

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
DEPARTAMENTO DE OFTALMOLOGIA E OTORRINOLARINGOLOGIA**

MÁRIO IATSKIV FILHO

**DOENÇA DE OGUCHI EM DESCENDENTE NIPO-BRASILEIRO: RELATO DE
CASO
OGUCHI DISEASE IN AN JAPANESE-BRAZILIAN: CASE REPORT**

**CURITIBA
2019**

MÁRIO IATSKIV FILHO

**DOENÇA DE OGUCHI EM DESCENDENTE NIPO-BRASILEIRO: RELATO DE
CASO
OGUCHI DISEASE IN AN JAPANESE-BRAZILIAN: CASE REPORT**

Artigo apresentado ao Departamento de Oftalmologia e Otorrinolaringologia da Universidade Federal do Paraná (UFPR), como requisito parcial para obtenção do título de Especialista.

Orientador: Prof. Dr. Mario Teruo Sato

CURITIBA
2019

Oguchi Disease in an Japanese-Brazilian: Case Report

Doença de Oguchi em descendente nipo-brasileiro: Relato de Caso

Hugo Toshio Itikawa¹

Mário Iatskiv Filho²

Naoye Shiokawa³

Mario Teruo Sato³

¹ Federal University of Paraná (UFPR). Curitiba-PR, Brazil. Amintas de Barros St, 240, apartamento 2904-A. Zip Code 80.060.205. Tel:+55 44 99968-0703.

Itikawahugo@outlook.com.

² Federal University of Paraná (UFPR). Ophthalmology and Otolaryngology department. Curitiba-PR, Brazil. Prof. Álvaro Jorge St, 62, apartment 121, Vila Izabel. Zip Code 80320-040. Tel: +55 41 9751-4331 Marioiatskivfilho@gmail.com

³ Federal University of Paraná. Curitiba-PR, Brazil. Mateus Leme St, 2285, Centro Cívico, Zip Code 80530-250. Tel: 3018-3063. Sato.mario@gmail.com

Comitê de Ética e Pesquisa em Seres Humanos do HC-UFPR

Project number: 24561313.3.0000.0096

Clinical trial registration number:

Statement of Conflicts of Interest: the authors declare no conflict of interest.

Resumo

Objetivo: Esse estudo teve como objetivo analisar as principais alterações eletrofucionais em um caso raríssimo da doença de Oguchi, identificada no município de Londrina, Estado do Paraná, Brasil. **Método:** foi apresentado um caso clínico de um paciente do gênero masculino nipo-descendente, encaminhado de Londrina para Curitiba, capital do Estado do Paraná, Brasil, em 2011, atendido pelo Centro da Visão da Universidade Federal do Paraná (UFPR), tendo nesse local recebido atendimento oftalmológico completo. **Resultados:** Os achados eletrofisiológicos e a presença do fenômeno de Mizuo-Nakamura confirmaram o diagnóstico da Doença de Oguchi no paciente. Em 07 de dezembro de 2012 aferiu-se novamente o ERG do paciente, na ocasião, resultou em subnormal na fase fotópica, mas plano, na fase escotópica em ambos os olhos. **Conclusão:** a Doença de Oguchi é uma forma de CNE raríssima. No Brasil, poucos casos foram descritos até o presente momento, entre eles o apresentado e confirmado nesse relato de caso. Talvez a mais relevante característica da resposta elétrica na Doença de Oguchi seja a falta de correspondência entre a sensibilidade visual e a amplitude da onda B, apesar dos traçados escotópicos se normalizarem geralmente após 4 horas de adaptação ao escuro; a onda b permanece muito reduzida.

Palavras-chave: Doença de Oguchi. Cegueira noturna estacionária (CNE). Cegueira noturna congênita estacionária (CNCE). Alterações eletrofucionais. eletrorretinograma.

Abstract

Objective: This study aims to analyze the main electrofunctional alterations in a very rare case of Oguchi's disease, identified in the city of Londrina, State of Paraná, Brazil. **Method:** a clinical case of a Japanese male descending from Londrina to Curitiba, capital of the State of Paraná, Brazil, was presented in 2011, attended by the Vision Center of the Federal University of Paraná (UFPR). site received complete eye care. **Results:** The electrophysiological findings and the presence of the Mizuo-Nakamura phenomenon confirmed the diagnosis of Oguchi's disease in the patient. On December 7, 2012, the patient's ERG was again checked, which resulted in subnormal in the photopic phase, but flat, in the scotopic phase in both eyes. **Conclusion:** Oguchi's disease is a rare form of CNE. In Brazil, few cases have been described up to the present moment, among them the presented and confirmed in this case report. Perhaps the most relevant characteristic of the electrical response in Oguchi's disease is the lack of correspondence between visual sensitivity and B wave amplitude, although scopic traces usually normalize after 4 hours of adaptation to the dark; the b wave remains very small.

Keywords: Oguchi's disease. Night stationary blindness (CNE). Congenital stationary nocturnal blindness (CNCE). Electrofunctional changes. electroretinogram.

Introdução

De acordo com a literatura contemporânea existem três formas de cegueira noturna estacionária (CNE): cegueira noturna congênita estacionária (CNCE), *fundus albipunctatus* e a doença de Oguchi (DO) [1,2].

Segundo Krill [2], a Doença de Oguchi é uma forma rara de cegueira congênita, autossômica recessiva de CNE, que se caracteriza pela descoloração acinzentada ou verde amarelada do fundo de olho, mas que se reverte à normalidade após prolongada adaptação ao escuro, conhecido como o fenômeno Mizuo-Nakamura, conforme expõe Mizuo [3].

Segundo Mendonça et al. [4], os pacientes que apresentam a doença de Oguchi classificam-se em dois tipos específicos, a depender da morfologia da curva de adaptação ao escuro. No tipo I, a adaptação dos bastonetes é marcadamente lenta, mas a função recupera-se totalmente após horas de adaptação ao escuro, os traçados são normais ou discretamente alterados. No tipo II a adaptação de bastonetes não se evidencia, a alteração da retina é menos evidente e o fenômeno de Mizuo poderá se fazer ausente [2].

As alterações eletrofuncionais são muito importantes para o diagnóstico de certeza na doença de Oguchi. Os exames de eletrorretinograma e electroculograma ajudam o profissional a entender mais facilmente o complexo mecanismo que envolve a doença [4].

Como problema de pesquisa esse estudo procura identificar as entidades de definição, classificação e caracterização da Doença de Oguchi?

O trabalho descreve as principais alterações eletrofuncionais em um caso raríssimo da doença de Oguchi, identificada no município de Londrina, Estado do

Paraná, Brasil. E como objetivos específicos procura levantar as principais entidades associadas ao surgimento e desenvolvimento da doença de Oguchi, por meio de um estudo de revisão da literatura.

Método

Entre as plataformas virtuais selecionadas para captura dos estudos foram o Portal Regional da Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), Bireme, Lilacs, Arquivos Brasileiros de Oftalmologia e Revista Scielo, sendo capturados cerca de 85 artigos, mas de acordo com os critérios de inclusão estabelecidos, deveria aparecer pelo menos de cinco a oito vezes as expressões “Doença de Oguchi, cegueira noturna estacionária (CNE), cegueira noturna congênita estacionária (CNCE)” restou apenas 44 para inclusão no estudo, sendo os demais descartados. Pretende-se relatar um caso clínico sobre as alterações eletrofuncionais em um caso raríssimo da Doença de Oguchi, de Londrina, Estado do Paraná, Brasil.

Relato de Caso Clínico e Resultados

O caso a ser apresentado nesse artigo é de um paciente com doze anos de idade à época da pesquisa, do gênero masculino, nipo-descendente, encaminhado da cidade de Londrina para Curitiba, capital do Estado do Paraná, Brasil, em 07 de novembro de 2011, sendo atendido pelo Centro da Visão da Universidade Federal do Paraná (UFPR), tendo nesse local recebido atendimento oftalmológico completo.

