de 69 anos para os bastonetes e 70 anos para os cones, a partir da idade de 15-24 anos (adulto jovem). Um declínio gradual da amplitude de 5-14 anos até a idade de 45-54 anos é evidente para a amplitude média de cada resposta (Escotópico *b*, resposta máxima, 30-Hz *flicker* e fotópico *b*) e houve um rápido declínio após a idade de 55 anos. O tempo de culminação também se correlaciona significativamente; aumentando com o aumento da idade, para a resposta aos bastonetes, resposta máxima, fotópico *b* e *flicker* para a resposta de 30 hz.

MARMOR et al. (1990) estudaram 8 pacientes que apresentavam cegueira noturna, maculopatia (perda do reflexo foveal e degeneração cistóide), alterações degenerativas na região da arcada vascular (variando de manchas amarelas parecendo drusas a atrofia do EPR e deposição de manchas de pigmento escuros) e periferia normal ou com moderada granulação. Defeito campimétrico moderado, variando de normal para escotoma relativo anular. O teste de cores com Farnsworth D-15 e a tabela de Hardy-Rand-Rittler são normais. O EOG foi reduzido mas não ausente. Os achados do ERG foram característicos; em olhos adaptados ao escuro não houve resposta para estímulos de fraca intensidade, mas uma resposta larga e vagarosa a um estímulo de forte intensidade. No ERG fotópico o tempo de culminação foi o dobro do normal, e com uma onda *a* negativa larga e prolongada no seu início, especialmente com estímulos de forte intensidade. A resposta ao flicker 30-Hz foi reduzida em todos os pacientes, variando de resposta subnormal a ausente. Com estímulos de intensidade crescente, os pacientes desenvolveram um onda *a* ampla, e o tempo de culminação da onda *b* foi

constante na fase fotópica e escotópica. Na adaptação ao claro houve um desbalanço na resposta fotópica com maior resposta para estímulos de comprimento de ondas curtas ou S (estímulos luminosos de cor azul ou verde) em relação ao estímulo para comprimento de ondas longas ou L (estímulos luminosos de vermelho ou laranja). Em pacientes normais, a resposta fotópica ao estímulo de comprimento de onda curta e longa é semelhante; devido ao desbalanço dessa resposta nesses pacientes e esta característica do ERG ter valor diagnóstico para esta distrofia, os autores denominaram esta entidade de *enhanced S cone syndrome* (ESCS) ou síndrome do aumento do cone S.

SATO (2000) e SATO et al. (2001) estabeleceram critérios de normalidade para o ERG, usando o aparelho EPIC-2000 e avaliando 40 paciente normais, estratificados por sexo e faixa etária. Demonstraram que a amplitude diminui e o tempo de culminação aumenta com a idade, não havendo diferenças significativas na análise de variância (ANOVA) em quaisquer respostas, sem separação por faixas etárias e na média entre os sexos. Deste modo, foram somados os dados de ambos os sexos e foram obtidas diferenças significativas a 5 % no teste *t* nas seguintes respostas do ERG, separadas por faixa etária: 1) diminuição da amplitude (ms) da onda escotópica *b*, onda *a* e *b* (resposta máxima) com a idade; 2) aumento do tempo de culminação (μ v) da onda *b* (resposta máxima), fotópico *b* e *flicker* até os 60 anos.

2.3 SÍNDROME DOS CABELOS ANÁGENOS FROUXOS

A síndrome dos cabelos anágenos frouxos (SCAF) foi descrita inicialmente por NÖDL et al em 1986 [citado por PRICE e GUMMER, 1989] e se caracteriza por fios esparsos no couro cabeludo, que não crescem normalmente e não necessitam de cortes com frequência. Os fios de cabelo são facilmente retirado do couro cabeludo, sem dor e sem quebra dos mesmos. Os fios de cabelo, na sua maioria, se encontram na fase anágena e não possuem a camada radicular externa. Meninas são mais afetadas que meninos (a maioria das crianças tinha idade entre 2 e 5 anos). O cabelos eram louros ou louro-escuros na maioria, embora cabelos castanho-escuros pudessem ser observados (LI et al., 1996).

2.3.1 Anatomia Normal do Couro Cabeludo e do Cabelo

A maioria dos cabelos em indivíduos normais está no estado anágeno ou fase de crescimento ativo; a fase seguinte é a catágena, que dura de poucos dias a uma semana, sendo a transição para a fase de repouso, ou estado telógeno, que termina em aproximadamente 60 a 90 dias. Nessa fase, os cabelos desprendem-se do couro cabeludo. Os cabelos em fase telógena variam de 4 a 25 %, com média de 15 % nos adultos, nas crianças é de 1 a 10 %, sendo que o restante dos fios de cabelos se encontram na fase anágena. Telógenos acima desta porcentagem são anormais. O teste do puxão (*pull test*), que é realizado de forma suave e vagarosa, com tração firme dos fios de cabelo entre o polegar e o indicador. Em indivíduos normais, poucos cabelos são extraídos e, se extraídos, estes estão predominantemente no estado telógeno. São facilmente reconhecíveis por serem secos, e bulbo em formato de clava, branca na parte terminal e ausência da bainha interna e externa da raiz bem como ausência da zona de queratinização. A presença de cabelos anágenos num teste do puxão é claramente anormal. Cabelos arrancados com esforço são comumente removidos com a bainha radicular interna e externa intacta. Ocasionalmente o fio de cabelo é extraído deixando ambas as bainhas na raiz. O teste da pinça (*pluck test*) é realizado de forma firme e rápida, usando-se uma pinça hemostática com as pontas protegidas com borracha. Em indivíduos normais, esse teste é doloroso e extraem-se cabelos predominantemente na fase anágena. Esses cabelos tem um bulbo pigmentado úmido, cutícula normal e a bainha radicular interna e externa da raiz intacta (quando a separação ocorre, usualment é um artefato) (O'DONNEL et al., 1992; LI et al., 1996).

A fase anágena de crescimento pode variar muito de pessoa para pessoa, durando em média de 3 a 5 anos. Cessando essa fase, o bulbo torna-se totalmente queratinizado, a bainha radicular interna desaparece, e a bainha radicular externa ou saco epitelial engloba o bulbo, conhecido nesse momento como clava. Essa fase é a telógena, que dura cerca de três a seis meses, culminando com a queda espontânea do cabelo. Entre a fase anágena e a telógena há uma fase intermediária denominada catágena. Os cabelos que caem espontaneamente estão todos na fase telógena, cuja característica é a ausência do saco epitelial, que é a camada celular residual da bainha radicular externa, que envolve a clava; por outro lado, o cabelo extraído por tração apresenta saco epitelial. Independente da quantidade de cabelos que caia, a presença de folículos catágenos, anágenos normais ou distróficos é sempre patológica. A haste do cabelo tem uma parte proximal e distal, sendo que as células cuticulares estão

dispostas umas sobre as outras, como escamas de peixe e apresentando a borda livre direcionada para a parte distal do cabelo (PEREIRA, 1996).

O tricograma é um exame que avalia o ciclo de crescimento do cabelo; desta forma, pode ser usado para o diagnóstico, o prognóstico e o conhecimento da evolução de um processo patológico. O tricograma é normal quando encontrarmos anágenos normais entre 80 e 90 %, telógenos entre 10 e 20 % e cabelos distróficos menores que 2 %. O aumento de cabelos telógenos caracteriza o tricograma telógeno e o aumento de cabelos anágenos normais, o tricograma anágeno e anágeno distrófico, o tricograma distrófico (PEREIRA, 1993b).

2.3.2 Casos Relatados da SCAF

NODL et al. (1986), (citados por PRICE e GUMMER, 1989) foram os que primeiro descreveram na Alemanha esta nova afecção em que os cabelos são facilmente arrancados do couro cabeludo, sem dor e com ausência da camada externa da raiz do cabelo.

PRICE e GUMMER (1989), nos Estados Unidos da América (EUA), denominaram essa entidade de síndrome dos cabelos anágenos (*Loose anagen syndrome*). As características fundamentais dessa nova entidade são que os fios de cabelos são facilmente arrancados do couro cabeludo sem dor. A maioria dos pacientes descrita por estes autores, compõe-se de pacientes entre 2 e 5 anos, do sexo feminino e loiras, embora ambos os sexos e pacientes com o cabelo escuro possam ser afetados. Quando os cabelos são puxados entre o indicador e o polegar, cerca de 20 fios de cabelos são arrancados sem dor, com a presença da raiz e sem quebras. Na microscopia óptica, os fios de cabelos apresentam ausência da camada radicular externa e com enrugamento da cutícula, distal ao bulbo. A MEV mostra que as células cuticulares estão ausentes na porção proximal do fio de cabelo. O córtex apresenta-se exposto, torcido e distorcido; na parte distal encontram-se valetas, e o fio de cabelo encontra-se intacto, sem fraturas. As sobrancelhas, cílios, unhas e olhos são normais. A maioria dos fios de cabelo encontra-se na fase anágena e necessita de poucos cortes durante o ano; crescem vagarosamente, raramente chegando a crescer até a nuca, mas de forma adequada chega a cobrir o couro cabeludo. Com o crescimento das crianças, os cabelos se tornam gradualmente mais pigmentados (enegrecidos) e variam de louro a marrom-escuro. A densidade, comprimento e espessura dos cabelos aumenta gradualmente na adolescência e na fase adulta

jovem, embora a densidade dos fios de cabelo seja menor que nos indivíduos normais; os cabelos anágenos permanecem fracamente ancorados. Em adultos normais, quando se procede ao teste do puxão, a dor discreta e a quantidade de cabelos arrancados são menores. Os cabelos arrancados são comumente telógenos. Fios anágenos podem ser encontrados, mas estes mantêm a sua morfologia, retendo a raiz externa e não mostrando enrugamento das cutículas. Embora os achados na MO sejam característicos da SCAF, não são patognomônicos (as mesmas alterações são encontradas ocasionalmente em indivíduos normais). Os autores suspeitam que, em crianças, o cabelo curto deve-se provavelmente à fase anágena curta em relação aos indivíduos normais, porque o comprimento do cabelo depende da fase anágena e do crescimento diário. O tricograma mostraram folículos de pequeno tamanho, sendo que 27 % desses folículos se encontram na fase telógena e 73 % na fase anágena. Os achados do tricograma mostram a presença curta da fase anágena nas crianças. Os cabelos escassos são indicativos do pequeno tamanho desses folículos; por outro lado, na fase adulta, os cabelos vagarosamente se tornam longos e densos, provavelmente devido ao resultado do alongamento da fase anágena e do alargamento dos folículos. A perda do ancoramento dos fios de cabelo da fase anágena se deve provavelmente à prematura queratinização das camadas de Henley e Huxley, que são vistas em alguns casos.

HAMM e TRAUPE (1989), relataram na Alemanha, em 2 meninos de 4 e 9 anos, a presença do fenômeno de fios de cabelos facilmente arrancáveis do couro cabeludo, sem dor, e a presença de alopecia, não claramente delimitada, sem a total ausência de fios de cabelo e sem sinais de inflamação ou cicatrizes. Os cílios e sobrancelhas apresentam aparência normais. Tricogramas das áreas clinicamente envolvidas mostraram a predominância de fios na fase anágena (98 a 100 %) e a completa ausência de fios na fase telógena. Na MO, os fios apresentavam-se de formato irregular e, ao longo da haste, mostravam depressões longitudinais e leve torção ao longo do seu eixo, com a maioria dos fios da fase anágena sem a camada radicular externa. Biópsia do couro cabeludo mostra formações de fendas entre a haste do cabelo e a bainha radicular interna. Secções nos fios de cabelo revelam configurações anormais, especialmente a forma triangular. Os autores denominaram esta apresentação de cabelos anágenos frouxos da infância (*loose anagen hair of childhood*).

LALEVIC-VASIC et al. (1990) descreveram, na Iugoslávia, os achados da SCAF em 3 pacientes, todos sem antecedentes familiares. Os tricogramas mostram cabelos anágenos, sem bainhas radiculares internas e externas, e, na MEV, nos fios de cabelos encontram-se fissuras transversais e tendência a triangulação. O aspecto global dos cabelos parece ser

normal, com densidade normal e lisos, exceto na região occipital, onde o problema estrutural se reflete, sendo curtos, secos e emanharados. Notou-se também a presença de alopecia que não ultrapassava 2 cm de diâmetro, sem escamação e sem cicatrizes atróficas.

TRÜEB e BURG (1992), descreveram na Suíça, numa menina de 5 anos, com alopecia occipital, sendo que, na histologia, o exame do cabelo sugere queratinização prematura da camada interna da bainha da raiz, resultando em perda da ancoragem entre a haste e o folículo piloso.

BADEN et al. (1992) nos EUA, denominaram essa entidade de síndrome dos cabelos anágenos frouxos (*loose anagen hair syndrome*) que se caracteriza pela perda de cabelos na fase anágena, os quais são facilmente arrancáveis e sem dor do couro cabeludo. Os mesmos descreveram 3 famílias, com herança autossômica dominante. Dos 14 pacientes examinados, com idade variando até 8 anos de idade, oito tinham cabelos claros e 6 castanho-marrom; 7 tinham cabelos esparsos, e o restante tinha cabelos com comprimento e densidade normais, mas todos os pacientes apresentam cabelos que não crescem normalmente e necessitam de poucos cortes. Na MO dos fios arrancados pelo teste do puxão, evidenciam-se bulbos distorcidos e com ausência da bainha radicular interna e externa. Na MEV, mostram-se fios com bulbos distorcidos, ausência de cutículas, bainha da raiz e ondulações cuticulares acima dessa região. A biópsia mostrou na porção proximal do folículo, separação entre a bainha radicular externa e a camada vítrea, além da perda de aderência para a bainha radicular interna. Possíveis mecanismos responsáveis por essa displasia incluem sinalizações intercelulares anormais e distúrbios das moléculas de adesão dos folículos, as desmogleínas, que são componentes dos desmossomas, e as caderinas. Essas moléculas encontram-se ausentes entre as camadas em que previamente a bainha interna estava aderida, encontrando-se desintegrada e cornificada. Segundo esses autores, a adesão dessas moléculas seria a base desse distúrbio. As observações em que o cabelo cresce num determinado tamanho e que nem todos os fios de cabelos são facilmente arrancados sugerem um distúrbio intermitente da gravidade ou distribuição da alopecia.

O'DONNELL et al. (1992) descreveram, nos EUA, o caso de 1 menino de 3 anos, cujo exame demonstrou cabelos que não cresciam (raramente necessitavam de corte), e que eram facilmente arrancados do couro cabeludo; os cabelos eram secos. Os cabelos arrancados se encontravam na fase anágena e com ausência da bainha radicular interna e externa, além de enrugamento das células cuticulares do cabelo.

THOMAS et al. (1993) descreveram, na França, um caso de SCAF numa menina de 4 anos, cujos sinais clínicos eram ausência de cortes de cabelos na infância e retirada fácil e sem dor dos fios de cabelo; 100 % dos fios se encontravam na fase anágena no tricograma. Não é conhecido nenhum tratamento eficaz.

MARTÍNEZ et al. (1994), na Espanha, descreveram um novo caso da SCAF numa menina de 4 anos que nunca havia necessitado cortes de cabelo e apresentava cabelos esparsos, principalmente na zona temporal direita. Os cabelos na região occipital eram pegajosos e emaranhados. O quadro teve início com 1 ano de idade. Na MO, os cabelos encontram-se em fase anágena, com bulbos torcidos e ausência das bainhas radiculares interna e externa. Eriçamento foi encontrado num curto segmento da parte proximal da haste dos fios de cabelo. A MEV mostra cutículas enrolada posteriormente num curto segmento proximal à haste e com formações canaliculares na haste do cabelo. A biópsia por *punch* da zona temporal evidenciou um fragmento da bainha radicular interna, formações de fenda na bainha radicular externa e ausência de reações inflamatórias. Fisiologicamente houve um crescimento dos cabelos na puberdade, tornando-se densos e escuros. Houve melhora do quadro com a idade, mas sem resolução completa.

PRIDE e TUNNESSEN (1995), nos EUA, descreveram uma criança de 3 anos, do sexo feminino, que tinha cabelos escassos desde o nascimento e que nunca tinha requerido corte de cabelos. No exame físico, o cabelo era fino, louro e o afinamento era maior na região fronto-temporal. A MO evidenciou fios distróficos anágenos com o bulbo distorcido e ausência da raiz do cabelo.

LI et al. (1996), nos EUA, fizeram uma revisão da SCAF e definiram as características gerais dessa entidade; são elas: 1) Achado fundamental, em todos os relatos, da retirada fácil e sem dor de cabelos anágenos com ausência das bainhas radiculares interna e externa; 2) o paciente típico é uma criança entre 2 e 5 anos (mais meninas que meninos); 3) na maioria dos casos, o cabelo é louro ou louro-escuro, embora cabelos castanhos tenham sido observados; 4) os pais notavam que as crianças nunca requeriam corte de cabelo ou requeriam infreqüentes cortes de cabelo, quando comparadas aos irmãos; 5) presença de cabelos esparsos no couro cabeludo; ocasionalmente havia somente variação do comprimento do cabelo, sem diminuição da densidade; 6) a textura do cabelo era descrita comumente como seca, úmida, fina e emaranhada; 7) podia haver manchas ou alopecia difusa sem evidência de inflamação ou cicatrizes; 8) não havia associação com anormalidades na pele, unhas ou dentes. Cílios e sobrancelhas são normais. No geral, a criança era saudável; 9) na MO, usando-se corantes de

cinamaldeído que coram a citrulina da bainha radicular interna, os dados mostravam que 98 a 100 % dos cabelos retirados estavam na fase anágena. As células cuticulares encontravam-se enrugadas, curvadas para trás na parte distal do bulbo; poucos cabelos telógenos normais foram encontrados e serviam como comparação. Adicionalmente, o bulbo capilar era freqüentemente distorcido e formava um ângulo agudo com a haste do cabelo (rabo de camundongo); 10) a MEV confirmou a ausência das bainhas, a presença de células cuticulares enrugadas e depressões canaliculares ao longo da haste do fio de cabelo; 11) a análise histológica do couro cabeludo, através da biópsia por *punch*, evidenciou folículos pilosos de forma triangular na secção transversal e separação da bainha radicular, da camada vítrea e da bainha radicular interna da células cuticulares do cabelo; 12) a microscopia eletrônica de transmissão mostrou que, da zona queratogena até o bulbo, o epitélio da bainha radicular externa tinha coesão intercelular pobre. A bainha radicular interna e a cutícula apresentavam vacuolarização citoplasmática com degeneração nuclear e disrupção do plasmalema.

BOYER et al. (1996), nos EUA, descreveram o caso de uma paciente de 7 anos que apresentava SCAF imitando a síndrome dos cabelos impenteáveis; a paciente apresentava cabelos “bagunçados”, crescimento vagaroso e difícil de ser manejado. No exame físico, a paciente apresentava cabelo castanho claro, que era facilmente arrancável do couro cabeludo, principalmente na região temporal e occipital associado, a discreto afinamento. O couro cabeludo não apresentava inflamação, cicatrizes ou alopecia focal. As sobrancelhas, cílios, dentes e unhas eram normais. Na MO e MEV, apresentava cabelos na fase anágena, com ausência do bulbo, ausência das bainhas radiculares interna e externa e cutícula enrugada. 48 % dos cabelos da região temporal mostravam depressões longitudinais focais, e na secção transversal, apresentavam forma triangular ou oval.

CHAPMAN e MILLER (1996), nos EUA, descreveram o caso de um homem caucasóide, com 21 anos de idade, que durante toda a sua vida, apresentou queixa de crescimento vagaroso dos cabelos e fácil extração dos mesmos. A distribuição do cabelo parecia normal e não havia alopecia. O teste do puxão foi realizado sem dor, e o diagnóstico da SCAF foi realizado. O tricograma foi normal, com 92,8% de cabelos anágenos, 6,5 % telógenos e 0,7 % catágenos. O exame na MEV e MO foi também normal. Os folículos pilosos pareciam normais, e a zona queratogena do folículo era mais curta do que o normal. Cabelos anágenos também foram encontrados no tronco, braços e sobrancelhas. Na região ds cabelos arrancados, estes cresciam prontamente. O crescimento da barba e dos cabelos era vagaroso; o paciente necessitava de se barbear a cada 3 dias e cortar o cabelo a cada 6 meses.

Os autores inferiram que um defeito intercelular sutil residia na linha proximal aparada, para o nível de diferenciação cuticular que é responsável pela fraca ancoragem da raiz no folículo. Um erro genético provavelmente era a causa da fraca ancoragem e crescimento vagaroso dos cabelos.

TOSTI et al. (1997), na Itália, seguiram, por 7 anos, 14 crianças e 5 adultos com SCAF. Em todos os casos, o tricograma mostrou uma predominância de cabelos anágenos (80 a 90 %) sem bainhas. O diagnóstico foi baseado no teste do puxão e do tricograma, usando-se os seguintes critérios: no teste do puxão, arrancamento sem dor de mais de 10 % de cabelos anágenos, e, no tricograma, mais de 80 % de fios arrancados na fase anágena desprovidos de bainha. Todas as crianças tinham cabelos esparsos, história de crescimento vagaroso do cabelo que raramente necessitava de cortes. Seis crianças tinham cabelos louros e 8 tinham cabelos castanho-claros. Moderado e difuso afinamento dos cabelos eram evidentes em todos os casos. Essa condição não se desenvolveu exclusivamente na infância e pôde ocasionalmente se manifestar tardiamente. Três adultos na 3^a e 4^a década, com acometimento tardio da SCAF foram avaliados, pois se queixavam de perda difusa do cabelo que se haviam desenvolvido subitamente de 1 a 3 anos antes da avaliação. Todos os pacientes tinham cabelos castanho-claros. O tricograma foi obtido da região frontal e occipital do couro cabeludo. Na MO, mostra-se a predominância de cabelos na fase anágena (80 a 100 %) desprovidos de bainha. Cabelos telógenos estavam ausentes na maioria dos pacientes. A maioria dos cabelos anágenos tinham raízes irregulares, encolhidas ou ausentes. O segmento proximal da haste do cabelo próximo à raiz freqüentemente apresentava-se distorcido e dobrado. Enrugamento da cutícula na porção proximal da haste do cabelo era comum; alguns cabelos anágenos apresentavam raiz em forma de ‘rabo de camundongo’ e com ausência da zona queratogênica. Coloração com a 4-dimetilaminocianaldeído confirmou a ausência da bainha radicular interna. Material obtido por biópsia de *punch* do couro cabeludo, foi obtido e não demonstrou achado característico; foi de pequeno valor no diagnóstico dessa entidade.

OLSEN et al. (1999), nos EUA, sugeriram uma classificação dos vários fenótipos que apresentam a SCAF, em tipos A, B e C. O tipo A caracteriza-se por cabelos curtos, crescimento vagaroso, cabelos finos difusos e com fácil extração dos cabelos anágenos (CA); o tipo B, caracteriza-se por manchas de cabelos embaraçados, sem brilho e de fácil extração dos CA; o tipo C apresenta cabelos com aparência normal mas com aumento de queda e presença dos CA, nos cabelos que caem. Os mesmos autores submeteram 110 pacientes normais ao teste do puxão de forma gentil e firme. Nas crianças (<10 anos), 61 % tinham

cabelos anágenos frouxos (CAF) e, em 73 %, todos os cabelos obtidos eram CAF. Nos adultos, somente em 2 pacientes de 87 examinados (2 % maiores que 10 anos eram CAF), todos os outros cabelos removidos eram tipicamente telógenos. O número de CAF era pequeno nas crianças normais (1-2 CAF por cada teste do arrancamento) e, no máximo, de 1 CAF para cada 6-7 testes em adultos. Os autores concluíram que a presença de CAF em crianças por si só não é diagnóstico, mas o número de CAF pelo teste do puxão pode ter significância diagnóstica. Nos adultos, a presença de CAF é incomum, e os adultos que apresentam CAF múltiplos são rotineiramente do fenótipo C.

KHADIR et al. (2001), na França, relataram a presença de SCAF e de cabelos no mecônio do feto, em duas irmãs de 4 anos e 8 meses de idade de um casamento consanguíneo. Ao nascimento, as crianças apresentavam alopecia no couro cabeludo, mecônio contendo cabelos macios de cor preta. No exame, notavam-se cabelos curtos, finos e extraídos facilmente e sem dor. O tricograma mostrou 70% a 100% de cabelos anágenos e 30% para 100 % de cabelos telógenos.

2.3.3 Condições Associadas à SCAF

TOSTI et al. (1991), na Itália, descreveram a associação de cabelos anágenos frouxos com a síndrome de Noonan numa menina de 4 anos. A síndrome de Noonan caracteriza-se por estatura baixa, fâcies característica, deficiência mental moderada, doenças cardíacas congênitas e anormalidades esqueléticas. A paciente apresentava cabelo louro, de textura fina e fios esparsos. Os cabelos nunca foram cortados. Não havia alopecia e inflamações no couro cabeludo. As sobrancelhas, cílios e unhas eram normais. O tricograma mostrou a presença de 98 % de fios em fase anágena, sendo que 2 % apresentavam fios anágenos distróficos; poucos fios apresentavam tricorréxis nodosa. Os cabelos anágenos não tinham medula e apresentavam ausência da bainha radicular interna e externa. Cabelos na fase telógena eram ausentes. A biópsia do couro cabeludo mostrou densidade normal de folículos na fase anágena, que continham cabelos de formato irregular. Havia lacunas entre os fios de cabelos irregular e a bainha radicular interna do bulbo capilar.

MURPHY et al. (1995), na Inglaterra, descreveram a associação da SCAF e alterações oculares (coloboma ocular) em dois irmãos, sendo que na irmã o achado foi de coloboma da íris e da coróide em OD e o OE normal. No irmão, havia coloboma de coróide envolvendo o

disco óptico e mácula em AO. Os pais não eram consaguíneos, não tinham queixas oculares e envolvimento dos cabelos. A irmã tinha 5 anos; com 1 ano, a mãe notou que o cabelo crescia vagarosamente; nos 4 anos seguintes, necessitou apenas de um corte de cabelo. No teste do puxão, embora os fios fossem retirados sem dor, eles não eram facilmente retirados do couro cabeludo. Cabelos perdidos foram encontrados no travesseiro. Todos os fios no teste do puxão se encontravam na fase anágena na MO e na MEV. O menino de 18 meses, apresentava, além dos achados anteriores, estrabismo convergente, nistagmo e microftalmia. Os achados dos cabelos eram similares aos da sua irmã.

AZÓN-MAZOLIVER e FERRANDO (1996), na Espanha, relataram o caso de um menino de 4 anos de idade que apresentou displasia ectodérmica hipohidrótica associada à SCAF. No exame físico, o paciente apresentava hipertelorismo, face ampla, teto do nariz achatado, anodontia parcial, com incisivos de forma cônica e caninos somente na gengiva superior. O teste de suor com a pilocarpina foi normal. Os cabelos eram esparsos, mas cobrindo todo o couro cabeludo. A retirada do cabelo foi fácil e sem dor. O tricograma da região occipital, frontal e temporal teve como resultado a presença de 99 % em fase anágena; muitos desses fios apresentavam ausência do bulbo e da bainha radicular externa. Na MEV, evidenciaram-se as características da SCAF, como raiz do cabelo distorcido, com cutículas enrugadas distal ao bulbo e presença de formações canaliculares ao longo da haste do fio de cabelo.

GARCÍA-HERNANDEZ et al. (2000), na Espanha, descreveram a associação entre cabelos lanosos e SCAF em uma garota de 17 anos, que apresentava cabelos lanosos desde o primeiro ano de vida. Na MO, evidenciavam-se cabelos com o bulbo torcido e ausência da bainha radicular interna; na MEV, encontraram-se cabelos anágenos com o bulbo torcido, perda das bainha e enrugamento das cutículas.

SATO et al. (2001), no Brasil, descreveram uma família de 7 membros (resultados preliminares dessa tese), com 4 indivíduos adultos afetados, sendo que, nas duas irmãs, encontrou-se dispersão pigmentar de formas e tamanhos variados e displasia macular (coloboma); nos dois irmãos encontraram-se dispersões pigmentar de formas e tamanhos variados e deposição de pigmento amarelado em área macular. Todos os afetados tinham exame de MO e MEV compatíveis com a SCAF. Em dois indivíduos, na mãe dos afetados e no filho mais velho encontraram-se alterações nos cabelos compatíveis com a SCAF, mas sem alterações fundoscópicas. A análise do heredograma evidenciou tratar-se de herança autossômica recessiva com expressão parcial no heterozigoto.

2.3.4 Diagnóstico Diferencial da SCAF

De acordo com HAMM e TRAUPE (1989) e PRIDE e TUNNESSEN (1995), o diagnóstico diferencial mais importante faz-se com a alopecia areata (AA) que se caracteriza por perda localizada de cabelos de forma circular, demarcadas de forma regular, comumente no couro cabeludo e que renasce em poucos meses. Os fios de cabelo apresentam cabelos em “ponto de exclamação”. Ocasionalmente podem ocorrer perdas difusas de cabelo, com ausência de manchas de alopecia. Histologicamente, há presença de sinais inflamatórios com infiltração linfocítica peribulbar.

A tricotilomania caracteriza-se por ser uma forma rara de alopecia, que envolve comumente o couro cabeludo de crianças, de formato desigual, freqüentemente modelado e associado a dificuldades psicológicas. O teste do puxão é difícil e doloroso; encontram-se também fios de cabelos na sua maioria na fase anágena, mas a camada interna da raiz está preservada. Na histologia, há presença de cabelos catágenos, ausência significativa de inflamação ou cicatrizes, presença de queratina e dilatação folicular no infundíbulo (MULLER e WINKELMANN, 1972).

SADICK (1993), descreveu em 2 pacientes com SIDA (síndrome da imunodeficiência adquirida), clinicamente parecidos com a SCAF, apresentando difuso afinamento dos fios de cabelo, cabelos facilmente arrancados e foliculogramas mostrando fios em fase anágena > 90 %. No exame do fio de cabelo, encontrou-se ausência da bainha radicular externa. Ambos os pacientes revelaram imunodepressão importante com células T de 50/mm³. É possível que a infecção retroviral dos folículos sebáceos possa levar à queratinização anormal da bainha interna da raiz, levando a esses achados clínicos.

LI et al. (1996) discutem que a ingestão tóxica pode provocar a supressão mitótica dos cabelos anágenos em casos de quimioterapia e radioterapia para câncer. Qualquer droga ou toxina que rompa o ciclo celular como metotrexate, colchicina, ácido bórico e metais pesados. Eflúvio anágeno, que é manifestação de um processo agudo, após uma doença séria, raramente acomete crianças; freqüentemente provoca perda de grande quantidade de cabelos; comumente há uma história de doença séria precedente de 1 a 4 meses; o cabelo encontra-se sem defeito e há um aumento do número de cabelos na fase telógena (30 – 50 %) pelo teste do puxão.

Em nosso meio PEREIRA, (1996), fez uma revisão dos cabelos eliminados espontaneamente, de como proceder à coleta, à análise quantitativa (contagem dos fios do cabelo) e qualitativa (análise da características do cabelo) dos fios que espontaneamente caem do couro cabeludo, e descreveu os diagnóstos diferenciais de acordo com a fase dos fios de cabelo coletados. São estes:

Anágeno normal- a presença de cabelos anágenos normais na queda espontânea é sempre patológica. As principais patologias são: 1) alopecia artefacta: extração proposital dos cabelos por parte de pacientes com distúrbios psíquicos; os fios anágenos têm aparência normal, com ou sem bainhas radiculares interna e externa; 2) tricotilomania: pouca quantidade de cabelo com cabelos anágenos normais; 3) síndrome da queda anágena ou SCAF: cabelos anágenos que se soltam com grande facilidade dos folículos pilosos, apresentando alteração da bainha radicular externa, que, com sua queda reduz a adesão entre o cabelo e o folículo piloso. Na análise da queda espontânea, nota-se presença de alguns cabelos anágenos com ou sem bainha radicular, podendo a cutícula da haste estar enrugada.

Anágeno distrófico - matriz em atividade mitótica que sofre uma agressão química por citostático ou radiação ionizante, o que acarreta a queda abrupta do cabelo na fase anágena, porém com a matriz alterada. È chamada de deflúvio anágeno; os cabelos se caracterizam pela ausência ou perda parcial da matriz e das bainhas radiculares interna e externa, afinamento e atrofia bulbar com hipopigmentação.

Quanto à haste, o exame rotineiro dos cabelos caídos espontaneamente consiste em juntar um feixe de hastes e cortá-las transversalmente para analisar a forma dos pêlos, que pode ser circular, ovalada ou triangular; isto, algumas vezes, é decisivo para o diagnóstico, como na síndrome dos cabelos impenteáveis e na SCAF.

NUNEZ et al. (1999) descreveram o caso de uma criança com alopecia areata (AA) que apresentou inicialmente achados clínicos e de MO compatíveis com a SCAF. A biópsia do couro cabeludo evidenciou infiltrado inflamatório peribulbar característico da AA. Os autores concluíram que a AA pode imitar clinicamente a SCAF e a biópsia do couro cabeludo pode ajudar a realização do diagnóstico correto.

2.4 DISTROFIA MACULAR ASSOCIADA À DISTÚRBIOS CAPILARES

Serão discutidos neste capítulo as alterações capilares descritas na literatura relacionada à distrofia macular: 1) hipotricose congênita, 2) alopecia e 3) síndrome dos cabelos anágenos frouxos. Os distúrbios dos cabelos associados a degeneração retiniana serão brevemente discutidas adiante.

2.4.1 Distrofia Macular Associada a Hipotricose Congênita

Hipotricose congênita tipo Maria-Unna. Caracteriza-se por herança autossômica dominante. Os cabelos são esparsos ou ausentes desde o nascimento. Durante a infância os cabelos são largos, irregulares e torcidos, freqüentemente lembrando cabelos do rabo de cavalo. Na puberdade, os cabelos tornam-se esparsos, especialmente no vértice; neste momento a perda dos cabelos nas margens do couro cabeludo e uma linha alta de cabelos nugal e frontal são característicos. Os cílios são ausentes; sobrancelhas, pêlos axilares e pubianos são bastante esparsos. Outras estruturas ectodérmicas não são afetadas e o crescimento somático e a maturação sexual são normais. Na MO, encontram-se fios de cabelo com variações no seu diâmetro, com muitos cabelos achatados e ovais na secção transversal. A elasticidade do cabelo encontra-se diminuída e tricorréxis e rupturas longitudinais são encontradas com freqüência (STEVANOCIC, 1970).

