

Distrofia retiniana com onda rápida escotópica (DRORE) associada à síndrome dos cabelos anágenos frouxos (SCAF). Parte II: Genética

Scotopic fast wave retinal dystrophy (SFWRD) associated with loose anagen hair syndrome (LAHS). Part II: Genetics

Mário Teruo Sato¹
Rodrigo Marzagão²
Nina Amália Brancia Pagnan³
Newton Freire-Maia⁴
Carlos Augusto Moreira Júnior⁵

RESUMO

Objetivos: Propor complementação da atual classificação do eletrorretinograma (ERG) com a inclusão deste novo tipo de onda, discutir os possíveis mecanismos para a distrofia retiniana com onda rápida escotópica (DRORE) associada à síndrome dos cabelos anágenos frouxos (SCAF) e análise do heredograma da família estudada. **Métodos:** Foram descritos na parte I deste trabalho. **Resultados:** A análise do heredograma da família demonstrou tratar-se de herança autossômica recessiva com expressão parcial no heterozigoto; outros resultados foram descritos na parte I deste trabalho. **Conclusões:** Por se tratar do primeiro relato na literatura, os achados descritos sugerem fortemente que a distrofia retiniana com onda rápida escotópica associada à síndrome dos cabelos anágenos frouxos pode ser uma nova entidade nosológica. Neste trabalho propomos uma classificação inédita de todas as distrofias maculares e degenerações retinianas associadas a distúrbios capilares no grupo B das displasias ectodérmicas.

Descritores: Eletrorretinografia; Degeneração retiniana; Displasia ectodérmica; Hipotricose/congênito; Alopecia; Epitélio pigmentado ocular

INTRODUÇÃO

Nesta segunda parte do trabalho discutiremos os aspectos de classificação deste novo tipo de onda do eletrorretinograma (amplitude e tempo de culminação diminuídos), possíveis mecanismos para o comportamento paradoxal desta, a hereditariedade e uma classificação envolvendo todas as distrofias maculares e degenerações retinianas descritas associadas a distúrbios capilares no grupo B das displasias ectodérmicas.

MÉTODOS

Foram descritas na parte I deste trabalho⁽¹⁾.

RESULTADOS

A análise genealógica da família (Figura 1 e Tabela 1)⁽¹⁾ sugere fenótipo com herança autossômica recessiva e expressão parcial no heterozigoto.

Universidade Federal do Paraná, Centro da Visão do Hospital de Clínicas - R. Pasteur, 26 - CEP 80250-080 Curitiba (PR)

¹ Professor convidado e responsável pelo Serviço de Neuro-Oftalmologia e Eletrofisiologia Ocular da Disciplina de Oftalmologia da Universidade Federal do Paraná.

² Médico formado pela Universidade Federal do Paraná.

³ Professora Adjunta do Departamento de Genética da Universidade Federal do Paraná.

⁴ Ex-Professor Titular do Departamento de Genética da Universidade Federal do Paraná (*In memoriam*).

⁵ Reitor da Universidade Federal do Paraná. Professor Titular da Disciplina de Oftalmologia da Universidade Federal do Paraná.

Endereço para correspondência: Dr. Mário Teruo Sato
Av. Winston Churchill, 1323 - CEP 81130-000
Curitiba (PR)
E-mail: mariots@super.com.br

Recebido para publicação em 20.11.2003

Versão revisada recebida em 23.03.2004

Aprovação em 30.03.2004

Nota Editorial: Pela análise deste trabalho e por sua anuência na divulgação desta nota, agradecemos ao Dr. André Barbosa Castelo Branco.