O atendimento anterior relatava que houve alteração pigmentar na retina periférica e pais não consanguíneos. A autofluorescência de fundo e o teste de visão de cores não detectaram outras alterações. Após dilatar a pupila realizou-se o teste de acuidade visual, resultando em 20/25 no olho direito e 20/20 no olho esquerdo. Obteve-se o eletrorretinograma (ERG) plano nas fases escotópica e subnormais na fase fotópica bilateralmente (Figura 1).

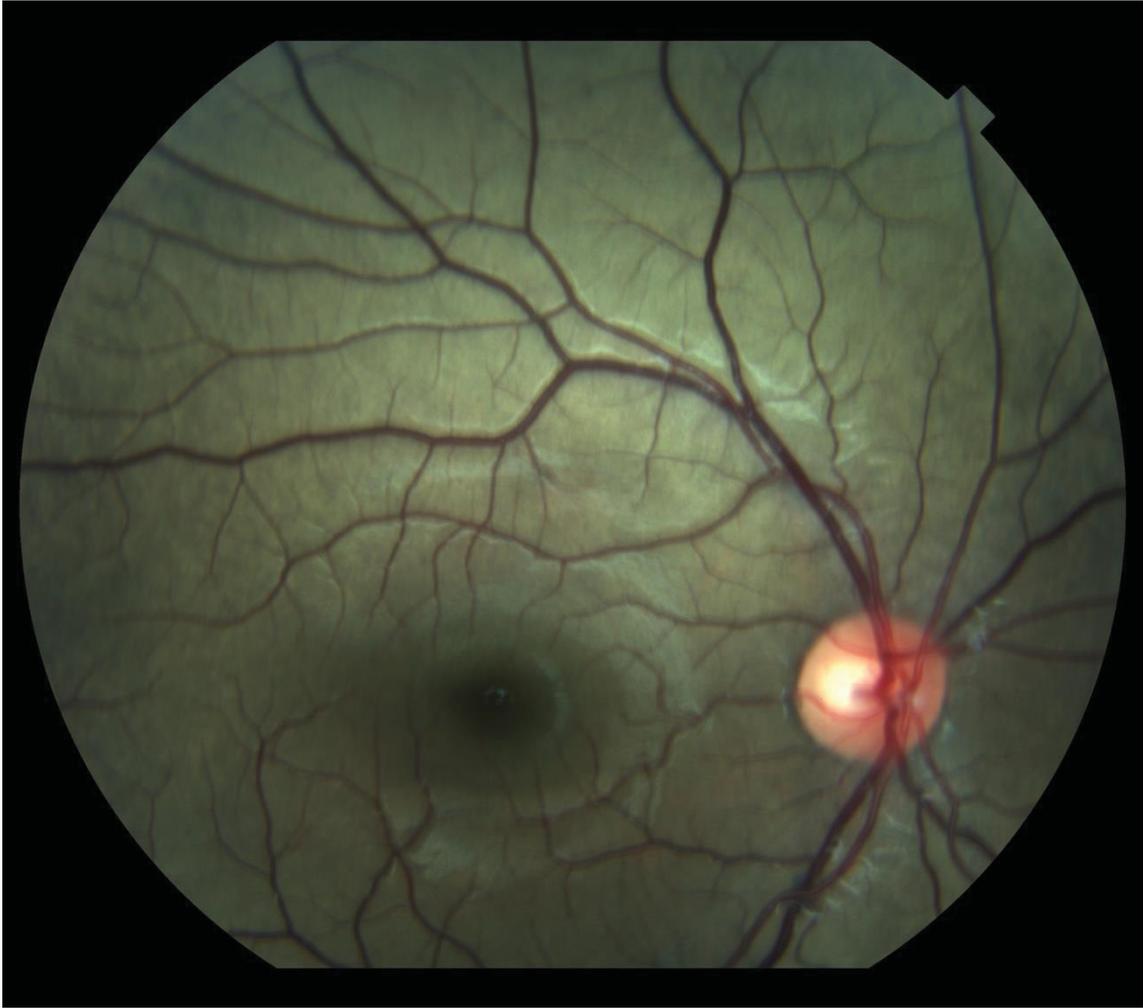


Figura 1 - Eletroretinograma plano nas fases escotópica e subnormais na fase fotópica bilateralmente

A fundoscopia demonstrou reflexo dourado-amarelo em meia periferia retiniana. Somando as anormalidades escotópicas ao reflexo dourado-amarelo no estado adaptado à luz houve suspeita de Doença de Oguchi, sendo encaminhado para teste de adaptação ao escuro. Observou-se o fenômeno de Mizuo-Nakamura com o desaparecimento do reflexo anômalo após duas horas de adaptação à escuridão. Inusitadamente, a típica cor vermelha característica da retina apresentou-se esmaecida. A coloração dourada retornou após três horas em adaptação luminosa (Figuras 2 e 3).



