

Bilateralidade, simetria e correlação clínico-eletrofisiológica na retinose pigmentar

Bilaterality, symmetry and clinical-electrophysiological correlation in retinitis pigmentosa

Flávio R. L. Paranhos⁽¹⁾
Márcio B. Nehemy⁽²⁾
Tatsuo Hirose⁽³⁾

RESUMO

Objetivo: Estudar a simetria e a correlação entre achados psicofísicos e eletrofisiológicos em pacientes com retinose pigmentar (RP).

Método: 58 pacientes com RP (média de idade de $34,4 \pm 16,8$ anos), sendo 32 homens e 26 mulheres, foram examinados, realizando-se acuidade visual (AV), campo visual (CV), eletrorretinograma (ERG) e eletro-oculograma (EOG). Foram realizados os testes de *Student* para amostras dependentes e a correlação de Pearson.

Resultados: A AV média, em LogMAR, foi de 0,35 (equivalente Snellen 20/45) para o olho direito (OD) e 0,37 (equivalente Snellen 20/47) para o olho esquerdo (OE). O campo visual foi de 20° em média para ambos os olhos (AO). O índice inter-ocular de correlação de Pearson calculado para a AV e o CV foi de, respectivamente, $r = 0,722$ e $r = 0,967$ ($p < 0,05$). 21 pacientes tiveram um ERG registrável, sendo que a diferença de amplitude não foi significativamente diferente entre os olhos para nenhum dos componentes ($p > 0,05$). O CV médio foi significativamente melhor no grupo de pacientes com ERG registrável do que no grupo de ERG não-registrável (aproximadamente 35° e 15°, respectivamente; $p < 0,05$). 16 pacientes tiveram um EOG registrável, (média da razão de ARDEN = $1,41 \pm 0,42$ para o OD e $1,57 \pm 0,58$ para o OE; $p > 0,05$).

Conclusão: Houve grande simetria inter-ocular das manifestações clínicas, assim como uma significativa correlação entre o ERG e o CV, em nossos pacientes.

Palavras-chaves: Retinose pigmentar (pigmentária, pigmentada); Bilateralidade; Simetria; Eletrorretinograma (ERG); Eletro-oculograma (EOG)

INTRODUÇÃO

A retinose pigmentar (RP), ou degeneração pigmentar da retina, como a denomina Dantas¹, é uma afecção hereditária e progressiva que acomete difusa e primariamente a função dos fotorreceptores e epitélio pigmentar da retina². Tal definição incorpora o conceito de que a RP é mesmo uma doença hereditária, mesmo nos casos em que não se detecta história familiar positiva (antes denominados esporádicos e atualmente *simplex*²). Assim sendo, seria de esperar um comportamento bilateral e, mesmo, simétrico para a sua apresentação. Casos descritos na literatura como “retinose pigmentar unilateral” são, usualmente, estágio avançado de comprometimento inflamatório, por toxoplasmose^{3,4}, por exemplo, e que por isso podem apresentar algumas características da afecção, como eletrorretinograma sem resposta registrável, e fundo-de-olho com mobilização de pigmentos tipo “osteoclastos”.

⁽¹⁾ Doutor em Medicina - Oftalmologia - pela Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG. Ex-research fellow de Schepens Retina Associates/Eye Research Institute - Harvard Medical School, Boston, E.U.A.. Bolsista do CNPq (proc.: 201820/93-5) durante a realização deste trabalho.

⁽²⁾ Doutor em Medicina - Oftalmologia - pela UFMG. Professor adjunto e chefe do Serviço de Vítreo do Hospital São Geraldo - Faculdade de Medicina da UFMG. Diretor do Instituto da Visão (Belo Horizonte, MG).

⁽³⁾ Clinical Professor, Harvard Medical School. Médico associado de Schepens Retina Associates e pesquisador de Schepens Eye Research Institute.

Endereço para correspondência: Dr. Flávio R. L. Paranhos - Rua 38, N.º.300. Setor Marista. Goiânia (GO) CEP 74150-250. e-mail: frlfp@nutecnet.com.br

O objetivo deste estudo foi o de avaliar se as alterações funcionais decorrentes da doença, determinadas pela acuidade visual (AV), campo visual (CV), eletrorretinograma (ERG) e eletro-oculograma (EOG) obedecem ao caráter simétrico desta condição, assim como se as alterações eletrorretinográficas se correlacionam com o grau de acometimento da AV e CV.