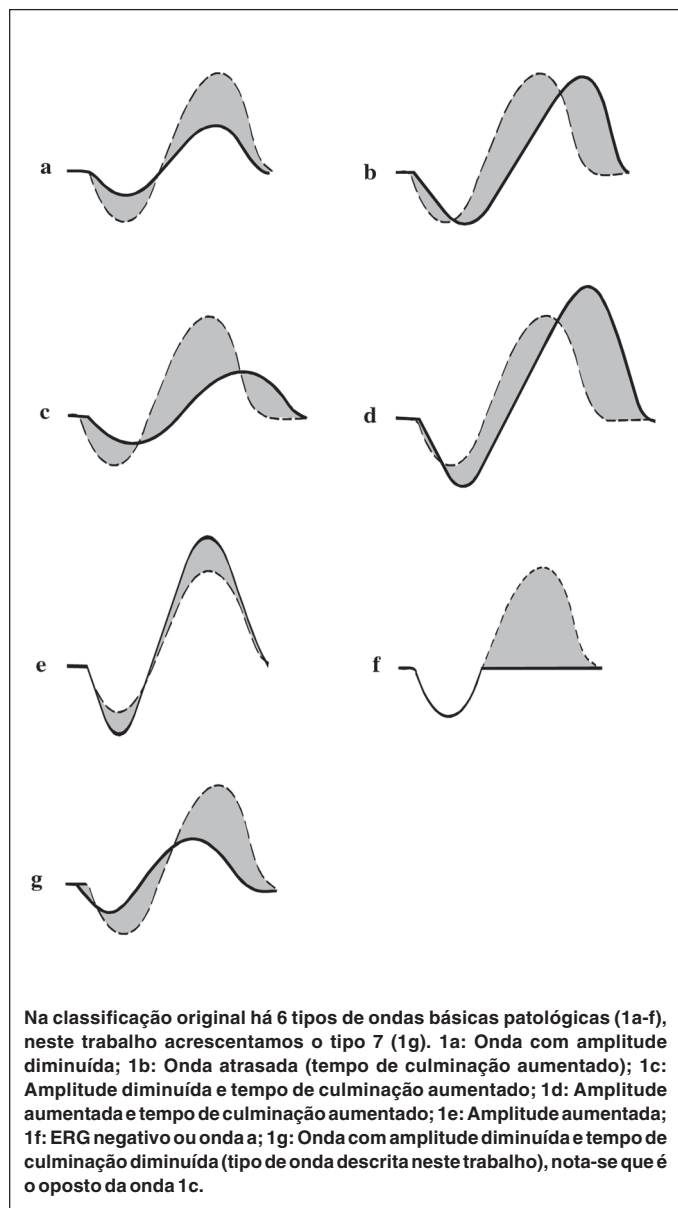


Figura 1 - Ondas patológicas do ERG, de acordo com Brunette²

DISCUSSÃO

Na primeira parte do trabalho descrevemos um novo tipo de onda do eletrorretinograma (ERG) que deu nome a esta distrofia macular. Sugerimos então, uma complementação da classificação de Brunette das alterações das ondas do ERG, incluindo esta onda caracterizada por resposta rápida e amplitude diminuída. A distrofia retiniana com onda rápida escotópica (DRORE) associada à síndrome dos cabelos anágenos frouxos (SCAF) pode ser incluída no sétimo tipo de ondas patológicas do ERG⁽²⁾ (Figura 1), ou no padrão VIII da classificação dos padrões básicos de ERG patológicos⁽³⁾ (Tabela 1).

Como hipóteses prováveis, dois mecanismos são possí-

veis para o encurtamento do tempo de culminação das ondas da fase escotópica como se explicita a seguir.

1) *Distúrbio molecular e genético*: Mutações que acarretem a ausência ou a produção de formas anômalas de moléculas que atuem no metabolismo normal da retina podem estar envolvidas da determinação desse fenótipo (DRORE e SCAF). Sinais intercelulares anormais e distúrbios das moléculas de adesão dos folículos, como as desmogleínas 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⁽⁴⁾. Possivelmente pode haver um gene que codifique essas moléculas de adesão dos folículos associados ao problema na retina, de fato foi identificado uma mutação no CDH3, gene que codifica a molécula P-caderina, proteína expressa no epitélio pigmentado da retina (EPR) e nos folículos pilosos em pacientes com distrofia macular e hipotricose congênita⁽⁵⁾.

2) *Ação de agentes virais, tóxicos ou imunológicos*: O eletro-oculograma (EOG) mostrou-se alterado em pacientes com alopecia areata e sem alterações oculares, sugerindo alteração no EPR e nos cabelos, por ação de insultos virais, tóxicos ou imunológicos⁽⁶⁾.