Figura 2 - Reflexo dourado e retina normal

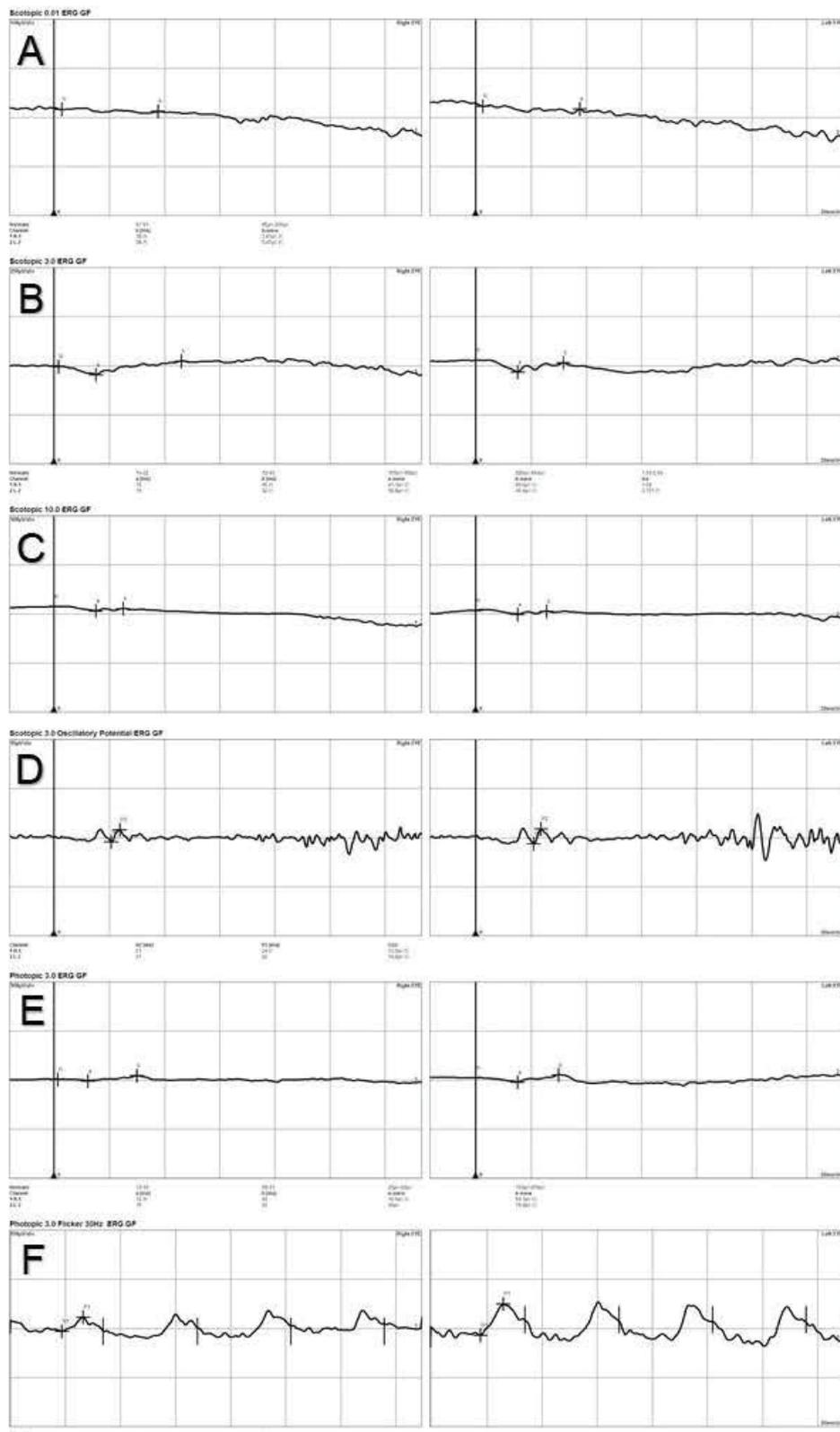


Figura 3 - Cópia do trabalho

Os achados eletrofisiológicos e a presença do fenômeno de Mizuo-Nakamura confirmaram o diagnóstico da Doença de Oguchi no paciente. Em 07 de dezembro de

2012 aferiu-se novamente o ERG do paciente, na ocasião, resultou em subnormal na fase fotópica, mas plano, na fase escotópica em ambos os olhos.

Revisão da Literatura

Segundo Mendonça et al. [4], a doença de Oguchi é uma forma de cegueira noturna estacionária (CNE) muito rara no mundo. No Brasil, poucos casos foram descritos até o século XXI, talvez, a mais relevante característica de resposta elétrica na doença de Oguchi seja a falta de correspondência entre a sensibilidade visual e a amplitude da onda B, apesar dos traçados escotópicos se normalizarem, geralmente, após 4 horas de adaptação ao escuro, mas a onda B permanece muito reduzida.

A doença de Oguchi é uma forma incomum de cegueira noturna (CN), não progressiva (CP) ou estacionária (CE), descrita inicialmente por Chuta Oguchi, em 1907 [5], com frequência quase exclusiva no Japão e na Ilha Formosa, relatados aproximadamente 140 casos, sem resultados similares no Hemisfério Ocidental, em torno de 30 casos apenas. Como entidade clínica oftalmológica pode-se considerá-la uma patologia rara no mundo [6,7].

Segundo Carr e Ripps [8], a doença de Oguchi apresenta-se como um distúrbio congênito de cegueira noturna, caracterizada, clinicamente, pela descoloração dourada ou cinza-branco de fundo. Pode-se dizer que duas características adicionais distinguem tal condição de outras formas de nictalopia estacionária: (i) sensibilidade visual muito reduzida mesmo após mais de 30 minutos de adaptação ao escuro, que se torna normal após várias horas em completa escuridão (ii) a cor do fundo também retorna ao normal após permanecer na escuridão prolongada. Embora qualquer uma dessas características possa estar ausente em variantes da doença, alguns indivíduos poderão ser expostos ao problema, especialmente, àqueles de origem japonesa.

Carr e Ripps [8] afirmam que a doença de Oguchi ocupa a atenção dos profissionais, pois está entre as patologias oftálmicas mais raras, havendo menos de cem casos relatados e grande maioria dos pacientes são de origem japonesa. No entanto, o estudo de uma desordem incomum como essa pode contribuir para que se compreenda o processo visual. E sobre o assunto, pode-se dizer que a taxa de seu surgimento é bastante rara e o mecanismo se adapta a escuridão. Conforme Mann: "a condição não é tanto a cegueira noturna, mas a adaptação excessivamente lenta à luz".

Segundo Rushton [9], a perturbação da função escotópica é frequentemente atribuída a anormalidades fotoquímicas que afetam a regeneração da rodopsina e o pigmento sensível à luz que serve a haste visão. Segundo essa hipótese presume-se que o processo prolongado de escuridão desfavorece a adaptação do sujeito ao escuro. A doença de Oguchi resulta da cinética do pigmento retardado, ou seja, após a exposição à luz a rodopsina é ressintetizada a taxas lentas. Essa suposição parece mais provável tendo em vista a relação causal postulada entre o limiar visual e a concentração de ftopigmento branqueado durante a adaptação ao escuro do olho normal. Por outro lado, não existem evidências de que a fotoquímica e a adaptação visual seguem, simultaneamente, na doença de Oguchi, já que a cinética da rodopsina não foi estudada anteriormente nesse mesmo distúrbio.

O estudo de Mendonça et al. [4] teve como objetivo descrever as alterações eletrofuncionais de um caso raríssimo da Doença de Oguchi, revela que o exame fundoscópico evidenciou um aspecto amarelo metálico, típico da Doença de Oguchi, de forma que o fenômeno de Mizuo-Nakamura estava presente e a adaptação dos bastonetes era marcadamente lenta, tratando-se, portanto, da Doença de Oguchi tipo I. No entanto, os fenômenos de Mizuo-Nakamura, verificados no fundo do olho e a

curva de adaptação ao escuro, podem não correlacionar-se. No ERG a resposta de bastonetes (luz branca fraca em condições escotópicas) não foi registrado e a resposta máxima (luz branca forte em condições escotópicas) demonstrou diminuição de amplitude da onda B, concordando com a literatura segundo a qual, em condições escotópicas, a amplitude da onda A é normal e da onda B é marcadamente diminuída ou ausente. As respostas dentro dos limites da normalidade ao *flicker* de 30 Hz confirmaram a perfeita função dos cones, um fato comum na Doença de Oguchi [4]. Nesse mesmo estudo, o eletrooculograma (EOG) dentro dos limites da normalidade concorda com alguns casos relatados [8], mas discorda de outros. Exames histológicos demonstram que os bastonetes estão presentes e existe uma adaptação secundária, demonstrando que em certas circunstâncias esses bastonetes podem funcionar. Acredita-se que os bastonetes possam apresentar dificuldades em converter a energia luminosa em energia nervosa devido uma menor concentração ou ausência de pigmentos fotossensíveis [9]. De qualquer modo, a resposta normal do EOG confirma a hipótese de que a fase sensível à luz do EOG pode não depender somente da função dos bastonetes. Os autores concluíram que os exames eletrofuncionais são fundamentais no diagnóstico de certeza da Doença de Oguchi. No caso reportado fica clara a discordância entre o EOG e o ERG. Considerando a função dos bastonetes, as respostas normais do EOG contrastam com a ausência de respostas dos bastonetes em condições escotópicas no ERG. E assim, novos estudos devem ser desenvolvidos para entender o complexo mecanismo eletrofuncional da Doença de Oguchi e melhor definir a origem dos componentes sensíveis à luz do EOG [4].

Zeit et al. [11] afirma que a cegueira noturna congênita estacionária se refere a um grupo de afecções retinianas com diferenças genéticas e clínicas. São cerca de

670 alelos e 360 mutações conhecidas, algumas relacionadas a proteínas da cascata de fototransdução, interrompendo a transmissão de informações dos fotorreceptores para as células bipolares. Essas últimas estão relacionadas à Doença de Oguchi.

O aspecto retiniano nos quadros de CNCE divide-se em similar a normal e alterado, mas a Doença de Oguchi está contida no último quadro. O fenômeno de Mizuo-Nakamura ainda não está completamente entendido, suspeitando que seu mecanismo decorre do acúmulo de depósitos retinianos que se revertem após a adaptação do paciente ao escuro ou encurtamento da porção externa de fotorreceptores, embora tais estudos tenham refutado a hipótese de acúmulos retinianos [10].