Hipotricose é achado comum em um grande número de síndrome hereditária complexa, em associação com outras anomalias ou defeitos ectodérmicos. A hipotricose hereditária simples (que não é associada a outras anormalidades) é bastante infreqüente. Na MEV, os cabelos são normais no início da doença e, em casos avançados, há alteração da estrutura cuticular da haste. A herança é autossômica dominante (TORIBIO e QUINONES, 1974).

Hipotricose congênita significa o nascimento com menos cabelos do que o normal, embora a quantidade de cabelo no recém-nato possa variar entre extremos e ser aceitável como normal. No terceiro ano de vida, se há persistência da hipotricose, será preciso definir a sua natureza, particularmente, se não houver história familiar. Essas crianças apresentam cabelos que não requerem cortes. Na maioria das crianças, a ausência de cabelos pode ser

um problema isolado, mas a história e o exame físico devem excluir as categorias principais associadas. Esta são: 1) displasias ectodérmicas, 2) anormalidades metabólicas, tais como epilepsia, surdez e erros inatos do metabolismo e 3) anormalidade morfológicas, tais como as anormalidades esqueléticas. Se essas associações anormais forem definidas, crescem as chances de se fazer um diagnóstico e determinar a síndrome. De posse desses achados, há a possibilidade do aconselhamento genético aos pais. Quanto à natureza das alterações, a hipotricose congênita pode ser dividida em: a) distrofias da haste do cabelo: tricotiodistrofia - cabelo quebradiço pela deficiência de enxofre e monilétrix; b) ciclo alterado do cabelo: SCAF - comumente não é reconhecido como um problema congênito e c) anormalidade na função e número do folículo: atriquia congênita e hipotricose congênita tipo Maria Unna. Outras anormalidades foliculares podem estar associadas, como a ceratose pilar e ceratose folicular e a hiperkeratose folicular (BERKER, 1999).

WAGNER em 1935 (citado por KROLL, 1981), foi quem, pela primeira vez, descreveu o aparecimento familiar de degeneração macular juvenil (maculopatia de Stargardt) associada a hipotricose em duas irmãs.

YASUKURA et al. (1967) descreveram a ocorrência de degeneração macular com hipotricose congênita, em 2 de 3 filhos. O primeiro paciente masculino, de 14 anos, apresentava progressiva baixa da acuidade visual aos 8 anos de idade; no fundo de olho, apresentava manchas pigmentares de formato irregular, pigmentação pardo-escuro em área macular, com ausência do reflexo macular. Vasos e disco ópticos normais. O crescimento do cabelo era esparsos, curto e de cor amarelo-marrom; o segundo paciente, de 7 anos, irmã caçula do primeiro, mostrava achados similares ao do irmão, mas com menor gravidade. Os achados dos cabelos eram idênticos ao do primeiro caso. As sobrancelhas e cílios eram normais em ambos os casos. O ERG escotópico e fotópico estava alterado. O CV central também estava alterado e CV periférico estava normal nos 2 pacientes. Os pais eram de casamentos consangüíneos, o que sugere herança autossômica recessiva. A AV variava de 20/25 a 20/100.

KROLL (1981), descreveu um caso de degeneração macular juvenil manifestando-se numa menina com displasia da camada pigmentar do pólo posterior, acompanhada com hipotricose congênita total. O fundo de olho caracterizava-se por pouco pigmento, quase albinótico, evidenciando-se as estruturas da coróide; ausência de reflexo foveolar. Na angiografia, encontrou-se displasia do folheto pigmentar, na qual haviam permanecido alguns grumos rudimentares de pigmento no pólo posterior. A AV piorou de 20/60 para

20/100 num ano. CV mostrou escotoma central, e a curva de adaptação ao escuro era normal. O crescimento do cabelo, iniciou-se apenas com 2 anos, manteve-se inalterado a partir dos 5 anos; sobrancelha e cílios eram normais. Quanto ao padrão de herança, há uma possibilidade que seja autossômico recessivo porque os pais são naturais de uma pequena vila da Westfália, na Alemanha.

MAIS et al. (1984) no Brasil, relataram dois casos em pacientes femininas com distrofia do EPR associada a hipotricose congênita. A primeira paciente, com 24 anos, apresentou AV de CD há 2m. no OD e 1,50 m. no OE. Fundoscopia com atrofia do EPR, com acúmulos de pigmentos distribuídos em formações placóides ou arredondadas no pólo posterior, principalmente na área macular. A angiografia, mostrou áreas de hipofluorescência em pólo posterior, principalmente ao redor da mácula. Disco óptico e vasos apresentavam-se normais. CV com escotoma central relativo e limites periféricos normais em AO. EOG de 135 % no OD e 133 % no OE e ERG com ligeira diminuição da amplitude das ondas fotópicas *a* e *b* e onda *a* e *b* normais na fase escotópica. O tempo de culminação foi normal em todas as fases. A segunda paciente, de 9 anos, apresentou AV de 20/350 no OD e 20/30 no OE. Fundo de olho com atrofia pigmentar na região macular, com algumas condensações pigmentares. Disco óptico e vasos normais. Angiografia com extensas áreas de rarefação do EPR em pólo posterior e migração de pigmentos em forma arredondada. O ERG foi normal e o EOG não foi realizado.

MARREN et al. (1992) descreveram os achados em dois irmãos afetados, cujo probando era a filha mais velha de um casal consaguíneo inglês. No fundo de olho, apresentava deposição de pigmentos em região macular, com aparência de ‘bronze batido’. ERG, EOG e a curva de adaptação ao escuro eram normais. Aos 8 anos, apresentava áreas extensas de alopecia na regiões frontal e occipital, e fios esparsos em outras áreas do couro cabeludo. Na MEV, encontravam-se fios grossos, achatados, ásperos e torcidos em intervalos regulares, que são característicos da hipotricose tipo Maria-Unna, de herança autossômica dominante, além de alterações maculares (maculopatia de Stargardt). A análise do heredograma mostrou alterações do cabelo em três gerações, sugerindo herança autossômica dominante; já as alterações oculares apareceram nos irmãos de um casal consaguíneo, sugerindo herança autossômica recessiva. Os autores discutem que o caso descrito mostra a co-existência de dois distúrbios genéticos e que, obviamente, ambos os defeitos são herdados de maneira independente.

SOUIED et al. (1995) relataram, em dois irmãos de 25 e 23 anos, a associação de distrofia macular juvenil com hipotricose congênita. O probando era o filho mais velho de pais não-consangüíneos portugueses. No fundo de olho, encontravam-se degenerações em região macular de AO; na angiografia, evidenciava-se atrofia geográfica macular central com envolvimento peripapilar, atrofia do EPR associada ao acúmulo de pigmentos e algumas áreas remanescentes de EPR normal. A AV era de 20/200 em AO. O ERG era normal para a fase escotópica e fotópica, e o EOG apresentava-se alterado, com a relação de Arden de 0,5 para o OD e 0,3 para o OE (normal de 1,8). Desde o nascimento, o paciente tinha cabelos ralos; até a idade de 25 anos, nunca tinha cortado o cabelo. O paciente não apresentava sinais de displasia ectodérmica; dentes e unhas eram normais. A irmã, de 23 anos, mostrava as mesmas alterações oftalmoscópicas e do cabelo. Na análise do cabelo, os autores concluíram, poder tratar-se da hipotricose tipo Maria-Unna; a análise do heredograma sugeria que essa condição é transmitida sob a forma autossômica recessiva.

BECKER et al. (1998), descreveram duas irmãs afetadas com distrofia macular juvenil familiar e hipotricose congênita entre os filhos de um casamento consangüíneo de uma família proveniente da Sibéria. Os autores pensam em incluir essa afecção no contexto da trico-ocular das displasias ectodérmicas. A paciente de 17 anos apresentava AV de 20/200 no OD e 20/70 no OE. No fundo de olho, encontrava-se área de despigmentação em pólo posterior de formato circular, com cicatrizes corioatróficas centrais e simétricas, que correspondem ao escotoma central no CV. ERG, EOG e teste de cores eram normais. A irmã de 21 anos, desde o nascimento apresentou diminuição da acuidade visual progressiva, com fotofobia. A AV foi de 20/100 no OD e 20/200 no OE. ERG, EOG e teste de cores eram normais. O irmão apresentava exames oftalmológico e dermatológico normais. Nas duas irmãs afetadas, não foram encontrados estigmas de displasias ectodérmicas; o restante do exame dermatológico era normal.

RAISON-PEYRON et al. (2000) examinaram uma mulher com 41 anos de idade, que apresentava grave hipotricose. As axilas, sobrancelhas, pêlos pubianos e cílios estavam diminuídos. AV de 20/100 em AO. No fundo de olho, havia atrofia em forma de disco na mácula de AO, com limites nítidos; o restante da retina era normal. O ERG mostrou diminuição moderada da amplitude da resposta mediada por cones e bastonetes. O tricograma era normal com ausência de distrofia. MO dos fios de cabelos era normal. Por causa da mutação do tecido inibidor da metaloproteinase (TIMP 3) genes descritos na

distrofia de Sorby, os autores rastrearam mutações nesses genes e não encontraram mutações.

SPRECHER et al. (2001) identificaram 4 famílias com uniões consangüíneas com 11 indivíduos afetados, sendo 6 mulheres e 5 homens. Os afetados nasceram com os cabelos normais, mas desenvolveram alopecia aos 3 meses, e crescimento parcial de cabelos curtos e esparsos na puberdade. Alterações fusiformes, achatamento da haste e pêlo torto (dobra de 180 graus do cabelo) na MO e MEV. Entre a idade de 3 e 21 anos, os pacientes desenvolveram degeneração macular progressiva, caracterizada por cicatrizes atróficas da área macular, envoltas por mudanças degenerativas pigmentares. O ERG mostrou redução da amplitude, compatível com disfunção macular. Sangue periférico para obtenção do DNA foi colhido de todos os pacientes, para mapear o gene HJMD (hipotricose congênita associada com distrofia macular juvenil). Usando amplos mapeadores genômicos, através da genotipagem de 202 marcadores de microssatélites marcados por fluorescência e mapeando os homozigotos nessas quatro famílias endocruzadas, os autores localizaram a mutação no gene 16q22.1. Essa região contém o gene CDH3, que codifica a molécula P-caderina, que é expressa no EPR e no folículo piloso. Esses resultados, ao estabelecer a etiologia molecular da HJMD, implicam, pela primeira vez, a molécula caderina na patogênese do distúrbio de cabelo e retina humanos.

2.4.2 Distrofia Macular Associada a Alopecia

LUDVIG em 1965 (citado por BJÖRK e JAHNBERG, 1975), descreveu duas irmãs que apresentavam alopecia e degeneração tapeto-retiniana, filhas de casal não-consangüíneo. Uma das pacientes apresentava pêlos esparsos em outras partes do corpo. A irmã mais nova tinha 19 anos e nunca apresentou cabelo algum. A AV foi de 1,5/60 no OD e 1/60 no OE. Apresentava esotropia. No fundo de olho, com atrofia central com pigmentos de formas irregulares na região macular. A periferia aparentava ser normal, e os vasos da retina eram normais. O CV mostrou redução concêntrica do campo e com escotoma central. O ERG apresentou onda *b* normal e onda *a* supernormal, sendo três vezes maior que o normal. O exame clínico sistêmico foi normal. A irmã mais velha tinha 26 anos no momento do exame e os achados fundoscópicos eram similares à da irmã. A adaptação ao escuro foi normal. O ERG mostrou onda *b* subnormal e onda *a* normal.

JOHNSTON et al. (1973) descreveram uma família com 8 membros em 3 gerações com degeneração macular; dois irmãos afetados tinham alopecia congênita e um tinha coarctação da aorta; a mãe tinha degeneração macular e estenose congênita da aorta. A aparência da mácula variava de moderada degeneração pigmentar, cicatriz e hiperplasia pigmentar e lesão oval avascular, com a aparência de cisto rompido. A AV variava de 20/20 para 20/200. De acordo com os autores, a degeneração macular tem padrão de herança autossômica dominante e os achados de alopecia congênita nessa família mostraram-se coincidentes e não relacionados à degeneração macular, já que os seis outros consangüíneos, portadores de degeneração macular, não mostravam alterações do cabelo. SOUIED et al. (1995) e BECKER et al. (1998) discutem esta referência como degeneração macular relacionada a alopecia congênita, embora os autores não admitam esta relação.

KÜSTER et al. 1987 descreveram, num paciente masculino com retardo do crescimento, perdas repetidas de cabelo e degeneração em forma de anel do EPR. O paciente apresentava baixa acuidade visual desde o nascimento, completa perda dos cabelos em 3 semanas, aos 20 anos de idade, que se repetiu por 6 vezes nos últimos 10 anos. Num exame aos 31 anos, o paciente apresentou alopecia total com alguns fios finos esparsos no couro cabeludo, sobrancelhas ausentes e fios esparsos na barba, axilas e púbis. O teste de suor foi normal. O fundo de olho apresentava degeneração em forma de anel, tipo "olho de boi". A acuidade visual era de 0,02 no OD e 0,07 no OE.

Da CRUZ e McALLISTER (2001) descreveram dois irmãos afetados, de pais não consangüíneos, nascidos em Kostajnica, pequena vila na Croácia; a análise do heredograma sugere herança autossômica recessiva. A irmã, de 28 anos, apresentava lesões atróficas maculares, simétricas e bilaterais. A AV visual com pinhole melhorava para 20/40 em AO; o início da baixa acuidade visual foi referida na adolescência. O EOG foi normal e o ERG não foi confiável; posteriores exames não foram realizados. O CV de Goldmann mostrava um escotoma central de cerca de 10 graus à fixação. A paciente tinha perda de cabelos desde criança, necessitando de usar peruca. O irmão afetado apresentava lesões similares à irmã.

c) Distrofia Macular Associada à Síndrome dos Cabelos Anágenos Frouxos

SATO et al. (2001), no Brasil, descreveram uma família de 7 membros (resultados preliminares dessa tese), com 4 adultos afetados, sendo que, nas duas irmãs, encontraram-se

dispersão pigmentar de forma e tamanhos variados e displasia macular (coloboma); nos dois irmãos, encontraram-se dispersões pigmentares de forma e tamanho variados, e deposição de pigmento amarelado em área macular. Todos os afetados tinham exame de MO e MEV compatíveis com a SCAF. Em dois indivíduos, a mãe dos afetados e o filho mais velho, encontraram-se alterações nos cabelos compatíveis com a SCAF, mas sem alterações fundoscópias. A análise do heredograma evidenciou tratar-se de herança autossômica recessiva com expressão parcial no heterozigoto.

2.5 DISTROFIA MACULAR ASSOCIADA À DISPLASIAS ECTODÉRMICAS

Displasias ectodérmicas são definidas patogeneticamente como um defeito no desenvolvimento que, a nível embriológico, afeta a ectoderme. Clinicamente essas entidades são representadas por um grupo de afecções com sinais nos tecidos de origem ectodérmica, e, em muitos casos também em tecidos não derivados da ectoderme (FREIRE-MAIA, 1971). As displasias ectodérmicas formam um amplo e complexo grupo nosológico, representado por um grande número de afecções que afetam a ectoderme, associadas a uma grande heterogeneidade clínica e genética. FREIRE-MAIA, (1971) propôs uma classificação clínico mnemônica das displasias ectodérmicas em dois grupos: grupo A- afecções com pelo menos dois sinais clássicos (primeiros casos descritos na literatura) nas seguintes estruturas: 1- cabelos (tricodisplasia), 2-dentes (anomalias dentárias), 3-unhas (onicodisplasia) e 4- glândulas sudoríparas (disidrose), tendo ou não outros sinais displásicos ou malformações; grupo B- afecções com apenas um dos sinais clássicos acompanhado de pelo menos um outro sinal afetando uma estrutura de origem ectodérmica, com ou sem malformações. O grupo A das displasias ectodérmicas foi classificado em 11 subgrupos, de acordo com a presença de sinais em pelo menos duas das seguintes estruturas: 1 (pêlos), 2 (dentes), 3 (unhas) e 4 (glândulas sudoríparas) (FREIRE-MAIA, 1971; FREIRE-MAIA e PINHEIRO, 1984^{a,b}; FREIRE-MAIA, 1998). O envolvimento de cabelo e retina nas displasias ectodérmicas é um problema patogenético com defeito do desenvolvimento, que afeta a ectoderme, já que estas duas estruturas (retina e cabelo) têm a mesma origem embriológica (FREIRE-MAIA, 1977).

ALBRECHTSEN e SVENDSEN, (1956) relataram o caso de dois irmãos, cujos pais eram consangüíneos (primos em primeiro grau) e que apresentavam hipotricose, sindactilia e alterações retinianas. A menina mais velha, de 6 anos, apresentava hipotricose. No

terceiro e quarto dedos da mão direita, apresentava cicatriz após uma cirurgia para sindactilia. Os dentes eram normais. A AV era de 20/200 no OD e 20/100 no OE. Apresentava estrabismo convergente e alternante em AO. Na oftalmoscopia, apresentava alterações pigmentares, principalmente em área macular, sem relação com qualquer etiologia, e possivelmente relacionadas a processos degenerativos ou seqüela de coroidite no passado. O menino, irmão mais novo, de 4 anos, apresentava hipotricose. Os dentes eram normais. Desde o nascimento, suas mãos eram extremamente defeituosas, com a ausência de alguns dedos e outros eram unidos (sindactilia). No fundo de olho, encontraram-se anormalidades pigmentares, principalmente na forma de agrupamentos de pigmentos e cicatrizes similares à coriorretinite. O disco óptico e vasos eram normais.

OHDO et al. (1983) reportaram 5 pacientes com displasia ectodérmica, ectrodactilia associada a sindactilia e distrofia macular de evolução presumida progressiva, numa população isolada de uma remota ilha no Japão, onde casamentos consaguíneos são freqüentes. A herança foi interpretada como sendo autossômica recessiva. O primeiro caso, probanda de 16 anos, apresentava cabelos esparsos, finos e curtos; as sobrancelhas e cílios também eram esparsos e finos. Os dentes eram pequenos e com amplos espaços entre eles. Na mão direita, não havia o segundo dedo; o terceiro dedo consistia apenas da falange proximal. Na mão esquerda, não havia o segundo dedo; o terceiro dedo não tinha a falange distal, e o quarto dedo não tinha nem a porção média e distal da falange. O raio X mostravam sindactilia entre o terceiro e quarto dedos. No fundo de olho, apresentava atrofia na região macular, quatro pequenas áreas de $\frac{1}{4}$ de diâmetro papilar de pigmentos mosqueados e coloração branco amarelada na camada profundas da retina em volta da fóvea. A periferia da retina e os vasos eram normais. O teste para cores revelou deuteranomalia. O teste de suor, linfócitos e cariótipo eram normais. No segundo caso, menina de 10,8 anos, prima em primeiro grau da probanda, apresentava cabelos esparsos, finos e curtos. Tinha 19 dentes com amplos espaços entre eles. Na mão direita, faltava a articulação proximal interfalangiana do segundo dedo, e na mão esquerda faltava o segundo dedo da articulação interfalangiana proximal. Havia sindactilia entre o terceiro e quarto dedo do pé direito. O fundo de olho apresentava atrofia retinocoroidal sem pigmentos de forma mosqueada na mácula. O teste de suor era normal. O paciente do terceiro caso era uma mulher de 39 anos, prima de segundo grau da probanda. Os achados clínicos e oftalmológicos eram similares ao primeiro caso. O quarto caso, homem de 45 anos, apresentava poucos cabelos, as sobrancelhas e cílios eram escassos. O paciente apresentava

somente o primeiro e o quinto dedo de cada mão. Apresentava sindactilia entre o primeiro e segundo dedo do pé direito. No fundo de olho encontrava-se atrofia retinocoroidal no pólo posterior e presença de pigmentos de forma mosqueada. O disco óptico era atrófico, e a periferia da retina era normal. O quinto caso, irmão de 42 anos do quarto caso, apresentava achados clínicos e oftalmológicos também similares aos do irmão.

HAYAKAWA et al. (1989) descreveram uma mulher de 41 anos de idade com a síndrome EEM (displasia ectodérmica, ectrodactilia e distrofia macular), cujos pais eram primos em primeiro grau. A herança é autossômica recessiva. Malformações das mãos foram notadas desde o nascimento. Os cabelos não cresciam e permaneceram os mesmos durante a infância, fazendo com que a criança necessitasse de usar peruca; ao exame, os cabelos eram escassos, finos e curtos. As sobrancelhas e cílios eram normais. Os 3 dentes anteriores eram hipoplásicos. A AV foi de 0,07 no OD e 0,01 no OE. O pólo posterior da retina era cinzenta; continha várias manchas e granulações pigmentares. O reflexo foveolar encontrava-se ausente, e os vasos coroidais eram tenuemente visíveis em várias áreas. As lesões redondas aderiam umas às outras, formando uma linha irregular na margem nasal e superior. O disco óptico, vasos e periferia da retina pareciam normais. A angiografia mostrava áreas demarcadas por hiperfluorescência envoltas pela periferia normal da retina. As pigmentações bloqueavam a fluorescência de fundo. Vasos coroidais eram visíveis em pequenas áreas com a hipofluorescência; os achados indicavam distúrbio do EPR, com atrofia da coriocapilar. O CV mostrou escotoma central em AO com a periferia sendo normal. O teste D-15 de Farnsworth deu anormal em cada olho. O ERG deu subnormal na fase fotópica e escotópica e o EOG foi de 1,14 em AO.

WARBURG (1995), sugeriu que a distrofia macular juvenil e hipotricose descrita por SOUIED et al. (1995) fazem parte da síndrome descrita por ALBRECHTSEN e SVENDSEN, (1956), mais tarde denominada de síndrome EEM (ectrodactilia, displasia ectodérmica e distrofia macular) por OHDO et al. (1983).

2.6 DEGENERAÇÃO PIGMENTAR HEREDITÁRIA DA RETINA ASSOCIADA A DISTÚRBIOS DOS CABELOS E /OU DISPLASIAS ECTODÉRMICAS

Degenerações pigmentares da retina incluem um vasto número de doenças hereditárias e, em alguns casos com manifestações sistêmicas. São caracterizadas pela degeneração progressiva dos fotorreceptores e do EPR. O termo retinite pigmentosa às vezes é usado como sinônimo. As características oftalmoscópicas são despigmentação ou atrofia do EPR, distúrbio pigmentar e estreitamento dos vasos retinianos, que, nos casos avançados, evoluem para palidez do disco óptico. Os distúrbios pigmentares tomam a forma de grupos, tiras de pigmento escuras, ocorrendo predominantemente na periferia ou em torno dos vasos. Histologicamente, sugere-se que o local das alterações seja o EPR. A área macular é freqüentemente poupada e pode ser somente a única região da retina que parece normal em muitos casos (CARR e HECKENLIVELY, 1990).

2.6.1 Degeneração Pigmentar da Retina Associada a Distúrbio dos Cabelos (Alopécia)

BJÖRK e JAHNBERG (1975), descreveram dois casos, um irmão e uma irmã, com alopecia total e distrofia de retina. O primeiro caso, mulher de 37 anos, era o terceiro de quatro filhos. Os pais não têm história de consanguinidade. Na idade de 6 anos, os cabelos se tornaram ralos, evoluindo até total alopecia; desde então, a paciente usa peruca. Ao exame físico, apresenta baixa estatura. A AV era de 20/100 no OD e 20/30 no OE. O fundo de olho apresentava em AO disco óptico pálido com margens indistintas. A retina era fina e atrofica, os vasos retinianos estreitados, e os vasos coroideanos dominavam o fundo, lembrando estrias angioides. A mácula não tinha anomalias óbvias. Na periferia da retina verificaram-se pequenas pigmentações retangulares. A curva de adaptação ao escuro era patológica. O ERG mostrava-se extinto em AO, quando estimulado por flashes luminosos de 20, 80 e 800 lux. O segundo caso, homem de 45 anos, era o filho mais velho dos quatro irmãos. O paciente sempre teve cabelos ralos e precocemente desenvolveu alopecia total. Apresentava baixa estatura e alopecia total incluindo as sobrancelhas e cílios. A AV era de 20/30 em AO. No fundo de olho, o disco óptico era pálido. Os vasos retinianos eram estreitados e toda a retina encontrava-se atrofica e fina com a visualização das estruturas coroidais. A mácula era normal. No CV havia escotoma pericentral amplo em AO. A curva

de adaptação ao escuro era ligeiramente anormal. O ERG mostrava-se extinto em AO quando estimulado por flashes luminosos de 20, 80 e 800 lux.

COWAN Jr et al. (1982) descreveram o caso de uma mulher negra de 54 anos, com retinite pigmentosa associada a perda auditiva, doença tireoidiana, vitiligo e alopecia areata. A paciente apresentava dificuldade auditiva desde os 2 anos de idade; referia que a audição tinha permanecido estável na primeira década e piorado na adolescência; foi nessa época que a paciente notou dificuldade para a visão noturna. Na terceira década, a paciente referiu piora da visão noturna e decréscimo do campo visual periférico. Aos 36 anos de idade, foi feito o diagnóstico de retinite pigmentosa. Com 35 anos, o cabelo tornou-se ralo e a paciente apresentou exoftalmia, sendo feito o diagnóstico de hipertireoidismo. Aos 52 anos, a paciente notou manchas brancas periorais e no dorso das mãos, sendo diagnosticado como vitiligo; no mesmo ano foi notada faixa de alopecia, diagnosticada como alopecia areata. A AV neste período era de movimento de mãos em AO. Na biomicroscopia, a paciente apresentava catarata em AO; poucos pigmentos foram notados no vítreo. O fundo de olho mostrava-se com disco óptico pálido e estreitamento vascular acentuado. Várias espículas foram notadas superimpostas à difusa atrofia do EPR. O ERG foi indetectável, e o CV estava reduzido a duas pequenas ilhas paracentrais.

2.6.2 Degeneração Pigmentar da Retina Associada à Displasia Ectodérmica

BORK et al. (1987) relataram o caso de uma família com 8 membros afetados com hipotricose congênita, cabelos impetáveis, catarata juvenil, distrofia pigmentar retiniana, oligodontia e braquimetacarpia (herança autossômica dominante), que compõem o subgrupo trico-óculo-braquimetarcapia das displasias ectodérmicas. Os pacientes afetados apresentavam cabelos escassos, rebeldes, escuros e praticamente impossíveis de serem penteados, sendo que alguns pacientes foram submetidos à cirurgia de catarata. O fundo de olho tinha ausência do pigmento do EPR e coroideano, com exposição dos vasos da coróide do pólo posterior até a média periferia da retina; os vasos da retina eram discretamente distendidos. Presença de crescente temporal típico de olho miópico. O PEV e o EOG foram normais. O ERG apresentava-se reduzido. O teste de cores foi normal. MEV com presença de orifícios e formações canaliculares longitudinais. Essa família pode ser classificada no grupo A das displasias ectodérmicas, subgrupo 1-2.

CECATTO-DE-LIMA et al. (1988), descreveram 2 casos, um irmão e uma irmã, filhos de primos em primeiro grau. A irmã, de 28 anos, apresentava hipotricose com fios esparsos no couro cabeludo, axilas e pêlos pubianos. Na MEV, os fios de cabelos apresentavam-se com presença de orifícios, enrugados e com bulbos distróficos. O fundo de olho apresentava retinite pigmentosa bilateral. Os dentes eram pequenos e amplamente espaçados. O irmão, com 18 anos, apresentava os mesmos sinais da irmã, de forma menos grave. A MEV apresentava fios de cabelos dobrados e com enrugamento. A displasia foi classificada como pertencente ao grupo A das displasias ectodérmicas.

SILENGO et al. (1993) relataram o caso de um paciente de 6 anos, com cabelos esparsos, secos e impossíveis de serem penteados e anomalias dentárias. O fundo de olho apresentava degeneração pigmentar retiniana, com áreas de distribuição irregular e com área de acúmulos de pigmentos ou hipopigmentação na periferia da retina. A MEV apresentou formações canaliculares longitudinais típicas de pêlos canaliculares ou triangulares.

3 PACIENTES E MÉTODOS

3.1 EXAME OFTALMOLÓGICO

Foram examinados 11 pacientes, sendo que em 7 deles (linha pontilhada do heredograma na figura 1, casos II-19, III-20-25) foram submetidos ao exame oftalmológico completo: 1) acuidade visual (AV), motilidade ocular, pressão ocular (Po), biomicroscopia do vítreo e fundo de olho sob dilatação; 2) teste de cores (Teste de Ishihara de acordo com SATO et al., (2001) e Farnsworth D-15); 3) ecografia; 4) campo visual (Humphrey Instruments); 5) Topografia de disco óptico (TOPPS–Laser Diagnostic Technologies, Inc., San Diego, CA); 6) angiografia (retinógrafo TOPCON-Imagenet 50IA); 6) eletrorretinograma (ERG) e eletro-oculograma (EOG) (EPIC-2000 LKC Technologies, Inc., Gaithersburg, USA).

3.1.1 Eletro-oculograma (EOG)

O EOG foi realizado no aparelho de eletrofisiologia ocular (EPIC-2000), de acordo com o manual do aparelho (EPIC 2000, 1994). Foram avaliada a relação de Arden = pico máximo no claro/pico mínimo no escuro (ARDEN et al., 1962) em AO de 18 pacientes do sexo masculino e 11 do sexo feminino. Total de 29 pacientes com média de idade de 42,41 anos. Não houve diferença sigificativa ($p=0,054$) entre as médias do sexo masculino e feminino. Os resultados de ambos os sexos foram somados. Não houve diferença significativa ($p=0,888$) entre as médias de OD e OE; sendo assim, somente o OD foi escolhido para os cálculos estatísticos. Os valores da média, mais ou menos 2 desvios padrões, foi de $2,538 \pm 0,441$, ou seja, o valor máximo da relação de Arden variou de 2,979 (valor máximo) e de 2,097 (valor mínimo). De acordo com esta normatização, foram considerados de EOG alterado os valores da relação de Arden menores que 2,097 (resultados não publicados).

3.1.2 Eletrorretinograma (ERG)

O ERG foi realizado no aparelho de eletrofisiologia ocular (EPIC-2000); os valores de normalidade para um intervalo de confiança de 95 % está de acordo com SATO, (1999) e SATO et al. (2001).

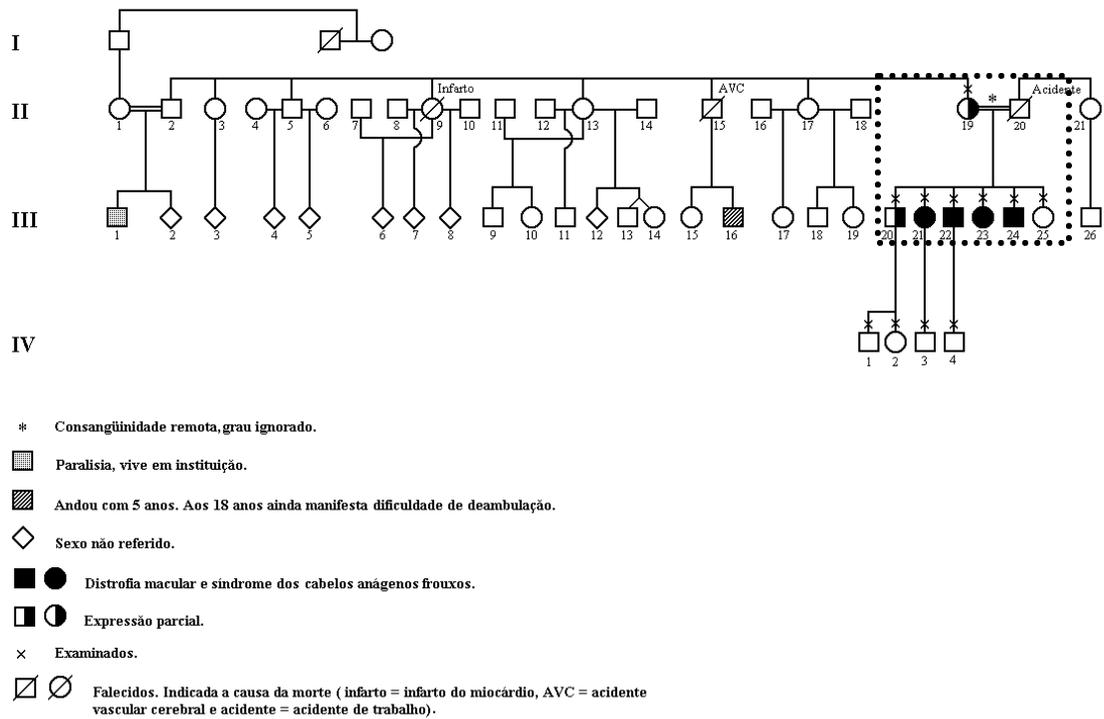
3.2 AVALIAÇÃO CLÍNICA

Foram levantados os seguintes exames:

- Exame dermatológico completo.
- Exames laboratoriais (sangue completo, provas de função hepática, dosagens de metabólitos no sangue, sorologia para toxoplasmose, sorologia para Lues – VDRL e FTA-Abs, parcial de urina e parasitológico de fezes).
- Radiografia panorâmica dos dentes.
- Teste de suor (VICKY e LEGRYS, 1996; GIBSON e COOKE., 1959)
- Tricograma
- Microscopia óptica (MO) e MEV dos fios de cabelos (metalização com ouro e observação no aparelho de MEV-Philips SEM 505).