3) *Hipótese eletroneurofisiológica*: As alterações que ocorrem na retina para a formação da onda a e b do ERG, são através da variação do potencial de membrana celular, que ocorrem nos fotorreceptores (1/3 externo da retina), responsável pela onda a e interação das células bipolares e as de Muller que formam a onda b (1/3 médio da retina), o potencial de ação é formado a partir das células ganglionares que formam o nervo óptico (1/3 interno da retina). A onda a é formada pelo fechamento dos canais de Na (sódio) nos fotorreceptores, na corrente escura e com conseqüente hiperpolarização da célula, a onda b é formada pela despolarização das células bipolares e pelo aumento do K (potássio) extracelular nas células de Muller⁽⁷⁾. Duas hipóteses são aventadas: 1) Mutação na região helicoidal S4 do canal de Na, local em que se acredita estar o sensor de voltagem e que é uma estrutura altamente sensível à mudança no campo elétrico através da membrana, já que foi demonstrado em experimento, por mutação neste local, com a posterior redução da carga positiva em S4 que abaixa a sensibilidade da ativação do canal de voltagem do Na⁽⁸⁾, o oposto com o aumento da carga positiva em S4 e aumento da sensibilidade de ativação do canal de Na possam ocorrer na DRORE, o que aumentaria a velocidade da formação do potencial de membrana. 2) A proteína G ou transducina tem 3 subunidades α , β , e γ ($T\alpha\beta\gamma$. GDP). A subunidade γ está fixada ao GDP, nos fotorreceptores quando a rodopsina é ativada pela luz causa a subunidade $T\alpha$ trocar a sua ligação de GDP por GTP, que causa o seu desligamento da subunidade $T\beta\gamma$. O complexo GTP e $T\alpha$ é que produz os efeitos biológicos com a ativação da fosfodiesterase, que hidrolisa o cGMP e ocorre o fechamento dos canais de Na e a hiperpolarização da célula, que originam a onda a do ERG. A atividade da GTPase intrín-

Tabela 1 - Padrões básicos de ERG patológicos, de acordo com Brunette³

Padrão N°	Contribuição para a definição 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. distrofia 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

seca da subunidade T α converte o GTP em GDP. Então uma mutação em T α poderia reduzir a atividade da GTPase intrínseca e reduzir a conversão de GTP a GDP com isto os fotorreceptores ficariam mais ativos, por ficar só uma via de GDP para GTP o que aumentaria a velocidade da fototransdução, que seria traduzido na DRORE com a onda mais rápida, esta hipótese é baseado em um dos exemplos de mutação da proteína G, responsável pela regulação dos fatores do crescimento, que é a subunidade G α que reduz a atividade intrínseca da GTPase, como resultado ele fica mais ativa nos somatotropos da hipófise, desenvolvendo níveis permanentemente aumentados de AMP cíclico. Isso faz com que essas células se tornem neoplásicas, produzindo adenomas hipofisários que causam acromegalia⁽⁹⁾. Outros pontos de mutações possíveis para se aumentar a velocidade da fototransdução seria na rodopsina ativada e na fosfodiesterase que são os locais em que uma amplificação da resposta a cascata do cGMP acontece⁽¹⁰⁾. Estes eventos descritos provocariam a hiperpolarização dos fotorreceptores, com conseqüente redução na liberação de neurotransmissores nas sinapses, que é a origem da onda *a* do ERG, o que ocasiona a despolarização das células bipolares, provocando um aumento do K extracelular, causando a despolarização das células de Muller, gerando assim, a onda *b* do ERG. Todos estes eventos aconteceriam mais rapidamente que o normal nos pacientes com a DRORE, com um encadeamento de eventos, através da hiperpolarização rápida dos fotorreceptores (formação rápida da onda *a*), que despolarização precocemente as células bipolares, que por conseqüência aumentaria rapidamente o K extracelular, havendo a despolarização rápida da célula de Muller, deflagrando, assim precocemente a onda *b* do ERG.

Na 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 II-20). Esse fato, além das evidências do heredograma na figura 1⁽¹⁾, apóia a hipótese de herança autossômica recessiva para o fenótipo estudado.

A observação ao microscópio óptico e eletrônico de alterações capilares na mãe (Tabela 1, caso II-19)⁽¹⁾ 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⁽¹¹⁾, por exemplo, 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.