Zeitz et al. sugerem, ainda, a aplicação de ERG adaptado ao escuro de luz vermelha como ferramenta diagnóstica de doenças retinianas, dentre elas a doença de Oguchi. No caso, é previsto que a onda b mostre-se diminuída ou ausente. Apesar do Fenômeno de Mizuo-Nakamura ser relatado principalmente como reflexo amarelado-retiniano, descrevem-se achados de manchas escuras demarcadas nas artérias retinianas. Entretanto, a alteração não estabeleceu relação causal com o estado de adaptação à luz ou com descolamento do corpo vítreo [11].

As doenças retinianas de animais servem como modelo de estudo para melhor elucidar as doenças humanas. Ao estudar o perfil genético de cães da raça Banseji com atrofia retiniana progressiva, os autores detectaram mutação no gene SAG. Mais especificamente, do tipo *non-stop*, em que a transcrição continua além do normal e, por isso, a proteína resultante apresenta aminoácidos em excesso [12].

Utilizando SD-OCT (*spectral domain optic coherence tomography*) detectaram um encurtamento do segmento externo da retina na Doença de Oguchi. O paciente de 31 anos apresentou coloração normal na mácula e coloração acinzentada ao redor

da mesma. O restante do fundo de olho apresentou reflexo dourado que retornou ao normal após adaptação ao escuro, caracterizando o fenômeno de Mizuo-Nakamura. No exame, a distância entre a camada IS/OS (*inner segment/outer segment*) e o Epitélio pigmentar foi utilizada para mensurar a espessura do segmento externo retiniano. Este estava normal na mácula, mas diminuído na retina periférica, local do reflexo dourado. Já ao raio de 6mm da mácula, a linha IS/OS era imperceptível e o reflexo retiniano era acinzentado. O estudo explica que o reflexo dourado só se apresentava nos locais de redução da distância entre IS/OS e o Epitélio Pigmentar da Retina, sendo o acúmulo de rodopsina ativada nessas regiões sua possível origem [11].

Godara et al., com o objetivo de estudar as alterações retinianas em pacientes com cegueira noturna congênita estacionária e Doença de Oguchi, os autores avaliaram 3 pacientes. Um deles com CNCE devido a mutação no gene GRM6 e dois irmãos com doença de Oguchi devido a mutação no gene GRK1. Ao analisar a reflectância retiniana dos pacientes com a doença de Oguchi, obtiveram maior intensidade dos bastonetes no estado adaptado à luz. Os cones não demonstraram alterações entre as adaptações à luz ou ao escuro. Os autores ainda registraram o processo em uma sequência de fotos, na qual percebe-se o aumento gradual da intensidade de bastonetes após remoção da adaptação ao escuro, registrando mais que o 100% de aumento. Com esses achados, afirmou-se que as alterações vistas na fundoscopia da doença de Oguchi se originam nos bastonetes. Em imagens por OCT, o estudo verificou as diferenças entre os estados adaptados à luz e ao escuro. Parte do contraste da camada externa da retina é perdida no estado de adaptação à luz em relação ao escuro. Entretanto, a espessura do segmento externo da retina não se

alterou entre os dois estados, o que enfraquece a probabilidade de relação entre a descoloração retiniana e a espessura do segmento externo dos fotorreceptores [13].

Takada et al. [14] avaliaram a retina de um paciente com 61 anos de idade, apresentando o fenômeno de Mizuo-Nakamura via OCT (*Optical Coherence Tomography*). Na área correspondente ao reflexo amarelo-dourado do estado adaptado à luz a camada externa da retina se apresentava intensificada devido a depósitos, confundindo-se à transição com o segmento interno e com o epitélio pigmentar. Após três horas de adaptação ao escuro, houve reversão das alterações aferidas na OCT e dos reflexos retinianos anormais.

Em um estudo Yamada et al. [14] examinaram um paciente com 75 anos com fenômeno de Mizuo-Nakamura. Registraram-se imagens por SD-OCT em estados parcialmente adaptado ao escuro e totalmente adaptado ao escuro, após 4 horas. As áreas de registro englobaram a fóvea e na área perimacular. Na fóvea, primeiramente detectaram-se 3 bandas (epitélio pigmentar/membrana de Bruch, membrana limitante externa e IS/OS), permanecendo inalterada após adaptação ao escuro. Na região perimacular, a princípio apenas o EPR/membrana de Bruch e a membrana limitante externa foram detectadas. Após adaptação ao escuro, a linha correspondente à IS/OS foi detectada, totalizando 3 bandas. As alterações percebidas no SD-OCT acompanharam as mudanças do reflexo retiniano.

Conforme Sergouniotis et al. [15], uma paciente com sete anos de idade apresentou outras alterações vistas por SD-OCT. Na fóvea detectaram-se duas bandas hiperreflectivas (IS/OS e EPR/Membrana de Bruch) alternadas por uma hiporreflectiva (segmento externo dos fotorreceptores). Entretanto, a última desapareceu nas regiões fora da fóvea. Os achados divergiram do paciente controle no qual detectaram-se as três bandas dentro e fora da fóvea.

Sergouniotis et al. [15] sugerem a aplicação de ERG adaptado ao escuro de luz vermelha como uma ferramenta diagnóstica de doenças retinianas, dentre elas a doença de Oguchi. Para os autores, é previsto que a onda b mostre-se diminuída ou ausente.

Tendo em vista que o reflexo alterando no fundo de olho na doença de Oguchi não possam ser explicadas exclusivamente por alterações de camadas externas da retina, os achados sugerem que há importância nas alterações de camadas mais interna da retina, Sergouniotis et al. [15].

Comparando grupo controle, pacientes com cegueira noturna congênita estacionária completa (GRM6) e dois pacientes com doença de Oguchi (GRK1) quanto à espessura retiniana, utilizou-se o HD-OCT Cirrus. Na fóvea, nenhum dos 5 pacientes demonstrou alterações significativas em relação ao grupo controle. Entretanto, fora da fóvea, obteve-se que na primeira condição houve redução na espessura de camadas internas da retina, enquanto na segunda a espessura manteve-se inalterada [12]. Adaptação ao escuro e fenômeno de mizuo-nakamura compatíveis com doença de oguchi. Em exame de reflectância de fotorreceptores, bastonetes dos irmãos GRK1 mutados apresentaram o dobro de reflectância no estado adaptado à luz. Não se viu o mesmo em cones nem em pacientes que não doença de Oguchi. Não se notou alteração significativa na densidade de fotorreceptores em quaisquer pacientes [12].

Em relato de caso, sugere que os achados no FD-OCT (Fourier Domain OCT) acompanham o estado fisiológico de bastonetes. O paciente com a Doença de Oguchi tem a retina analisada pelo método de imagem antes e após a adaptação total ao escuro. Na fóvea observaram-se 3 bandas: ELM, IS/OS e RPE/Bruch. No estado parcialmente adaptado ao escuro, enquanto o limiar de visão era alto, não se verificou

a banda IS/OS em regiões extrafovea (onde predominam bastonetes) provavelmente por ter se fusionado à RPE/Bruch. Após adaptação ao escuro por 4 horas, a banda reapareceu junto com a normalização do limiar visual. Segundo os autores, os achados sugerem que alterações fisiológicas em bastonetes possam ser estudadas pelo método de imagem FD-OCT [14].