CASUÍSTICA E MÉTODO

Foram incluídos 58 pacientes com idades variando de 6 a 82 anos (média de $34,4 \pm 16,8$ e mediana de 33,5 anos), sendo 32 do sexo masculino e 26 do sexo feminino, entre os quais dois irmãos. Todos apresentavam quadro clínico compatível com RP² (perda progressiva de visão noturna e de campo visual periférico e alterações oftalmoscópicas típicas (palidez de nervo óptico, atenuação vascular e pigmentações semelhantes a osteoclastos). História positiva para casos semelhantes na família e consangüinidade paterna, apesar de importantes, não eram considerados essenciais para o diagnóstico ².

Este estudo obedeceu às normas da declaração de Helsinki para pesquisa clínica, tendo sido os pacientes previamente informados detalhadamente a respeito de cada exame a ser realizado, e obtido consentimento formal.

A AV foi aferida com a pupila não dilatada e usando a melhor correção óptica para distância. O exame era realizado a 4 metros, com uma tabela do *ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study)* modificada (Lighthouse Low Vision Products, Long Island, New York, E.U.A.). A anotação era feita em LogMAR (anotação logarítmica do ângulo mínimo de resolução).

O exame de campo visual (CV) foi realizado com o campímetro de *Goldmann*. Foi levada em consideração apenas a isóptera IV-2-e, por ser intermediária. Para a quantificação do campo visual foi utilizado o método de Madreperla et al. ⁵ modificado, consistindo em se medir, com régua milimetrada, a distância entre os dois pontos do CV, em quatro meridianos: 0°-180°, 45°-225°, 90°-270° e 135°-315°. Calculava-se, então, a média e estabelecia-se o CV em centímetros ($0,24 \text{ cm} = 1^\circ$). Este número (em cm), foi utilizado para os cálculos estatísticos.

O método de realização do ERG foi descrito previamente ⁶. O exame era realizado estando o paciente com sua pupila completamente dilatada por hidrocloreto de ciclopentolato 1% e hidrocloreto de fenilefrina 2,5%. Um tempo de adaptação ao

escuro de 30 minutos sempre precedia o exame. Uma lente de contato do tipo *Jacobson* (Dunker Laboratories Inc., Sarasota, Flórida, E.U.A.), era usada como o eletrodo corneano ativo. O eletrodo de referência era colocado na região ipsilateral da face. As respostas eram captadas por um amplificador de um aparelho de eletroencefalografia *Grass*, com o corte de frequência maior (*high cut*) a 50% em 3.000 Hz e o corte de frequência menor (*low cut*) a 50% em 0,3 Hz. A onda do ERG aparecia em um osciloscópio de raios catódicos *Tektronix*. A fonte de luz era uma lâmpada estroboscópica (modelo PS-22, Grass Instrument Co., Quincy, Massachusetts, E.U.A.) que iluminava uma tela circular com angulação de 53°. Para o “escotópico b”, foi utilizada luz azul fraca; para a “resposta máxima combinada”, uma luz branca de intensidade 1; para o “fotópico b”, luz vermelha com intensidade 1 e para o “flicker fotópico”, luz branca de intensidade 1 e frequência de 32 Hz. Os resultados, em números absolutos, eram comparados com dados normativos ⁷ e transformados em porcentagens dos valores normais.

Para o EOG, após dilatação pupilar e adaptação ao escuro, o paciente sentava-se a 1 metro do centro de uma tela de adaptação de 90 x 90 cm, que possui duas pequenas lâmpadas vermelhas de fixação em seu meridiano horizontal, distantes 30° uma da outra. A primeira fase do exame era realizada no escuro, após 30 minutos de adaptação ao escuro, a cada 2 minutos, durante 10 minutos. Após 5 sessões de estímulo, a tela era iluminada a 717 lux e, após 5 minutos de adaptação ao claro, recomeçava-se o exame da mesma maneira, ou seja, a cada 2 minutos, durante 10 minutos. O pico de amplitude obtido no claro era, então, dividido pela menor amplitude obtida no escuro e, desta forma, calculada a razão de Arden ⁸. Considerou-se como normal um valor igual ou maior a 1,85.

A análise estatística foi realizada com os programas *Excel* versão 5.0 (Microsoft Corporation, E.U.A.) e *Statistica* versão 4.5 (StatSoft, Tulsa, Oklahoma, E.U.A.). Foram realizados os testes de *Student* para amostras dependentes e a correlação de *Pearson*. Foi adotado o nível de significância de 5% ($p < 0,05$).