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. Neste trabalho, os resultados (Tabela 1)⁽¹⁾ 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, apresenta-

rem clínica de SCAF (pacientes negavam fios de cabelos facilmente arrancáveis quando puxados e referiam que os cabelos cresciam normalmente) e sem apresentarem acometimento oculares (DRORE), 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 (DRORE) 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 neste trabalho seja de fatos coincidentes entre a SCAF e distrofia macular (DRORE).

Uma possível explicação das diferenças observadas na expressão da distrofia, entre os irmãos e irmãs afetados, com a presença de coloboma macular nas irmãs, poderia ser pela ação de genes modificadores que influenciariam a manifestação fenotípica, durante o desenvolvimento. Esses estudos trazem a perspectiva de elucidação dos mecanismos que levam à variabilidade fenotípica, como demonstram, por exemplo, os resultados obtidos que sugeriram a existência de um gene modificador através de análise de ligação numa família afetada pela síndrome de Van der Woude (autossômica dominante com expressividade variável e penetrância incompleta)⁽¹²⁾. Estas observações 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⁽¹²⁾.

O esclarecimento quanto ao modo de herança, possível heterogeneidade, delineamento fenotípico, identificação do gene responsável e suas mutações, bem como do produto protéico 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. A localização do gene provavelmente seja importante para se elucidar o que determina o curso do tempo (*time course*) de uma onda, que é representado no ERG pelo tempo de culminação, através das pesquisas dos prováveis locais de mutações descritos anteriormente.

Há somente um relato da associação entre a SCAF e alterações oculares (coloboma ocular)⁽¹³⁾. 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⁽¹⁴⁻¹⁵⁾. Etimologicamente, o termo displasia significa crescimento

anormal, que é diferente de disgenesia (geração anormal)⁽¹⁵⁾. 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⁽¹⁵⁾. Displasia ectodérmica caracteriza-se essencialmente por três 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 apresentou uma definição clínica e uma classificação clínico-mnemônica das displasias ectodérmicas⁽¹⁴⁾. 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 por Greene GW apud⁽¹⁶⁾, não serão cobertas por essa definição⁽¹⁴⁻¹⁵⁾. 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⁽¹⁵⁾. 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 - oncodisplasia (unhas) e 4- disidrose (glândulas 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-disidróico. 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⁽¹⁵⁾.

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⁽¹⁷⁻¹⁹⁾; mas estes autores não sugeriram nenhuma classificação como grupo dentro das displasias ectodérmicas, o que fazemos neste trabalho. 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 trabalho) 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

Tabela 2. Grupo B das displasia ectodérmicas

Subgrupos	Associações
	Displasia (1) e distrofia (5)
1a - 5a	Hipotricose e distrofia macular
1b - 5a	Alopécia e distrofia macular
1c - 5a	SCAF e distrofia macular
1d - 5a	Outros distúrbios capilares e distrofia macular
	Displasia (1) e degeneração (5)
1a - 5b	Hipotricose e degeneração retiniana
1b - 5b	Alopécia e degeneração retiniana
1c - 5b	SCAF e degeneração retiniana
1d - 5b	Outros distúrbios capilares e degeneração retiniana

displasia (1) e distrofia e degeneração (5), Temos no grupo B das displasias ectodérmicas os seguintes subgrupos possíveis teoricamente (Tabela 2).

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⁽²⁰⁾.

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 consanguíneos), cujos pacientes apresentaram cílios e sobrancelhas normais e hipotricose de origem congênita. 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 3).

CONCLUSÕES

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 e foi determinado a relação direta entre 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. Sugerimos que a associação da DRORE e SCAF é uma nova entidade nosológica pertencendo ao grupo B das displasias ectodérmicas. Uma nova classificação foi sugerida, englobando todos os pacientes com distúrbio capilares e distrofia e degenerações retinianas como grupo B das displasias ectodérmicas.

ABSTRACT

Purpose: To propose the complementation of present classification of the electroretinogram (ERG) with the inclusion of this new kind of wave, to discuss the possible mechanisms for the scotopic fast wave retinal dystrophy (SFWRD) associated with the loose anagen hair syndrome (LAHS) and to analyze the pedigree of the studied family. **Methods:** Were described in part I of this study. **Results:** The pedigree analysis of the family showed to be an autosomal recessive form of inheritance with partial expression in the heterozygote; other results were described in part I of this study. **Conclusion:** Being the first account in the literature, the described finding strongly suggests that scotopic fast wave retinal dystrophy associated with the loose anagen hair syndrome can be a new nosological entity. In this study, we propose an unpublished classification of all macular dystrophies and retinal degenerations associated with hair disorders in group B of ectodermal dysplasias.