Em 4 pacientes (figura 1, casos IV 1-4) descendentes dos pacientes afetados, foram examinados para verificar se apresentavam alterações oculares ou dermatológicas. Nesses pacientes, foram realizados os seguintes exames: 1) AV, motilidade ocular, biomicroscopia do vítreo e fundo de olho sob dilatação; 2) teste de cores (Ishihara e Farnsworth D-15); 3) tricograma (não realizado no caso IV-1).

FIGURA 1 – HEREDOGRAMA



3.2.1 Teste de suor

Materiais

- Gerador de corrente com eletrodos + e - ; Solução de pilocarpina ; Solução de ácido sulfúrico 0,04 N; gaze; folhas plásticas; pinça anatômica; micropore; placas metálicas; papel filtro; recipiente plástico e fita crepe (Figura 2a)
- Balança de precisão (Figura 2b)
- Fotômetro de chama (Figura 2c)

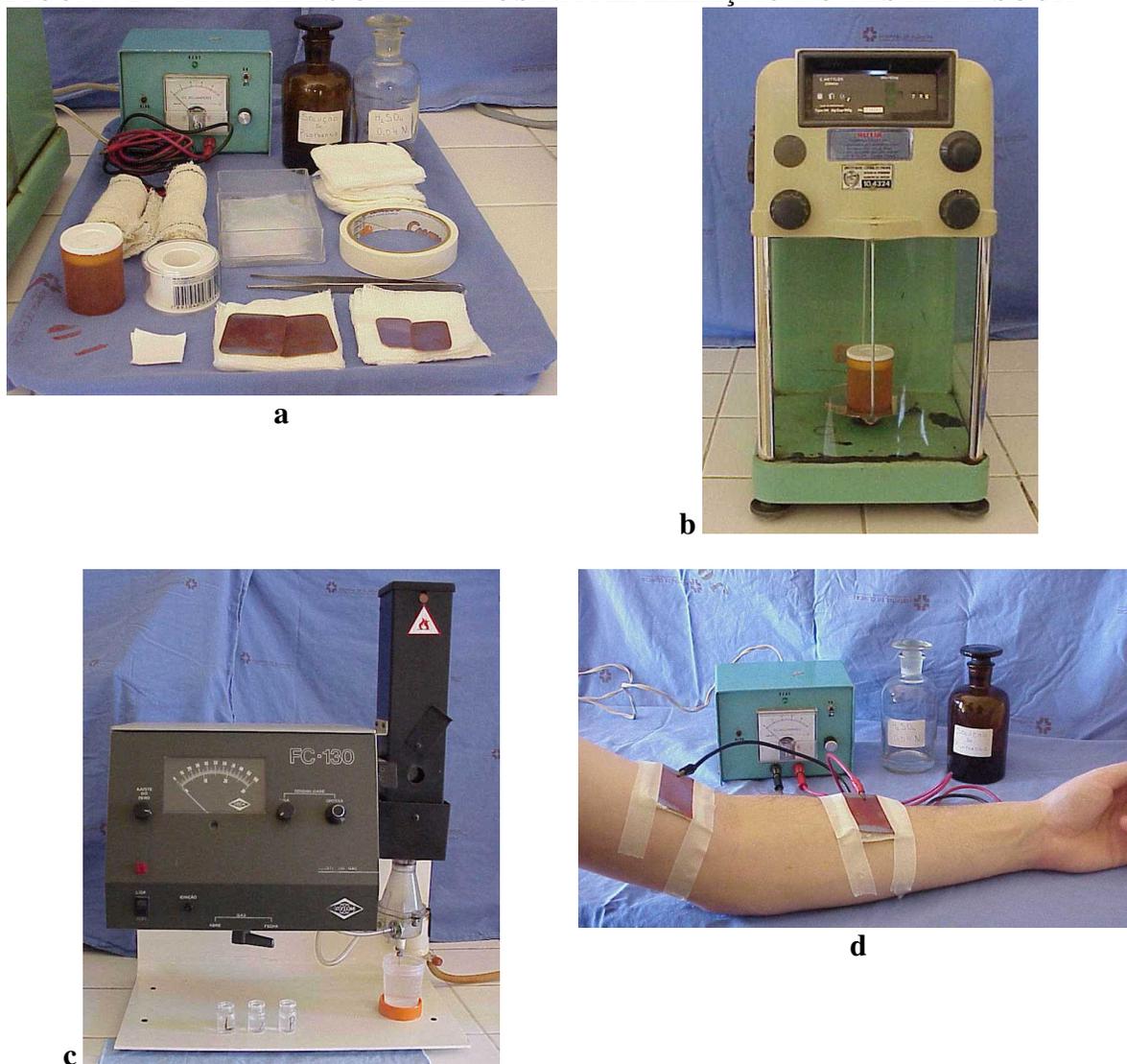
Etapas:

- 1) Lavagem do braço e antebraço do paciente com água e sabão.
- 2) Passa-se pequena quantidade de pilocarpina embebida em gaze numa região da parte anterior do antebraço e pequena quantidade de solução de ácido sulfúrico embebida em gaze numa região da parte anterior do braço. A distância entre o local onde foi aplicada a pilocarpina e onde foi aplicada a solução de ácido sulfúrico é de aproximadamente 10 cm.

- 3) Coloca-se uma placa metálica sobre cada uma das gazes, fixando-as com fita crepe. Prendem-se os eletrodos nas placas metálicas, sendo que o eletrodo + fica na placa sobre a gaze com pilocarpina e o eletrodo – fica na placa sobre a gaze com solução de ácido sulfúrico. Os eletrodos estão ligados a um gerador de corrente, e a corrente usada neste teste deve ser de 2,5 a 5 ma. [iontoforese com pilocarpina (figura 2d)].
- 4) Após a iontoforese, retira-se a gaze com as placas metálicas e no local onde foi aplicada a pilocarpina, coloca-se um pequeno pedaço de papel de filtro sobre a pele. O papel de filtro já tinha sido previamente pesado numa balança de precisão dentro de um recipiente plástico. O peso do papel filtro e do recipiente de plástico são anotados. Deve-se ter o cuidado de não tocar o papel de filtro com as mãos em momento algum, manuseando-o apenas com uma pinça. Em cima do papel de filtro, coloca-se uma pequena folha plástica transparente e fixa-se com micropore. A folha plástica serve para evitar perda de suor por evaporação. Enfaixa-se todo o conjunto com atadura de crepe, esperam-se pelo menos 30 minutos; enquanto isto, o paciente pode fazer algum tipo de atividade física leve, como subir e descer escadas.
- 5) Passados 30 minutos, retira-se com a pinça o papel de filtro com o suor e pesa-se dentro do mesmo recipiente plástico na balança de precisão. A diferença entre o peso do papel de filtro, mais o suor, mais o recipiente de plástico e o peso do papel de filtro, mais o recipiente de plástico é igual ao peso do suor. O ideal é que o peso do suor seja de pelo menos 75 mg.
- 6) Adiciona-se água destilada no recipiente plástico que contém o papel de filtro com o suor. A quantidade de água destilada depende do peso do suor, para 80 mg colocam-se 8 ml, para 100mg colocam-se 10 ml e assim por diante.
- 7) O papel de filtro com o suor é deixado no recipiente plástico com água destilada por 24 horas.

Após 24 horas a solução é levada para o fotômetro de chama que vai medir a concentração de Na^+ . O valor encontrado é multiplicado por 2; este valor é a concentração de Na^+ em meq/l. O ideal seria medir a concentração de Cl^- ; no entanto, nesta metodologia, mede-se o valor da concentração do Na^+ . O valor normal para crianças é até 60 meq/ml e para adultos até 80 meq/ml.

FIGURA 2 – MATERIAIS UTILIZADOS NA REALIZAÇÃO DO TESTE DE SUOR



2a: Gerador de corrente com eletrodos, solução de pilocarpina, solução de ácido sulfúrico, folhas plásticas, micropore e papel filtro; 2b: Balança de precisão; 2c: Fotômetro de chama; 2d: Iontoforese com pilocarpina.

3.2.2 Tricograma

Os tricogramas foram realizados em todos os pacientes da seguinte maneira, de acordo com PEREIRA (1993 *a,b* e 1996).

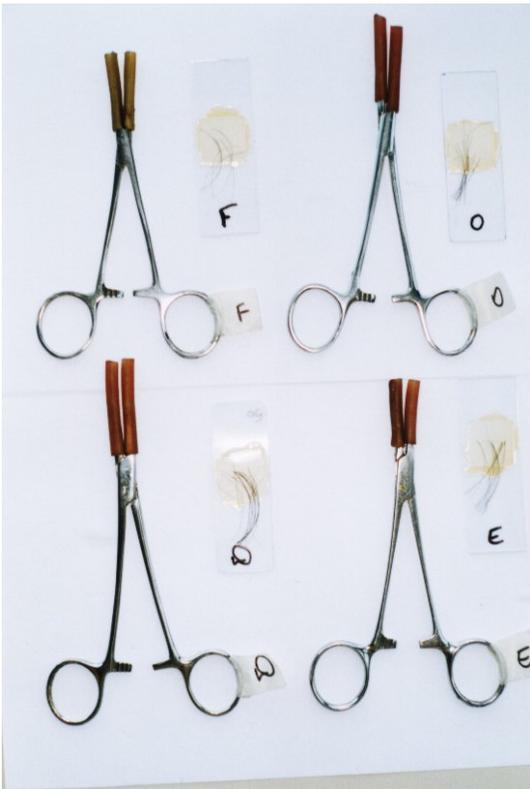
- Por 3 dias consecutivos, os cabelos que caíram espontaneamente foram coletados e colocados em envelopes separados (1 para cada dia).
- De 3 a 5 dias, sem lavar a cabeça para se realizar o tricograma. Foram retirados os cabelos, utilizando-se uma pinça com as pontas protegidas com borracha (figura 3a) e retirou-se o cabelo sob tração da região frontal (F), occipital (O) e parietal direito (D) e esquerdo (E) (figura 3b).

- Para a leitura do tricograma, os cabelos de cada região foram colocados na lâmina, visualizados sob a microscopia óptica e realizada a contagem dos fios distrófitos.

FIGURA 3 – TRICOGRAMA



a



b

- 3a: Pinça com as pontas protegidas com borracha;
3b: Cabelo da região frontal (F), occipital (O), parietal direito (D) e esquerdo (E).

3.2.3 Microscopia eletrônica de varredura (MEV)

A microscopia eletrônica de varredura foi realizada no Centro de Microscopia Eletrônica do Setor de Ciências Biológicas da UFPR, em 12-15 fios tomados aleatoriamente de cada paciente. Inicialmente, nos 3 primeiros fios de cada paciente (casos II-19, III-20-25) utilizou-se a seguinte metodologia (EIRAS-STOFELLA, 1994):

- 1) 1^o fixação com glutaraldeído 3 % em tampão de cacodilato de sódio 0,2 M
- 2) Lavagem por 3 vezes com o mesmo tampão (cacodilato de sódio 0,2 M).
- 3) Desidratação em concentração crescente de etanol (MERCK) a 70 %, 90 %, 100 % e 100%, com 10 minutos em cada concentração.
- 4) Ponto crítico com Balzers CPD-010 (desidratação com CO₂).
- 5) Metalização com Balzers SCD-030 (utilizando ouro)
- 6) Realização da microscopia no aparelho de microscopia eletrônica de varredura da marca Philips SEM 505.

Num dos pacientes (III-23) foram examinados 3 suportes (7 fios de cabelo), sendo omitidas as etapas 1 e 2. Os resultados mostraram-se similares. Sendo assim, nas amostras seguintes não foram realizadas a fixação e a lavagem com tampão do fio de cabelo (etapas 1 e 2).

4 RESULTADOS

Descrevemos uma família de cor negra, encaminhada de Paranaguá (PR), para ser atendida no serviço de oftalmologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná. Examinada pelo corpo clínico do Departamento de Oftalmologia, este levantou a suspeita inicial de retinite pigmentosa inversa (março de 1999). A família foi novamente examinada pelo autor (MTS), no início de 2000, e uma anamnese cuidadosa evidenciou que os indivíduos afetados (dois irmãos e duas irmãs, probandos) tinham alterações confinadas ao pólo posterior da retina, principalmente na mácula, e associada à história da deficiência do crescimento dos cabelos. A suspeita inicial foi de distrofia macular e hipotricose congênita, conforme alguns relatos que há na literatura (KROLL, 1981; BECKER et al., 1998; SOUIED et al., 1995). As alterações incluem distrofia macular, cuja característica fundoscópica é a diferença entre os irmãos: nas duas irmãs, há distrofia macular associada a displasia macular (coloboma); nos irmãos, há a distrofia macular com aumento de pigmentação amarelada na mácula, achados confirmados pela ecografia. No teste de cores, o defeito mais comum foi o deutan nas mulheres e tritan nos homens. Houve pior acuidade visual nas mulheres que nos homens. Os achados eletrorretinográficos podem ser considerados como característicos destas distrofias, sendo semelhantes entre os irmãos e irmãs afetados ocularmente.

A história clínica, e posterior investigação do cabelo, determinaram o diagnóstico da distrofia, mostrando tratar-se da associação incomum com a SCAF. No exame do cabelo, todos os pacientes são fototipo V com cabelos enrodilhados. A mãe dos pacientes afetados (figura 4 b, caso II-19) refere que os quatro filhos com alteração ocular (figuras 4d-g, casos III 21-24) nasceram com menor quantidade de cabelos quando comparado com os dois filhos normais (figuras 4a e 4c, casos III-20 e III-25). Afirma ainda que, ao contrário destes, os fios desprendiam-se facilmente da cabeça e tinham crescimento lento. Nos homens afetados (casos III-22 e III-24), os pêlos axilares e da região genital são esparsos em comparação com os do irmão não afetado ocularmente (caso III-20) (figura 5 a,b,c). Os homens afetados fazem a barba uma vez ao mês e cortam também os cabelos uma vez ao mês. Os cabelos nascem irregulares. As mulheres também referem quadro semelhante, mas sem queixas de pêlos esparsos nas axilas ou região genital. A paciente III-23 refere não cortar os cabelos. De maneira geral, nos pacientes afetados, há o crescimento lento dos cabelos de 8-12 anos, caindo com bastante facilidade e facilmente arrancáveis quando puxados; os cabelos sempre

foram curtos, não havendo um período maior de perda dos mesmos. Os cabelos crescem até determinado tamanho, parando de crescer em seguida. Quando cortados, necessitam somente ser aparados nas pontas. As sobrancelhas e os cílios são normais. A mãe dos pacientes (caso II-19) e o filho mais velho (caso III-20) apresentam alteração dos fios de cabelos compatíveis com a SCAF; no entanto, não apresentam clínica da SCAF (cabelos que necessitam de poucos cortes e facilmente arrancáveis quando puxados) e sem alterações oculares, sendo, portanto, considerados como prováveis heterozigotos (figuras 1 e 4b-c). A mãe dos pacientes (caso II-19), refere que o marido faleceu aos 42 anos (caso II-20). Ele não apresentava alteração da acuidade visual (trabalhava como manobrista no porto de Paranaguá) e tinha alopecia (semelhante à do filho mais velho, caso III-20), provavelmente androgênica. As radiografias dos dentes, exame das unhas, teste de suor e partes do exame oftalmológico (motilidade oculares, pressão ocular (Po) e biomicroscopia do vítreo) foram normais em todos os pacientes examinados na linha pontilhada do heredograma da figura 1. Os exames laboratoriais (sangue completo, provas de função hepática, dosagens de metabólitos no sangue, sorologia para Lues, parcial de urina e parasitológico de fezes) foram normais, exceto o paciente III-24, que apresentou hipotireoidismo. Sorologia para toxoplasmose com IgM não reagente em todos os pacientes, IgG reagente nos seguintes pacientes (casos III-25, III-20, III-22, III-23 e III-24) e não reagente nos pacientes (casos II-19 e III-21).

4.1 TRICOGRAMA

Os resultados da MO dos cabelos eliminados espontaneamente e do tricograma estão na tabela 2 (após a figura 5). Realizamos o exame oftalmológico nos filhos dos afetados (figura 1, casos IV 1-4); e os resultados foram normais. Aparentemente não há comprometimento do cabelo. O EOG e ERG foram realizados em sete pacientes (linha pontilhada do heredograma da figura 1).

FIGURA 4 – VISÃO FRONTAL DOS PACIENTES ENTRE A LINHA PONTILHADA DO HEREDOGRAMA DA FIGURA 1

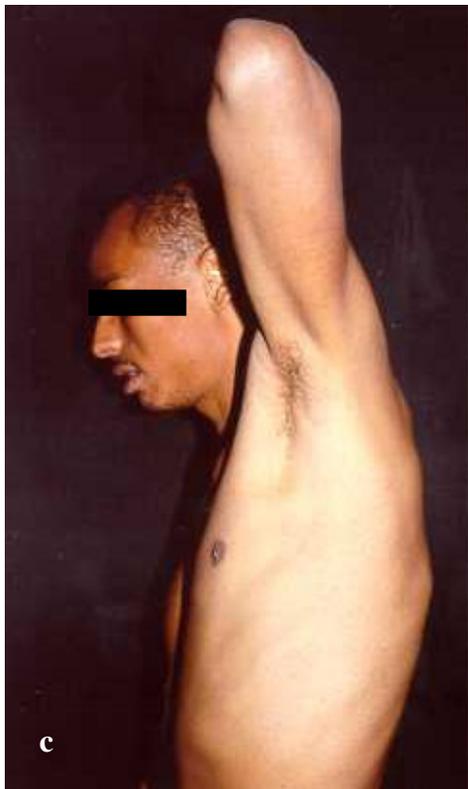


4a Caso III-25;
4d: Caso III-21;
4g: Caso III-24.

4b: Caso II-19;
4e: Caso III-22;

4c: Caso III-20;
4f: Caso III-23;

FIGURA 5 – VISÃO DE PERFIL DOS PACIENTES MASCULINOS MOSTRANDO PÊLOS AXILARES



5a: Paciente com pêlos axilares normais (caso III-20);
5b: Paciente com pêlos axilares diminuídos (caso III-22);
5c: Paciente com pêlos axilares diminuídos (caso III-24).

TABELA 2 - TRICOGRAMA

A seguir, descreveremos o quadro clínico e resultados de exames de cada paciente do heredograma da figura 1. A análise dele sugere a hipótese de herança autossômica recessiva com expressão parcial no heterozigoto.

4.2 EXAME OFTALMOLÓGICO

Os resultados de todos os exames oftalmológico, exceto de eletrofisiologia ocular, estão resumidos na tabela 3.

4.3 EOG E ERG

Os resultados do EOG e ERG, encontra-se na tabela 4 (após a figura 11).

TABELA 3 – RESULTADOS DO EXAME OFTALMOLÓGICO

4.4 DESCRIÇÃO DOS CASOS

Caso III- 25. Paciente de 26 anos, irmã mais nova dos pacientes afetados, negra (figuras 4a e 6a). Negou baixa acuidade visual, queda dos cabelos e uso de medicamentos como hormônios ou vitaminas. Negou problemas com a menstruação. No exame oftalmológico, apresentou AV sem correção de 20/20 em AO. Outros exames, como fundo de olho, teste de cores, ecografia, angiografia (figura 7a) e campo visual (CV) (figura 8a-b) foram normais. Topografia de disco óptico (TOPSS) com OD normal e OE com diâmetro e área menores que a média, com redução da rima neural e escavação normal (figura 9a-b). O eletro-oculograma (EOG) (figura 10a, tabela 4) e o eletrorretinograma (ERG) nas fases escotópica e fotópica foram normais (figura 11, tabela 4).

No exame dermatológico, apresentou em todo o couro cabeludo, cabelos longos que não se desprendem facilmente (figura 6a) e pilificação normal no corpo; xerose cutânea; mancha azulada de 2,5 cm de diâmetro no braço esquerdo; diminuição importante da pilificação nos membros inferiores, pilificação normal no restante do corpo. Morfologia do tricograma na MO: fios com espessura uniforme, bulbos telógenos compostos por sacos epiteliais e clavas; hastes íntegras e ausência de sinais de trauma ou de parasitismo; presença de maior quantidade de fios anágenos (94,44 %) na região temporal direita (tabela 2).

Avaliação dos cabelos eliminados espontaneamente na MO: fios com bulbos telógenos representados por clavav (figura 12a) e ausência de sacos epiteliais e de bulbos anágenos. Resumindo, a paciente apresentou exame oftalmológico normal, MO e MEV dos fios de cabelo sem alterações (figura 13a, d, g), sendo que a paciente é a única que tem o exame de MEV sem alterações; portanto, serve de controle para esse tipo de exame.

Caso II- 19. Mãe dos pacientes afetados, de cor negra, com 60 anos (Figura 4b). Negou qualquer dificuldade visual ou problemas com os cabelos desde a infância. Apresentou visão de 20/20 em AO sem correção e presbiopia. A paciente apresentou fundo de olho, angiografia (figura 7b) e ecografia normais em AO; teste de cores com Ishihara normal e teste de Farnworth D-15 com defeito incaracterístico no OD e defeito tipo deutan no OE (figura 14a-b). TOPPS com diminuição de rima neural com aumento de escavação no OD e normal no OE (figura 9c-d). O CV apresentou retração de CV nasal superior no OD e aumento da mancha cega no eixo vertical com redução de sensibilidade retiniana temporal superior no OE (figura 8c-d). A paciente atualmente está fazendo tratamento para glaucoma. O EOG foi provavelmente normal (figura 10b, tabela 4) e o ERG foi normal para a idade (figura 11,

tabela 4), de acordo com a normatização empregada no Serviço de Eletrofisiologia Ocular do Hospital de Clínicas da UFPR (SATO, 2000 e SATO et al., 2001).

Ao exame dermatológico, apresentou cabelos curtos que não se desprendem com leve tração, pilificação corporal normal, sem áreas de rarefação capilar; pele xerótica. Morfologia do tricograma na MO: bulbos telógenos compostos por sacos epiteliais e clavas; bulbos anágenos distróficos em formato de “rabo de camundongo” (figura 12c); presença de maior quantidade de fios anágenos (76,19 %) na região temporal direita (tabela 2). Avaliação dos cabelos eliminados espontaneamente na MO: fios com bulbos telógenos representados apenas por clavas e ausência de sacos epiteliais; presença de bulbos anágenos. Na MEV, encontraram-se fios de cabelo com variações na espessura compatíveis com a SCAF (figura 13c).

Caso III- 20. Irmão mais velho, de 36 anos, de cor negra (figura 4c). Negou qualquer problema visual ou perda de cabelo na infância. Apresentou exame oftalmológico e complementares; teste de cores, angiografia (figura 7c) ecografia, CV (figura 8e-f) e TOPSS (figura 9e-f), teste de suor e exame laboratoriais normais. O EOG foi normal (figura 10c, tabela 4). No ERG, exceto o potencial oscilatório e a onda *a* da resposta máxima, que foram subnormais na fase escotópica, todas as outras etapas do ERG foram normais (figura 11, tabela 4).

Os cabelos são curtos, não se desprendem com leve tração e a pilificação é normal. Referiu crescimento normal de cabelos e da barba, sendo que desenvolveu a calvície com 28 anos de idade; referiu queda de cabelos há 10 anos, na região frontal. Negou quedas de cabelo em outros locais e negou perda de cabelos facilmente com tração. Ao exame dermatológico, apresentou alopecia androgenética frontal, presença de barba, pêlos pubianos, axilares (figura 5a), cílios e sobrancelhas normais. MO e MEV: achados similares ao caso II-19. Morfologia dos cabelos no tricograma na MO: fios com espessura uniforme, bulbos telógenos compostos por sacos epiteliais e clavas; hastes íntegras e ausência de sinais de trauma ou de parasitismo; presença de maior quantidade de fios anágenos (100 %) na região occipital (tabela 2). Avaliação dos cabelos eliminados espontaneamente na MO: fios com bulbos telógenos representados apenas por clavas e ausência de sacos epiteliais; presença de raros bulbos anágenos. MEV com formação canaliculares ao longo da haste do cabelo compatível com a SCAF (figura 13e).

Caso III-21. Irmã mais velha afetada ocularmente, de cor negra, com 34 anos (figura 4d). A paciente referiu diminuição da acuidade visual, que teve início aos 11 anos de idade. Referiu

piora progressiva da acuidade visual até a estabilização com 18 anos. Negou dificuldade de visão de cores ou dificuldade de visão à noite; queixou-se de fotofobia e lacrimejamento. A paciente tinha fios esparsos de cabelo até os 12 anos e depois disso, deu-se o crescimento; referiu não necessitar de cortar os cabelos e que estes eram facilmente arrancados, quando puxados. No exame oftalmológico apresentou acuidade visual de conta dedos (CD) a 2 metros em ambos os olhos (AO), e refração sob cicloplegia de $-0,75$ esf. $-1,00 \times 45$ no OD e $-0,75$ esf. no OE. Apresentou teste de cores na tabela de Ishihara anormal (leu somente a primeira e a última prancha); no teste de Farnsworth D-15, apresentou defeito tipo deutan em AO (figura 14c-d). No fundo de olho, apresentou dispersão pigmentar com tamanhos e formas variadas; disco óptico e vasos retinianos normais, com agrupamentos de pigmentos entre os vasos retinianos temporais superior e inferior, e presença de displasia macular (coloboma) em AO e presença de pequena faixa de retina normal na área nasal inferior do disco óptico (figura 15a-b). Na angiografia, evidenciou atrofia coriocapilar e do epitélio pigmentado da retina (EPR) em pólo posterior; disco óptico normal, vasos retinianos com perfusão normal e dispersão pigmentar (figura 7d). A ecografia evidenciou displasia macular (coloboma) em AO, e a espessura retinocoróideia foi normal (figura 16a). TOPSS com disco óptico com diâmetro e área menores que a média com rima neural e escavação normal em AO, houve dificuldade na delimitação do nervo óptico em AO (figura 9g-h). CV com perda de campo visual inferior com redução de sensibilidade em CV superior e periférico no OD e perda do CV inferior com escotoma central no OE (figura 8g-h). O EOG foi anormal (figura 10d, tabela 4). O ERG apresentou diminuição da amplitude (A) e do tempo de culminação (onda rápida) na fase escotópica. Os potenciais oscilatórios foram normais. Aumento do tempo de culminação (onda lenta) com amplitude normal na onda *b* fotópica e amplitude diminuída e tempo de culminação aumentado no *flicker* (figura 11, tabela 4).

Referiu que, até os 12 anos, não tinha cabelo; este nascia e caía; após esta idade, referiu o crescimento de cabelos que não se tornavam longos, necessitando de poucos cortes. Negou uso de medicamento, como vitaminas ou tratamento com radioterapia ou quimioterapia. Negou perda de pêlos em outros locais, diferentes do couro cabeludo. Ao exame, apresentou cabelos curtos, sendo mais curtos na região fronto-parietal e mais lisos que no restante do couro cabeludo. Pêlos terminais do couro cabeludo desprendem-se facilmente com leve tração, principalmente nas regiões parietais. Xerose cutânea, ceratose pilar nos MMSS, região proximal dos MMII e região superior do tronco, pilificação corporal normal. Morfologia dos cabelos no tricograma na MO: fios com espessura uniforme, bulbos telógenos compostos por

sacos epiteliais e clavas; bulbos anágenos distróficos; presença de maior quantidade de fios anágenos (96,15 %) na região temporal esquerda (tabela 2). Avaliação dos cabelos eliminados espontaneamente na MO: fios com bulbos telógenos representados apenas por clavas e ausência de sacos epiteliais, fios anágenos com ausência da bainha radicular interna e externa e enrugamento da cutícula proximal ao bulbo (figura 12b). Presença de fios distróficos e com tricorrex. Ausência de parasitismo. Na MEV do fio de cabelo, evidenciaram-se ausência da bainha radicular interna e externa e enrugamento da cutícula proximal ao bulbo (figura 13h-i); estes achados são compatíveis com a SCAF.

Caso III-22. Irmão mais novo afetado, de cor negra, com 33 anos (figura 4e, 6c). O paciente referiu diminuição da acuidade visual, que teve início aos 7 anos de idade. Referiu piora progressiva da acuidade visual até os 14 anos. Negou dificuldade de visão para cores; referiu dificuldade de visão à noite, lacrimejamento e fotofobia. Referiu ainda ter nascido com pouco cabelos, melhorou aos 7 anos, estacionando em seguida. No exame oftalmológico, apresentou acuidade visual de 20/200 em ambos os olhos, e refração sob cicloplegia de +1,00 esf. – 1,50x90 no OD e –2,00x90 no OE. Apresentou teste de cores anormal na tabela de Ishihara (leu somente a primeira e última prancha); teste de Farnsworth D-15, apresentou defeito tipo tritan no OD e deutan no OE (figura 14e-f). Na retinografia, apresentou em fundo de olho de AO, dispersão pigmentar em pólo posterior da retina com formas e tamanhos variados e com maior agrupamento de pigmentos em torno da área temporal à região macular. A área macular tem pigmento amarelado e não há coloboma; o disco óptico e os vasos da retina são normais; encontrou-se pequena área de retina normal em região nasal inferior em AO (figura 15c-d). Na angiografia, evidenciaram-se áreas hipofluorescentes com atrofia da coriocapilar e hiperfluorescência em área macular e temporal superior com atrofia do EPR (figura 7e). Na ecografia, evidenciam-se ausência de displasia macular (coloboma), espessura retinocoróideia normal e vítreo silencioso em AO (figura 16b). Apresentou TOPSS normal em AO (figura 9i-j). CV com remanescente de CV periférico nasal no OD e remanescente de CV temporal inferior e nasal periférico no OE (figura 8i-j). O EOG foi provavelmente anormal (figura 10e, tabela 4). O ERG apresentou diminuição da amplitude na fase escotópica e diminuição do tempo de culminação (onda rápida) da onda *b* escotópica e onda *a* da resposta máxima e diminuição da amplitude e tempo de culminação normal da onda *b* da resposta máxima. Os potenciais oscilatórios foram normais. Na fase fotópica houve diminuição da amplitude e aumento do tempo de culminação (figura 11, tabela 4).

Alopécia frontoparietal e occipital (figura 4e, 6c); os pêlos se desprendem facilmente nesta região; pilificação diminuída nas axilas, no tronco e na região genital. Referiu queda de cabelos desde criança, que estes cresciam pouco e que os cortes eram infrequentes. Negou uso de medicamentos, radioterapia ou quimioterapia. No exame dermatológico apresentou alopecia fronto-parietal, com presença de pêlos velus nesta região. Pêlos terminais e velus do couro cabeludo desprendiam-se facilmente com leve tração; xerose cutânea; ceratose pilar nos MMSS, região proximal dos MMII e região superior do tronco; pilificação ausente no tronco e MMSS e diminuída nos MMII e na região axilar (figura 5b); pilificação da região genital normal. Exames na MO e MEV compatíveis com a SCAF, a exemplo do caso III-21. Morfologia dos cabelos no tricograma na MO: bulbos telógenos compostos por sacos epiteliais e clavas, porém irregulares quanto ao tamanho. Bulbos anágenos distróficos. Presença de maior quantidade de fios anágenos (70 %) na região temporal esquerda (tabela 2). Avaliação dos cabelos eliminados espontaneamente na MO: fios com bulbos telógenos representados apenas por clavas e ausência de sacos epiteliais e de bulbos anágenos. Na MEV, apresentou bulbo anágeno distrófico em forma de ‘rabo de camundongo’ (figura 13j) e ausência da bainha radicular interna e externa (figura 13l), compatíveis com a SCAF.

Caso III-23. Paciente feminina, de cor negra, com 30 anos (figura 4f, 6b). referiu diminuição da acuidade visual, com início aos 7 anos de idade. Referiu piora progressiva da acuidade visual até os 14 anos, quando o quadro se estabilizou. Negou dificuldade de visão para cores ou dificuldade de visão à noite. Refere fotofobia e lacrimejamento, e que os cabelos cresciam pouco. Paciente apresentou assimetria facial (figura 4f), mas o raio X da face foi normal. No exame oftalmológico, apresentou acuidade visual de 20/200 no OD e CD a 2 metros no OE, ET em OE de 30 dioptrias e HT OD sobre OE de 20 dioptrias, e refração sob cicloplegia de – 0,75 esf. –1,00x60 no OD e – 1,00 esf. no OE. . Apresentou teste de cores na tabela de Ishihara anormal (leu somente a primeira e última pranchas) e, no teste de Farnsworth D-15, apresentou vários erros com defeitos tritan no OD e deutan no OE (figura 14g-h). Apresentou fundo de olho (figura 15e-f), angiografia (figura 7f), ecografia (figura 16 c) similares ao caso III- 21. O TOPSS foi normal em AO (figura 9k-l). O CV não foi realizado, devido à falta de colaboração da paciente. O EOG foi provavelmente normal (figura 10f, tabela 4). O ERG apresentou na fase escotópica, diminuição da amplitude e do tempo de culminação (onda rápida) da onda *b* escotópica e onda *a* da resposta máxima e diminuição da amplitude com o tempo de culminação normal da onda *b* da resposta máxima. Na fase fotópica, houve

diminuição da amplitude e aumento do tempo de culminação da onda *b* e do *flicker* (figura 11, tabela 4).

Referiu ter nascido com pouco cabelos; melhorou aos 7 anos, estacionando em seguida. Referiu que quase não corta os cabelos. Ao exame dermatológico apresentou cabelos curtos e pretos (figura 6b), sendo na região fronto-parietal mais curtos (figura 4f) e mais lisos que no restante do couro cabeludo. Os pêlos terminais do couro cabeludo desprendem-se facilmente com leve tração, principalmente nas regiões parietais; aumento de volume na hemiface direita, com deformação (figura 4f), xerose cutânea; ceratose pilar nos MMSS, na região proximal dos MMII e na região superior do tronco; pilificação corporal normal. Presença de manchas café-com-leite, uma na região esternal e duas no dorso, cuja investigação sistêmica não evidenciou relação com facomatoses. Morfologia dos cabelos no tricograma na MO: fios com espessura uniforme, bulbos telógenos compostos por sacos epiteliais e clavas; hastes íntegras, ausência de sinais de trauma ou de parasitismo, presença de maior quantidade de fios anágenos (66,66 %) na região temporal direita (tabela 2). Avaliação dos cabelos eliminados espontaneamente na MO: presença de fio anágeno distrófico em forma de “rabo de camundongo” (figura 12d). Na MEV, fios de cabelo com alterações canaliculares em alguns fios (figura 13b) e bulbo anágeno distrófico em forma de “rabo de camundongo” (figura 13k), compatíveis com a SCAF.