Experimentos envolvendo animais corroboram com a patogênese do gene SAG anômala. Em experimento com ratos noucaute para arrestina. Os ratos foram criados em ciclos de claro-escuro, com 12 horas de duração cada, desde o nascimento. Alguns ratos foram criados no escuro. No dia 100 após o nascimento, os ratos noucaute apresentaram adelgaçamento da camada nuclear externa, utilizada no artigo como indicador de presença de fotorreceptores e adelgaçamento e desorganização da camada externa de fotorreceptores em relação a ratos normais. Ratos noucaute criados no escuro não demonstraram as alterações, indicando que os prejuízos dependem de estímulo luminoso. os autores concluem que a degeneração deriva da ativação exacerbada da cascata de fototransdução e da geração de radicais, livres, apesar de reconhecerem a necessidade de mais estudos no assunto. Em conclusão, ressalta-se que os ratos nocautes para arrestina sofreram degeneração de fotorreceptores após exposição luminosa. Assim, pacientes com Doença de Oguchi podem ser propensos a sofrer tal consequência e, portanto, é desaconselhado expor-se a luz em excesso [16].

De caráter hereditário autossômico recessivo, a doença surge acompanhada de história de consanguinidade em aproximadamente 62% dos casos [17]. Uma mutação no cromossomo 2q, resultante da deleção da molécula de adenina do nucleotídeo 1147 no códon 309 do gene responsável por codificar a proteína arrestina, sendo causa frequente do aparecimento da doença em pacientes de origem japonesa

[18]. Já em pacientes de ascendência europeia, em recente descoberta, considera-se que a mutação parece decorrer da deleção do exon 5, no cromossomo 13q, responsável por codificar a enzima rodopsinoquinase [19]. E curiosamente ambas as formas acarretam na codificação de arrestina ou rodopsinoquinase aberrantes que falham em desativar a rodopsina para frear a cascata enzimática da foto-transdução, identificada como causa primária da doença de Oguchi.

O acúmulo de rodopsina dessensibiliza os bastonetes que passam a reagir somente sob limiares maiores, mas até que a rodopsina seja desativada e regenerada, em um período de 2 a 4 horas, o portador da doença torna-se insensível à luz escotópica, ao passo que em indivíduos normais essa latência dura somente entre 10 a 20 minutos [20].

A presença de uma camada distinta na retina dos portadores da doença, também presente em pássaros diurnos e em certos anfíbios, levou Mann a classificá-la como um fenômeno atávico da natureza [21]. Investigações posteriores detectaram tal camada em autópsias de pacientes não portadores da doença de Oguchi, sugerindo haver tão somente uma alteração pós-tuma e constataram forte correlação anátomo-patológica entre a doença de Oguchi e retinose pigmentar [22,23]. Em relação ao quadro clínico apresentado, nota-se raramente existe queixa oftalmológica objetiva, como baixa acuidade visual, porém, a queixa subjetiva de nictalopia pode representar o maior ponto de divergência na relação médico-paciente.

Há um século os portadores de cegueira noturna apressavam-se para suas casas após os primeiros indícios do pôr do sol, para evitar as consequências de sua deficiência. E com o advento da iluminação elétrica surge a possibilidade de ver em cores, usando cones durante a noite, tornando os bastonetes relativamente dispensáveis em várias atividades noturnas. O problema passa ser despercebido na

maior parte das situações e faz desses pacientes ou de pacientes com fundo albipunctata mais propensos a ignorar sua condição. Apresentam queixa inconsistente e mal definida [6,20].

Não obstante, algumas características típicas da doença de Oguchi facilitam o diagnóstico diferencial de outras doenças envolvendo a CNCE, sejam fundoscópicas ou eletrofisiológicas. O exame fundoscópico revela alterações peculiares, desde um tapete retiniano de coloração amarelo-metálica à prateada, com dourado mosqueado de brilho esvanecente, que se estende das arcadas temporais a médio-periferia da retina, poupando parcialmente o polo posterior. Os vasos retinianos apresentam-se evidenciados ao contrastarem-se com a coloração retiniana [5,24].

E após aproximadamente 4 horas de adaptação ao escuro a retina lentamente traz todas as peculiaridades antes desaparecidas, retornando à absoluta normalidade. A esse fenômeno dá-se o nome de Mizuo-Nakamura, mas quando houver nova exposição à luz a retina retoma, em cerca de 10 a 20 minutos, apresentando todos os requisitos típicos da doença de Oguchi [6,24,25,26]. Esse fenômeno independe do tipo de iluminação que incide na retina. Está relacionado ao acúmulo de potássio extracelular que não pode ser catabolizado pelas células de Müller que, em última análise, especula-se gerar reflexo metálico da retina, usualmente observado na doença de Oguchi [27,28].

É visto como patognomônico da doença, isoladamente relatado nas doenças de Stargardt, distrofia de cones recessiva ligada ao X e retinosquise congênita ligada ao X, embora não descrito de maneira tão evidente e duradoura como ocorre na doença de Oguchi onde, ao reverter à condição anormal, mostra latência de 20 a 40 minutos. Relatos isolados mostraram duração de apenas alguns segundos [28,29].

Dentre os testes eletrofisiológicos, o eletrorretinograma (ERG) interessa na doença de Oguchi por apresentar, como em outras CNCE, curva anormal de adaptação ao escuro, o que torna o exame crucial no diagnóstico destas doenças. Frente ao teste fotópico máximo e de luz branca a 30 Hz (*flicker*), tanto o indivíduo normal quanto o portador da doença de Oguchi respondem com traçados normais. Entretanto, frente ao teste escotópico, o portador desta doença responde com traçados anormais, tanto se exposto à luz branca fraca, desencadeadora de resposta escotópica de bastonetes, quanto se exposto à luz branca forte, desencadeadora de resposta escotópica máxima, quando cones e bastonetes são estimulados conjuntamente. Dessa maneira, frente à luz branca fraca não há qualquer onda (traçado reto) e, frente à luz branca forte, não há resposta de onda b ou apresenta-se bastante reduzida em amplitude [20].

O eletrorretinograma, junto ao fenômeno de Mizuo-Nakamura possui importância fundamental para subclassificar a doença de Oguchi, mas existem algumas variações dentro do grupo de indivíduos afetados [30]. Três fenótipos são sugeridos: tipo I (típico) descoloração de fundo, fenômeno de Mizuo-Nakamura com recuperação tardia da adaptação ao escuro; tipo II-A descoloração de fundo, fenômeno de Mizuo-Nakamura sem recuperação da adaptação ao escuro; tipo IIB, leve descoloração de fundo, ausência ou parcialidade do fenômeno de Mizuo-Nakamura sem recuperar a adaptação ao escuro [31]. Entretanto, o gene SAG não é origem genética apenas da doença de Oguchi. Também é partilhado por retinite pigmentosa recessiva e adRP. Sullivan LS et al. constatou o fato em estudo de coorte envolvendo 300 famílias americanas. A mutação SAGp.Cys147Phe, encontrada heterozigota em 8 famílias, demonstrou-se patogênica da retinite pigmentosa autossômica dominante desses pacientes [32].

Goulart et al. [32] relataram o caso de uma paciente com sintomas de cegueira noturna congênita estacionária (CNCE), no qual constataram haver alterações oftalmoscópicas peculiares da doença de Oguchi, inédita nos limites do conhecimento dos autores, considerando a literatura médica brasileira publicada. No entanto, observaram e documentaram as alterações clássicas da doença e seu importante complexo e infrequente fenômeno de Mizuo-Nakamura. O exame eletrorretinográfico (ERG) mostrou sinais típicos. Os autores concluíram que o caso relatado exibiu descoloração marcante e peculiar da retina, se fazendo presente o fenômeno de Mizuo-Nakamura, típicos da doença de Oguchi, mas nenhuma adaptação ao escuro após prolongada ausência de luz. O reflexo dourado esvanecente da retina vista nesse paciente foi menos frequente que o cinza-metálico observado visto em outros estudos. Classificaram a paciente como portadora da doença de Oguchi tipo II-A e sugeriram realizar investigação clínica nos demais irmãos da paciente que possivelmente podem ser afetados pela doença.