Keywords: Electroretinography; Retinal degeneration; Ectodermal dysplasia; Hypotrichosis/congenital; Alopecia; Pigment epithelium of eye

REFERÊNCIAS

1. Sato MT, Marzagão R, Moreira Júnior CA. Distrofia retiniana com onda rápida escotópica (DRORE) associada à síndrome dos cabelos anágenos frouxos (SCAF). Parte I: Exame oftalmológico. Arq Bras Oftalmol. No prelo 2004.
2. Brunette JR. Clinical electroretinography. Part 1: Foundations. Can J Ophthalmol. 1982;17(4):143-9.
3. Brunette JR. Clinical electroretinography. Part 2: Applications. Can J Ophthalmol. 1982;17(6):239-44.
4. Baden HP, Kvedar JC, Magro CM. Loose anagen hair as a cause of hereditary hair loss in children. Arch Dermatol. 1992;128(10):1349-53.
5. Sprecher E, Bergman R, Richard G, Lurie R, Shalev R, Petronius D, et al. Hypotrichosis with juvenile macular dystrophy is caused by a mutation in CDH3, encoding P-chaderin. Nat Genet. 2001;29(2):134-6.
6. Tosti A, Colombati S, De Padova MP, Guidi SG, Tosti G, Maccolini E. Retinal pigment epithelium function in alopecia areata. J Invest Dermatol. 1986;86(10):553-5.
7. Noell WK. The origin of the electroretinogram. Am J Ophthalmol. 1954;38:78-90.
8. Stühmer W, Conti F, Suzuki H, Wang X, Noda M, Yahagi N, Kubo H, Shosaku N. Structural parts involved in activation and inactivation of the sodium channel. Nature. 1989;339(6226):597-603.
9. Ganong WF. As bases gerais e celulares da fisiologia médica. In: Ganong WF, editor. Fisiologia médica. Rio de Janeiro: Prentice-Hall do Brasil; 1998, p.28-33.
10. Tripathi RC, Chalam KV, Cibis GW, Kardon RH, Tripathi BJ, Van Kujik FJGM, Weleber RG, Wand M. Retina. In: American Academy of Ophthalmology. Fundamental and principles of ophthalmology. San Francisco: American Academy of Ophthalmology; 1999. p.344-65.
11. Pagnan NAB, Gollop TR, Lederman H. The Tel-Hashomer camptodactyly syndrome: report of a new case and review of the literature; Am J Med Genet. 1988;29(2):411-7.
12. Sertie AL, Sousa AV, Steman S, Pavanello RC, Passos-Bueno MR. 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. 1999;65(2):433-40.