Caso III-24. Paciente masculino, de cor negra, com 28 anos (figura 4g, 6d). Referiu diminuição da acuidade visual, que teve início aos 7 anos de idade. Referiu piora progressiva da acuidade visual até os 18 anos. Negou dificuldade de visão para cores. Referiu dificuldade de visão à noite, lacrimejamento e fotofobia. Fez cirurgia de estrabismo aos 12 anos de idade; usa óculos desde os 4 anos. O paciente tinha fios esparsos de cabelos até os 7 anos; após, deu-se o crescimento. Referiu que os cabelos crescem pouco, os cortes são infreqüentes e são facilmente arrancados, quando puxados. No exame oftalmológico, apresentou acuidade visual de 20/25 no OD e 20/200 no OE com correção, ET acomodativo e intermitente de 30 dioptrias. Preferiu o OD com correção fica ortotrópico e ortofórico, refração sob cicloplegia de +2,50 esf. - 2,00x15 no OD e +2,50 esf. 1,00x180 no OE. Apresentou teste de cores na tabela de Ishihara anormal (lê somente a primeira e última pranchas) e, no teste de Farnsworth D-15, com defeito tipo tritan em AO (figura 14i-j). Apresentou fundo de olho (figura 15g-h), ecografia (figura 16d) e angiografia (figura 7g) similares ao irmão (caso III-22). TOPSS normal em AO (figura 9m-n). CV com remanescente de CV central e periférico em AO (figura 8k-l). O EOG foi provavelmente normal no OD e anormal no OE (figura 10g, tabela

4). O ERG apresentou, na fase escotópica, diminuição da amplitude e do tempo de culminação (onda rápida) da onda *b* escotópica e onda *a* e *b* da resposta máxima. Na fase fotópica, houve diminuição da amplitude e aumento do tempo de culminação da onda *b* fotópica e diminuição da amplitude e tempo de culminação normal do *flicker* (figura 11, tabela 4).

Ao exame dermatológico, apresentou alopecia fronto-parietal discreta (figura 4g) e occipital (figura 6d). Os cabelos desprendiam-se facilmente com leve tração; xerose cutânea; ceratose pilar nos MMSS, na região proximal dos MMII e na região superior do tronco; pilificação ausente no tronco e MMSS e diminuída nos MMII e região axilar (figura 5c). A pilificação da região genital é normal. O paciente apresentou hipotireoidismo, tomou tapazol, apresentou reação alérgica ao medicamento e está atualmente se tratando com o propiltiouracil. O paciente apresentou MO e MEV similares ao irmão (caso III-22). Morfologia dos cabelos no tricograma na MO: fios com espessura uniforme, bulbos telógenos compostos por sacos epiteliais e clavas; hastes íntegras, ausência de sinais de trauma ou de parasitismo; presença maior de anágenos (85,71 %) na região temporal direita. Avaliação dos cabelos eliminados espontaneamente na MO: fios com bulbos telógenos representados apenas por clavas e ausência de sacos epiteliais; presença de bulbos anágenos distróficos em forma de “anzol” (figura 12e). Na MEV evidenciaram-se fios de cabelo com formações canaliculares (figura 13f), compatíveis com a SCAF.

Caso IV 1. Paciente masculino com 17 anos, filho do paciente III-20 (figura 1). Negou queixas oculares ou sistêmicas. Apresentou exame oftalmológico normal. Tricograma não realizado.

Caso IV 2. Paciente feminina, com 12 anos, filha do paciente III-20 (figura 1). Negou queixas sistêmicas e oculares. Exame dermatológico e oftalmológico normais. Morfologia dos cabelos no tricograma na MO: fios com espessura uniforme, bulbos telógenos compostos por sacos epiteliais e clavas; hastes íntegras, ausência de sinais de trauma ou de parasitismo; presença de maior quantidade de fios anágenos (100 %) na região temporal esquerda (tabela 2). Avaliação dos cabelos eliminados espontaneamente na MO: fios com bulbos telógenos representados apenas por clavas. Ausência de sacos epiteliais e de bulbos anágenos.

Caso IV 3. Paciente masculino, com 9 anos, filho da paciente III-21 (figura 1). Negou queixas sistêmicas e oculares. Exames dermatológico e oftalmológico normais. Morfologia dos cabelos no tricograma na MO: fios com espessura uniforme, bulbos telógenos compostos

por sacos epiteliais e clavias; hastes íntegras, ausência de sinais de trauma ou de parasitismo (tabela 2). Avaliação dos cabelos eliminados espontaneamente na MO: não realizada.

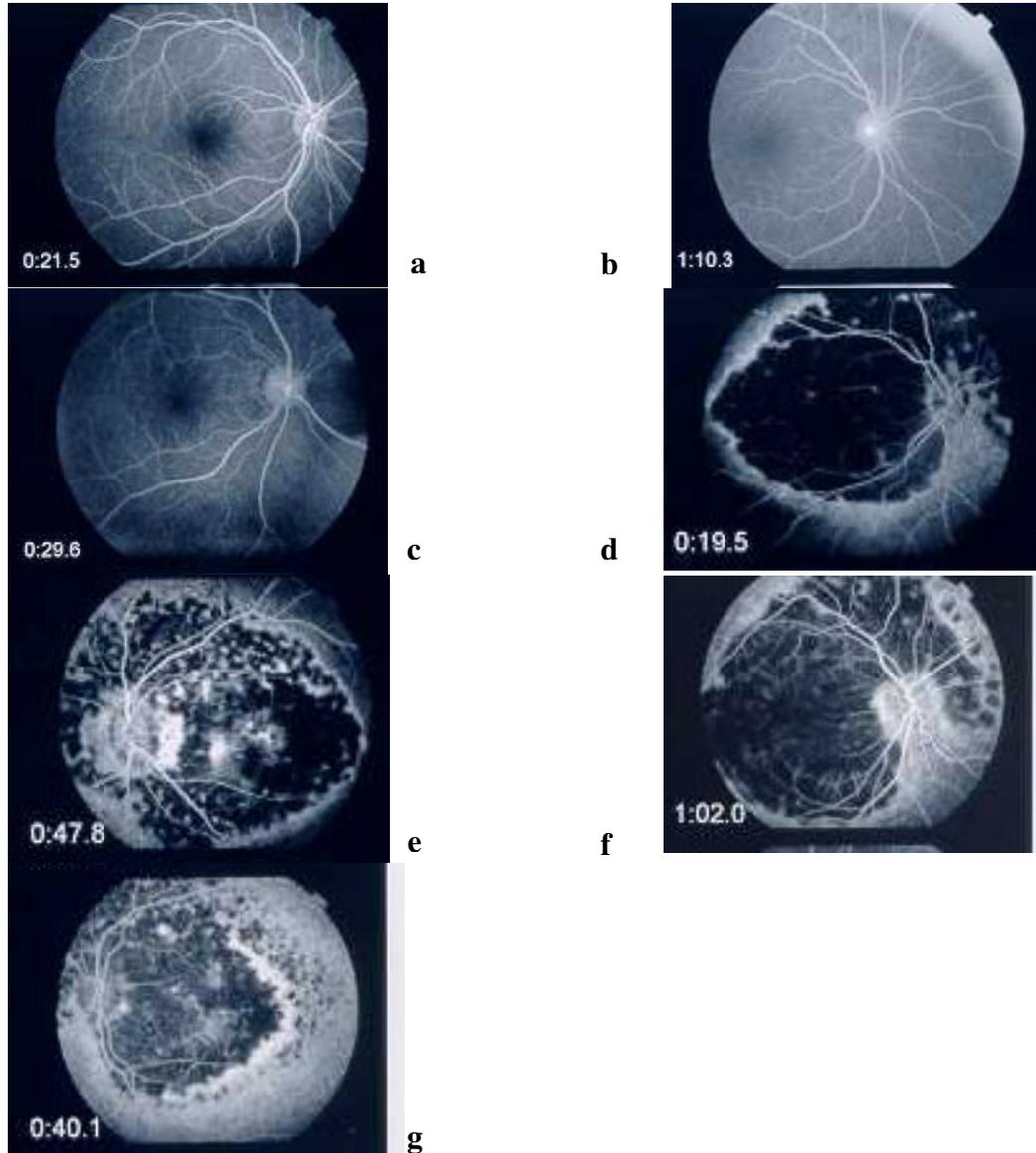
Caso IV 4. Paciente masculino, com 6 anos, filho do paciente III-22 (figura 1). Negou queixas sistêmicas e oculares. Exames dermatológico e oftalmológico normais. Morfologia dos cabelos no tricograma na MO: fios com espessura uniforme, bulbos telógenos compostos por sacos epiteliais e clavias; hastes íntegras, ausência de sinais de trauma ou de parasitismo (tabela 2). Avaliação dos cabelos eliminados espontaneamente na MO: não realizada.

FIGURA 6 – VISÃO DOS CABELOS DA REGIÃO OCCIPITAL



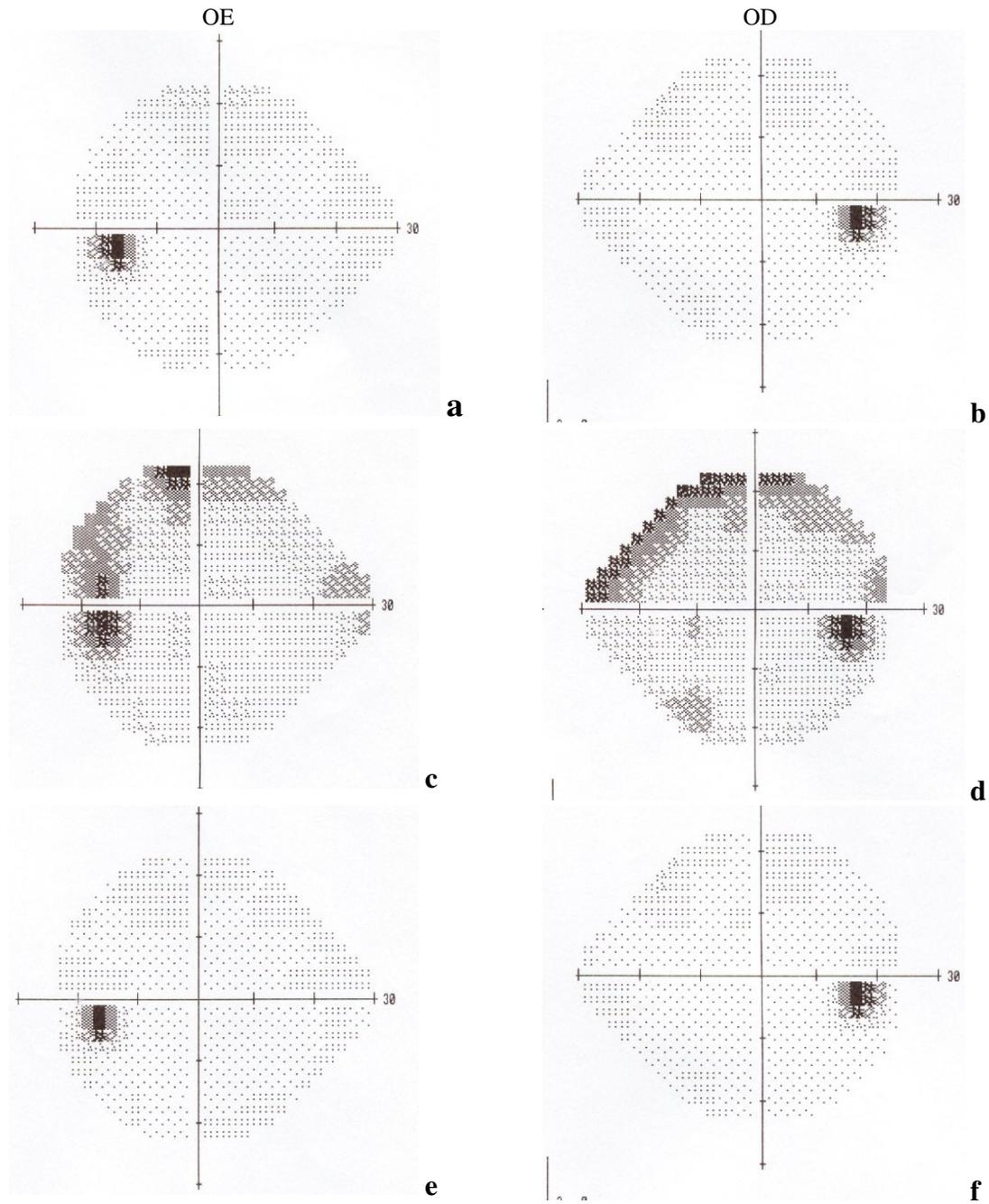
6a: Paciente feminina normal (caso III-25); 6b: Paciente feminina com menor volume de cabelos na região occipital (caso III-23); 6c: Paciente masculino com alopecia occipital (caso III-22); 6d: Paciente masculino com alopecia occipital (caso III-24).

FIGURA 7 – ANGIOFLUORESCENCIÓGRAFIA



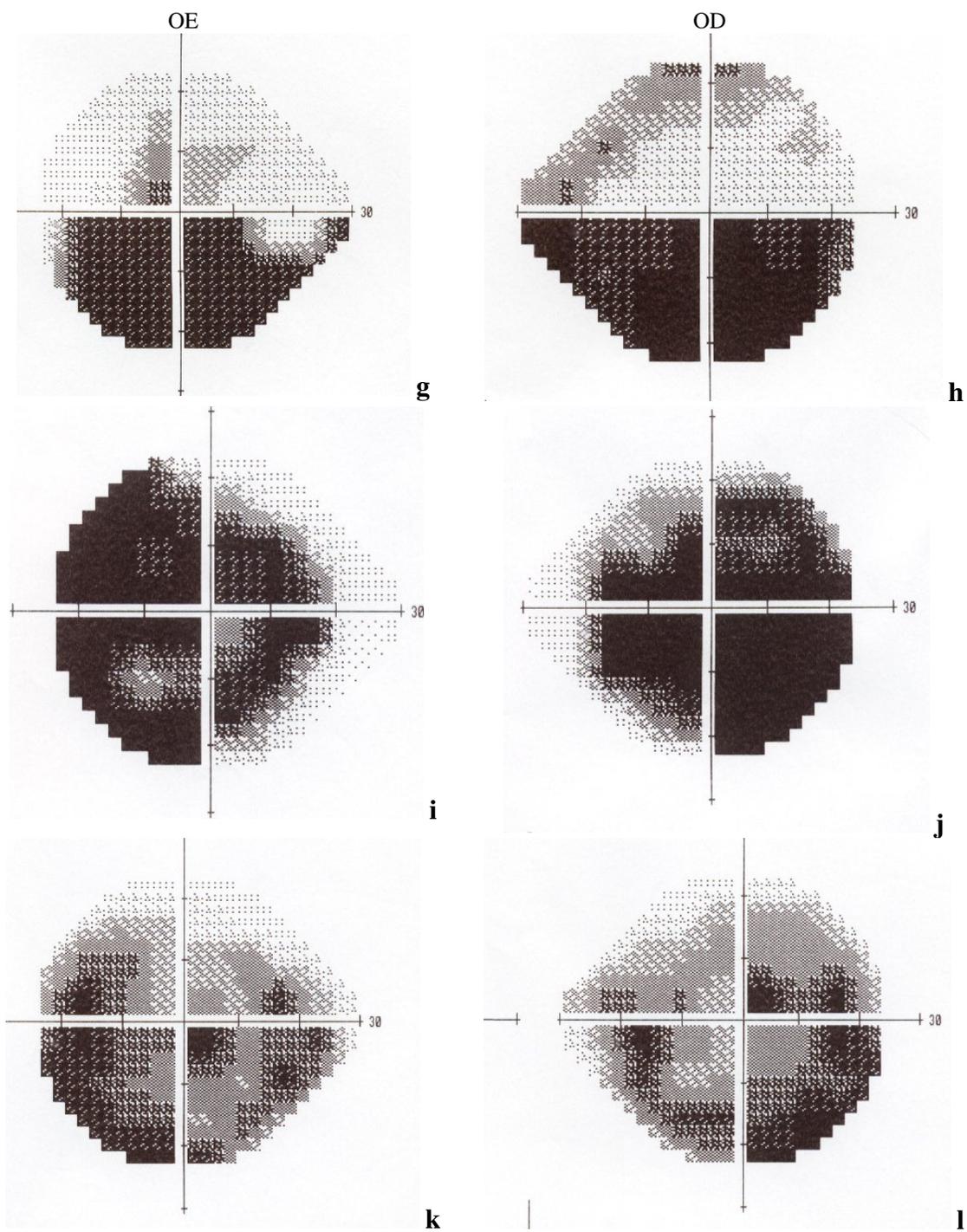
7a: Fundo de olho normal (caso III-25); 7b: Fundo de olho normal (caso II-19); 7c: Fundo de olho normal (caso III-20); 7d: Atrofia do EPR e da coriocapilar no pólo posterior e justapapilar e presença de displasia macular (coloboma) (caso III-21); 7e: Atrofia da coriocapilar e áreas de atrofia do EPR com hiperfluorescência transmitida em área macular e arcada temporal superior (caso III-22); 7f: Atrofia de atrofia da coriocapilar e do EPR com exposição dos vasos da coróide e presença de displasia macular (coloboma) (caso III-23); 7g: Atrofia da coriocapilar e áreas de atrofia do EPR com hiperfluorescência transmitida em área macular e no bordo temporal da lesão (caso III-24).

FIGURA 8 – CAMPO VISUAL



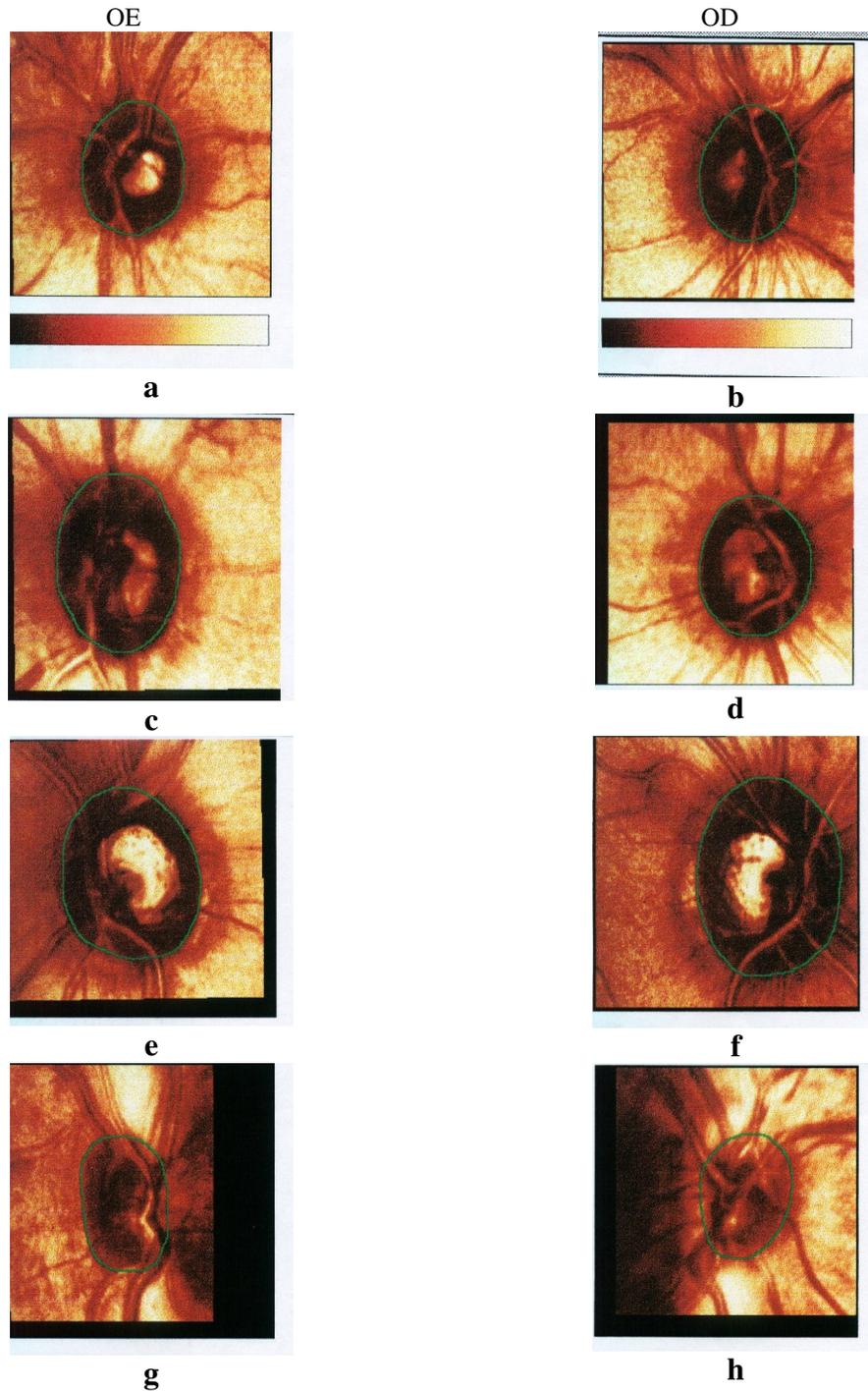
8a-b: Campo visual normal (caso III-25); 8c-d: Retração de CV superior de OD e redução da sensibilidade temporal de OE (caso II-19); 8e-f: Campo visual normal (caso III-20).

FIGURA 8 – CAMPO VISUAL (continuação)



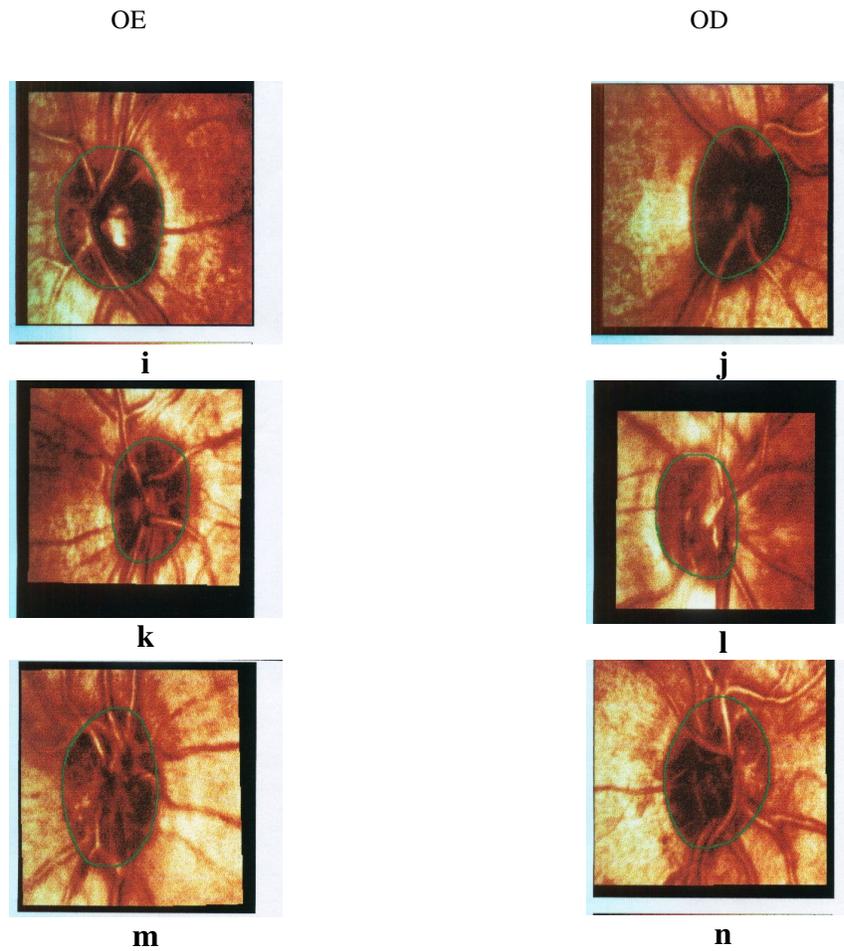
8g-h: Perda de CV inferior em AO (caso III-21); 8 i-j: Remanescente de CV nasal periférico em AO (caso III-22); 8k-l: Remanescente de CV central e periférico em AO (caso III-24).

FIGURA 9 – TOPOGRAFIA DO DISCO ÓPTICO (TOPSS)



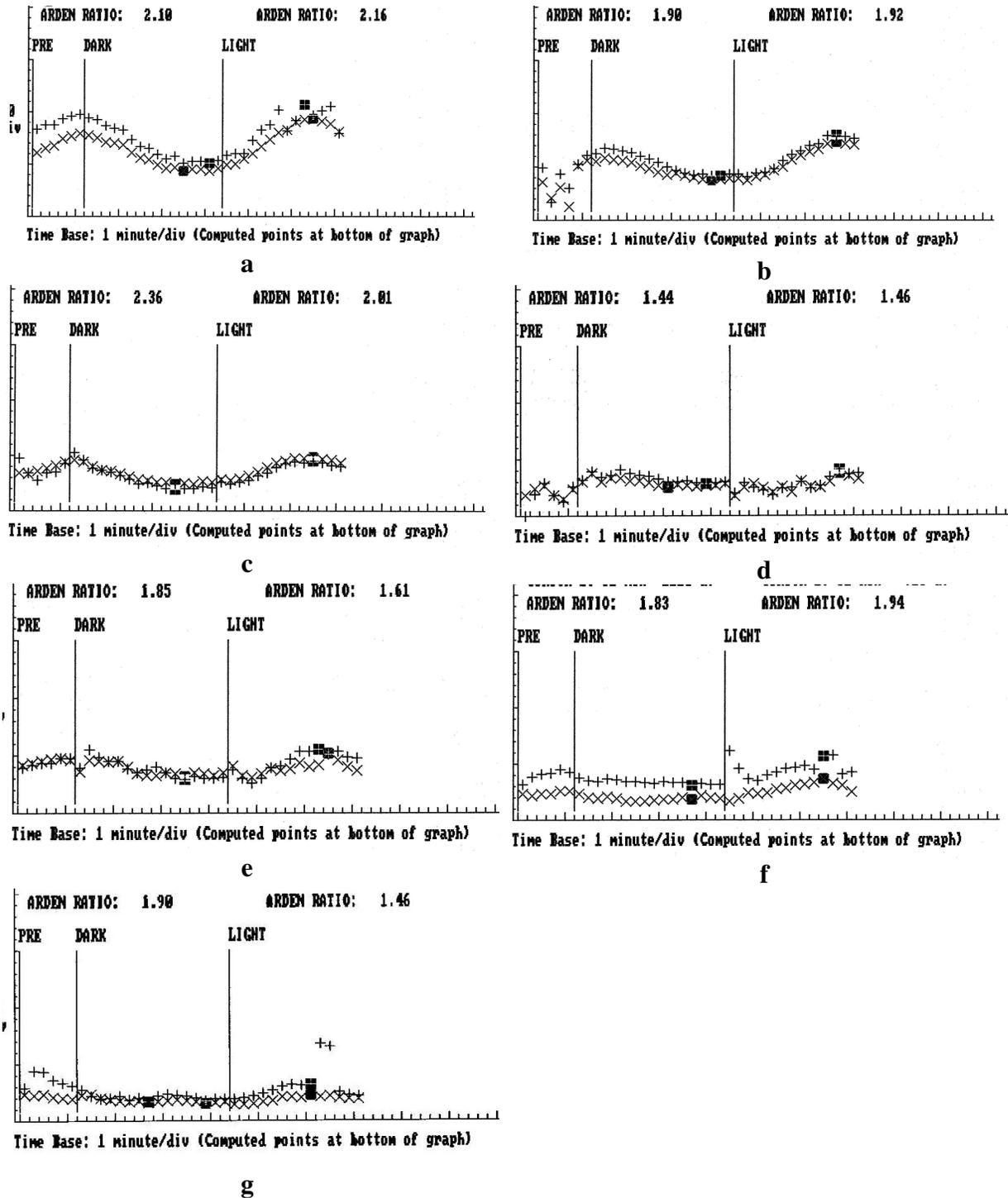
9a-b: Normal em OD e redução do diâmetro do disco óptico em OE (caso III-25); 9c-d: Diminuição da rima neural e aumento da escavação em OD e normal em OE (caso II-19); 9e-f: Topografia de disco óptico normal em AO (caso III-20); 9g-h: Disco óptico com diâmetro pequeno e escavação normal em AO (caso III-21).

FIGURA 9 – TOPOGRAFIA DO DISCO ÓPTICO (TOPSS) (continuação)



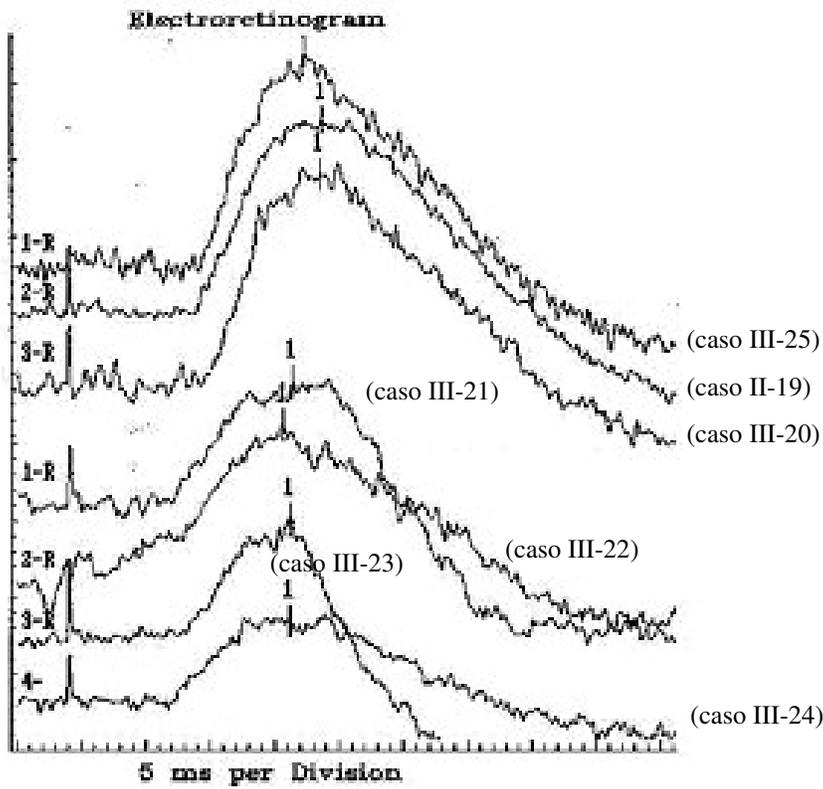
9i-j: Topografia do disco óptico normal em AO (caso III-22); 9k-l: Topografia do disco óptico normal em AO (caso III-23); 9m-n: Topografia do disco óptico normal em AO (caso III-24).

FIGURA 10 – ELETRO-OCULOGRAMA (EOG)



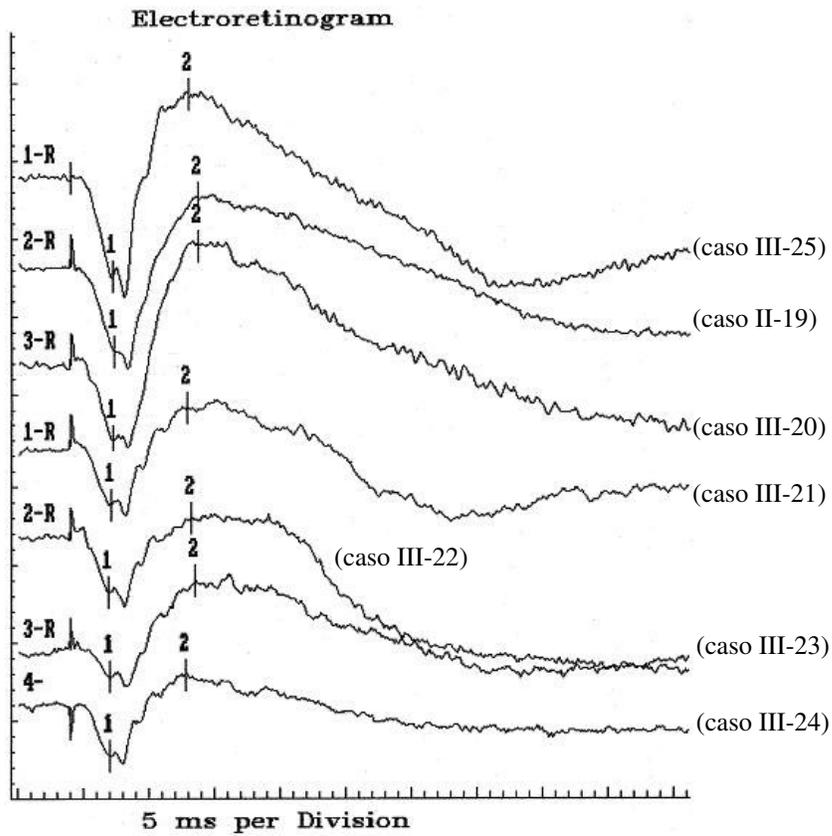
10a: Relação de Arden normal (caso III-25); 10b: Relação de Arden provavelmente normal (caso II-19); 10c: Relação de Arden normal (caso III-20); 10d: Relação de Arden anormal (caso III-21), 10e: Relação de Arden provavelmente anormal (caso III-22); 10f: Relação de Arden provavelmente normal (caso III-23), 10g: Relação de Arden provavelmente normal em OD e anormal em OE (caso III-24). Interpretação da relação de Arden de acordo com WEINSTEIN, (1989).