RESULTADOS

A acuidade visual média, em LogMAR, dos 58 pacientes, foi de 0,35 (equivalente Snellen 20/45) para o olho direito e 0,37

Tabela 1. Acuidade visual em LogMAR (equivalente Snellen) e campo visual em cm (graus) de todos os pacientes. Comparação entre os olhos direito e esquerdo.

	Acuidade Visual (n = 58)			Campo Visual (n = 51)		
	OD	OE	(p)*	OD	OE	(p)*
Média	0,35 (20/45)	0,37 (20/47)	(0,71)	5,1 (21°)	5,1 (21°)	(0,99)
Desvio Padrão	0,31 (20/41)	0,33 (20/43)		4,8 (20°)	4,7 (19°)	
Mediana	0,3 (20/40)	0,3 (20/40)		2,7 (11°)	3,9 (16°)	
Mínimo	1,3 (20/400)	1,7 (<20/800)		0,0 (0°)	0,0 (0°)	
Máximo	0,0 (20/20)	0,0 (20/20)		14,7 (61°)	14,1 (58°)	

* Nível de significância, calculado pelo teste de *Student* para amostras dependentes, bi-caudal.

Tabela 2. Resultado do ERG (média ± desvio padrão), em porcentagem do normal, para cada tipo de estímulo, dos pacientes que tiveram um ERG registrável.

ERG	Resposta Combinada					Flicker
	Escotópico b	Onda a	Onda b	Relação b/a*	Fotópico b	
OD	22% ± 27%	42% ± 24%	41% ± 25%	1,3 ± 0,4	35% ± 34%	36% ± 31%
OE	25% ± 29%	39% ± 25%	40% ± 24%	1,4 ± 0,4	33% ± 32%	42% ± 40%
p**	0,77	0,71	0,90	0,35	0,86	0,64

* Razão entre os valores absolutos das respostas das ondas "a" e "b".
 ** Nível de significância para a comparação entre as médias dos olhos direito e esquerdo, pelo teste de *Student* bi-caudal.
 Nota: Para a realização dos cálculos, as porcentagens foram transformadas em números absolutos através da seguinte fórmula: Raiz quadrada de (X + ½).

(equivalente Snellen 20/47) para o olho esquerdo. O campo visual foi realizado em 51 pacientes e variou de 0 a 14,7 cm (aproximadamente 0° a 61°), com média de 5,1 cm (aproximadamente 21°) para ambos os olhos. Os dados de AV e CV dos pacientes encontram-se detalhados na Tabela 1.

O índice de correlação (*Pearson*) entre os olhos, calculado para a AV e o CV foi de, respectivamente, $r = 0,722$ ($p < 0,05$) e $r = 0,967$ ($p < 0,05$).

Vinte e um pacientes, do total de 58, tiveram um ERG registrável para pelo menos um dos tipos de estímulo utilizados, sendo todos com valores significativamente subnormais. A média das porcentagens de resposta encontrada nesses pacientes, para cada tipo de estímulo, encontra-se na Tabela 2. Não houve diferença estatisticamente significativa ($p > 0,05$) entre os olhos direito e esquerdo.

Apesar da AV média de ambos os olhos ter sido melhor no grupo de pacientes que tiveram ERG registrável do que no grupo de ERG não-registrável (equivalente Snellen de, aproximadamente, 20/37 e 20/55, respectivamente), esta diferença não foi estatisticamente significativa ($p > 0,05$). Já no caso do CV a diferença (aproximadamente 36° e 15°, respectivamente) foi significativa ($p < 0,05$) (Tabela 3).

Apenas 16 pacientes dos 58 apresentaram um EOG registrável, sendo todos com respostas subnormais, tanto em valores absolutos (amplitude), quanto em valores relativos (razão de ARDEN). A média (± 1 DP) da razão de ARDEN destes pacientes foi de $1,41 \pm 0,42$ para o OD e $1,57 \pm 0,58$ para o OE ($p > 0,05$).

DISCUSSÃO

Arden & Fojas⁹, descrevendo 19 casos de "degeneração pigmentar primária da retina", demonstram apenas 3 pacientes com acuidade visual do olho direito diferente do esquerdo, e 14 com ERG sem resposta em ambos os olhos, assim como valores semelhantes de EOG para os dois olhos. Berson¹⁰, relata que os achados de ERG foram simétricos em uma família na qual investigou RP autossômica dominante. Estudando filhos de portadores de RP, Tamiozo et al.¹¹ observaram grande simetria de resultados do ERG. Nossos resultados também mostraram uma grande simetria quanto aos achados eletrofisiológicos, tanto para o ERG (Tabela 2), como para o EOG, nos pacientes em que houve resposta registrável. Em pacientes com RP nos quais se realiza o ERG pelas técnicas de rotina - e não pela técnica de somação de respostas¹² - é frequente que não haja resposta para estímulo algum, em ambos os olhos, fato este observado no presente trabalho.