Tabela 3. Grupo B das displasias ectodérmicas – subgrupo 1a-5a (hipotricose + distrofia macular)									
Autor	Nº de pacientes afetados MF	Consanguinidade	Herança	Idade de aparecimento da baixa AV	AV	Refração	Fundo do olho	Cores	Angiografia
1) Wagner H (1935) apud ⁽²¹⁾	IM	Sim	AR	10 anos	OD-0,6 OE-0,7	Sem especificação	Pequenos pontos pretos pigmentados de 1/5 de diâmetro papilar em área macular AO.	Dificuldade para identificar as cores vermelho-verde e amarelo-azul	-
2) Yasukura K et al. (1967) ⁽²²⁾	IMI/F de 3 irmãos	Sim	AR	8 anos	20/25~ 20/200	Sem especificação	Manchas pigmentares de formato irregular, pigmentação pardo-escuro em área macular, com ausência de reflexo macular. Vasos e disco óptico são normais	Verde fraco no homem, normal na mulher	-
3) Kroll P (1981) ⁽¹⁷⁾	IF de 2 irmãs	Pos-sível	AR ?	Na infância	0,3	Sem especificação	Pólo posterior com mácula escassamente pigmentada, sem reflexo foveolar, expondo estruturas da coróide	Normal	Displasia característica do epitélio pigmentado da retina em pólo posterior, sem reflexo foveolar
4) Mais FAQ et al. (1984) ⁽²³⁾	2F de 7 irmãos	Sim	AR	Desde a 2ª infância	20/30 ~ 1,5m	Irmã mais velha -2,50 esf. -4,00X90° -3,25 esf. -4,50X110° Irmã mais nova +2,00 esf. +2,25 esf.	Atrofia do EPR com acúmulo de pigmentos em forma placóide no pólo posterior. Vasos e disco óptico são normais	Discromatopsia total (tabela de Ishihara)	Atrofia extensa do EPR, envolvendo todo o pólo posterior com migração e acúmulo de pigmentos de forma arredondada
5) Marren P et al. (1992) ⁽²⁴⁾	IM/IF de 4 irmãos	Sim	AR	Infância	6/16~ 6/37	Sem especificação	Deposição de pigmentação em macular, com aparência de "bronze batido" (maculopatia de Stargardt)	-	-
6) Souied E et al. (1995) ⁽²⁵⁾	IM/IF	Não	AR	18 anos?	20/200	Sem especificação	Degeneração em área macular AO	Defeito leve não especificado	Atrofia geográfica macular central com envolvimento peripapilar, atrofia do EPR, com acúmulo de pigmentos e algumas áreas de EPR normal
7) Becker M et al. (1998) ⁽¹⁸⁾	2F de 3 irmãos	Sim	AR	Desde o nascimento a 1ª década	20/70~ 20/200	Sem especificação	Área de pigmentação em pólo posterior de formato circular, com cicatrizes corioatróficas centrais e simétricas	Normal	-
8) Raison-Peyron N et al. (2000) ⁽²⁶⁾	IF de 6 irmãos	Sem especificação	?	30 anos	20/100	Sem especificação	Atrofia em formato de disco em área macular, com limites nítidos, atingindo o EPR e a coriocapilar. Disco óptico, vasos e periferia da retina normal	-	-
9) Sprecher E et al. (2001) ⁽⁵⁾	6F/5M de 4 famílias	Sim	AD?	Entre 3 e 2 anos	Sem especificação	Sem especificação	Cicatrizes atróficas da área macular, envoltas por mudanças degenerativas pigmentares	-	-

M: Masculino; F: Feminino; OD: Olho direito; OE: Olho esquerdo; AO: Ambos os olhos; AV: Acuidade visual; AD: Autossômico dominante; AR: Autossômico recessivo; EPR: Epitélio pigmentado da retina; ERG: Eletroretinograma; EOG: Eletro-oculograma; PEV: Potencial evocado visual; MO: Microscopia óptica; MEV: Microscopia eletrônica de varredura; -: Não realizado