FIGURA 11 – ELETORRETINOGRAMA



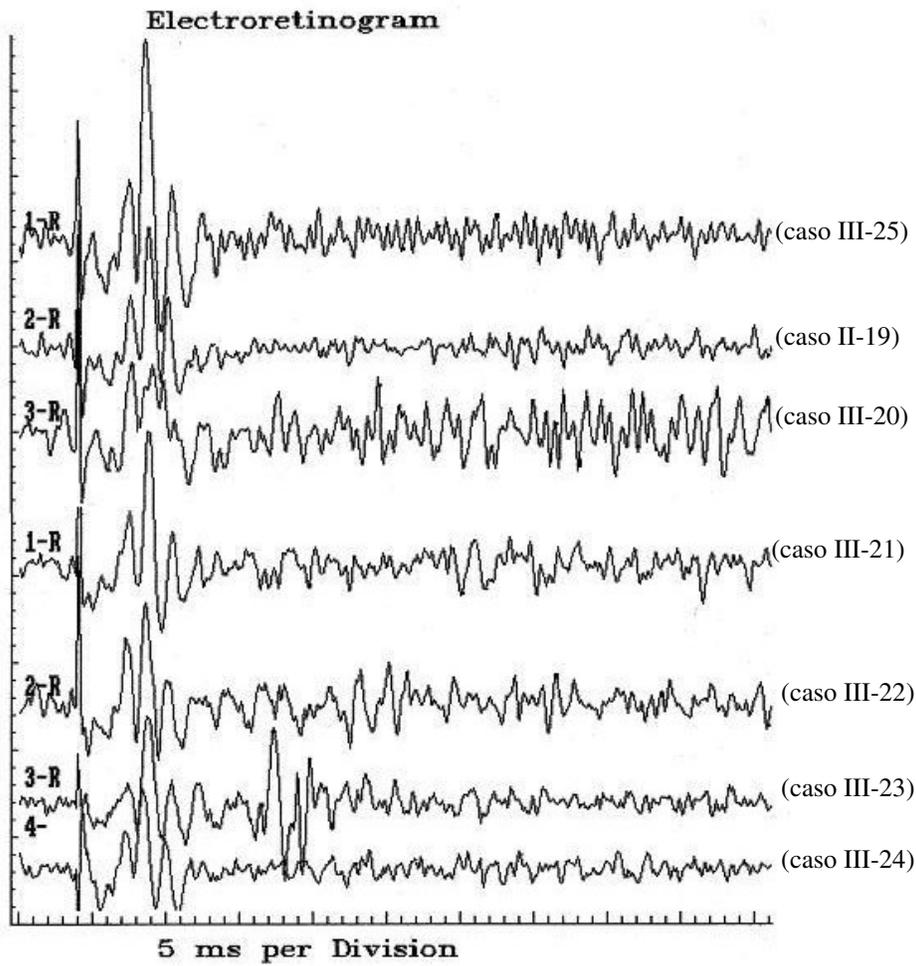
Etapa 1 do ERG – escotópico, *flash* simples (24 dB), onda *b* escotópica (E24): cursor no ponto mais alto da onda (1). Resultados da amplitude (A) e tempo de culminação (TC) na tabela 4.

FIGURA 11 – ELETORRETINOGRAMA (continuação)



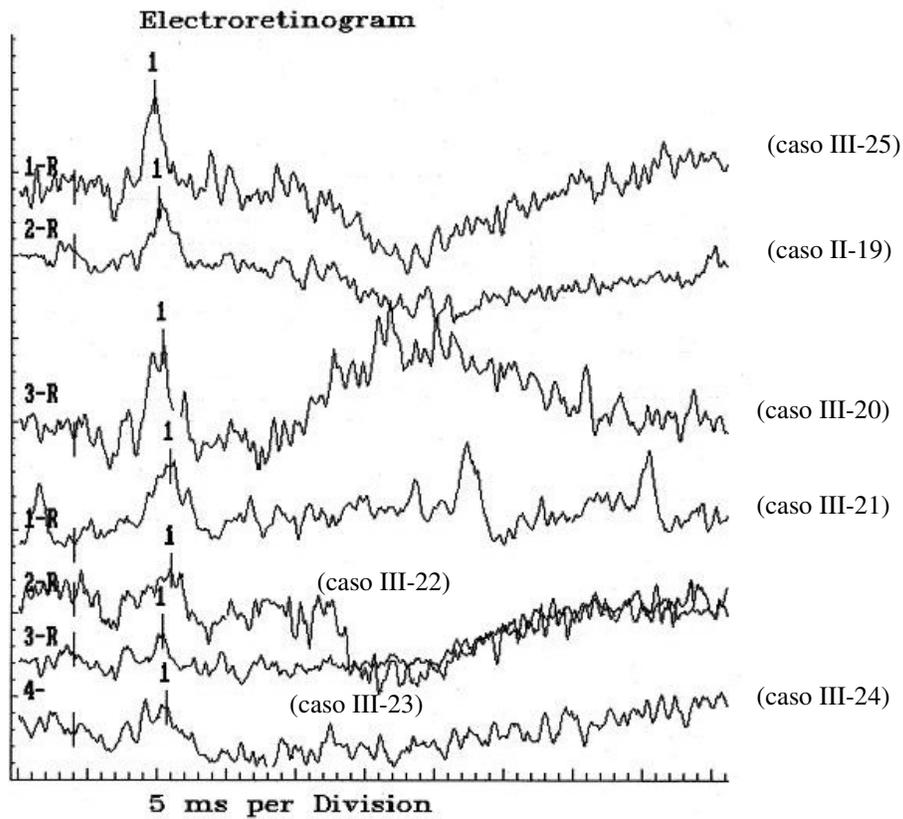
Etapa 2 do ERG – escotópico, *flash* simples (0 dB), onda *a* e *b* da resposta máxima escotópica (E0A e E0B): cursor da onda *a* (1) e da onda *b* (2). Resultados da amplitude (A) e tempo de culminação (TC) na tabela 4.

FIGURA 11 – ELETORRETINOGRAMA (continuação)



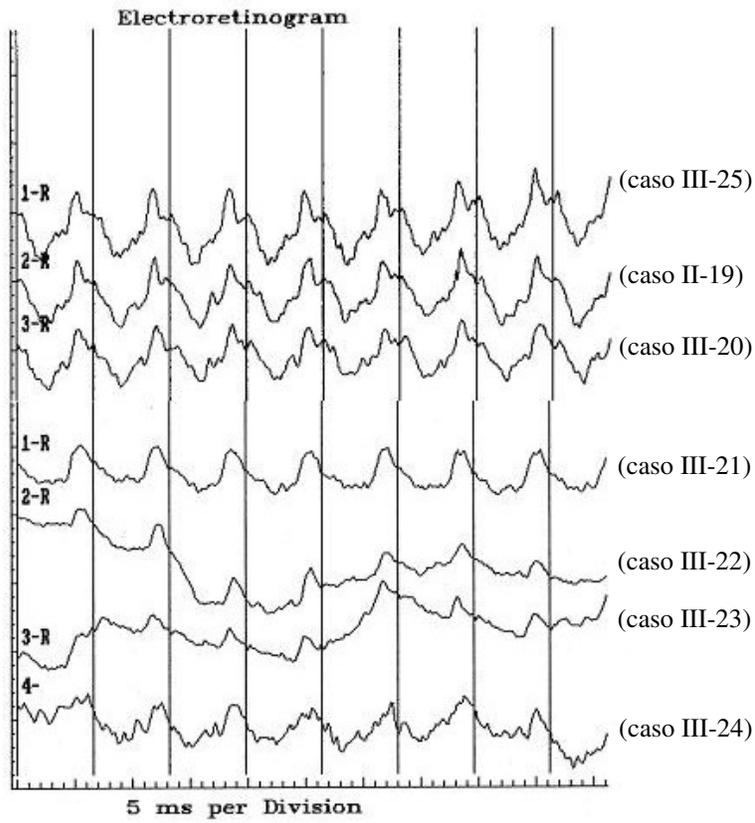
Etapa 3 do ERG – escotópico, *flash* simples (0 dB), potenciais oscilatórios (PO): resultados da amplitude (A) na tabela 4.

FIGURA 11 – ELETORRETINOGRAMA (continuação)



Etapa 4 do ERG – fotópico, *flash* simples (0 dB), fotópico *b* (FO): cursor no ponto mais alto da onda (1). Resultados da amplitude (A) e tempo de culminação (TC) na tabela 4.

FIGURA 11 – ELETORRETINOGRAMA (continuação)



Etapa 5 do ERG –fotópico, 30 Hz *flicker* (FL) : Resultados da amplitude (A) e tempo de culminação (TC) na tabela 4.

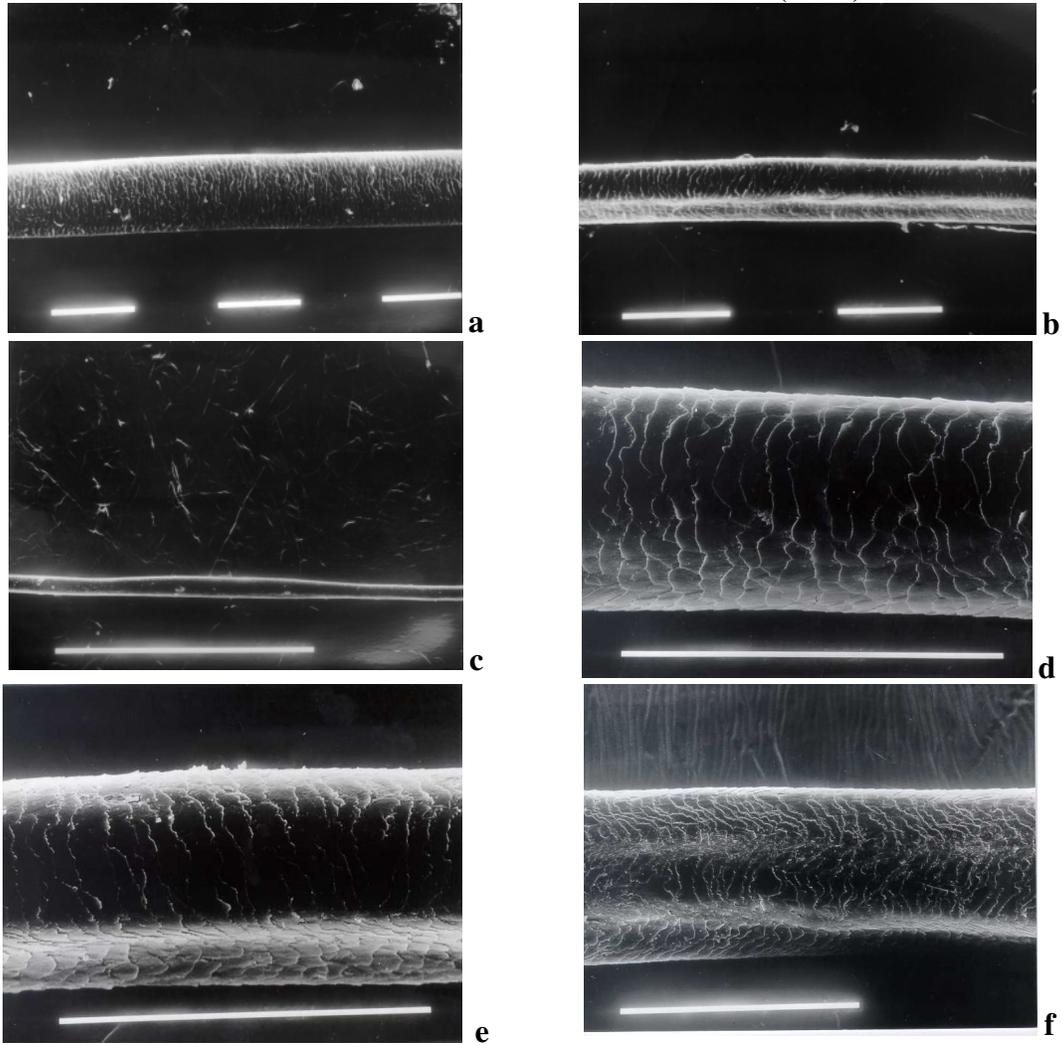
TABELA 4 – RESULTADOS DO EOG E ERG

FIGURA 12 – MICROSCOPIA ÓPTICA DOS FIOS DE CABELO



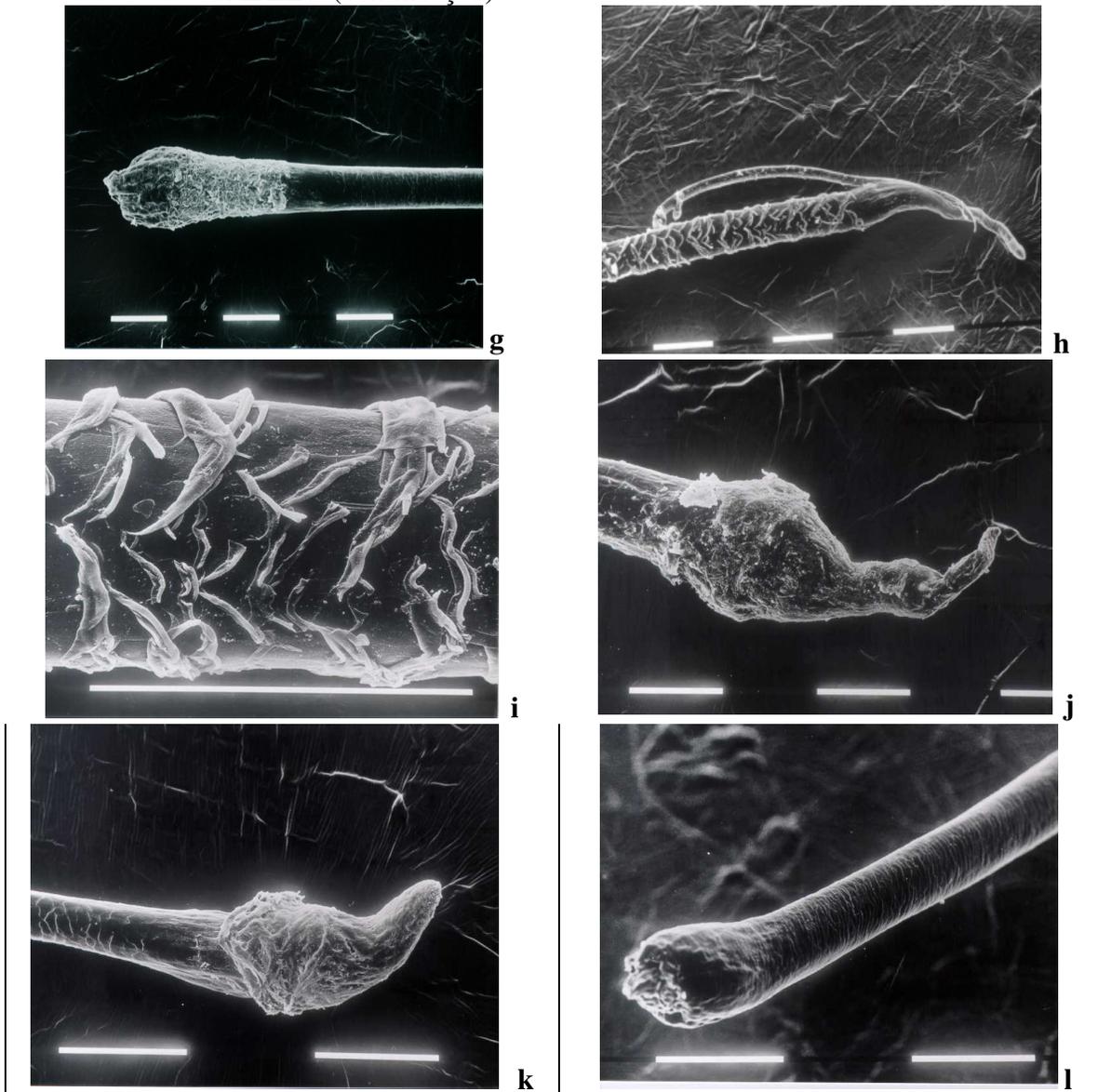
12a: Bulbo telógeno normal em formato de clava (caso III-25); 12b: Fio de cabelo com ausência da bainha radicular interna e externa e enrugamento da cutícula na porção proximal do bulbo (caso III-21); 12 c-d: Bulbo anágeno distrófico em forma de ‘rabo de camundongo’ (casos II-19 e III-23 respectivamente); 12e: Bulbo anágeno distrófico em forma de ‘anzol’ (caso III-24).

FIGURA 13 – MICROSCOPIA ELETRÔNICA DE VARREDURA (MEV) DOS FIOS DE CABELO



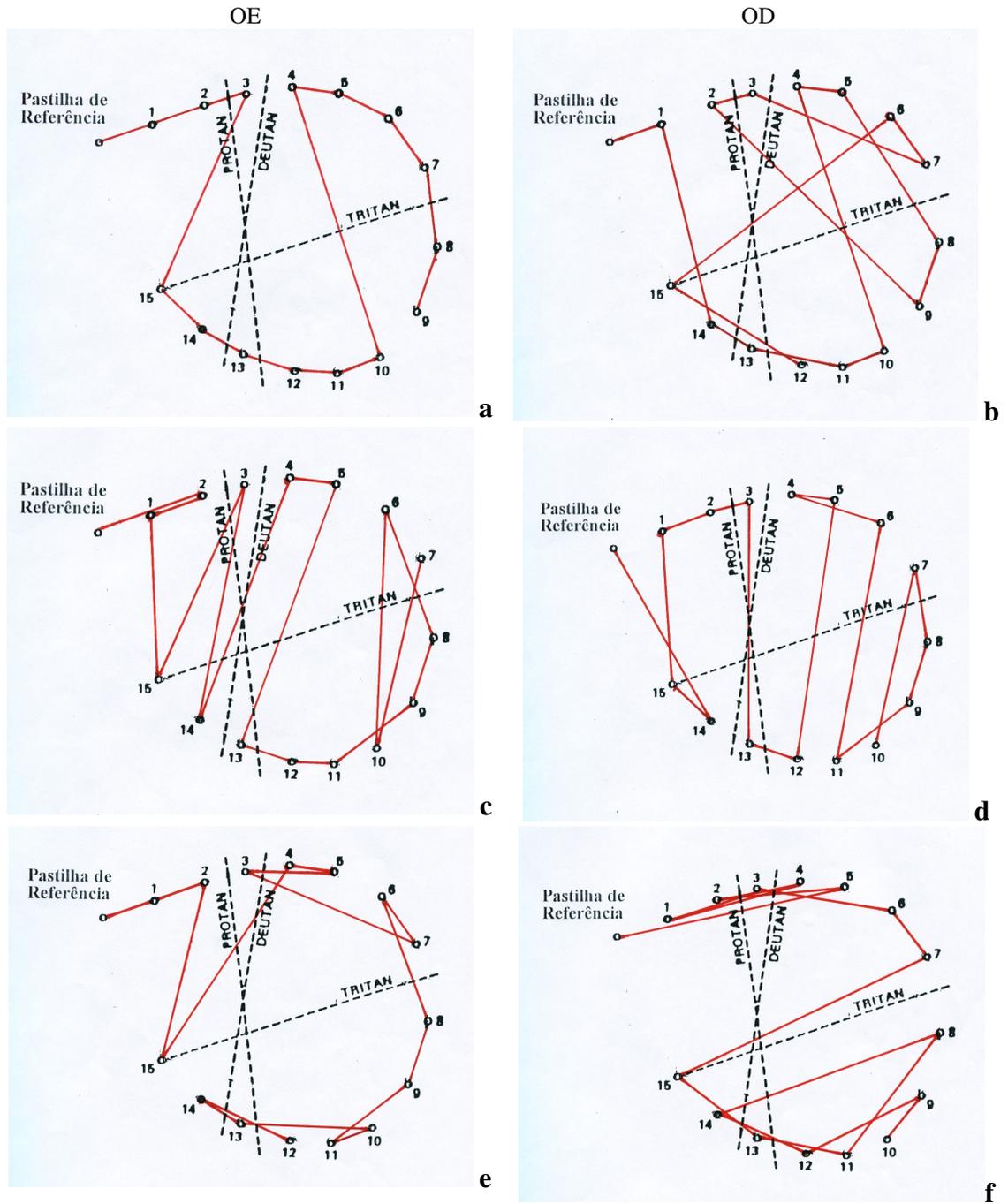
13a: Fio de cabelo normal normal (caso III-25); 13b: Formação canalicular na haste do fio de cabelo (caso III-23); 13c: Fio de cabelo com variação no diâmetro (caso II-19); 13d: Fio de cabelo normal em maior aumento (caso III-25); 13e-f: Fios de cabelo com formação canaliculares (caso III-20 e III-24, respectivamente).

FIGURA 13 – MICROSCOPIA ELETRÔNICA DE VARREDURA (MEV) DOS FIOS DE CABELO (continuação)



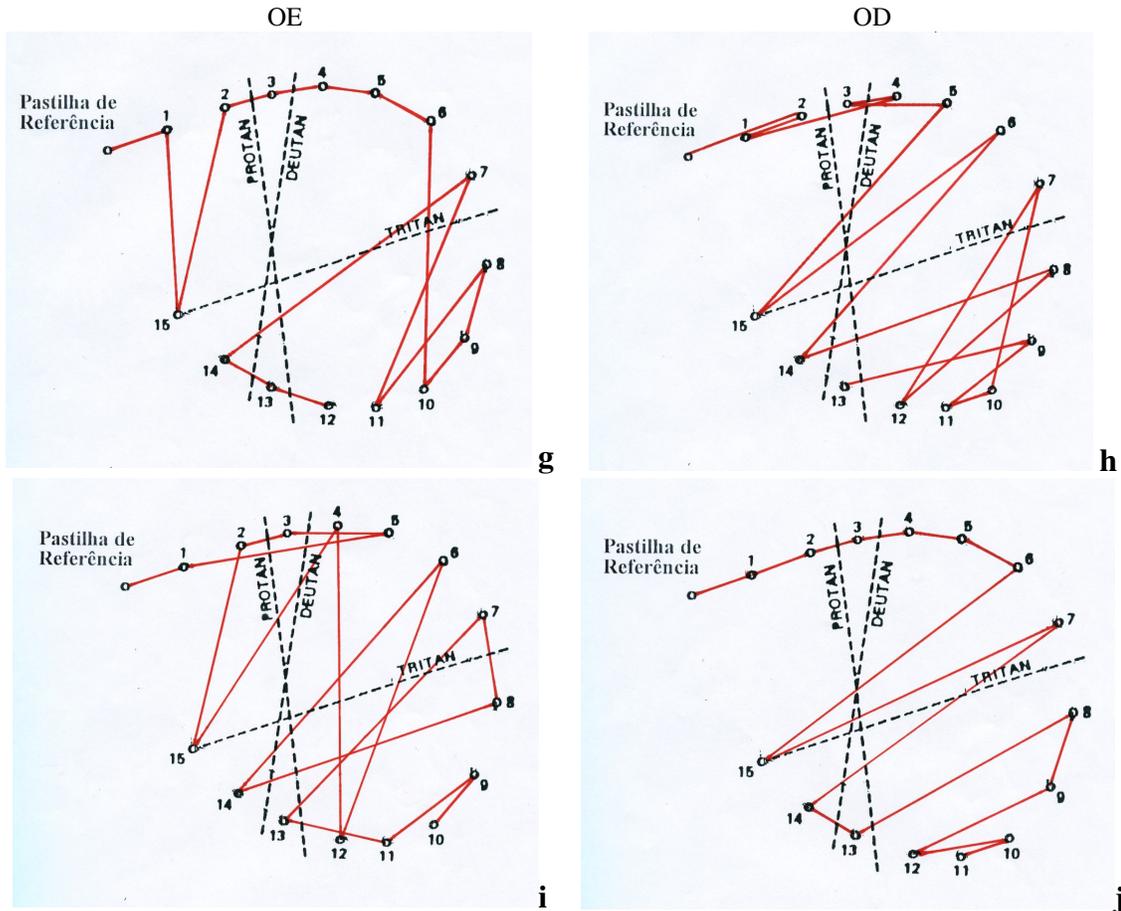
13g: Bulbo telógeno normal em forma de clava (caso III-25); 13h: Fio de cabelo com ausência da bainha radicular interna e externa e com enrugamento da cutícula proximal ao bulbo, pequeno fio acima é um artefato (caso III-21); 13-i: Cutícula enrugada proximal ao bulbo em aumento maior (caso III-21); 13j-k: Bulbo anágeno distrófico em forma de ‘rabo de camundongo’ (caso III-22-23, respectivamente); 13-l: Bulbo anágeno distrófico com ausência da bainha radicular interna e externa (caso III-22).

FIGURA 14 – TESTE DE CORES DE FARNWORTH D-15



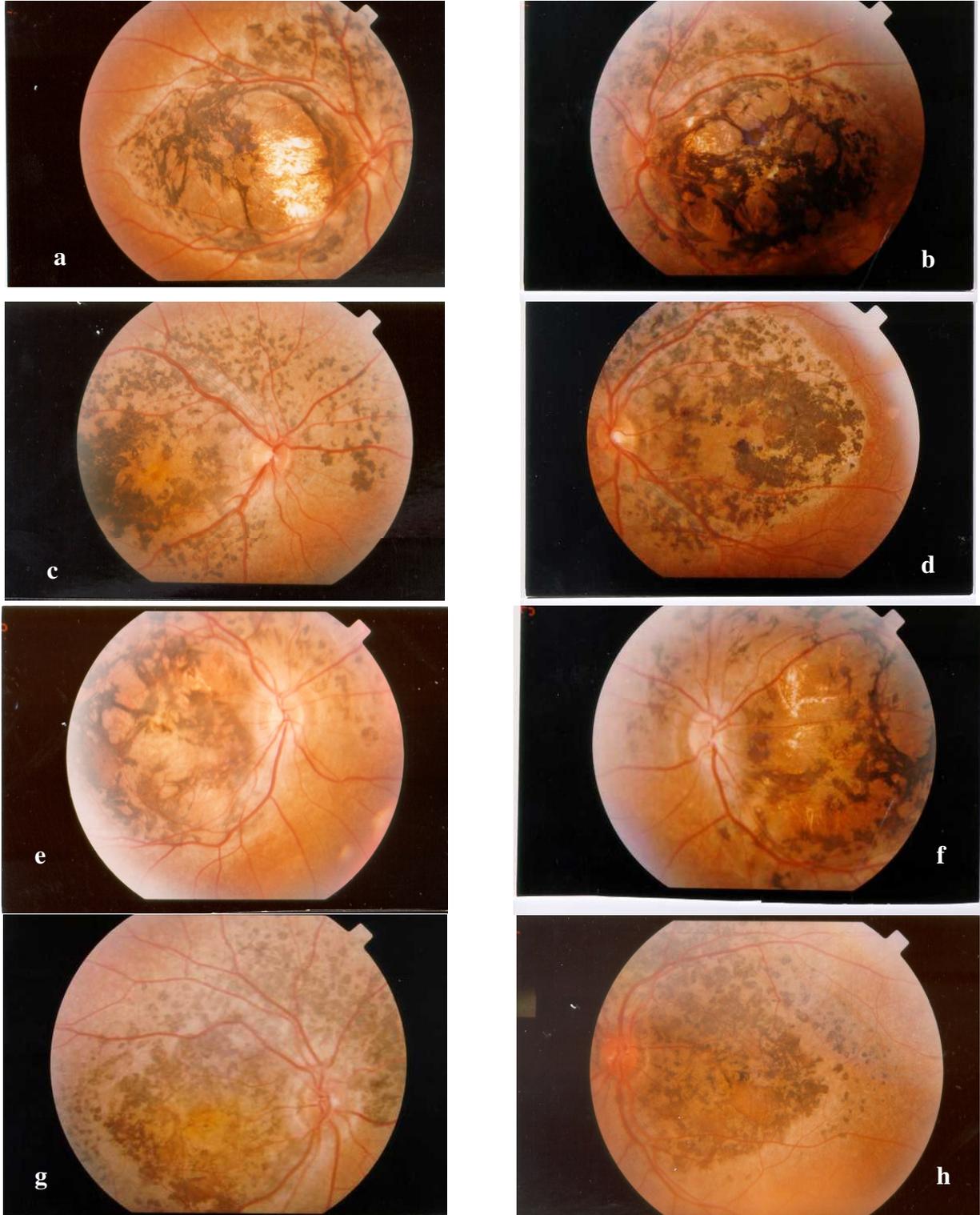
14 a-b: Indeterminado em OD e defeito tipo deutan em OE (caso II-19); 14c-d: Defeito tipo deutan em AO (caso III-21); 14e-f: Defeito tipo tritan em OD e deutan em OE (caso III-22).

FIGURA 14 – TESTE DE CORES DE FARNWORTH D-15 (continuação)



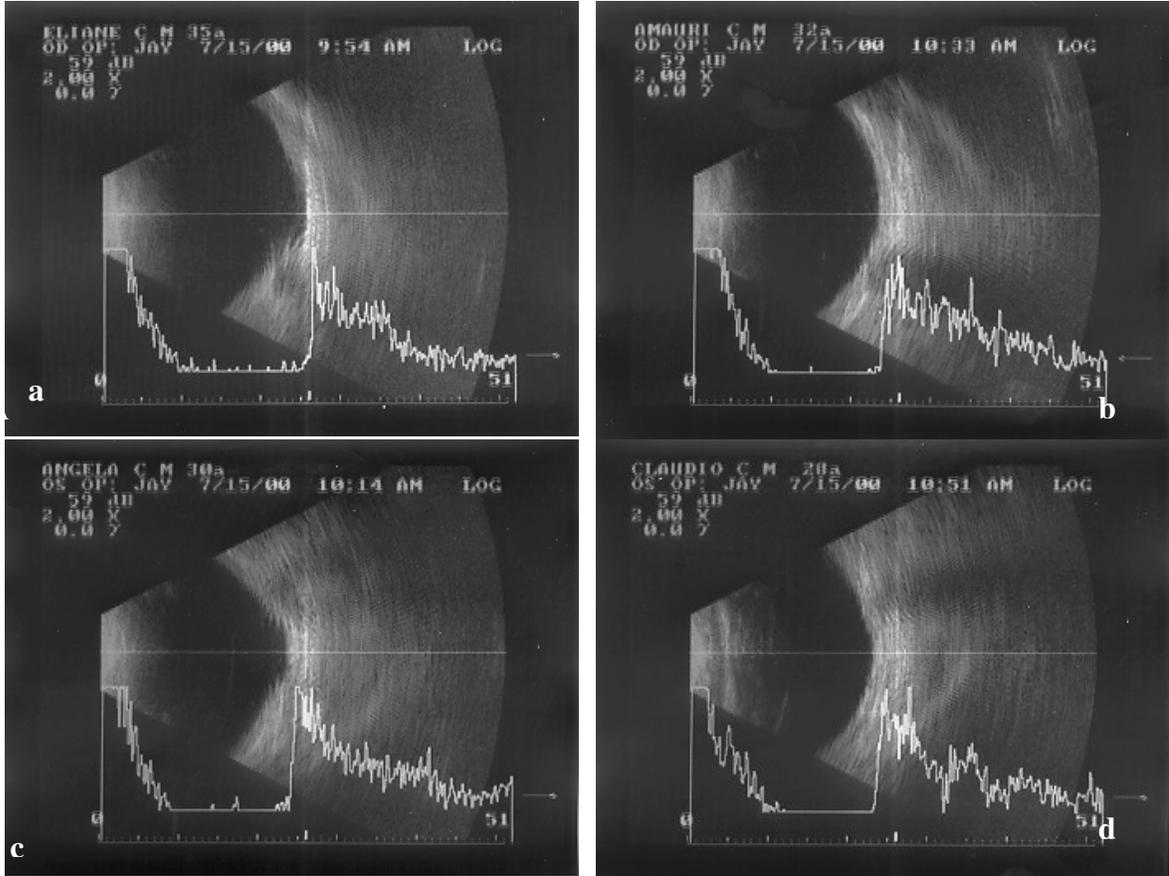
14g-h: Defeito tipo tritan em OD e deutân em OE (caso III-23); 14i-j: Defeito tipo tritan em AO (caso III-24).

FIGURA 15 – RETINOGRAFIA DOS PACIENTES AFETADOS OCULARMENTE



15a-b: Paciente feminina (caso III-21) - dispersão pigmentar em pólo posterior de tamanhos e formas variados e presença de displasia macular (coloboma) em AO; nota-se pequena área da retina nasal inferior normal; 15c-d: Paciente masculino (caso III-22) - dispersão pigmentar em pólo posterior de tamanho e formas variados e com deposição de pigmento amarelado em área macular em AO; nota-se pequena área da retina nasal inferior normal; 15e-f: Paciente feminina (caso III-23) – fundo de olho similar ao da irmã (caso III-21); 15g-h: Paciente masculino (caso III-24) – fundo de olho similar ao do irmão (caso III-22).

FIGURA 16 – ECOGRAFIA DOS PACIENTES AFETADOS OCULARMENTE



16a: Paciente feminina (caso III-21) - presença de displasia macular (coloboma); 16b: Paciente masculino (caso III-22) - ecografia normal; 16c: Paciente feminina (caso III-23) - presença de displasia macular (coloboma); 16d: Paciente masculino (caso III-24) - ecografia normal.