Dentre as mutações do gene SAG, a deleção da adenina da posição 1147 é uma das descritas na literatura. Hayashi et al descreveram achados sugestivos para danos maculares na doença de Oguchi ocasionada por essa mutação. O paciente homem de 41 anos japonês apresentou, além da sintomatologia padrão da doença de Oguchi, depleção em parte de seu campo visual. A ausência de resposta de bastonetes não surpreende na doença de Oguchi. Entretanto, o *Flicker* a 30Hz também não gerou respostas elétricas, o que indica disfunção de cones. Ff-ERG após 30 min de adaptação ao escuro: onda b ausente. Ondas b e a marcadamente reduzidas na resposta combinada. A resposta de cones e ao *flicker* 30Hz mostraram-se diminuídas. HD-OCT: ISe inner segment-outer segment preservado em fóvea e perafóvea. Começa a apresentar alterações fora dessa área, com adelgaçamento da

camada nuclear externa. Além disso o paciente possuía prejuízo em campos visuais, os quais foram compatíveis com a degeneração macular verificada pelo HD-OCT e mfERG. A resposta elétrica normal em fóvea e parafóvea coincidem com o aspecto normal da HD-OCT nessas regiões. Externa à elas, haviam as alterações mencionadas no OCT e atenuamento e prolongamento atividade elétrica aferida pelo mf-ERG, compatíveis com a depleção de campo visual perimacular. Em conclusão, os autores atribuíram a disfunção macular à mutação 1147delA [33].

Achados atípicos na paciente com 40 anos de idade que, para avaliar a recuperação de bastonetes após adaptação ao escuro aplicou-se ERG de *flash* brilhoso ao intervalo de 30 segundos, 4 vezes. Inesperadamente, houve uma redução das ondas "b" e "a" em cada estímulo subsequente. Não houve relatos de pacientes com olhos normais, Doença de Oguchi típica ou até mesmo a mesma mutação no gene SAG com os achados reportados pelo relato. Apesar da doença ser conhecida como autossômica recessiva, Fujinami et al. [36] descrevem uma versão heterozigota da mutação já conhecida 1147delA. Códon 309, gene SAG.

Huang et al. apud RISHI et al. [37] relataram o caso de uma paciente de 13 anos que apresentava cegueira noturna desde a infância, sem histórico familiar de Doença de Oguchi e de pais não consanguíneos. O exame de fundo de olho demonstrou a coloração amarelo-dourada característica do Fenômeno de Mizuo-Nakamura que desapareceu após adaptação ao escuro prolongada. O ERG *full field* 0.01 escotópico demonstrou redução em onda "a" e onda "b" ausente em AO. Realizaram também ERG fotópicos 3.0 e *flickers* fotópicos 3.0, que resultaram em normalidade. Nos testes genéticos moleculares, detectaram alterações no gene SAG. Em ambos os pais, havia o polimorfismo não coloquei qual. Na mãe, ainda encontraram uma mutação nonsense e outros dois polimorfismos, todos

heterozigotos. A paciente apresentava as quatro alterações heterozigotas no gene SAG. Após executarem qPCR sobre o gene SAG, detectaram deleção heterozigota no exon 2, tanto do pai quanto da paciente. À época, foi o primeiro caso de doença de Oguchi em chineses relatado.

Waheed et al. [38] relataram o caso de um paciente de 15 anos, sexo feminino com um conjunto de sintomas oculares. Dentre estes, visão borrada a objetos próximos e distantes, especialmente no escuro. Na fundoscopia, revelou-se coloração amarelo-acinzentada, a qual retornou à normalidade após 2-3h de adaptação ao escuro. O artigo traz outros sintomas porque a paciente tinha trombose de seio da dura-máter. Foi realizada a análise dos genes GRK 1 e SAG. O primeiro não apresentou alterações, enquanto no último detectou-se mutação nonsense c.916G>T no éxon 11. O sequenciamento também foi realizado nos familiares da paciente. As avós da paciente eram primas de primeiro grau e ambas carregavam a mutação no gene SAG. A mãe e um dos irmãos da paciente também possuíam a mutação, entretanto sem manifestações hematológicas ou neurológicas.

Azam et al. [39] demonstraram a existência de algumas mutações GRK1 responsáveis pela Doença de Oguchi em uma família paquistanesa. Todos os parentes afetados apresentaram a mesma mutação: nonsense em GRK1 — éxon 1 — c.614C>A; p.S205X. Como resultado, a proteína codificada é imatura e não funcional.

Para avaliar a relevância da RK na patogênese de doenças, Chen et al. [16] utilizaram ratos transgênicos nocaute homozigotos para os alelos RK. As retinas dos ratos foram analisadas in vitro. Após 24 horas sob incidência de luz, os bastonetes das retinas pertencentes aos ratos transgênicos sofreram apoptose. Os autores

afirmam que os animais utilizados podem ser utilizados como modelo animal para Doença de Oguchi.

Huang et al. [40] ajudaram a elucidar o mecanismo pelo qual a Doença de Oguchi ocasiona cegueira noturna. A hipótese derivou de experimentos com rato nocaute para a arrestina 1 (proteína sintetizada pelo gene SAG). Verificou-se menor expressão de NSF (fator sensível para N-etilmaleimida) no terminal sináptico dos fotorreceptores desses ratos. Menos SAG, menos NSF, menos excitação de glutamato. As interações entre SAG e NSF são mais intensas no escuro e é necessária para manter o tônus de excitação de glutamato pelos fotorreceptores. A deleção do gene SAG levou à menor expressão de mRNA do NSF, além de outras proteínas necessárias para a excitação. Isso pode diminuir a taxa de excitação no estado adaptado ao escuro. Mais especificamente, a arrestina 1 interage com a proteína NSF para aumentar a atividade ATPase desta e assim desacoplar o complexo SNARE, permitindo a transmissão sináptica dos fotorreceptores. Para que a informação seja transmitida com precisão, a excitação de glutamato deve ser bem regulada. Huang e colegas propõem que sem a arrestina 1 para modular a NSF, há prejuízo na acurácia de liberação do neurotransmissor e, portanto, da transmissão de informação para as células horizontais e bipolares.

No sentido de elucidar um novo método diagnóstico, Abe et al. [41] avaliaram o emprego do RT-PCR (real time PCR) para detectar a mutação SAG 926delA rapidamente. O paciente de 14 anos do artigo, diagnosticado com Doença de Oguchi por métodos convencionais, teve o genoma sequenciado e demonstrou a mutação em questão. Nos ciclos de PCR, a mutação interrompe a transcrição, o que se reflete em diferentes picos de fluorescência. Realizou-se RT-PCR no paciente, em seus pais e

em controles, obtendo acurácia de 100%. Por ser PCR, o método descreve qual a mutação, mas detecta anormalidades no gene e comprova suspeitas.

Nakamachi et al. [42] demonstraram o caso de um paciente Japonês de 54 anos, portador de deleção da adenina 1147 (1147delA) do códon 309 do gene SAG (arrestina), confirmando o diagnóstico da Doença de Oguchi pela presença do fenômeno de Mizuo-Nakamura (descoloração dourada na meia periferia retiniana de ambos os olhos que desapareceu na adaptação ao escuro), além de degeneração do epitélio pigmentar retiniano na região ínfero-lateral de ambos os olhos. O eletrorretinograma do estudo resultou em onda a anormal e onda b ausente. Foram executados os eletrorretinograma de flash brilhante (Bright flash) e escotópico. No primeiro não se observou onda b e a onda a apresentava-se anormal e no último a onda b passou a ser detectada após período de adaptação ao escuro. Além da Doença de Oguchi o paciente apresentava Retinite Pigmentosa em até 2 quadrantes oculares, resultando em defeitos no campo visual. Os autores concluem que contribuíram para elucidação da patogênese da doença de Oguchi relacionada ao gene arrestina. Além disso, afirmam que os achados sugerem a existência de complicações decorrentes de genes envolvidos na fototransdução além das conhecidas.