→ Grupo B das displasias ectodérmicas - subgrupo 1a-5a (hipotricose + distrofia macular)									
Ecografia	Campo visual (CV)	Adaptometria	EOG	ERG	Sobran-celhas e cílios	Crescimento dos cabelos	MO dos cabelos	MEV dos cabelos	Observações
-	Sem especificações	-	-	-	Escassos e curtos	Hipotricose do tipo lanugo, escassos e curtos	-	-	Lesão similar na mácula a doença de Stargardt
-	CV central alterado e periférico normal	-	-	Escotópico e fotópico alterados	Normal	Hipotricose congênita, cabelos escassos desde o nascimento	-	-	Cabelos ralos, cerca de 1cm de comprimento, de cor marrom-claro
-	Escotoma central AO	Normal	-	Discretamente alterados	Normal	Hipotricose congênita	-	-	Crescimento dos cabelos iniciou-se com 2 anos. Hipotricose tipo lanugo
-	Escotoma central relativo normal e periferia normal	-	OD- 135% OE- 133% EOG não realizado na irmã mais nova	Irmã mais velha, ligeira diminuição das ondas fotópicas a e b. Escotópico normal. Tempo de culminação normal. Irmã mais nova, ERG normal	Escassos ? hipotricose generalizada	Hipotricose congênita	-	-	Exame histopatológico de pele com folículos pilosebáceos presentes, íntegros, porém hipotróficos. Cabelo em forma de lanugem, facilmente destacável
-	-	Normal	Normal	Normal	Sem especificações	Hipotricose tipo Maria-Unna	Cabelos chatos, irregulares, grosseiros e torcidos	Depressões longitudinais, aumento do diâmetro capilar e dobras	PEV - subnormal. Hipotricose com herança AD; cabelo e olhos com herança AR, independentemente herdados.
-	Escotoma central	-	OD-0,5 OE-0,3	Normal	Sem especificações	Hipotricose congênita, cabelos escassos desde o nascimento	-	-	Embora os autores considerem a maculopatia de juvenil, porque o paciente queixou-se de dificuldade para leitura aos 18 anos. Não há informações da época em que o paciente queixou-se inicialmente da baixa da AV
-	Escotoma central AO	-	Normal	Normal	Louro-escuro	Hipotricose congênita	Distrofia nas raízes do cabelo, e cabelo sem pigmento	-	Diminuição da pilificação nos braços, axilas e região genital. Não foi encontrado nenhuma mutação do gene TIMP-3 associada a distrofia de Sorsby
-	-	-	-	Diminuição moderada da amplitude da resposta de cones e bastonetes	Diminuído	Hipotricose desde a infância	Normal	-	Tricograma normal. Diminuição de pêlos na axila e região pubiana. Biópsia do couro cabeludo mostra pigmentação e desorganização das fibras elásticas. Os autores especulam a alteração na membrana de Bruch que a exemplo da pele tem fibras elásticas
-	-	-	-	Redução da amplitude, com consistente disfunção macular	Sem especificação	Alopécia aos 3 meses de idade	Aspecto fusiforme, achatamento da haste e pelo torto (dobra do cabelo em 180°)	Ídem a MO	Biópsia do couro cabeludo foi normal. Cabelos escuros e espaços no couro cabeludo. Detecção de mutação no CDH3, gene que codifica a proteína P-caderina, que é expressada no EPR e folículo piloso

Tabela 3. Grupo B das displasias ectodérmicas – subgrupo 1b-5a (alopécia + distrofia macular)									
Autor	Nº de pacientes afetados MF	Consanguinidade	Herança	Idade de aparecimento da baixa AV	AV	Refração	Fundo do olho	Cores	Angiografia
1) Ludvig I (1965) apud ⁽²⁷⁾	2F	Não	Sem especificação	Desde o nascimento em progressão na 2ª década	1,5/60~ 2/60	Sem especificação	Atrofia central com pigmentações de formato irregular em área macular AO. Periferia e vasos da retina são normais.	-	Normal
2) Johnston S S et al. (1973) ⁽²⁸⁾	2M de 3 irmãos	Não	AD	2-5 anos	6/9-6/60	Plano	Lesão em área macular variando desde a ausência de reflexo foveolar, pigmentos pontilhados a lesão ovalada e amarelada, bem delimitada. Papila e vasos sem especificação	Mãe apresenta defeito vermelho-verde. Filha apresenta anormalidade não especificada em OD	Fluorescência na área macular, provavelmente autofluorescência. Não foi encontrada evidência de anormalidade vascular ou vazamento
3) Kuster W et al. (1987) ⁽²⁹⁾	1M	?	?	Desde o nascimento	0,02~ 0,07	Sem especificação	Degeneração do EPR em forma de anel "olho de boi" em área macular AO	-	-
4) Da Cruz L e Mc Allister IL (2001) ⁽³⁰⁾	1F de 4 irmãos	Não	AR?	Sem especificação	6/33 AO	OD= - 4,00 esf. OE= - 3,50 esf.	Mácula atrofica bilateral, e simétrica. Disco óptico e vasos sem especificações.	Anormal sem especificações no teste de Farnsworth D-15	-

M: Masculino; F: Feminino; OD: Olho direito; OE: Olho esquerdo; AO: Ambos os olhos; AV: Acuidade visual; AD: Autossômico dominante; AR: Autossômico recessivo; EPR: Epitélio pigmentado da retina; ERG: Eletroretinograma; EOG: Eletro-oculograma; PEV: Potencial evocado visual; MO: Microscopia óptica; MEV: Microscopia eletrônica de varredura; -: Não realizado