5 DISCUSSÃO

5.1 DIAGNÓSTICOS DIFERENCIAIS ENTRE DISTROFIAS MACULARES E A DISTROFIA RETINIANA COM ONDA RÁPIDA ESCOTÓPICA (DRORE)

A distrofia macular nos indivíduos afetados tem como características clínicas a diminuição da visão na idade escolar (7-11anos), com piora progressiva e estabilização da acuidade visual em torno de 14-18 anos. Negaram os pacientes a dificuldade para visão de cores; queixaram-se de fotofobia e lacrimejamento, sendo que as irmãs afetadas negaram dificuldade de visão à noite, ao contrário dos homens, que se queixaram de dificuldade de visão à noite. Na refração, as mulheres apresentaram miopia e os homens hipermetropia. Houve pior acuidade visual nas mulheres (20/200 a CD 2m) do que nos homens (20/25 a 20/200). No teste de cores, houve tendência para o defeito deutan nas mulheres e tritan nos homens. A ecografia evidenciou displasia macular (coloboma) nas mulheres, embora o erro refracional seja pequeno (-1,00 esf., refração com cicloplegia), os achados sugerem associação com a miopia nessas pacientes. A angiografia mostrou alterações a nível do EPR e da coriocapilar no pólo posterior da retina em todos os pacientes afetados e presença de displasia macular (coloboma) nas mulheres. O CV mostrou tendência para a perda do CV central e remanescente do CV periférico. O EOG foi alterado. Os achados do eletrorretinograma foram singulares e podem ser considerados como característicos desta distrofia, com encurtamento do tempo de culminação (onda rápida) na fase escotópica. Denominamos, assim, esta distrofia de **Distrofia Retiniana com Onda Rápida Escotópica ou DRORE**. Na fase fotópica, houve diminuição da amplitude e aumento do tempo de culminação (onda atrasada). Em conjunto com estas alterações, os pacientes apresentaram alterações capilares compatíveis com a SCAF. Os achados encontrados podem ser considerados inéditos. É sugerida a possibilidade de classificação da DRORE associada ao distúrbio capilar (SCAF), como uma nova entidade nosológica dentro das displasias ectodérmicas.

A hipótese inicial para os pacientes afetados (figura 1 - caso III-21, III-22, III-23 e III-24), foi a de retinite pigmentosa inversa, que é caracterizada por uma concentração anormal de pigmentos, envolvendo a mácula, que pode cursar com estreitamento dos vasos retinianos e palidez do disco óptico (DUKE-ELDER, 1967). A idade de início dos sintomas

é na 2^a e 3^a décadas (CAVENDER e AL, 1989), ao contrário da DRORE que ocorre na 1^a década. Os pacientes feminino com a DRORE apresentaram disco óptico normal, vasos retinianos normais e dispersão pigmentar difusa em pólo posterior. Assim, descartamos a hipótese diagnóstica de retinite pigmentosa inversa.

Os achados fundoscópicos foram diferentes entre homens e mulheres, com a presença de displasia macular (coloboma) nas irmãs (evidenciadas pela ecografia e pela refração; pacientes apresentavam miopia) e aumento de pigmentação amarelada na mácula e sem displasia macular (coloboma) nos irmãos (evidenciadas pela ecografia e pela refração; pacientes apresentavam hipermetropia). Esses achados são diferentes de outras distrofias maculares, nas quais a lesão predominante encontra-se na área macular, como a distrofia de cones (GOODMAN et al., 1964), doença de Stargardt (NOBLE e CARR, 1979), distrofia da Carolina do Norte (SMALL, 1989) e distrofia central areolar da coróide (FERRY et al., 1972; DEUTMAN, 1989; CAVENDER e AL., 1990). As dispersões pigmentares em pólo posterior são encontradas na retina pigmentosa pericentral (inversa) e central (DUKE-ELDER, 1967, REINSTEIN e CHALFIN, 1971, FRANÇOIS et al., 1972) ou na distrofia reticular do epitélio pigmentado da retina de Sjögren, caracterizado por pigmento granular que migra em direção à periferia em formato de rede, que lembra redes de pesca com seus nós (SJÖGREN, 1950). Visualiza-se lesão colobomatosa ou cicatriz atrófica, descobrindo-se os vasos da coróide em área macular na distrofia macular da Carolina do Norte, mas diferente da DRORE; os testes de cores, o EOG, e o ERG são normais; não se encontram dispersões pigmentares em pólo posterior (LEFLER et al., 1971).

O termo coloboma macular refere-se ao defeito de fechamento da fissura embrionária, e é usado de forma errônea para designar lesões maculares secundárias a infecção intra-uterina (toxoplasmose), não resultante do defeito do fechamento da fissura embrionária. O termo displasia macular (coloboma) é o mais adequado (MANN, 1927). Há outros exemplos em que o defeito se relaciona ao desenvolvimento anormal da mácula, não relacionada ao fechamento da fissura embrionária, tais como história familiar ou quando há outras anormalidades sistêmicas (braquidactilia, polidactilia) como parte de uma síndrome, sendo assim, o termo utilizado na família descrita foi de displasia macular (coloboma) (SORSBY, 1935; MOORE et al. 1985). Em alguns casos o estafiloma macular parece-se com o coloboma macular, e ambos os termos são usados como sinônimos. (HECKENLIVELY et al., 1988).

Exames para Lues e toxoplasmose (IgM) negativos, com ausência de exposição a toxoplasmose (IgG não reagente) na mãe dos pacientes afetados (caso II-19) e simetria das lesões maculares em ambos os olhos nas pacientes femininas afetadas (casos III-21 e III-23), descartam a possibilidade de que nessas pacientes a displasia macular (coloboma) seja causada por infecções intra-uterinas (toxoplasmose ou Lues).

A presença de ectasia da esclera nas pacientes femininas com displasia macular (coloboma) de causa familiar associada a causa sistêmica (distúrbio capilar), indicam que a lesão pode ter acontecido precocemente durante o desenvolvimento e provavelmente não relacionado com o fechamento da fissura embrionária. Murphy et al., (1985) descreveu a presença de coloboma associada à SCAF envolvendo o do disco óptico e a mácula, em um paciente masculino. Diferentemente, na DRORE encontrou-se a associação entre a distrofia macular e displasia macular (coloboma) somente nas pacientes femininas (casos III-21, III-23). Outras associações são descritas com o coloboma ocular; como a amaurose congênita de Leber (MARGOLIS et al., 1977), distrofia retiniana (MOORE et al., 1985; HECKENLIVELY et al., 1988), atrofia da periferia da retina (FUNADA et al., 1989) e displasia coriorretiniana difusa (LISCH, 1989). Não se encontram relatos da associação entre coloboma macular e distrofia macular até o presente momento.

A fotofobia é queixa freqüente em pacientes que apresentam distrofia de cones, que se caracteriza por apresentar inicialmente em fundo de olho; perda de reflexo foveal e granulações na mácula, evoluindo para lesão em forma de “olho de boi” (GOODMAN et al., 1964; CAVENDER e AL, 1989). A dificuldade visual à noite é comum nos pacientes que apresentam retinite pigmentosa (CARDOSO, 1993). Provavelmente a nictalopia nos pacientes masculinos afetados ocularmente (casos III-22 e III-24) deve-se a melhor AV. Esses pacientes não apresentavam no fundo de olho e no exame eletrofisiológico características compatíveis com a retinite pigmentosa.

A idade de aparecimento dos sintomas nos pacientes com a DRORE na 1^a década de vida (7-11 anos), que é compatível com a idade de aparecimento de outras distrofias, tais como a distrofia de cones, na 1^a-2^a décadas de vida (KRILL et al., 1973), *fundus flavimaculatus* de 8 aos 16 anos (FISHMAN, 1976) e doença de Stargardt de 8-16 anos (STARGARDT, 1909).

A acuidade visual na maioria das distrofias maculares varia de 20/200 a 20/400 (GOODMAN et al., 1964; FERRY et al., 1972; NOBLE e CARR, 1979), na DRORE associada à SCAF; a AV variou desde 20/25 à 20/200 nos homens e 20/200 à CD a 2 metros

nas mulheres, sendo pior nelas provavelmente devido a maior lesão na área macular com a presença da displasia macular (coloboma).

Os pacientes afetados com distrofia macular apresentaram alterações no teste para visão de cores. As mulheres (caso III-21 e III-23) apresentaram a pior acuidade visual: a tendência do defeito no teste de Farnsworth D-15 foi do tipo deutano. Nos homens, a tendência do defeito foi do tipo protano (caso III-22) e tritano (caso III-24) no irmão com a melhor AV. Esses achados correlacionam-se bem com a AV em pacientes com retinosquias ligadas ao X, em que os defeitos do tipo tritano, quando estão no início da patologia, apresentaram melhor AV; com a progressão da patologia, os pacientes apresentaram o defeito tipo deutano, com a piora da AV (HARRIS e YEUNG, 1976). De modo oposto, no *fundus flavimaculatus* em que os pacientes apresentaram defeito deutano-protano (vermelho-verde) e nos casos mais graves apresentaram defeitos tritano-tetartano (azul-amarelo) (KLIEN e KRILL, 1967). Defeitos diferentes no teste de cores puderam ser encontrados no mesmo paciente (casos III-22, III-23), como descreveram KRILL e DEUTMAN, (1972) em pacientes com distrofia de cones com defeito deutano e tritano associados. Defeitos do tipo deutano e protano puderam ser encontrados em diversas distrofias, tais como na ritinite pigmentosa inversa (REINTEIN e CHAUFIN, 1971; FRANÇOIS et al., 1972) e distrofia central areolar da coróide (FERRY et al., 1972; DEUTMAN, 1989; CAVENDER e AL, 1990). O teste de cores também pode ser normal, como acontece na distrofia macular da Carolina do Norte (SMALL et al., 1992) e na distrofia reticular do epitélio pigmentado da retina de Sjögren (SJÖGREN, 1950).

Na angiofluoresceinografia da DRORE, encontramos dispersões de tamanhos e formas variados e atrofia do EPR e da coriocapilar no pólo posterior; disco ópticos e vasos são normais. Esses achados são similares aos encontrados na distrofia central areolar da coróide, em que se encontra hiperfluorescência em área macular devido à atrofia do EPR e áreas de hipofluorescência com visualização dos grandes vasos e intermediários da coróide. De modo diferente da DRORE na distrofia central areolar da coróide, em que a alteração é restrita à área macular.

Na topografia de disco óptico (TOPSS), houve diminuição da rima neural no OD na paciente II-19. Houve a diminuição do diâmetro do disco óptico nos pacientes III-25 (sem distrofia macular) e III-21 (com distrofia macular); por acometer tanto o paciente normal como o afetado ocularmente, o diâmetro do disco óptico não está provavelmente relacionado

à distrofia macular. Disco óptico pequeno pode, no entanto, estar relacionado com a neuropatia óptica isquêmica anterior não arterítica. (MONTEIRO, 1997).

No CV, houve alteração típica do glaucoma na paciente II-19, nos pacientes (caso III-25 e III-20), sem alterações oculares o CV foi normal. Os outros pacientes apresentaram CV com alteração do CV central e com preservação do CV periférico (caso III-22) e com remanescente do CV central e preservação do CV periférico (caso III-24), alterações estas presentes nas distrofias maculares, com alteração do CV central e preservação ou não do CV periférico, dependendo do grau de avanço da distrofia para a periferia da retina (FRANÇOIS et al., 1972; CAVENDER e AL., 1990).

Quanto à localização dos genes das distrofias maculares, KAPLAN et al., (1993), através de técnica de análise de ligação genética, demonstraram que a mutação responsável pela doença de Stargardt, forma autossômica recessiva, está localizada no cromossoma 1p21-p23, por outro lado, ZHANG et al., (1994), após avaliar o DNA de 29 indivíduos afetados de uma família com a forma dominante da doença de Stargardt, determinaram que o loco encontra-se no cromossomo 13q34. Através de estudo de análise de ligação genética, GERBER et al., (1995) concluíram que o *fundus flavimaculatus* com distrofia macular e a doença de Stargardt são provavelmente distúrbios devidos a alelos, apesar da diferença na idade do aparecimento dos sintomas, do curso clínico e da gravidade da doença (OMIM-248200). SMALL et al., (1998), localizaram a alteração cromossômica responsável pela degeneração macular e retiniana da distrofia macular da Carolina do Norte no cromossoma 6q14-q16.2 (OMIM-136550). Em estudo futuro, pretende-se contribuir para a localização do possível gene que esteja alterado na DRORE; para isto, foram coletadas amostras do sangue periférico para a extração do DNA.

5.2 ELETROFISIOLOGIA OCULAR NA DRORE

O achado fundamental dessa distrofia é o ERG com a onda rápida, ou seja, tempo de culminação diminuído, amplitude diminuída na fase escotópica e fase fotópica com tempo de culminação alargado ou retardado e amplitude diminuída. O EOG foi alterado em todos os pacientes afetados ocularmente. Não encontramos relato similares na literatura em relação a estes achados.

O EOG alterado indica alteração no EPR; geralmente, nas distrofias maculares, quando o ERG é afetado o EOG é também afetado (KRILL, 1966; FRANÇOIS, 1971). Os

nossos resultados da normatização do EOG (resultados não publicados), são concordantes com os de KRILL, (1966), cujo valores anormais são da relação de Arden menores que 2,00. Alterações no EOG e a presença de dispersões pigmentares no pólo posterior, indicam que o defeito primário da distrofia provavelmente se localiza a nível do EPR. ERG e EOG afetados indicam alteração generalizada da retina na DRORE, como no caso da doença de Stargardt, em que inicialmente o ERG e EOG são normais. Quando esta se torna difusa, com envolvimento do centro para a periferia, o ERG e o EOG tornam se anormais (CAVENDER e AL, 1990). Concluindo, a distrofia é macular, porque atinge o pólo posterior, com predominância das lesões na área macular; vasos e disco óptico são normais. A localização primária mais provável da lesão na retina é o EPR, devido ao fato de o EOG ser subnormal e haver distúrbios pigmentares, a exemplo do que ocorre nas degenerações pigmentárias hereditárias da retina (CARR e HECKENLIVELY, 1990). Com a evolução, houve atrofia do EPR com exposição da coriocapilar, como demonstrado pela angiografia e EOG alterados. Como o ERG é subnormal, a retina neurosensorial provavelmente também é afetada. A onda *a* subnormal indica alteração nos fotorreceptores, localizados no terço externo da retina e a onda *b* subnormal, alteração nas células bipolares e de Muller do terço médio da retina. Como exemplo, em pacientes com a distrofia reticular do epitélio pigmentado de Sjögren, o ERG geralmente é normal, provavelmente porque a retina neurosensorial não é envolvida e o EOG é subnormal, devido a alteração no EPR. (KINGHAM et al., 1978).

A amplitude e o tempo de culminação são achados independentes de um ERG, sendo o tempo de culminação sujeito a menos variações que a amplitude (CRAMPTON e ARMIGTON, 1955). O tempo de culminação reflete com maior sensibilidade a atividade da onda *b* na camada nuclear interna do que a amplitude (HOOD e BIRCH, 1992). Também são pouco influenciados no curso da adaptação ao escuro (BRUNETTE e LAFOND, 1983). Geralmente, quando há diminuição da amplitude, há o aumento no tempo de culminação, como ocorre nas distrofias (BRUNETTE, 1982*a,b*; BERTSON et al., 1969). O tempo de culminação pode tornar-se rápido quando há o aumento da intensidade do estímulo, como foi demonstrado por BORNSCHEIN et al. (1957) e BRUNETTE, (1973), para a onda *b* e ALGVERE, (1967) e BORNSCHEIN e GOLDMAN, (1957), para a onda *a*. O tempo de culminação também pode permanecer constante com o aumento do estímulo, como acontece em pacientes com a síndrome do aumento do cone S (*enhanced S cone syndrome*), cujos pacientes apresentam uma onda *a* ampla, e o tempo de culminação da onda *b* permanece constante na fase fotópica e escotópica com estímulos de forte intensidade (MARMOR et al.,

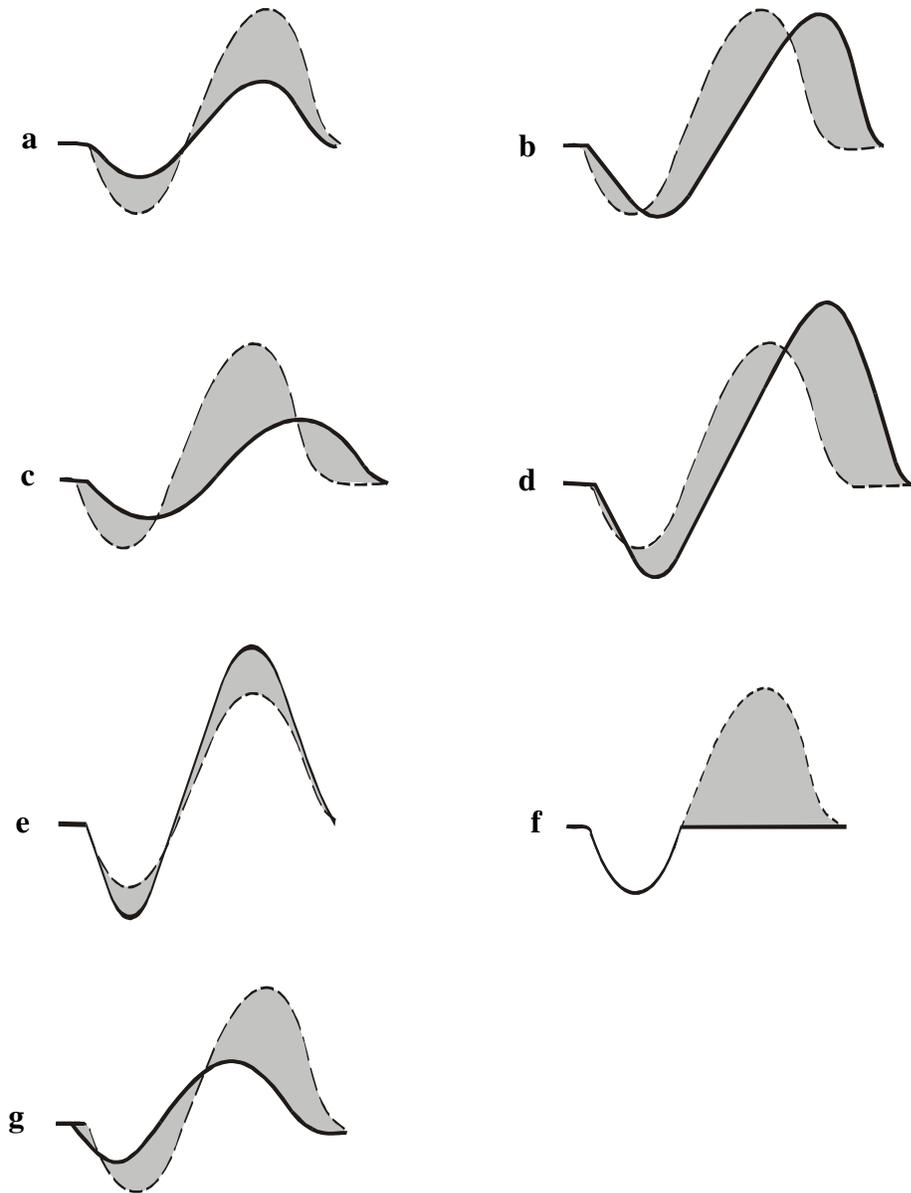
1990). Outras situações descritas são a onda supernormal com encurtamento do tempo de culminação, no curso da adaptação ao escuro em casos de albinismo universal (KRILL, 1970), ou no albinismo ocular devido ao olho ser translúcido (BRUNETTE, 1982b).

O tempo de culminação da onda *a* e *b* se comporta de maneira diferente no curso de adaptação ao escuro, mas ambas atingem um platô em torno dos 24 minutos de adaptação. O tempo de culminação dos componentes *a*₂, *b*₁ e *b*₂ aumentam com o decorrer da adaptação; de maneira oposta, o tempo de culminação da onda *a*₁ e *p*₂ permanece sem mudanças (BRUNETTE, 1969). ALGVERE, (1967), em olhos previamente adaptados à luz e depois adaptados ao escuro, notou o mesmo comportamento do tempo de culminação da onda *a*₁, que permaneceu constante, com aumento de amplitude até os 20 min de adaptação ao escuro.

Na metodologia empregada neste trabalho, os pacientes foram adaptados ao escuro de 25 à 30 minutos, tempo suficiente para que a onda do ERG adquira sua amplitude máxima e com estabilização do tempo de culminação. Por estes motivos é que o achado de encurtamento do tempo de culminação das ondas, ou onda rápida na fase escotópica (figura 11, tabela 4), principalmente da onda *a*₁ em todos os pacientes afetados ocularmente, podem ser considerado como característico dessa distrofia, já que o tempo de culminação deste componente não varia com a adaptação ao escuro, desta maneira, sugerimos que o nome desta distrofia seja de **distrofia retiniana com onda rápida escotópica ou DRORE**. De maneira diferente, a fase fotópica segue o comportamento padrão das distrofias, com diminuição da amplitude e com o aumento (atrasado ou alargado) do tempo de culminação (caso III-21, 22 e 23) ou normal (caso III-24), de acordo com a classificação de BRUNETTE, (1982a,b).

Estes achados são sugestivos de serem únicos e fundamentais para a caracterização dessa distrofia, devido à pouca variabilidade do tempo de culminação, como já foi demonstrado em trabalhos prévios (CRAMPTON e ARMGTON, 1965; BERSON et al., 1969; BRUNETTE, 1969,1973; BRUNETTE e LAFOND, 1983; HOOD e BIRCH, 1992). A resposta rápida e a amplitude diminuída da DRORE podem ser incluídas no sétimo tipo de ondas patológicas do ERG, segundo BRUNETTE, (1982a), ou no padrão VIII da classificação dos padrões básicos de ERG patológicos de BRUNETTE, (1982b). A inclusão desse novo tipo de comportamento de onda de acordo com os tipos e padrões de acordo com BRUNETTE, são sugeridas na figura 17 e tabela 5.

FIGURA 17 - ONDAS PATOLÓGICAS DO ERG, DE ACORDO COM BRUNETTE,
(1982a)



Na classificação original há 6 tipos de ondas básicas patológicas (17a-f), nesta trabalho acrescentamos o tipo 7 (17g). 17a: Onda com amplitude diminuído; 17b: Onda atrasada (tempo de culminação aumentado); 17c: Amplitude diminuído e tempo de culminação aumentado; 17d: Amplitude aumentada e tempo de culminação aumentado; 17e: Amplitude aumentada; 17f: ERG negativo ou onda *a*; 17g: Onda com amplitude diminuída e tempo de culminação diminuída (tipo de onda descrita nesta tese), nota-se que é o oposto da onda 17c.

TABELA 5 - PADRÕES BÁSICOS DE ERG PATOLÓGICOS, DE ACORDO COM BRUNETTE, (1982b)

PADRÃO	CONTRIBUIÇÃO PARA A DEFINIÇÃO	
Nº	ERG	Clínica
I	Somente sem resposta de um sistema, cones ou bastonetes	Disfunção congênita
II	Resposta diminuída e atrasada	Degeneração (retinite pigmentosa)
III	Amplitude da resposta diminuída	a. distofia b. atrofia secundária (coriorretinites)
IV	Resposta aumentada da amplitude	Condição hipermetabólica sistêmica (albinismo) ou vasodilatação
V	Resposta aumentada e atrasada; potencial oscilatório diminuído e atrasado	Isquemia aguda
VI	Onda <i>a</i> ou ERG negativo	Oclusão da artéria central da retina
VII	ERG extinto	Estágios finais de todas as afecções retinianas severas
VIII	Amplitude diminuída e rápida	DRORE associada à SCAF

Como hipóteses prováveis, três mecanismos são possíveis para o encurtamento do tempo de culminação das ondas da fase escotópica como se explicita a seguir. 1) *distúrbio genético*: através da ação de moléculas que estejam interferindo no metabolismo normal da retina, provocando a diminuição da amplitude e o encurtamento do tempo de culminação, devido a distúrbios genéticos entre cabelo e os olhos, por causa de associação singular entre DRORE e SCAF. BADEN et al., (1992) sugerem que as sinalizações intercelulares anormais e distúrbios das moléculas de adesão dos folículos, as desmogleínas, que são componentes dos desmossomas e as caderinas. Essas moléculas se encontram ausentes entre as camadas nas quais previamente a bainha radicular interna estava aderida na SCAF, encontrando-se desintegrada e cornificada. Possivelmente pode haver um gene que codifique essas moléculas de adesão dos folículos associados ao problema na retina, como identificaram SPRECHER, et al., (2001) que localizaram a mutação no CDH3, gene que codifica a molécula P-caderina,

proteína expressa no EPR e nos folículos pilosos em pacientes com distrofia macular e hipotricose congênita.

2) *agentes virais, tóxicos ou imunológicos*: TOSTI et al. (1986) encontraram EOG alterado em pacientes sem alterações oculares com alopecia areata, sugerindo alteração no EPR, secundária ao envolvimento dos melanócitos, por ação de agentes virais tóxicos ou imunológicos.

3) *efeito paradoxal das células da camada nuclear interna da retina*: uma vez que houve o encurtamento do tempo de culminação da onda *b* ao invés de haver o alargamento, uma vez que este reflete com grande sensibilidade a atividade das células nessa camada.

Quanto aos pacientes sem alterações oculares (casos II-19, III-20, III-25), somente sua mãe, de 60 anos, apresentou EOG provavelmente normal (relação de Arden de 1,90 no OD e 1,92 no OE); provavelmente o EOG para esta paciente deva ser normal para a sua idade, já que, com o aumento da idade, há o decréscimo do número de células do EPR (GAO e HOLLYFIELD, 1992; DOREY et al., 1989), e isto deva contribuir para a diminuição da relação de Arden do EOG. Para evidenciar este fato, seria necessário fazer a normatização do EOG por faixa etária, a exemplo do que realizou SATO, (1999) para o ERG. Em relação ao ERG, exceto no paciente III-20, encontramos alterações nos componentes do ERG, com diminuição da amplitude da onda *a*, do potencial oscilatório e aumento do tempo de culminação do *flicker*; todas as outras etapas do ERG, principalmente o tempo de culminação da fase escotópica, podem ser consideradas como normais nesse paciente sem alterações oculares. A onda *a* representa atividade dos fotorreceptores, e o *flicker*, atividade dos cones (fase fotópica); como não houve alterações nas outras etapas do ERG, e este paciente apresentou exame oftalmológico dentro da normalidade, estes achados podem ser interpretados como achados de exame e serem considerados como variação da normalidade para este paciente. Quanto aos potenciais oscilatórios, estes são muito sensíveis às alterações vasculares da retina (diabetes, obstruções venosas e arteriais) e a opacificações dos meios transparentes (PACINI, 1979). Investigações clínicas e laboratoriais não evidenciaram quaisquer alterações citadas acima; o exame biomicroscópico e a angiografia normais (figura 8) pressupõem, desta maneira, que o potencial oscilatório do exame não reflete, neste paciente, uma alteração patológica, já que as outras etapas do ERG e a investigação clínica e oftalmológica foram normais. Conclui-se que do ponto de vista eletrofisiológico, os pacientes heterozigotos examinados (casos II-19 e III-20) não afetados ocularmente, mas com alterações capilares, não são portadores de alterações a nível da retina, ao contrário de

pacientes com alopecia e sem problemas oculares em que se evidenciaram alterações no EOG (TOSTI et al., 1986). Estes pacientes também não são portadores de alterações eletrofisiológicas que os caracterizam, a exemplo do estudo de BERSON et al., (1979), que submetem pacientes portadores de retinite pigmentosa ao ERG e cujos resultados ajudaram na diferenciação do modo de herança entre retinite pigmentosa ligada ao X ou autossômica recessiva. Fato importante para esta conclusão foi a comparação dos resultados do ERG dos pacientes normais, sem alterações oculares, com a normatização de pacientes normais distribuídos por faixa etária realizada por SATO (1999), já que, se não houvesse este tipo de comparação com um grupo controle normal por faixa etária, não haveria como afirmar que os resultados encontrados nos pacientes sem alterações oculares seriam normais. Tomemos como exemplo o resultado do tempo de culminação da paciente II-19 (tabela 4-E-24, figura 11) que tem 60 anos de idade. Se fosse considerada a normatização sem distribuição por faixa etária, esta paciente teria o tempo de culminação de 98,50 μ v, ou seja, aumentado em relação aos outros pacientes com menos de 40 anos, casos III-25 e III-20, com limites de normalidade de 89,51 ~ 97,71; no entanto, para sua idade, este valor do tempo de culminação pode ser considerado normal. Estes resultados validam a normatização realizada por SATO, (1999), já que os elementos das ondas do ERG variam com a idade (BIRCH e ANDERSON, 1992).

Em estudo futuro, se possível, esperamos determinar a mutação genética e clonar os genes responsáveis por esta mutação, como fizeram SPRECHER et al., (2001). Cabe salientar que alguns relatos anteriores entre distrofia macular e distúrbio capilar (hipotricose), por serem em apenas um paciente, podem ter eventualmente revelado fatores coincidentes e não relacionados, ou seja, a coincidência de pacientes com hipotricose e que apresentaram distrofia macular (WAGNER, 1935; KROLL, 1981; RAYSON-PEYRON et al., 2000) ou alopecia e distrofia macular (KUSTER et al., 1987; DaCRUZ e MaCALLISTER, 2001) (vide tabela 7 – anexo I). Neste trabalho, de modo diferente, os resultados sugerem fortes evidências da relação direta entre cabelos e olhos, já que os pacientes (casos II-19 e III-20) apresentaram sinais da SCAF (na MO e MEV), sem, no entanto, apresentarem clínica de SCAF (pacientes negavam fios de cabelos facilmente arrancáveis quando puxados e referiam que os cabelos cresciam normalmente) e sem apresentarem acometimento oculares (distrofia macular), sendo considerados como prováveis heterozigotos. Ao contrário, os pacientes que apresentaram clínica da SCAF, apresentaram também problemas oculares (casos III-21 a III-24), ou seja, o problema ocular (distrofia macular) parece estar relacionado diretamente com a gravidade do distúrbio capilar, sendo estes pacientes considerados como prováveis

homozigotos. As evidências apresentadas anteriormente, descartam que a associação descrita nesta tese seja de fatos coincidentes entre a SCAF e distrofia macular (DRORE). Devido ao exposto acima, é bem provável que outros genes, ou variantes do mesmo, possam estar envolvidos, e estes podem ser os responsáveis pelas alterações eletrorretinográficas, já que a associação entre a DRORE, associada à SCAF, é única até o presente momento.

5.3 SÍNDROME DOS CABELOS ANÁGENOS FROUXOS

A seguir, discutiremos os achados clínicos e estruturais dos fios de cabelo que levaram ao diagnóstico da SCAF. Os pacientes afetados tiveram o diagnóstico de SCAF, pelos seguintes critérios: 1) perda fácil dos cabelos: estes são facilmente arrancados quando puxados, sem dor; 2) história de não crescimento dos cabelos e poucos cortes deles; 3) a maioria dos cabelos está em fase anágena, com ausência da camada interna e externa da raiz do cabelo e distrofia na MO, com presença de formações canaliculares na MEV e 4) todos os exames realizados descartaram a possibilidade da displasia ectodérmica (o exame dermatológico, a radiografia dos dentes e o teste de suor foram normais).

Este é o primeiro relato na literatura latino-americana sobre a SCAF; na literatura mundial não se encontram relatos sobre a associação da SCAF e distrofia macular (DRORE). Parte do trabalho foi publicado recentemente (SATO et al., 2001). Diferentemente da literatura, no presente relato trata-se de pacientes de origem negra, raça comum no Brasil, com idade variando de 26 a 60 anos de idade, cabelos de cor negra e também devido à existência de características da SCAF em pacientes não afetados (caso II-19 e III-20). Diferentemente deste relato, todos os anteriores têm sido em pacientes caucásicos, sendo a maioria dos cabelos de cor loura ou castanho-clara (PRICE e GUMMER, 1989; HAMM e TRAUPE, 1989; TOSTI et al., 1991; BADEN et al., 1992; PRIDE e TUNNESSEN, 1995; TOSTI et al., 1997), castanho-escuro (O'DONNELL et al., 1992), ou de cor escura encontrados no mecônio, presumidamente de origem congênita (KHADIR et al., 2001). Na adolescência, há a tendência de os cabelos se tornarem mais pigmentados, variando do loura ao castanho-escuro (PRICE e GUMMER, 1989). Os pacientes descritos com a SCAF, geralmente têm de 2 a 5 anos de idade (PRICE e GUMMER, 1989; TOSTI et al., 1991; O'DONNELL et al., 1992; THOMAS et al., 1993; MARTÍNEZ et al., 1994; PRIDE e TUNNESSEN, 1995; MURPHY et al., 1995; AZÓN-

MAZOLIVER e FERRANDO, 1996; KHADIR et al., 2001), de 4 a 9 anos (HAMM e TRAUPE, 1989; LALEVIC-VASIC e MILINKOVIC, 1990; BADEN et al., 1992; TRÜEB e BURG, 1992; BOYER et al., 1996), ou são adultos da 2^a à 4^a década de vida (PRICE e GUMMER, 1989; CHAPMAN e MILLER, 1996; TOSTI et al., 1997). Quanto ao sexo, encontramos 3 pacientes do sexo feminino (caso II-19, III-21 e III-23) e 3 do sexo masculino (caso III-20, III-22 e III-24) com a SCAF. Parece não haver predileção por sexo (PRICE e GUMMER, 1989).

A mãe dos pacientes afetados (caso II-19) refere que os pacientes homozigotos afetados (caso III-21 a III-24) nasceram sem cabelos ou tinham poucos cabelos, havendo aumento da quantidade dos cabelos de 7 –10 anos; os cabelos cresciam vagarosamente, ou não cresciam, necessitando de poucos cortes, ou nenhum durante a infância, e que eram facilmente arrancáveis quando puxados; os homens tinham pouca barba e pêlos nas axilas, se comparados ao irmão heterozigoto (caso III-20). Embora os pacientes heterozigotos, com cabelos afetados e retina não afetada (caso II-19, III-20) não se queixassem de perda de cabelos ou que fossem facilmente arrancáveis, sem dor ou que não crescessem normalmente (sem clínica de SCAF), ao exame da MO, tricograma e MEV, encontravam-se características da SCAF (sinais da SCAF). A gravidade do acometimento do cabelo parece estar relacionado com o acometimento ocular (distrofia macular) nos pacientes homozigotos afetados, ou seja, quem tem problemas oculares tem maior acometimento também capilar. Este parece ser o primeiro relato na literatura, que fortemente sugere a estreita relação entre cabelo e distrofia macular. Características clínicas, como crescimento lento, ou não crescimento, necessidade de poucos cortes ou facilmente arrancáveis sem dor, são características da SCAF (NODL et al., 1986; PRICE e GUMMER, 1989; HAMM e TRAUPE, 1989; BADEN et al., 1992; O'DONNELL et al., 1992; THOMAS et al., 1993; MARTÍNEZ et al., 1994; PRIDE e TUNNESSEN, 1995; LI et al., 1996; CHAPMAN e MILLER, 1996). Quando os pacientes se tornam adultos, os cabelos ficam mais densos, grossos, longos, com o aumento da densidade, mas a retirada fácil, sem dor, e o crescimento lento persistem (PRICE e GUMMER, 1989).