Sonoyama et al. [43] relataram o caso de um paciente masculino de 53 anos diagnosticado com Retinite Pigmentosa associada a Doença de Oguchi. O paciente apresentava edema cistoide macular (CME), demonstrado por OCT. O fundo de olho revelou despigmentação no trajeto dos vasos retinianos que alcançavam a meia-periferia e depósitos “bone corpuscular-like” e epitélio pigmentar retiniano com alterações difusas. Na retina periféria inferior, observou-se o Fenômeno de Mizuo-Nakamura, com descoloração amarelo-dourada do tecido retiniano. A retina central

demonstrou sensibilidade diminuída e escotomas em anel. No ERG, houve redução em 50% das respostas fotópicas em comparação a controles. O ERG misto não se alterou no escuro, o ERG multifocal apresentou-se diminuído no OD e quase extinto no OE. O flicker a 30Hz pouco se alterou. Os autores corroboraram com o diagnóstico de Retinite pigmentosa e levantaram a hipótese de doença de Oguchi, procedendo para análise molecular. O sequenciamento do gene SAG revelou mutação homozigota c.926delA (N309TfX320) do cromossomo 11. Em conclusão, os autores afirmam ser necessário acompanhar pacientes com Doença de Oguchi em vista de possível desenvolvimento de Retinite Pigmentosa.

Skorczyk-Werner et al. [44] relataram a Doença de Oguchi ocasionada por mutação no gene GRK1, portanto, do tipo II. O paciente, um menino de 13 anos, com aparente CNCE não apresentou depósitos retinianos, mas havia uma descoloração dourado-amarronada que desapareceu após adaptação ao escuro. O ERG escotópico demonstrou ambas as ondas atenuadas, enquanto o fotópico assemelhou-se ao de retinas normais. Foi realizada a avaliação genética pelo método de microarranjo de DNA para polimorfismos de nucleotídeo único, detectando deleção homozigota no gene GRK1 (c.1607161 OdelCGGA). Com a mutação, a Rodopsina Kinase resultante possui 22 é sintetizada com 22 aminoácidos a menos. Os autores concluem que a observação de Oguchi tipo II e mutação no gene GRK1 comprova a relação causal entre doença e gene.

O diagnóstico diferencial da Doença de Oguchi caracteriza-se pela distrofia de cones progressiva, retinite pigmentosa em mulheres, doença de Stargardts e retinoesquise juvenil ligada ao X. A Doença de Oguchi se diferencia pelo fenômeno de Mizuo-Nakamura e suas observações características no ERG, com a resposta de cones preservada [30].

Discussão

O relato apresentado nesse artigo é similar ao trazido pela literatura, nesse sentido, discute-se que além de ser uma doença raríssima no mundo, no Brasil seus eventos também o são, motivando o desenvolvimento da pesquisa. Os achados eletrofisiológicos e a presença do fenômeno de Mizuo-Nakamura confirmaram o diagnóstico da Doença de Oguchi no paciente estudado e, aferindo-se o ERG do paciente novamente resultou em subnormal na fase fotópica, mas plano na fase escotópica em ambos os olhos. À luz dos estudos de Mendonça et al. [4], nota-se que as alterações eletrofuncionais da Doença de Oguchi revelam que o exame fundoscópico evidencia aspecto amarelo metálico típico, de forma que o fenômeno de Mizuo-Nakamura esteja presente e a adaptação dos bastonetes seja marcadamente lenta, tratando-se, portanto, da Doença de Oguchi. Acreditaram que os bastonetes apresentem dificuldades em converter a energia luminosa em energia nervosa devido a menor concentração ou ausência de pigmentos fotossensíveis [9]. Os exames eletrofuncionais são fundamentais no diagnóstico de certeza da Doença de Oguchi. Novos estudos devem ser desenvolvidos para entender o complexo mecanismo eletrofuncional da Doença de Oguchi e melhor definir a origem dos componentes sensíveis à luz do EOG [4]. Na Doença de Oguchi o aspecto retiniano encontra-se alterado. No entanto, o fenômeno Mizuo-Nakamura ainda não está completamente entendido, suspeitando que seu mecanismo decorre do acúmulo de depósitos retinianos que se revertem após a adaptação do paciente ao escuro ou encurtamento da porção externa de fotorreceptores [10]. Zeitz et al. sugerem aplicar ERG adaptado ao escuro de luz vermelha como ferramenta diagnóstica de doenças retinianas, incluindo a Doença de Oguchi. Apesar do Fenômeno de Mizuo-Nakamura ser relatado como reflexo amarelo-dourado retiniano descrevem-se achados de manchas escuras

demarcadas nas artérias retinianas. Entretanto, a alteração não estabeleceu relação causal com o estado de adaptação à luz ou com descolamento do corpo vítreo [11].

Conclusão

Conclui-se que a Doença de Oguchi é uma forma de CNE raríssima. No Brasil, poucos casos foram descritos até o presente momento, entre eles o apresentado e confirmado nesse relato de caso. Talvez a mais relevante característica da resposta elétrica na Doença de Oguchi seja a falta de correspondência entre a sensibilidade visual e a amplitude da onda B, apesar dos traçados escotópicos se normalizarem geralmente após 4 horas de adaptação ao escuro; a onda b permanece muito reduzida. Os exames eletrofuncionais são fundamentais no diagnóstico da certeza da Doença de Oguchi.

Referências

1. Mizuo G. On new discovery in dark adaptation in Oguchi's disease. *Acta Soc Ophthalmol Jpn.* 1913;17:1148-50.
2. Krill AE. Congenital stationary night-blindness. In: Krill AE. *Krill's hereditary retinal and choroidal disease.* Maryland, USA: Harper & Row; 1977. v. 2. p. 391-420.
3. Mizuo G. On new discovery in dark adaptation in Oguchi's disease. *Acta Soc Ophthalmol Jpn.* 1913;17:1148-50.
4. Mendonça RHF, Abbruzzese S, Plateroti R, Plateroti P, Ferreira EL. Alterações eletrofisiológicas na doença de Oguchi. *Rev. bras.oftalmol.* vol.72 no.3 Rio de Janeiro May/June 2013.
5. Oguchi C. Upon a new night blindness. *Acta Ophth Jap* 1907;11:123-34.
6. Sato T, Baba K. Appearance and disappearance of the fundus disturbanc in Oguchi.s disease. *Am J Ophthalmol* 1961;51:243-8.
7. Winn S, Tasman W, Spaeth G, McDonald PR, Justice J. Oguchi.s disease in Negroes. *Arch Ophthalmol* 1969;81:501-7.
8. Carr RE, Ripps H. Rhodopsin kinetics and rod adaptation in Oguchi.s disease. *Invest Ophthalmology* 1967;4:426-36.
9. François J, Verriest G, De Rouck A. La maladie d'Oguchi. *Ophthalmologica.* 1956;131(1):1-40.
10. Rushton WAH.: Dark adaptation and the regeneration of rhodopsin, *J. Physiol.* 156; 166, 1961,
11. Zeitz C, Robson AG, Audo I Congenital stationary night blindness: An analysis and update of genotype–phenotype correlations and pathogenic mechanisms. Published in *Progress in Retinal and Eye Research* 2015.
12. Hashimoto H, Kishi S. Shortening of the rod outer segment in Oguchi disease. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2009 Nov;247(11):1561-3. Epub 2009 Jun 11.