Marmor¹³ comparou a AV de olhos direito e esquerdo de 91 pacientes com RP e observou que apenas 21% tinham uma diferença de mais de duas linhas. Também observou, nos pacientes que tiveram o histórico documentado, 40% de assimetria na evolução da AV.

Nossos achados para AV e CV, com altos e significativos índices de correlação de *Pearson* de, respectivamente, $r = 0,722$ ($p < 0,05$) e $r = 0,967$ ($p < 0,05$), apontam para uma bilateralidade e grande simetria, particularmente no CV, con-

Tabela 3. Acuidade visual em LogMAR (equivalente Snellen*) e campo visual em cm (graus*) médios (\pm DP) dos olhos direito e esquerdo de cada grupo de pacientes, quanto ao ERG.

		ERG		(p)**
		Registrável	Não-registrável	
AV	OD	0,26 ± 0,25 (20/37)	0,44 ± 0,33 (20/56)	(0,06)
	OE	0,28 ± 0,27 (20/38)	0,43 ± 0,30 (20/55)	(0,07)
CV	OD	8,58 ± 5,05 (36°)	3,37 ± 3,39 (14°)	(0,00)
	OE	8,62 ± 4,55 (36°)	3,51 ± 3,53 (15°)	(0,00)

* O equivalente Snellen e o CV em graus, entre parênteses, correspondem apenas à média.
 ** Nível de significância, calculado pelo teste de *Student* para amostras dependentes, bi-caudal.

firmando achados prévios^{14,15}. Massof et al.¹⁴, obtiveram índices semelhantes (AV, $r=0,63$ e CV, $r=0,73$) e concluíram que havia um alto grau de congruência inter-ocular em seus 60 pacientes com RP típica. Realizando uma análise dos dados apresentados por Ross et al.¹⁵, observamos um índice de correlação para a AV de $r=0,869$ e CV de $r=0,870$, portanto também altos.

Podemos observar ainda uma relação entre o resultado do ERG e o grau de acometimento funcional medido pelos testes de AV e CV, sendo estes piores no grupo de pacientes com ERG não-registrável. Ressalve-se, porém, que a diferença só obteve significância estatística no caso do CV. Tal achado pode ser facilmente compreendido, se lembrarmos que a técnica de realização do ERG de rotina, utilizada aqui, promove a estimulação difusa - e não focal - da retina. Sandberg et al.¹⁶ também observaram significativa ($p < 0,001$) correlação entre o campo visual de Goldmann (isóptera V-4-e) e o ERG em pacientes com retinose pigmentar típica.

Merece nota o fato de haver 2 irmãos incluídos em nossa casuística, o que poderia ser um indutor de viés nas análises de correlação, já que aumentam a chance de mutações idênticas e, conseqüentemente, o grau de correlação¹⁶. Não acreditamos que tenha sido o caso aqui, visto serem uma minoria, entre o total de 58 pacientes.

Em conclusão, nossos resultados permitem corroborar a noção de que a retinose pigmentar é uma afecção bilateral e com razoável grau de simetria inter-ocular dos achados clínicos e eletrofisiológicos. Ainda, que os resultados do ERG guardam estreita relação com os demais achados funcionais, particularmente os de campo visual. O termo "retinose pigmentar unilateral" deve ser evitado, pois refere-se, via-de-regra, a condições inflamatórias^{3,4} graves, em estágio terminal, mimetizando alterações fundoscópicas e eletrofisiológicas da RP.