Na família examinada, nos pacientes homozigotos afetados, há presença de menor quantidade de cabelo, não sendo encontradas placas de alopecia, ou perda maior em determinada região do couro cabeludo. Variações de acometimento topográfico no couro cabeludo podem ocorrer, como foi descrito por LALEVIC-VASIC e MILINKOVIC, (1990), cujos pacientes tinham aspecto global normal dos cabelos, exceto na região occipital, onde os cabelos eram mais curtos e emaranhados, ou com a presença de cabelos esparsos na zona

temporal direita, no caso de uma menina de 4 anos, descrito por MARTÍNEZ et al., (1994), ou na região fronto-parietal (PRIDE e TUNNESSEN, 1995). Na minoria dos pacientes, placas de alopecia também podem ser encontrados na SCAF, mas esses diferentes da alopecia areata, não apresentam reação inflamatória ou cicatrizes (HAMM e TRAUPE, 1989; LALEVIC-VASIC e MILINKOVIC, 1990).

Na MO dos cabelos eliminados espontaneamente, encontramos fios anágenos distróficos, em todos os pacientes afetados (linha pontilhada no heredograma da figura 1), exceto no caso III-22, devido provavelmente aos poucos fios coletados ou falha na coleta por parte desse paciente. Apesar de ser normal neste exame, o paciente apresentou cabelo anágeno distrófico no tricograma, cujo achado discutiremos adiante. Os fios anágenos apresentavam-se com ausência da bainha radicular externa e interna, com enrugamento da cutícula distal ao bulbo. Na MEV, encontramos formações canaliculares longitudinais na haste do fio de cabelo, enrugamento da cutícula distal ao bulbo e variações no diâmetro horizontal da haste. Estes achados são compatíveis com os de outros autores (LALEVIC-VASIC e MILINKOVIC, 1990; BADEN et al., 1992; O'DONNELL et al., 1992; MARTÍNEZ et al., 1994; LI et al., 1996) e de autores que encontraram os mesmos achados anteriores, exceto que os fios anágenos apresentavam ausência somente da bainha radicular externa (NODL et al., 1986; PRICE e GUMMER, 1989; HAMM e TRAUPE, 1989). Encontramos também na MO fios anágenos distróficos em forma de “rabo de camundongo”, similares aos achados por TOSTI et al., (1997) e anágenos distróficos em forma de “anzol” com curvatura a nível do bulbo ou zona de queratinização, de acordo com a revisão realizada por PEREIRA, (1993). A maioria dos autores encontrou alterações dos fios de cabelo na MEV e MO, exceto CHAPMAN e MILLER, (1996), que descreveram um caso num adulto em que a MO e MEV eram normais, e OLSEN et al. (1999), que encontraram a presença de cabelos anágenos na população normal, quando as pessoas eram submetidos ao teste do puxão, sendo numa percentagem de 61% nas crianças e de apenas 2 % nos adultos.

No tricograma (tabela 2) de maneira geral encontramos um tricograma anágeno, sendo a maioria dos fios anágenos de 60 a 84 % e fios telógenos de 5 a 33 %, encontrados na região temporal direita e esquerda. Fios anágenos distróficos foram encontrados nos pacientes III-22 (cabelos eliminados espontaneamente), III-21 e II-19, em pequena quantidade. Num paciente, encontramos características de um tricograma telógeno (caso III-23). Em outros pacientes com o fenótipo da SCAF (casos III-20, III-23 e III-24), não encontramos a presença de fios anágenos distróficos na MO do tricograma. O tricograma nos pacientes com SCAF varia

bastante na literatura; em geral, os autores não especificam a porcentagem por região do couro cabeludo. PRICE e GUMMER, (1989) encontraram 73 % de cabelos anágenos e 27 % de cabelos telógenos numa menina de 6 anos, cujos folículos eram pequenos, comparados aos velus foliculos. HAMM e TRAUPE, (1989) encontraram no tricograma, cabelos anágenos de 98 a 100 %; a maioria destes com ausência da bainha radicular interna; os fios distróficos variaram de 0 a 2 %, havendo ausência de cabelos na fase telógena. CHAPMAN e MILLER, (1996) encontraram tricograma normal num paciente adulto de 21 anos, com 92,8% de cabelos anágenos, 6,5 % telógenos e 0,75 % de catágenos, sendo que o exame na MO e MEV foi normal. TOSTI et al. (1997) realizaram o tricograma de cabelos obtidos da região frontal e occipital, encontrando cabelos na fase anágena de 80 a 100 %, fios estes desprovidos da bainha radicular, sendo que os cabelos telógenos não foram encontrados na maioria dos pacientes; por outro lado, KHADIR et al. (2001) encontraram tricograma de 70 a 100 % de cabelos anágenos e de 30 a 100 % de cabelos telógenos.

Na biópsia do couro cabeludo, evidenciam-se formações de fendas entre a haste do cabelo e a bainha radicular interna (HAMM e TRAUPE, 1989; TOSTI et Al., 1991; BADEN et al., 1992; MARTÍNEZ et al., 1994).

Os fios de cabelo eliminados espontaneamente, estão na fase telógena; a presença de cabelos anágenos normais ou distróficos é sempre patológica (PEREIRA, 1996).

Como possíveis mecanismos de ação para esta entidade, TRÜEB e BURG, (1992) referem que a queratinização prematura da bainha radicular interna resulta em perda da ancoragem entre a haste e o folículo; já BADEN et al. (1992) concluem que os distúrbios estão nas moléculas de adesão dos folículos, as desmogleínas, que se encontram ausentes na SCAF; finalmente, CHAPMAN e MILLER, (1996) inferem que um erro genético a nível da diferenciação cuticular seja a causa da fraca ancoragem e do crescimento vagaroso dos cabelos.

A família descrita apresenta padrão sugestivo de herança autossômico recessivo, com expressão parcial no heterozigoto, ou seja pacientes que apresentam alteração fenotípica da SCAF e que não apresentam distrofia macular. O padrão hereditário dessa entidade não é claro; BADEN et al. (1992), que analisaram três famílias afetadas, sugerem que seja autossômica dominante; por outro lado quando associado a outros distúrbios o padrão de herança é autossômico recessivo, como exemplo MURPHY et al. (1995) descreveram uma família com associação entre coloboma ocular e SCAF, que parece ser devido a gene autossômico recessivo. Cumpre considerar que, nesse relato, os cabelos não eram facilmente

arrancáveis do couro cabeludo. O autor conclui que era a SCAF, pelas evidências clínicas e histológicas que lembravam a SCAF; portanto, este diagnóstico é questionável por não preencher todos os critérios para o diagnóstico da SCAF.

Associações entre a SCAF e outras patologias são raras. O presente relato trata da primeira descrição na literatura da associação entre SCAF e distrofia macular, embora a distrofia macular seja associada mais frequentemente a hipotricose congênita (KROLL, 1981; SOUIED et al., 1995; BECKER et al., 1998). O único relato entre alteração ocular (coloboma) e SCAF foi feita por MURPHY et al. (1995), em dois irmãos; na irmã, o achado foi de coloboma de íris e da coróide em OD e o OE era normal. Num irmão, havia coloboma de coróide envolvendo a disco óptico e mácula em AO. Outras associações descritas são entre a SCAF e a síndrome de Noonan (TOSTI et al., 1991), SCAF e displasia ectodérmica (AZÓN-MAZOLIVER e FERRANDO, 1996) e SCAF e cabelos lanosos (GARCÍA-HERNANDEZ et al., 2000).

Na família que estudamos fizemos um exame laboratorial completo, e somente o paciente III-24 apresentava hipotireoidismo, provavelmente não relacionada com essa entidade. Exame para a AIDS também foi realizado, devido ao fato de ser descrita perda de cabelos difusos em pacientes HIV positivos similares a SCAF (SADICK, 1993), mas os resultados foram negativos. Os pacientes negam quimioterapia, radioterapia e ingestão de drogas como o metotrexate e a colchichina que afetam o ciclo celular (LI et al., 1996). Teste de suor, dentes e unhas foram normais, descartando a possibilidade da associação com a displasia ectodérmica, devido à possível associação entre SCAF e displasia ectodérmica. (AZÓN-MAZOLIVER e FERRANDO, 1996). De acordo com HAMM e TRAUPE, (1989) e PRIDE e TUNNESEN, (1995), o diagnóstico diferencial mais importante é com a alopecia areata. Os pacientes examinados neste trabalho não apresentavam placa de alopecia e nem reação inflamatória ou cicatrizes no couro cabeludo. NUNEZ et al. (1999) descreveram um caso com alopecia areata que inicialmente apresentava achados clínicos e de MO compatíveis com a SCAF. Outros diagnósticos diferenciais devem ser lembrados; como o eflúvio telógeno, que é a perda abundante de cabelos na fase telógena, geralmente após a gravidez, ou alterações sistêmicas, como o lupus eritematoso sistêmico e discóide, doença de Hodgkin, hipotireoidismo, psoríase, dermatite seborréica e uso de medicamentos como a heparina, propranolol e anticoncepcional oral (PEREIRA, 1993 *b*). Numa paciente (caso III-23), os achados remetem ao eflúvio telógeno, mas, como a paciente não tem nenhuma das causas do eflúvio telógeno citadas anteriormente, e apresenta história e quadro clínicos compatíveis com

a SCAF, inclusive com presença de cabelos anágenos e não telógenos nos fios eliminados espontaneamente, o que seria de esperar no eflúvio telógeno; concluímos daí que a paciente, assim como os seus familiares, apresentam a SCAF, já que a presença de cabelos anágenos nos fios eliminados espontaneamente é sempre patológica (PEREIRA, 1996).

Não é conhecido até o momento nenhum tipo de tratamento; com a evolução do processo, há a tendência de melhora com a idade, com os cabelos se tornando mais longos, densos, compridos e pigmentados, embora a presença da SCAF persista (PRICE e GUMMER, 1989; O'DONNELL et al., 1992; LI et al., 1996).

5.4 DISTROFIAS MACULARES ASSOCIADAS A DISTÚRBIOS CAPILARES

Em conjunto com o quadro da distrofia macular, o paciente apresentava perda de cabelo, que foi inicialmente encarada como hipotricose congênita, devido aos vários relatos da associação entre hipotricose congênita e distrofias maculares (KROLL, 1981; BECKER et al., 1998; SOUIED et al., 1995). A característica da hipotricose congênita é que há o crescimento raro de cabelos, com os fios finos, curtos e não facilmente arrancáveis do couro cabeludo. Na MEV, os fios apresentam pequena diminuição da densidade celular e alterações na arquitetura cuticular (CAMBIAGHI e BARBARESCHI, 1999). A hipotricose congênita está relacionada com várias doenças hereditárias, sendo um dos sinais cardinais das displasias ectodérmicas. Estas formam amplo e complexo grupo nosológico e se caracterizam por sinais em pelo menos duas das seguintes estruturas: cabelo, dentes, unhas e glândulas sudoríparas (FREIRE-MAIA, 1971; FREIRE-MAIA e PINHEIRO, 1984). O envolvimento de cabelo e olho nas displasias ectodérmicas é um problema patogenético com defeito do desenvolvimento de nível embriológico, que afeta a ectoderme, já que estas duas estruturas tem a mesma origem embriológica (FREIRE-MAIA, 1977). Os pacientes afetados não apresentam quadro compatível com a hipotricose congênita, descartado pelo exame na MO e MEV. O exame das unhas, dentes e teste de suor normais afastam a possibilidade de displasia ectodérmica. Os achados fundoscópicos dos pacientes com a DRORE são similares aos dos relatos de OHDO et al. (1983) e HAYAKAWA et al. (1989), que apresentam a síndrome EEM, descrita inicialmente por ALBRECHTSEN e SVENDSEN, (1956), porém os achados se parecem aos dos irmãos com a DRORE e não aos das mulheres.

A seguir, discutiremos os achados oftalmológicos das distrofias maculares associadas a alterações capilares em relação à DRORE associada à SCAF. A acuidade visual dos pacientes varia de 20/25 a 20/200 (YASUKURA et al., 1967; KROLL, 1981; SOUIED et al., 1995; BECKER et al., 1998; JOHNSTON et al., 1973), resultados similares aos pacientes masculinos com a DRORE, porém, menos intensa que as pacientes femininas com a DRORE, que varia de 20/25 à conta dedos (CD) a 2 metros. Achados fundoscópicos de distrofia macular associada a distúrbios de cabelos que lembram a DRORE foram descritas por YASUKURA, (1967), cujos achados são restritos à área macular com acúmulo de pigmento pardo-escuro, ausência do reflexo macular; os achados do irmão e da irmã foram similares. KROLL, (1981) descreveu fundo de olho similar ao albinótico, evidenciando-se estruturas da coróide e com alguns grumos de pigmentos no pólo posterior. Há de se notar, por ser descrição de um único caso, que há a possibilidade desta associação ser casual. Os casos descritos por MAIS et al., (1984) tem algumas semelhanças com os achados fundoscópicos dos pacientes masculinos afetados ocularmente na DRORE, mas diferente dessa os pacientes femininos relatados por MAIS não apresentavam acúmulos de pigmentos de cor amarelada em área macular. Os resultados da ERG são diferentes da DRORE trata-se, portanto, de duas diferentes entidades. SOUIED (1995), descreveu achados angiográficos de atrofia macular central com envolvimento peripapilar, atrofia do EPR e acúmulo de pigmentos em pólo posterior. Escotoma central foi o tipo de alteração mais comum no CV dessas associações (KROLL, 1981; MAIS et al., 1984; MARREN et al., 1992; BECKER et al., 1998; Da CRUZ e McALLISTER, 2001).

Quanto às alterações eletrorretinográfias e distúrbios dos cabelos, YASUKURA et al., (1967) em pacientes com distrofia macular e hipotricose congênita, encontraram ERG com as fases escotópica e fotópica alteradas, não houve detalhamento por parte desses autores da amplitude e tempo de culminação. MAIS et al. (1984) encontrou EOG subnormal e ERG com a fase escotópica normal e fotópica com diminuição da amplitude. O tempo de culminação foi normal em ambas as fases. Por outro lado SOUIED et al. (1995) em pacientes com distrofia macular juvenil e hipotricose congênita encontraram ERG normal na fase fotópica e escotópica, com EOG alterado; esses achados sugerem o acometimento do EPR, finalmente BECKER et al. (1998) em pacientes com distrofia macular juvenil e hipotricose congênita encontraram ERG e EOG normais. Conclui-se que os achados eletrorretinográficos são bastante variados, do que se infere que, do ponto de vista funcional

da retina, estas distrofias são diferentes, ou que a maioria dos pesquisadores, tendo descrito estas distrofias associadas à hipotricose, não atentaram para o comportamento do tempo de culminação, pois é possível que se encontrem achados eletrorretinográficos similares aos nossos resultados. O EOG afeta de maneira similar homens e mulheres na DRORE e não chega a ser plano como nos casos da síndrome EEM (pacientes com distrofia macular associada a displasia ectodérmica) (HAYAKAWA et al., 1989).

O padrão de herança mais comum foi o autossômico recessivo (YASUKURA et al., 1967; KROLL, 1981; MARREN et al., 1992; SOUIED et al., 1995; Da CRUZ e McALLISTER, 2001); o relato de ALBRECHTSEN e SVENDSEN, (1956) pode ser igualmente interpretado como autossômico recessivo.

5.5 GENÉTICA DA DRORE ASSOCIADA À SCAF

Do ponto de vista genético, um fenótipo recessivo é aquele que, em geral se expressa apenas em indivíduos homozigotos, que herdaram de cada genitor uma cópia do alelo mutado. No caso de genes autossômicos, isto é, genes localizados em cromossomos não sexuais, é evidente que ambos os genitores são heterozigotos para a mutação em questão (o genótipo pode ser simbolizado por Aa); a criança afetada é homozigota (genótipo aa). Uma união entre heterozigotos ($Aa \times Aa$) tem 25% de probabilidade de produzir crianças homozigotas quanto ao alelo recessivo (afetadas), 50% de chance de indivíduos heterozigotos e 25% de homozigotos quanto ao alelo dominante. Quando o loco situa-se num autossomo, a chance de ser afetado não depende do sexo do indivíduo e, desse modo, a frequência de afetados do sexo masculino não difere da observada em indivíduos do sexo feminino (VOGEL e MOTULSKY, 2000).

O padrão de herança autossômico recessivo pode ser reconhecido nos heredogramas pelas seguintes características: 1) os afetados são filhos de pais normais na imensa maioria dos casos; 2) a recorrência da anomalia é observada em irmandades, e normalmente não há transmissão vertical (de pais afetados para filhos ou filhas); 3) a anomalia ocorre em homens e mulheres na mesma proporção; 4) a frequência de casamentos consangüíneos é aumentada em relação à população geral, sendo esse aumento tanto maior quanto mais raro for o gene que condiciona a anomalia.

Os indivíduos heterozigotos quanto a genes autossômicos recessivos geralmente não são reconhecíveis clinicamente. De fato, todas as pessoas são heterozigotas para alelos recessivos que, em homozigose, levariam a distúrbios graves ou até mesmo letais, mas não se observam sinais clínicos que permitam identificar o genótipo do indivíduo. A presença desses alelos recessivos geralmente só é revelada quando o heterozigoto se une a pessoa portadora de mutação no mesmo loco gênico, e os dois alelos deletérios são herdados por uma criança que o casal venha a ter. A chance de que isso ocorra aumenta se os pais são consangüíneos. Um casal de primos em primeiro grau, por exemplo, tem avós comuns e, uma mutação recessiva presente em um deles pode ter sido transmitida ao casal de primos que seriam heterozigotos. Uma criança que nasça desse casal poderá ser homozigota (afetada, portanto) para esse alelo, por origem comum. Convém mencionar, entretanto, que os conceitos de dominância e recessividade são arbitrários e a utilização de métodos mais sofisticados pode permitir a identificação do efeito de um gene recessivo em pessoa heterozigota.

Como já foi mencionado, a consangüinidade entre os genitores é uma evidência forte (embora não seja uma comprovação) de herança autossômica recessiva. Em certas situações, os pais podem negar a consangüinidade, mesmo tendo antepassados comuns, especialmente se forem de origem étnica ou geográfica similar, o que indica consanguinidade real, ainda que remota.

No caso da família estudada, observamos quatro afetados (dois homens e duas mulheres) numa irmandade de cinco pessoas, cujos pais não apresentavam a síndrome. Além disso, os pais dos afetados nasceram na mesma cidade pequena (Morretes), e a mãe (caso II-19) informou-nos sobre a existência de consangüinidade remota de grau ignorado entre ela e seu marido (caso 11-20). Esse fato, além das evidências do heredograma, apóia a hipótese de herança autossômica recessiva para o fenótipo estudado.

A observação ao microscópio óptico e eletrônico de alterações capilares na mãe (figuras 12 e 13, caso II-19) e no irmão sem DRORE (caso III-20), numa intensidade menor que as evidenciadas nos indivíduos com a DRORE, poderia ser interpretada como evidência de manifestação no heterozigoto. De fato, manifestações mais brandas de distúrbios autossômicos recessivos podem ocasionalmente ser expressas em heterozigotos e já foram relatadas, por exemplo, em algumas hemoglobinopatias e doenças metabólicas e, nesse caso, as alterações são detectadas a nível bioquímico. No caso de síndromes dismórficas, os relatos de manifestações fenotípicas nos heterozigotos são mais raros, mas há vários casos bem documentados na literatura médica. Por exemplo, FREIRE-MAIA (1975) relatou uma família

em que o pai apresentava múltiplas reduções nos membros superiores (por causa de malfomações nos membros), aparentemente devido a um gene autossômico recessivo, teve oito crianças normais e então uma criança com ausência do polegar direito e do correspondente metacarpo. FREIRE-MAIA, supôs ser o resultado de uma expressão moderada, de um gene postulado em estado heterozigoto. Outro exemplo, GULATI et al. (1997), relataram um caso de síndrome de Meckel numa família em que quatro possíveis heterozigotos apresentavam manifestações fenotípicas de sinais associados à síndrome. A síndrome de Meckel, de herança autossômica recessiva, caracteriza-se por anomalias crânio-faciais, cárdio-vasculares, genito-urinárias, ósseas e do sistema nervoso central. Na família estudada por GULATI et al. (1997), o probando apresentava quadro clínico completo; um irmão possuía fissura lábio-palatal; um primo em primeiro grau do pai manifestava polidactilia, e sua filha mais velha também apresentava fissura labial. Pelo lado materno, um primo em primeiro grau da mãe tinha sindactilia de artelhos. Os autores referem que NELSON et al. (1994) já haviam observado a ocorrência de sinais no pai de três afetados e num primo em primeiro grau (ambos com polidactilia pós-axial nos pés). SALONEN et al. (1984) estudaram 67 pacientes com síndrome de Meckel, pertencentes a 42 famílias, verificando que em 12 havia manifestação clínica de sinais que fazem parte do espectro fenotípico da síndrome em consanguíneos de afetados. Essa observação também foi interpretada como evidência de expressão incompleta em heterozigotos.

Observações semelhantes foram feitas por PAGNAN et al. (1988), que descreveram um paciente com síndrome de Tel-Hashomer (também condicionada por gene autossômico recessivo) e procederam à revisão da literatura. Essa síndrome caracteriza-se pela ocorrência de sinais faciais (hipertelorismo ocular e filtro nasal longo), camptodactilia, pés tortos, hipoplasia muscular e alterações dermatoglíficas. Os autores admitem que a observação de camptodactilia e de alterações dermatoglíficas em pais de afetados pode ser interpretada como evidência de manifestação no heterozigoto.

São dignas de menção as observações referentes às displasias ósseas feitas por BEIGHTON et al. (1979). Esses autores estudaram uma família de origem holandesa na qual havia três indivíduos portadores de displasia óculo-dento-óssea, pertencentes a duas irmandades, sendo uma delas oriunda de casamento consanguíneo. Os autores salientam o modo de herança autossômico recessivo da afecção e referem a ocorrência de sinais menores na mãe de um dos pacientes, bem como em consanguíneos de segundo e terceiro graus. BEIGHTON et al. (1979) comentam que esse achado pode significar manifestação no

heterozigoto para a forma recessiva do distúrbio ou pode ser o resultado da grande variabilidade de expressão de um gene autossômico dominante, já que a displasia óculo-dento-óssea é heterogênea e pode também ter esse modo de herança.

O caso da DRORE associada à SCAF, que descrevemos pela primeira vez neste trabalho, requer considerações semelhantes. Embora a existência de consangüinidade entre os pais apóie a hipótese de herança autossômica recessiva, não se pode deixar de considerar a hipótese de tratar-se de fenótipo determinado por gene autossômico dominante com expressividade muito variável. Nesse caso, a manifestação de sinais na mãe e num dos irmãos seria interpretada como evidência da extrema variabilidade fenotípica.

Acreditamos, portanto, existirem elementos suficientes que permitam supor que, na família estudada neste trabalho, os indivíduos (caso II-19, III-20), com sinais mais brandos, possam ser considerados como heterozigotos quanto ao gene que determina o quadro clínico desta entidade.

Uma possível explicação das diferenças observadas na expressão da distrofia, entre os irmãos e irmãs afetados, com a presença de displasia macular (coloboma) nas irmãs, poderia ser pela ação de genes modificadores que influenciariam a manifestação fenotípica, durante o desenvolvimento. Essa hipótese encontra respaldo em observações recentes relacionadas a várias síndromes de etiologia genética em humanos, bem como estudo em modelos animais (HOULSTON e TOMLISON, 1998; REYNOLDS et al., 1998; ASHER et al., 1996; DIPPLE e McCABE, 1990). Esses estudos trazem a perspectiva de elucidação dos mecanismos que levam à variabilidade fenotípica, como demonstram, por exemplo, os resultados obtidos por SERTIE et al. (1999), que sugeriram a existência de um gene modificador através de análise de ligação numa família com afetado pela síndrome de Van der Woude (autossômica dominante com expressividade variável e penetrância incompleta). As observações desses autores apóiam a hipótese de um gene no braço curto do cromossomo 17, que, quando presente juntamente com o gene da síndrome (cromossomo 1, braço curto), aumenta a probabilidade de que o indivíduo tenha fissura de palato. Da mesma forma, BRUDER et al. (1999) sugerem que um gene modificador situado no cromossomo 22 esteja relacionado à forma mais grave da neurofibromatose tipo 2. Não podemos, entretanto, deixar de considerar que os achados podem ser espúrios, dado o pequeno número de pacientes observados.

O esclarecimento quanto ao modo de herança, possível heterogeneidade, delineamento fenotípico, identificação do gene responsável e suas mutações, bem como do

produto proteico e suas funções só serão possíveis com a descrição de novas famílias. Isso possibilitará que o gene determinante da DRORE associada à SCAF seja identificado e clonado, permitindo realizar estudos através da análise direta do DNA. Amostras de sangue periférico, com a extração do DNA, foram coletadas dos pacientes examinados, visando a estudos posteriores que poderão contribuir para o conhecimento da localização do gene.

Concluindo, descrevemos um achado único da associação da DRORE com a SCAF. Devido aos achados inéditos, sugerimos que essa associação possa representar uma nova entidade nosológica, podendo ser incluída no grupo B das displasias ectodérmicas.

5.6 GRUPO B DAS DISPLASIAS ECTODÉRMICAS

Displasia indica tanto o processo de disistogênese como o quadro clínico dele resultante; é, portanto, um defeito de organização tissular, diferindo fundamentalmente da malformação, que resulta de um defeito mais complexo, relacionado à formação de um órgão. As displasias podem ser classificadas de várias maneiras, porém há dois tipos básicos: as displasias puras (um ou mais sinais puramente displásticos) e síndromes de displasia e malformação (quando, ao lado de sinais displásticos, ocorrem também malformações. Etimologicamente, o termo displasia significa crescimento anormal, que é diferente de disgenesia (geração anormal) (FREIRE-MAIA, 1984, FREIRE-MAIA e PINHEIRO 1984). O termo distrofia etimologicamente é restrito a condições que se desenvolvem algum tempo após o nascimento, tais como as distrofia miotônica ou distrofias progressivas musculares. (FREIRE-MAIA e PINHEIRO, 1984). A expressão displasia ectodérmica foi dado por WEECH, (1929) e caracteriza-se essencialmente em 3 condições: 1) a maioria dos distúrbios afeta os tecidos de origem ectodérmica; 2) estes distúrbios são de desenvolvimento e 3) a hereditariedade tem um papel causal importante. FREIRE-MAIA (1971), apresentou uma definição clínica e uma classificação clínico-mnemônica das displasias ectodérmicas. Essa classificação é artificial e foi formulada somente com o intento de delimitar o campo. Afecções que afetam somente a pele e a mucosa oral (ictiose congênita), que têm sido já classificadas como displasia ectodérmica (GREENE, 1962), não serão cobertas por essa definição (FREIRE-MAIA, 1971; FREIRE-MAIA e PINHEIRO 1984). As displasias ectodérmicas nem sempre se caracterizam por sinais de origem exclusivamente ectodérmicas, podendo conter também sinais de múltiplas

origens embriológicas. O nome original permanece somente por razões históricas e porque o defeito ectodérmico é mais grave ou mais aparente que os outros (FREIRE-MAIA e PINHEIRO 1984). As displasias ectodérmicas são divididas em dois grupos: O grupo A contém displasias com pelo menos dois dos quatro sinais: 1-tricodisplasia (cabelos), 2-defeitos dentários (dentes), 3-onicodisplasia (unhas) e 4- disidrose (glândula sudoríparas). Os diferentes subgrupos podem ser chamados pela combinação dos números acima citados ou pela combinação da palavra de origem grega, referindo a estrutura que mostra o distúrbio. Como exemplo, temos: 1-2-3-4, que é igual à trico-odonto-ônico-disidrótico. Afecções com pelo menos um dos quatro sinais citados acima mais pelo menos um sinal de outra estrutura de origem ectodérmica (tarjado 5) são classificadas dentro de outro grupo (grupo B). Essas afecções podem ser classificadas pela combinação dos respectivos números ou pela palavra de origem grega, referindo-se a um dos quatro sinais básicos. Como exemplo, temos: pêlo torto e surdez pertencem ao subgrupo 1-5 ou subgrupo tríquico. O grupo B parece ser bem menor que o grupo A (FREIRE-MAIA e PINHEIRO 1984).

Devido ao fato de haver várias descrições envolvendo cabelo e olhos na literatura médica, ou seja, distúrbios dos cabelos e distrofias ou degenerações oculares, propomos uma classificação dessas alterações no grupo B das displasias ectodérmicas. A associação entre cabelo e olho, como parte de um distúrbio dentro das displasias ectodérmicas, não é nova (KROLL, 1981; BECKER et al., 1998; WARBURG, 1995); mas estes autores não sugeriram nenhuma classificação como grupo dentro das displasias ectodérmicas, o que fazemos nesta tese. Assim sendo, estas afecções são classificadas no subgrupo 1-5, ou subgrupo tríquico e são subdivididas como segue: **1 (cabelo)** divididas em: *a*- hipotricose, *b*- alopecia, *c*- síndrome dos cabelos anágenos frouxos (distúrbio capilar descrito nesta tese) e *d*- outros distúrbios capilares e **5 (outras afecções de origem ectodérmica)**, que incluem o olho (**retina**), divididas em: *a*-distrofia macular e *b*-degeneração retiniana. Fica o **grupo B** na associação entre **displasia (1)** e **distrofia e degeneração (5)**, Temos no grupo B das displasias ectodérmias os seguintes subgrupos possíveis teoricamente (tabela 6).

TABELA 6 – GRUPO B DAS DISPLASIAS ECTODÉRMICAS

SUBGRUPOS	ASSOCIAÇÕES
DISPLASIA (1) E DISTROFIA (5)	
<i>1a - 5a</i>	Hipotricose e distrofia macular
<i>1b - 5a</i>	Alopécia e distrofia macular
<i>1c - 5a</i>	SCAF e distrofia macular
<i>1d - 5a</i>	Outros distúrbios capilares e distrofia macular
DISPLASIA (1) E DEGENERAÇÃO (5)	
<i>1a - 5b</i>	Hipotricose e degeneração retiniana
<i>1b - 5b</i>	Alopécia e degeneração retiniana
<i>1c - 5b</i>	SCAF e degeneração retiniana
<i>1d - 5b</i>	Outros distúrbios capilares e degeneração retiniana

No relato de COWAN Jr et al. (1982), a associação parece ser somente de retinite pigmentosa com perda auditiva, pois o hipertireoidismo, o vitiligo e a alopecia areata foram adquiridos pela paciente na terceira década da vida e parecem não se correlacionar à retinite pigmentosa, como o título do trabalho sugere; sendo assim, este trabalho não foi incluído nesta classificação.

Foram incluídas nesta classificação o envolvimento somente do cabelo e retina; foram excluídas as associações com qualquer outra estrutura da ectoderme, como exemplo a síndrome EEM - displasia ectodérmica, ectrodactilia e distrofia macular (ALBRECHTSEN e SVENDSEN, 1956; OHDO et al., 1983; HAYAKAWA et al., 1989).

A análise desta classificação mostra que a maioria dos relatos são do subgrupo *1a - 5a* (hipotricose e distrofia macular), de herança autossômica recessiva (em geral de pais consangüíneos), cujos pacientes apresentaram cílios e sobrancelhas normais e hipotricose de origem congênita. No fundo de olho, os pacientes apresentaram manifestações fundoscópicas bastante variadas entre os diferentes tipos de distrofias maculares, indicando variabilidade e expressão fenotípica entre um indivíduo e outro na mesma família, e entre

uma família e outra (ISASHIKI e OHBA, 1985; CAVENDER e AL., 1990). Nos subgrupos $1a - 5b$ (hipotricose e degeneração retiniana) e $1c - 5b$ (SCAF e degeneração retiniana), não se encontram relatos na literatura médica até o presente momento. Fica em aberto uma possível complementação desses subgrupos no futuro, bem como outros tipos de distúrbios capilares associado à distrofia macular e degeneração retiniana (subgrupos $1d - 5a$ e $1d - 5b$). Assim sendo, temos no grupo B das displasias ectodérmicas os seguintes subgrupos descritos (tabela 7 – anexo I).

6 CONCLUSÕES

1. Os achados demonstram diferenças entre os pacientes masculinos e femininos nos exames de fundo de olho, acuidade visual, refração, teste de cores e ecografia. Em conjunto com o traçado eletrorretinográfico, caracterizam uma nova distrofia macular. O traçado eletrorretinográfico característico com tempo de culminação diminuído ou rápido da fase escotópica, pode ser considerado como fundamental para o diagnóstico dessa distrofia. A sua denominação adequada é: **Distrofia Retiniana com Onda Rápida Escotópica (DRORE) associada à SCAF**. Essa associação é uma nova entidade nosológica pertencendo ao grupo B das displasias ectodérmicas.
2. Demonstrou-se a relação direta entre a distrofia macular (DRORE) e o distúrbio capilar (SCAF), ou seja, quanto pior o distúrbio capilar, mais grave é o problema ocular. Os pacientes heterozigotos, não se queixavam do crescimento anormal dos cabelos, mas apresentavam sinais da SCAF, sem apresentar a DRORE. Os pacientes homozigotos, com queixas sobre o crescimento dos cabelos, apresentavam SCAF associada à DRORE.
3. Descreveu-se novo tipo de onda do ERG que é caracterizada pela resposta rápida e a amplitude diminuída, podendo ser incluída no sétimo tipo de ondas patológicas do ERG, segundo BRUNETTE, (1982a), ou padrão VIII na classificação dos padrões básicos de ERG patológicos de BRUNETTE, (1982b). Os resultados dessa complementação da classificação estão na figura 17 e tabela 4.
4. Propôs-se uma nova classificação, incluindo todas as distrofias maculares associadas a distúrbios capilares, incluindo a descrita nesta tese, no grupo B das displasias ectodérmicas. Está nova classificação está proposta na tabela 6 (anexo 1).
5. Demonstrou-se a importância do exame dos cabelos em pacientes com distrofia macular e hipotricose congênita. A pesquisa dessas associações contribui para o diagnóstico desta entidade.
6. Demonstrou-se a importância de ter valores de normalidade para o ERG, a fim de comparar com os pacientes homozigotos, heterozigotos e normais, principalmente se os pacientes heterozigotos forem carreadores de alterações de nível eletrofisiológico, que os caracterizam.