13. Godara P, Cooper R, Sergouniotis PI, Wilk MA. Assessing Retinal Structure In Complete Congenital Stationary Night Blindness and Oguchi Disease. *American Journal of Ophthalmology* 154(6) · September 2012.
14. Takada M, Otani A, Ogino K, Yoshimura N. Spectral-Domain Optical Coherence Tomography Findings in the Mizuo-Nakamura Phenomenon of Oguchi Disease. *Retina (Philadelphia, Pa.)* 31(3):626-8 · March 2011.
15. Yamada K, Motomura Y, Matsumoto CS, Shinoda K, Nakatsuka K. Optical coherence tomographic evaluation of the outer retinal architecture in Oguchi disease. *Jpn J Ophthalmol.* 2009 Sep;53(5):449-51. doi: 10.1007/s10384-009-0708-1. Epub 2009 Oct 22.
16. Sergouniotis PI, Davidson AE, Sehmi K, Webster AR, Robson AG, Moore AT. Mizuo-Nakamura phenomenon in Oguchi disease due to a homozygous nonsense mutation in the SAG gene. *Eye (Lond).* 2011 Aug;25(8):1098-101. doi: 10.1038/eye.2011.88. Epub 2011 Apr 15.
17. Chen CK, Burns KME, Spencer M, Niemi GA, Chen J, Hurley JB, Baylor DA, Simon MI. Abnormal photoresponses and light-induced apoptosis in rods lacking rhodopsin kinase *Proceedings of the National Academy of Science USA*, 96 (1999), pp. 3718-3722.
18. Takagi R, Kawakami R. Uber da Wesen der Oguchischer Krankheit. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1924;72:349-71.
19. Fuchs S, Nakazawa M, Maw M, Tamai M, Oguchi Y, Gal A. A homozygous 1-base pair deletion in the arrestin gene is a frequent cause of Oguchi disease in Japanese. *Nat Genet* 1995;10:360-2.
20. Yamamoto S, Sippel KC, Berson EL, Drayja TP. Defects in the rhodopsin kinase gene in the Oguchi form of stationary night blindness. *Nat Genet* 1997; 15:175-8.
21. Cideciyan AV, Zhao X, Nielsen L, Khani SC, Jacobson SG, Palczewski K. Null mutation in the rhodopsin kinase gene slows recovery kinetics of rod and cone phototransduction in man. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998;95:328-33.
22. Dryja TP. Molecular genetics of Oguchi disease, fundus albipunctatus, and other forms of stationary night blindness: LVII Edward Jackson Memorial Lecture. *Am J Ophthalmol* 2000;130:547-63.
23. Mann I. *Developmental abnormalities of eye*. Philadelphia: J B Lippincott; 1957. p.147-9.

24. Kubawara Y, Ishihara K, Akiya S. Histologic and electron microscopic studies of the retina in Oguchi's disease. *Jap Rev Clin Ophth* 1963;67:1323.
25. Yamanaka M. Histologic study of Oguchi's disease. Its relationship to pigmentary degeneration of the retina. *Am J Ophthalmol* 1969;68:19-26.
26. Nakazawa M, Wada Y, Fuchs S, Gal A, Tamai M. Oguchi disease: phenotypic characteristics of patients with the frequent 1147delA mutation in the arrestin gene. *Retina* 1997;17:17-22.
27. Mizuo G. A new discovery in dark adaptation in Oguchi's disease. *Acta Ophth Jap* 1913;1148-50.
28. Noble KG, Margolis S, Carr RE. The golden tapetal sheen reflex in retinal disease. *Am J Ophthalmol* 1989;107:211-7.
29. Usui T, Ichibe M, Ueki S, Takagi M, Hasegawa S, Abe H, Sekiya K, Nakazawa M. Mizuo phenomenon observed by scanning laser ophthalmoscopy in a patient with Oguchi disease. *Am J Ophthalmol* 2000;130:359-61.
30. De Jong PT, Zrenner E, van Meel GJ, Keunen JE, van Norren D. Mizuo phenomenon in X-linked retinoschisis. Pathogenesis of the Mizuo phenomenon. *Arch Ophthalmol* 1991;109:1104-8.
31. Heckenlively JR, Weleber RG. X-linked recessive cone dystrophy with tapetal-like sheen. A newly recognized entity with Mizuo-Nakamura phenomenon. *Arch Ophthalmol* 1986;104:1322-8.
32. Goulart DG, Myai C, Atique D, Takahashi WY, Aihara T. Doença de Oguchi: relato de caso e revisão bibliográfica. *Arq Bras Oftalmol.* 2002;65(6):669-73.
33. Carr RE, Gouras P. Oguchi's disease. *Arch Ophthalmol* 1965;73:646-56.
34. Sullivan LS, Bowne SJ, Koboldt DC, Cadena EL, Heckenlively JR, Branham KE, Wheaton DH et al. A Novel Dominant Mutation in SAG, the Arrestin-1 Gene, Is a Common Cause of Retinitis Pigmentosa in Hispanic Families in the Southwestern United States. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2017 May; 58(5): 2774–2784.
35. Hayashi T, Tsuzuranuki S, Kozaki K, Urashima M, Tsuneoka H (2011) Macular dysfunction in Oguchi disease with the frequent mutation 1147delA in the SAG gene. *Ophthalmic Res* 46:175–180.

36. Fujinami K, Tsunoda K, Nakamura M et al. Oguchi Disease With Unusual Findings Associated With a Heterozygous Mutation in the SAG Gene. *Arch Ophthalmol*. 2011;129(10):1375-1376.
37. Huang et al. In: Pukhraj Rishi, Ekta Rishi, Sharanya Abraham. Oguchi's disease with Mizuo-Nakamura phenomenon in a seven-year-old boy. *GMS Ophthalmol Cases*. 2018; 8: Doc07.
38. Waheed NK, Qavi AH, Malik SN, Maria M, Riaz M, Cremers FP, Azam M, Qamar R. A nonsense mutation in S-antigen (p.Glu306*) causes Oguchi disease. *Mol Vis*. 2012;18:1253-9. Epub 2012 May 12.
39. Azam M, Collin RW, Khan MI, Shah ST, Qureshi N, Ajmal M, den Hollander AI, Qamar R, Cremers FP. A novel mutation in GRK1 causes Oguchi disease in a consanguineous Pakistani family. *Mol Vis*. 2009 Sep 5;15:1788-93.
40. Huang et al. Cone Arrestin: Deciphering the Structure and Functions of Arrestin 4 in Vision. *Handbook of experimental pharmacology* 219:117-31 · January 2014.
41. Abe T, Tsuda T, Yoshida M, Wada Y. Macular degeneration associated with aberrant expansion of trinucleotide repeat of the SCA7 gene in 2 Japanese families. *Archives of Ophthalmology* 118(10):1415-21 · November 2000.
42. Nakamachi et al. 1998. In: Mitsuru Nakazawa, YUKO WADA, Sigrid Fuchs, Andreas Gal. Oguchi disease: Phenotypic characteristics of patients with the frequent 1147delA mutation in the arrestin gene. *Retina* 17(1):17-22 · February 1999.
43. Sonoyama H, Shinoda K, Ishigami C, Tada Y, Ideta H, Ideta R, Takahashi M, Miyake Y. Oguchi disease masked by retinitis pigmentosa. *Doc Ophthalmol* (2011) 123:127–133.
44. Skorczyk-Werner A, Kocięcki J, Wawrocka A, Wicher K, Krawczyński MR. The first case of Oguchi disease, type 2 in a Polish patient with confirmed GRK1 gene mutation. *Klin Oczna*. 2015;117(1):27-30.