SUMMARY

Purpose: *To study the symmetry of clinical manifestations, as well as the correlation between psychophysical and electrophysiological findings in patients with retinitis pigmentosa (RP).*

Methods: *58 (32 male and 26 female) RP patients (mean age = 34.4 ± 16.8 years), 32 men and 26 women, were tested. Visual acuity (VA), Goldmann visual field (VF), electroretinogram (ERG) and electro-oculogram (EOG) were performed. Student's test for dependent samples and Pearson's correlation were performed.*

Results: *Mean VA was LogMAR = 0.35 (Snellen equivalent 20/45) for right eye (OD) and LogMAR = 0.37 (Snellen equivalent 20/47) for left eye (OS). Mean VF was 20° for both eyes (OU). Inter-ocular correlation (Pearson's "r")*

coefficient) was 0.722 (VA; $p < 0.05$) and 0.967 (VF; $p < 0.05$). 21 patients had a recordable ERG; the mean amplitude was not significantly different ($p > 0.05$) between eyes, for any of the ERG components. The mean VF was significantly better in RP patients with a recordable ERG than in the nonrecordable group (approximately 35° and 15°, respectively; $p < 0.05$). 16 patients had a recordable EOG (mean ARDEN ratio: 1.41 ± 0.42 , OD and 1.57 ± 0.58 , OS; $p > 0.05$).

Conclusion: *A high interocular symmetry of clinical manifestations, as well as a significant correlation between VF and ERG were observed in our RP patients.*

Key-words: *Retinitis pigmentosa; Bilaterality; Symmetry; Electroretinogram (ERG); Electro-oculogram (EOG)*

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Dantas AM. Eletrorretinograma. In: Dantas AM, Costa JGC, Pacini Neto L, Yamane R, Elias CA. Biblioteca Brasileira de Oftalmologia. Eletrofisiologia Ocular. 1ª ed. Rio de Janeiro: Editora Cultura Médica, 1995: 141-225.
- Marmor MF, Aguirre G, Arden G et al. Retinitis pigmentosa. A symposium on terminology and methods of examination. *Ophthalmology* 1983;90:126-31.
- Nakanami CR, Farah ME, Martins MC, Takahashi W. Retinose pigmentária associada a toxoplasmose ocular. *Arq Bras Oftalmol* 1994;57:317-21.
- Silveira C, Belfort Jr. R, Nusseblatt R, Farah ME, Takahashi W, Imamura P, Burnier Jr. M. Unilateral pigmentary retinopathy associated with ocular toxoplasmosis. *Am J Ophthalmol* 1989;107(suppl.6):682-4.
- Madreperla SA, Palmer RW, Massof RW, Finkelstein D. Visual acuity loss in retinitis pigmentosa. Relationship to visual field loss. *Arch Ophthalmol* 1990;108:358-61.
- Sabates R, Hirose T, Mc Meel JW. Electroretinography in the prognosis and classification of central retinal vein occlusion. *Arch Ophthalmol* 1983;101:232-5.
- Matsui Y, Katsumi O, Mehta M, Hirose T. Correlation of electroretinographic and angiographic findings in unilateral central retinal vein obstruction. *Graef's Arch Clin Exp Ophthalmol* 1994;232:449-57.
- Arden GB, Barrada A, Kelsey JH. New clinical test of retinal function based upon the standing potential of the eye. *Brit J Ophthalmol* 1962;46:449-67.
- Arden GB, Fojas MR. Electrophysiological abnormalities in pigmentary degenerations of the retina. Assessment of value and basis. *Arch Ophthalmol* 1962;68:105-24.
- Berson EL, Gouras P, Gunkel RD. Rod responses in retinitis pigmentosa, dominantly inherited. *Arch Ophthalmol* 1968;80:58-67.
- Tamiozo MA, Rocha HR, Gonçalves ER, Antunes L. ERG e AGS em filhos de pacientes com retinose pigmentar. *Arq Bras Oftalmol* 1987;50:53-65.
- Berson EL, Rosner B, Sandberg MA, Hayes KC, Nicholson BW, Weigel-Di-Franco C, Willett W. A randomized trial of vitamin A and vitamin E supplementation for retinitis pigmentosa. *Arch Ophthalmol* 1993;111:761-72.
- Marmor MF. Visual loss in retinitis pigmentosa. *Am J Ophthalmol* 1980;89:692-8.
- Massof RW, Finkelstein D, Starr SJ, Kenyon K, Fleischman JA, Maumenee IH. Bilateral symmetry of vision disorders in typical retinitis pigmentosa. *Brit J Ophthalmol* 1979;63:90-6.
- Ross DF, Fishman GA, Gilbert LD, Anderson RJ. Variability of visual field measurements in normal subjects and patients with retinitis pigmentosa. *Arch Ophthalmol* 1984;102:1004-10.
- Sandberg MA, Weigel-Di-Franco C, Rosner B, Berson EL. The relationship between visual field size and electroretinogram amplitude in retinitis pigmentosa. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1996;37:1693-8.