REFERÊNCIAS

- ALBRECHTSEN, B.; SVENDSEN, I.B. Hypotrichosis, syndactyly, and retinal degeneration. **Acta Dermatol. Venereol.**, v.2, p.96-101, 1956.
- ALGVERE, P. The a-wave of the human electroretinogram during the course of dark adaptation. **Acta Ophthalmologica**, v.45, p.703-719, 1967.
- ARDEN, G.B.; BARRADA, A.; KELSEY, J.H. New clinical test of retinal function based upon the standing potential of the eye. **Brit. J. Ophthalmol.**, v.46, p.449-467, 1962.
- ASHER, J.I.I.Jr.; HARRISON, R.W.; MORREL, R.; CAREY, M.L.; FRIEDMAN, T.B. Effects of Pax3 modifier genes on craniofacial morphology, pigmentation, and viability: a murine model of Waardenburg syndrome variation. **Genomics**, v.34, n.3, p.285-298, 1996.
- AZÓN-MASOLIVER, A.; FERRANDO, J. Loose anagen hair in hypohidrotic ectodermal dysplasia. **Pediatric Dermatol.**, v.13 p.29-32, 1996.
- BADEN, H.P.; KVEDAR, J.C.; MAGRO, C.M. Loose anagen hair as a cause of hereditary hair loss in children. **Arch Dermatol.**, v.28, p.1349-1353, 1992.
- BECKER, M.; ROHRCHNEIDER, K.; TILGEN, W.; WEBER, B.H.; VOLCKER, H.E. Familial juvenile macular dystrophy with congenital hypotrichosis capitis. **Ophthalmologie**, v.95, p.233-240, 1998.
- BEIGHTON, P.; HAMERSMA, H.; RAAD, M. Oculodento-osseous dysplasia: heterogeneity or variable expression? **Clin. Genet.**, v.16, n.3, p.169-177, 1979.
- BERKER, D. Congenital hypotrichosis. **Int. J. Dermatol.**, v.38(suppl.1), p.25-33, 1999.
- BERSON, E.L., GOURAS, P.; HOFF, M. Temporal aspects of the electroretinogram. **Arch. ophthalmol.**, vol 81, p.207-214, 1969.
- BERSON, E.L., ROSEN, B.; SIMONOFF, B.A. Electroretinographic testing as an aid in detection of carriers of X-chromosome-linked retinitis pigmentosa. **Am. J. Ophthalmol.**, v.87, p.460-468, 1979.
- BIRCH, D.G.; ANDERSON, J.L. Standardized full-field electroretinography. Normal values and their variation with age. **Arch. Ophthalmol.**, v.110, p.1571-1576, 1992.
- BORNSCHEIN, H.; GOODMAN, G.; GUNKEL, R.D. Temporal aspects of the human electroretinogram. **Arch. Ophthalmol.**, v.57, p.386-392, 1957.
- BORNSCHEIN, H.; GOODMAN, G. Studies of the A-Wave in the human electroretinogram. **Arch. Ophthalmol.**, v.58, p.431-437, 1957.

BJÖRK, A.; JAHNGERG, P. Retinal dystrophy combined with alopecia. **Acta Ophthalmol.**, v.53, p.781-788, 1975.

BLODI, F.C. The pathology of central tapeto-retinal dystrophy (hereditary macular degenerations). **Trans Am. Acad. Ophthalmol. Otolaryngol.**, v.70, p.1047-1053, 1966.

BORK, K.; STENDER, E.; SCHMIDT, D.; BERZAS, C.; ROCHELS, R. Familiäre kongenitale hypotrichose mit "unkämmbaren haaren", retina-pigmentblattdystrophie, juveniler katarakt und brachymetakarpie: eine weiter entität aus der gruppe der ektodermalen dysplasien. **Hautarzt**, v.38, p.342-347, 1987.

BOYER, J.D.; COBB, M.W.; SPERLING, L.C.; RUSHIN, J.M. Loose anagen hair syndrome mimicking the uncombable hair syndrome. **Cutis**, v.57, n.2, p.111-112, 1996.

BRALEY, A.E. Dystrophy of the macula. **Am. J. Ophthalmol.**, v.61, p.1-25, 1966.

BRUDER, C.F.; ICHIMURA, K.; BLENNOW, E.; IKEUCHI, T.; YAMAGUCHI, T.; YUASA, Y.; COLLINS, V.P.; DUMANSKI, J.P. Severe phenotype of neurofibromatosis type 2 in a patient with a 7.4 MB constitutional deletion on chromosome 22: possible location of a neurofibromatosis type 2 modifier gene?. **Genes Chromosomes Cancer**, v.25, n.2, p.184-190, 1999.

BRUNETTE, J.R. The huma electroretinogram during dark adaptation. Implicit time and amplitude studies. **Arch. Ophthalmol.**, v.82, p.491-498, 1969.

_____. A standardizable method for separating rod and cone responses in clinical electroretinography. **Am. J. Ophthalmol.**, v.75, p.833-845, 1973.

_____. Clinical electroretinography. Part 1: Foundations. **Can. J. Ophthalmol.**, v.17, n.4, p.143-149, 1982a.

_____. Clinical electroretinography. Part 2: Applications. **Can. J. Ophthalmol.**, v.17, n.6, p.239-244, 1982b.

BRUNETTE, J.R.; LAFOND, G. Effects of dark adaptation on implicit time in the clinical electroretinography. **Can. J. Ophthalmol.**, v.18, n.1, p.33-36, 1983.

CAMBIAGHI, S.; BARBARESCHI, M. A sporadic case of congenital hypotrichosis simplex of the scalp: difficulties in diagnosis and classification. **Pediatric Dermatol.**, v.16, p.301-304, 1999.

CARDOSO, R.D. **Distrofia de cones**. In: BONOMO, P.P.; CUNHA, S.L. Doenças da Mácula, São Paulo: Roca, 1993. P. 78-83.

CARR, R.E.; HECKENLIVELY, J.R. Hereditary pigmentary degenerations of the retina. In: TASMEN, W.; JAEGER, E.A. **Duane's Clinical Ophthalmology**, Philadelphia: J.B. Lippincott Company, 1990. v.3, cap.24, p.1-28.

CAVENDER, J.C.; AL, E. Hereditary macular dystrophies. In: TASMAN, W.; JAEGER, E.A. **Duane's Clinical Ophthalmology**, Philadelphia: J.B. Lippincott Company, 1990. v.3, cap.9, p.1-29.

CECATTO-DE-LIMA, L.; PINHEIRO, M.; FREIRE-MAIA, N. Oculotrichodysplasia (OTD): a new probably autosomal recessive condition. **J. Med. Genet.**, v.25, p.430-432, 1988.

CHAPMAN, D.M.; MILLER, R.A. An objective measurement of the anchoring strength of anagen hair in an adult with the loose anagen hair syndrome. **J. Cutan Pathol.**, v.23, p.288-292, 1996.

COWAN Jr, C.L.; GRIMES, P.E.; CHAKRABARTI, S.; MINUS H.R.; KENNEY Jr, J.A.J. Retinitis pigmentosa associated with hearing loss, thyroid disease, vitiligo, and alopecia areata. **Retina**, v.2, p.84-88, 1982.

CRAMPTON, G.; ARMIGTON, J.C. Area-intensity relation and retinal location in the human electroretinogram. **Am. J. Physiol.**, v.181, p.47-53, 1955

Da CRUZ, L.; McALLISTER, I.L. Na australiano family with macular dystrophy linked to autosomal recessive alopecia universalis. **Br. J. Ophthalmol.**, v.85, n.2, p.239, 2001.

DAWBER, R.; VAN NESTE, D. Perda de cabelos. In: _____. **Doenças dos cabelos e do couro cabeludo**. São Paulo: Editora Manole Ltda, 1996. cap.3, p.81-82.

DEUTMAN, A.F, **apud** CAVENDER, J.C.; AL, E. Hereditary macular dystrophies. In: TASMAN, W.; JAEGER, E.A. **Duane's Clinical Ophthalmology**, Philadelphia: J.B. Lippincott Company, 1990. v.3, cap.9, p.1-29.

_____. Macular dystrophies. In: RYAN, S.J.; SCHACHAT, A. P.; MURPHY, R.P.; PATZ, A. **Retina**, St. Louis: C.V. Mosby Company, 1989. v.2, cap.9, p.243-298.

DIPPLE, K.M.; McCABE, E.R.B. Modifier genes convert "simple" mendelian disorders to complex traits. **Mol. Genet. Metabol.**, v.34, n.3, p.285-298, 1996.

DOREY, C.K.; WU, G.; EBESTEIN, D.; GARSD, A.; WEITER, J.J. Cell loss in the aging retina. **Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.**, v.30, n.8, p.1691-1699, 1989.

DUKE-ELDER, S; DOBREE, J.H.S. Degenerations and dystrophies. In: DUKE-ELDER, S. **System of ophthalmology. Diseases of the retina**. St. Louis: Mosby; 1967. v.10, cap. 5, p.591-593.

EIRAS-STOFELLA, D.R. **Variabilidade morfológica da região faríngea dos arcos branquiais de algumas espécies de peixes (Teleostei), estudada através da microscopia eletrônica de varredura**. Curitiba, 1994. Pós Graduação em Ciências (Doutorado) Setor de Ciência Biológicas, UFPR.

EPIC 2000 – ELECTROPHYSIOLOGIC PERSONAL INTERFACED COMPUTER – 2000: (EPIC 2000): **Operations manual version 3.10**. SEVERNS, M.; LEIGHT, J.; POWERS, M.; KHADJENOURI, D. Gaithersburg, LKC Technologies, Inc. 1994.

ERNST, J.T.; KRILL, A.E. Fluorescein studies in *fundus flavimaculatus* and drusen. **Am. J. Ophthalmol.**, v.62, n.1, p.1-6, 1966.

FALLS, H.F. A classification and clinical descriptions of hereditary macular lesions. **Trans Am. Acad. Ophthalmol. Otolaryngol.**, v.70, p.1034-1046, 1966.

FERRY, A.P.; LLOVERA, I.; SHAFER, D.M. Central areolar choroidal dystrophy. **Arch. Ophthalmol.**, v.88, p.39-43, 1972.

FETKENHOUR, C.L.; GURNEY, N.; DOBBIE, J.G. Central areolar pigmental epithelial dystrophy. **Am. J. Ophthalmol.**, v.81, n.6, p.745-753, 1976.

FISHMAN, G.A. *Fundus flavimaculatus*: a clinical classification. **Arch. Ophthalmol.**, v.94, p.2061-2067, 1976.

FISHMAN, G.A.; WOOLF, M.B.; GOLDBERG, M.F.; BUSSE, B. Reticular tapeto-retinal dystrophy: as a possible late stage of Sjögren's reticular dystrophy. **Brit. J. Ophthalmol.**, v.60, p.35-40, 1970.

FRANCESCHETTI, A, **apud** KLIEN, B.A.; KRILL, A.E. Clinical, functional and histopathologic observations. **Am. J. Ophthalmol.**, v.64, n.1, p.3-23, 1967.

FRANÇOIS, J. The diagnostic importance of functional electrooculography in some hereditary dystrophies of the eye fundus. **Ann. Ophthalmol.**, v.3, p.929-946, 1971.

FRANÇOIS, J.; DE ROUCKE, A.; CAMBIE, E.; DE LABY, J.J. Visual functions in pericentral and retinopathia pigmentar central. **Ophthalmologica**, v. 165, p.38-61, 1972.

FRANK, H.R.; LANDERS, M.B.; WILLIAMS, R.J.; SIDBURY, J.B. A new dominant progressive foveal dystrophy. **Am. J. Ophthalmol.**, v.78, n.6, p.903-916, 1974.

FREIRE-MAIA, N. Ectodermal dysplasias. **Hum. Hered.**, v.21, p.309-312, 1971.

_____. A heterozigote expression of a "recessive" gene. **Hum. Hered.**, v.25, p.302-304, 1975.

_____. Ectodermal dysplasias revisited. **Acta Genet. Gemellol.**, v.26, p.121-131, 1977.

_____. **Displasias ectodérmicas. O que são. Suas causas. Como conviver com elas. Onde procurar aconselhamento genético.** Curitiba:Centro de estudos de displasias ectodérmicas (Universidade Federal do Paraná), 1998. p.5-9.

FREIRE-MAIA, N.; PINHEIRO, M. Definitions e classifications. In: _____. **Ectodermal dysplasias: a clinical and genetic study.** New York: Alan R Liss, 1984a. p.5-29.

FREIRE-MAIA, N.; PINHEIRO, M. **Displasias ectodérmicas. Manual para profissionais da área de saúde. Curitiba:Centro de estudos de displasias ectodérmicas** (Universidade Federal do Paraná), 1984b. p.9-22.

FUNADA, M.; OKAMOTO, I.; HAYASAKA, S. Bilateral macular coloboma associated with progressive atrophy of the peripheral retina. **Ophthalmologica**, v.198, n.1, p.8-12, 1989.

GAO, H.; HOLLYFIELD, J.G. Aging of the human retina. **Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.**, v.33, n.1, p.1-17, 1992.

GARCÍA-HERNANDEZ, M.J.; PRICE, V.H.; CAMACHO, F.M. Woolly hairs associated with loose anagen hair. **Acta Derm. Venerol.**, v.80, n.5, p.338-389, 2000.

GASS, J.D.M. **Stereoscopic atlas of macular diseases**. St. Louis: CV Mosby, 1987, 3a. ed., v.1, p.98-99.

GIBSON, L.E. A test for concentration of electrolytes in sweat in cystic fibrosis of the pancreas utilizing pilocarpine by iontophoresis. **Pediatrics**, v.3, p.545-549, 1959.

GOODMAN, G.; RIPPS, H.; SIEGEL, I.M. Cone dysfunction syndromes. **Arch. Ophthalmol.**, v.70, p.214-231, 1964.

GREENE, G.W. Genetic factors in ectodermal dysplasias. In Witkop CJ Jr (ed): **"Genetics and dental health"**. New York: McGraw-hill, 1962.

GULATI, R.; PHADKE, S.R.; AGARWAL, S.S. Associated malformations in the family of a patient with Meckel syndrome: heterozygous expression?. **J. Med. Genet.**, v.34, n.11, p.937-938, 1997.

HAMM, H.; TRAUPE, H. Loose anagen hair of childhood: the phenomenon of easily pluckable hair. **J. Am. Acad. Dermatol.**, v.20, p.242-248, 1989.

HARRIS, G.S.; YEUNG, J.W.S. Maculopathy of Sex-linked juvenile retinoschisis. **Can. J. Ophthalmol.**, v.11, p.1-10, 1976.

HAYAKAWA, M.; YANASHIMA, K.; KATO, K.; NAKAJIMA, A.; YAMAUCHI, H. Association of ectodermal dysplasia, ectrodactyly and macular dystrophy: EEM syndrome (case report). **Ophth. Ped. Genet.**, v.10, n.4, p.287-292, 1989

HECKENLIVELY, J.R.; FOXMAN, S.G.; PARLHOFF, E.S. Retinal dystrophy and macular coloboma. **Doc. Ophthalmologica**, v.68, p.257-271, 1988.

HOOD, D.C.; BIRCH, D.G. A computational model of the amplitude and implicit time of the b-wave of the human ERG. **Vis. Neurosci.**, v.8, p.107-126, 1992.

HOULSTON, R.S.; TOMLINSON, I.P. Modifier genes in humans: strategies for identification. **Eur. J. Hum. Genet.**, v.6, n.1, p.80-88, 1998.

IRVINE, A.R.; WEGERLAND, F.L.Jr. Stargardt's hereditary progressive macular degeneration. **Br. J. Ophthalmol.**, v.56, p.817-826, 1972.

ISASHIKI, Y.; OHBA, N. *Fundus flavimaculatus*: polymorphic retinal change in siblings. **Br. J. Ophthalmol.**, v.69, p.522-524, 1985.

JONSTON, S.S.; DARRAGH, J.; NEVIN, N.C. Hereditary macular degeneration in three generations. **Br. J. Ophthalmol.**, v.57, p.578-583, 1973.

KAPLAN, J.; GERBER, S.; LARGET-PIET, D et al. A gene for Stargardt's disease (*fundus flavimaculatus*) maps to the short arm of chromosome 1. **Nat. Genet.**, v.5, p.308-311, 1993.

KHADIR, K.; HABIBEDDINE, S.; AZZOUZI, S.; LAKHDAR, H.; VAN NESTE, D. Loose anagen hair syndrome: a familial case with fetal hair in the meconium. **Ann. Dermatol. Venereol.**, v.128, p.42-54, 20001.

KINGHAM, J.D.; FENZL, R.E.; WILLERSON, D.; AABERG, T.M. Reticular dystrophy of the retinal pigment epithelium. **Arch. Ophthalmol.**, v.96, p.1177-1184, 1978.

KLIEN, B.A.; KRILL, A.E. *Fundus flavimaculatus*: clinical, functional and histopathologic observations. **Am. J. Ophthalm.**, v.64, n.1, p.3-23, 1967.

KRILL, A.E. The electroretinographic and electrooculographic findings in patients with macular lesions. **Trans. Am. Acad. Ophthalmol. Otolaryngol.**, v.70, p.1063-1083, 1966.

_____. The electroretinogram and electro-oculogram: clinical applications. **Inv. Ophthalmol.**, v.9, n.8, p.600-617, 1970.

KRILL, A.E.; DEUTMAN, A.F. Dominant macular degenerations: the cone dystrophies. **Am. J. Ophthalmol.**, v.72, n.3, p.353-369, 1972.

KRILL, A.E.; DEUTMAN, A.F.; FISHMAN, M. The cone degenerations. **Doc. Ophthalmologica**, v.35, n.1, p.1-80, 1973.

KROLL, P. Congenital dystrophy of the pigment layer of the posterior pole with congenital total hypotrichosis. **Klin. Monatsbl. Augenheilkd**, v.178, p.118-120, 1981.

KÜSTER, W.; MAJEWSKI, F.; HAMMERSTEIN, W. Alopecia, macular degeneration, and growth retardation: a new syndrome? **Am. J. Med. Genet.**, v.28, p.477-481, 1987.

LALEVIC-VASIC, B.; POLIC, D.; MILINKOVIC, R. Loose anagen hair syndrome. **Ann. Dermatol. Venereol.**, v.182, p.701-707, 1990.

LEFLER, W.H.; WADSWORTH, A.C.; SIDBURY, J.A.JR. Hereditary macular degeneration and amino-aciduria. **Am. J. Ophthalm.**, v.71, n.1, p.225-230, 1971.

LEVEILLE, A.S.; MORSE, P.H.; KIERNAN, J.P. Autosomal dominant central pigment epithelial and choroidal degeneration. **Ophthalmology**, v.89, p.1407-1413, 1982.

LI, V.W.; BADEN, H.P.; KVEDAR, J.C. Loose anagen syndrome and loose anagen hair. **Dermatol Clin.**, v.14, n.4, p.745-751, 1996.

LISCH, K. Macular coloboma and alternating diffuse chorio-retinal dysplasia. **Fortschr Ophthalmol.**, v.86, n.5, p.469-471, 1989.

LUDVIG, I, *apud* BJÖRK, A.; JAHNGERG, P. Retinal dystrophy combined with alopecia. **Acta Ophthalmol.**, v.53, p.781-788, 1975.

MAIS, F.A.Q.; CUNHA, M.C.; CUNHA, R.P. Distrofia do epitélio pigmentar retiniano do polo posterior associada com hipotricose congênita difusa. **Arq. Bras. Oftalmol.**, v.47, n.4, p.137-141, 1984.

MANN, I.C. On certain abnormal conditions of the macular region usually classified as colobomata. **Br. J. Ophthalmol.**, v.11, p.99-116, 1927.

MARGOLIS, S.; SCHER.; CARR, R.E. Macular colobomas in Leber's congenital amaurosis. **Am. J. Ophthalmol.**, v.83, n.1, p.27-31, 1977.

MARMOR, M.F.; JACOBSON, S.G.; FOERSTER, M.H.; KELLNER, U.; WELEBER, R.G. Diagnostic clinical findings of a new syndrome with night blindness, maculopathy, and enhanced S cone sensitivity. **Am. J. Ophthalmol.**, v.110, p.124-134, 1990.

MARREN, P.; WILSON, C.; DAWBER, R.P.R.; WALSH, M.M. Hereditary hypotrichosis (Marie-Unna type) and juvenile macular degeneration (Stargardt's maculopathy). **Clin. Exp. Dermatol.**, v.17, p.189-191, 1992.

MARTÍNEZ, J.A.; VELASCO, M.; VILATA, J.J.; QUECEDO, E.; ALIAGA, A. Loose anagen syndrome: a new case. **Acta Derm. Venereol.**, v.74, p.473, 1994.

MAUMENEE, A.E.; EMERY, J.M. An anatomic classification of diseases of the macula. **Am. J. Ophthalmol.**, v.74, n.4, p.564-599, 1972.

MONTEIRO, M.L.R. **Estudo comparativo da área do disco óptico, de pacientes acometidos por neuropatia óptica isquêmica anterior, atrofia óptica por outras causas e indivíduos normais.** Tese (Livre Docência) Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 1990.

MOORE, A.T.; TAYLOR, D.S.; HARDEN, A. Bilateral macular dysplasia (colobomata) and congenital retinal dystrophy. **Brit. J. Ophthalmol.**, v.69, p.691-699, 1985.

MULLER, S.A.; WINKELMANN, R.K. Trichotillomania. A clinicopathologic study of 24 cases. **Arch. Derm.**, v.105, p.535-540, 1972.

MURPHY, M.F.; MCGINNITY, F.G. ALLEN, G.E. New familial association between coloboma and loose anagen syndrome. **Clin. Genet.**, v.47, p.214-216, 1995.

NELSON, J.; NEVIN, N.C.; HANNA, E.J. Polydactyly in a carrier of the gene for the Meckel syndrome. **Am. J. Med. Genet.**, v.53, p.207-209, 1994.

NOBLE, K.G.; CARR, R.E. Stargardt's disease and *fundus flavimaculatus*. **Arch. Ophthalmol.**, v.97, p.1281-1285, 1979.

NÖDL, F.; ZAUN, H.; ZINN, K.H, **apud** PRICE, V.H.; GUMMER, C.L. Loose anagen syndrome. **J. Am. Acad. Dermat.**, v.20, p.249-256, 1989.

NUNEZ, J.; GRANDE, K.; HSU, S. Alopecia areata with features of loose anagen hair. **Pediatr. Dermat.**, v.16, n.6, p.460-462, 1999.

OHDO, S.; HIRAYAMA, K.; TERAWAKI, T. Association of ectodermal dysplasia, ectrodactyly, and macular dystrophy. The EEM syndrome. **J. Med. Genet.**, v.20, p.52-57, 1983.

OLSEN, E.A.; BETTENCOURT, M.S.; COTÉ, N. The presence of loose anagen hairs obtained by hair pull in the normal population. **J. Invest. Dermatol.**, v.4, p.258-260, 1999.

ONLINE MENDELIAN INHERITANCE IN MAN, **OMIM** (TM), John Hopkins University, Baltimore, MIM Number. 248200: 01/08/2001:. World Wide Web URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/>

O'DONNELL, B.P.; SPERLING, L.C.; JAMES, W.D. Loose anagen hair syndrome. **Int. J. Dermatol.**, v.31, p.107-109, 1992.

PACINI, L. Eletrorretinografia – ERG. **Rev. Bras. Oftalmol.**, v.38, n.3, p.421-446, 1979.

PAGNAN, N.A.B.; GOLLOP, T.R.; LEDERMAN, H. The Tel-Hashomer camptodactyly syndrome: report of a new case and review of the literature. **Am. J. Med. Genet.**, v.29, p.411-417, 1988.

PEREIRA, M.J. O tricograma: parte I- significado e método de realização. **Na. Bras. Dermatol.**, v. 68, n.3, p.145-152, 1993a.

_____. O tricograma: parte II- resultados e interpretação. **Na. Bras. Dermatol.**, v. 68, n.4, p.217-223, 1993b.

_____. Análise dos cabelos eliminados espontaneamente. **Na. Bras. Dermatol.**, v. 71, n.6, p.517-524, 1996.

PINHEIRO, M.; FREIRE-MAIA, N. Ectodermal dysplasias: a clinical classification and a causal review. **Am. J. Med. Genet.**, v.53, p.153-162, 1994.

PRICE, V.H.; GUMMER, C.L. Loose anagen syndrome. **J. Am. Acad. Dermat.**, v.20, p.249-256, 1989.

PRIDE, H.B.; TUNNESSEN, W.W.Jr. Picture of the month. **Arch. Pediatr. Adolesc. Med.**, v.149, n.7, p.819-820, 1995.

RAISON-PEYRON, N.; DURVAL, P.A.; BARNEON, G.; DURAND, L.; ARNAUD, B.; MEYNADIER, J.; HAMEL, C. A syndrome combining severe hypotrichosis and macular dystrophy: absence of mutations in TIMP genes. **Br. J. Dermatol.**, v.143, n.4, p.902-904, 2000.

REINSTEIN, N.M.; CHALFIN, A.I. Inverse retinitis pigmentosa, deafness, and hypogenitalism. **Am. J. Ophthalmol.**, v.72, n.2, p.332-341, 1971.

REYNOLDS, J.E.; MARAZITA, M.L.; MEYER, J.M.; STEVENS, C.A.; EAVES, L.J.; ARNOS, K.S.; PLOUGHMAN, L.M.; McLEAN, C.; NANCE, W.E.; DIEHL, S.R. Major locus contributions to variability of the craniofacial feature dystopia canthorum in Waardenburg syndrome. **Am. J. Hum. Genet.**, v.58, n.2, p.384-392, 1996.

SADICK, N.S. Clinical and laboratory evaluations of AIDS trichopathy. **Int. J. Dermatol.**, v.32, p.33-38, 1993.

SALONEN, R. The Meckel syndrome: clinicopathological findings in 67 patients. **Am. J. Med. Genet.**, v.18, p.671-689, 1984.

SALLUM, J.J.F.; FARAH, M.E. Distrofia reticular do epitélio pigmentário da retina: descrição de um caso. **Arq. Bras. Oftal.**, v.58, n.5, p.371-374, 1995.

SATO, M.T. **Contribuição para a normatização do eletrorretinograma em pacientes normais, distribuídos por sexo e faixa etária no Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná.** Curitiba, 2000. Pós-Graduação em Clínica Cirúrgica (Mestrado em Clínica Cirúrgica), Setor de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná.

SATO, M.T.; MOREIRA, A.V.; GUERRA, D.R.; CARVALHO, A.C.A.; MOREIRA, C.A.Jr. Discromatopsias congênitas (daltonismo) e direção veicular. **Revista da Abramet**, n.36, p.37-46, 2001.

SATO, M.T.; MARZAGÃO, R.; ARANA, J.; PAGNAN, N.A.B.; MOREIRA, C.A. Jr. Descrição de nova distrofia macular associada à síndrome dos cabelos anágenos frouxos. **Arq. Bras. Oftalmol.**, v.64, n.4 (Supl.), p.46, 2001.

SATO, M.T.; TAKAHASHI, W.Y.; MOREIRA, C.A.Jr. Contribuição para a normatização do eletrorretinograma em pacientes normais, distribuídos por sexo e faixa etária. **Arq. Bras. Oftalmol.**, v.64, n.4 (Supl.), p.47, 2001.

SERTIE, A.L.; SOUZA, A.V.; STEMAN, S.; PAVANELLO, R.C.; PASSOS-BUENO, M.R. Linkage analysis in a large Brazilian family with Van der Woude syndrome suggests the existence of a susceptibility locus for cleft palate at 11p11.2-11.1. **Am. J. Hum. Genet.**, v.65, p.433-440, 1999.

SILENGO, M.; LEROME, M.; ROMEO, G.; CALCAGNO, E.; MARTUCCIELLO, G.; JASONNI, V. Uncombable hair, retinal pigmentary dystrophy, dental anomalies, and brachydactyly: report of a new patient with additional findings. **Am. J. Med. Genet.**, v.47, p.931-933, 1993.

SJÖGREN, H. Dystrophia reticularis laminae pigmentosae retinae. **Acta Ophthalmol.**, v.28, p.279-295, 1950.

SMALL, K.W. North Carolina macular dystrophy, revisited. **Ophthalmology**, v.96, p.1747-1754, 1989.

SMALL, K.W.; HERMSEN, V.; GURNEY, N.; FETKENHOUR, C.L.; FOLK, J.C. North Carolina macular dystrophy and central areolar pigment epithelial dystrophy: one family, one disease. **Arch. Ophthalmol.**, v.110, p.515-518, 1992.

SORSBY, A. Congenital coloboma of the macula together with an account of the familial occurrence of bilateral macular colobomata in association with apical dystrophy of the hands and feet. **Br. J. Ophthalmol.**, v.19, p.65-90, 1935.

SOUIED, E.; AMALRIC, P.; CHAUVET, M.L.; CHEVALLIER, C.; LEHOANG, P.; MUNNICH, A. Unusual association of juvenile macular dystrophy with congenital hypotrichosis occurrence in two siblings suggesting autosomal recessive inheritance. **Ophthalmic. Genet.**, v.16, p.11-15, 1995.

SPRECHER, E.; BERGMAN, R.; RICHARD, G.; LURIE, R.; SHALEV, R.; PETRONIUS, D.; SHALATA, A.; ANBINDER, Y.; LEIBU, R.; PERLMAN, I.; COHEN, N.; SZARGE, R. Hypotrichosis with juvenile macular dystrophy is caused by a mutation in CDH3, encoding P-cadherin. **Nat. Genet.**, v.29, n.2, p.134-136, 2001.

STARGARDT, K, **apud** IRVINE, A.R.; WEGERLAND, F.L.JR. Stargardt's hereditary progressive macular degeneration. **Br. J. Ophthalmol.**, v.56, p.817-826, 1972.

STEVANOVIC, D.V. Hereditary hypotrichosis congenita: Marie Unna type. **Br. J. Dermat.**, v.83, p.331-337, 1970.

THOMAS, L.; ROBART, S.; BALME, S.; MOULIN, G. Syndrome des cheveux anagènes caducs. **Ann. Dermatol. Venereol.**, v.120, p.535-537, 1993).

TORIBIO, J.; QUINONES, P.A. Hereditary hypotrichosis simplex of the scalp. **Br. J. Dermat.**, v.91, p.687-696, 1974.

TOSTI, A.; COLOMBATI, S.; PADOVA, M.P.D.; GUIDI, S.G.; TOSTI, G.; MACCOLINI, E. Retinal pigment epithelium function in alopecia areata. **J. Invest. Dermatol.**, v.86, p.553-555, 1986.

TOSTI, A.; MISCIALI, C.; BORRELLO, P.; FANTI, P.A.; BARDAZZI, F.; PATRIZI, A. Loose anagen hair in a child with Noonan's syndrome. **Dermatologica**, v.182, p.247-249, 1991.

TOSTI, A.; PELUSO, A.M.; MISCIALI, C.; VENTURO, N.; . PATRIZI, A.; FANTI, P.A. Loose anagen hair. **Arch. Dermatol.**, v.133, n.9, p.1089-1093, 1997.

TRÜEB, R.M.; BURG, G. Loses anagen-hair. **Hautarzt**, v.43, p.505-508, 1992.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ. Biblioteca Central. **Normas para apresentação de documentos científicos**. Curitiba: Ed. da UFPR, 2000. 10v.

VERLOES, A. Hypertelorism-microtia-clefting (HMC) syndrome. **Genet. Couns.**, v.5, n.3, p.283-287, 1994.

VICKY, A.; LEGRYS, V.A. Sweat testing for the diagnosis of cystic fibrosis: practical considerations. **J. Pediatr.**, v.129, p.892-897, 1996.

VOGEL, F.; MOTULSKY, A.G. **Genética humana-problemas e abordagens**. 3a. ed, Guanabara Koogan, 2000.

ZHANG, K.; BITHER, P.P.; PARK, R.; DONOSO, L.A.; SEIDMAN, J.G.; SEIDMAN, C.E. A dominant Stargardt's macular dystrophy locus maps to chromosome 13q34. **Arch. Ophthalmol.**, v.112, p.759-764, 1994.

WAARDENBURG, P.J, **apud** CAVENDER, J.C.; AL, E. Hereditary macular dystrophies. In: TASMAN, W.; JAEGER, E.A. **Duane's Clinical Ophthalmology**, Philadelphia: J.B. Lippincott Company, 1990. v.3, cap.9, p.1-29.

WAGNER, H, **apud** KROLL, P. Congenital dystrophy of the pigment layer of the posterior pole with congenital total hypotrichosis. **Klin Mbl Augenheilk**, v.178, p.118-120, 1981.

WARBURG, M. Macular dystrophy and hypotrichosis: the EEM-Albrechtsen syndrome. **Ophthalmic. Genet.**, v.16, p.177-178, 1995.

WEECH, A.A. Hereditary ectodermal dysplasia (congenital ectodermal defect). A report of two cases. **Am. J. Dis. Child**, v.37, p.766-790, 1929.

WEINSTEIN, G.H. Clinical visual electrophysiology. In: Tasman, W.; Jaeger, E.A **Duane's Clinical Ophthalmology**. Philadelphia: J.B. Lippincott Company, 1989 (Revised edition). p.1-10.

YASUKURA, K.; MIZUTA, S.; MAEDA, K. Macular degeneration in sinblings with unusual hairgrowth. **Jap. J. Clin. Ophthalmol.**, v.21, p.495-500, 1967.

ANEXO I