Tabela 3. Grupo B das displasias ectodérmicas – subgrupo 1c-5a (SCAF + distrofia macular)									
Autor	Nº de pacientes afetados MF	Consanguinidade	Herança	Idade de aparecimento da baixa AV	AV	Refração	Fundo do olho	Cores	Angiografia
Sato MT et al. (2002) ⁽³¹⁾	2M/2F de 6 irmãos	Sim	AR com expressão parcial na heterozigoto	7-11 anos	20/25~ 20/200 (irmãos) 20/200~ CD±2m. (Irmãs)	Hipermetropia nos homens e miopia nas mulheres	Dispersão pigmentar em pólo posterior e coloboma em área macular nas mulheres. Nos homens há dispersão pigmentar em pólo posterior e deposição de pigmento amarelado em área macular	Defeito tritanos nos homens e deutan nas mulheres	Atrofia do EPR e da coriocapilar no pólo posterior e coloboma macular nas mulheres. Nos homens há atrofia do EPR e da coriocapilar no pólo posterior e hiperfluorescência transmitida em área macular

M: Masculino; F: Feminino; OD: Olho direito; OE: Olho esquerdo; AO: Ambos os olhos; AV: Acuidade visual; AD: Autossômico dominante; AR: Autossômico recessivo; EPR: Epitélio pigmentado da retina; ERG: Eletroretinograma; EOG: Eletro-oculograma; PEV: Potencial evocado visual; MO: Microscopia óptica; MEV: Microscopia eletrônica de varredura; -: Não realizado

Tabela 3. Grupo B das displasias ectodérmicas – subgrupo 1b-5b (alopécia + degeneração retiniana)									
Autor	Nº de pacientes afetados MF	Consanguinidade	Herança	Idade de aparecimento da baixa AV	AV	Refração	Fundo do olho	Cores	Angiografia
Björk A, Jahnberg P (1975) ⁽²⁷⁾	1M/1F	Não	AR	Depois dos 30 anos	0,2~-0,5	-0,50 esf. ~ -2,50 esf.	Retina fina e atrofica, vasos estreitos, disco óptico pálido e exposição dos vasos da coróide. Mácula normal. Discreta quantidade de pigmentos na periferia da retina	-	-

M: Masculino; F: Feminino; OD: Olho direito; OE: Olho esquerdo; AO: Ambos os olhos; AV: Acuidade visual; AD: Autossômico dominante; AR: Autossômico recessivo; EPR: Epitélio pigmentado da retina; ERG: Eletroretinograma; EOG: Eletro-oculograma; PEV: Potencial evocado visual; MO: Microscopia óptica; MEV: Microscopia eletrônica de varredura; -: Não realizado

→ Grupo B das displasias ectodérmicas - subgrupo 1b-5a (alopécia + distrofia macular)									
Ecografia	Campo visual (CV)	Adaptometria	EOG	ERG	Sobran-celhas e cílios	Crescimento dos cabelos	MO dos cabelos	MEV dos cabelos	Observações
-	Redução concêntrica do CV e com ecotoma central	Normal	-	Onda <i>b</i> subnormal e onda <i>a</i> hipernormal	Sem especificação	Alopécia congênita total	-	-	Ausência de pêlos por todo o corpo
-	-	-	-	-	Sem especificação	Alopécia congênita	-	-	Variação oftalmoscópica entre os pacientes. Os autores consideram a alopécia coincidente com a distrofia macular em 2 pacientes
-	-	-	-	-	Cílios ausentes e sobran-celhas normais	Perda total dos cabelos aos 20 anos	-	-	Pêlos esparsos nas axilas, região pubiana e barba. Retardo de crescimento
-	Escotoma nos 10° centrais AO	-	Normal	<i>Flicker</i> normal no OD, e anormal em OE, etapas outras não realizada	Sem especificação	Alopécia universal	-	-	Pais nascidos em uma pequena vila da Croácia, pequeno <i>pool</i> de genes na região pode ser consistente com herança AR

→ Grupo B das displasias ectodérmicas - subgrupo 1c-5a (SCAF + distrofia macular)									
Ecografia	Campo visual (CV)	Adaptometria	EOG	ERG	Sobran-celhas e cílios	Crescimento dos cabelos	MO dos cabelos	MEV dos cabelos	Observações
Presença de coloboma macular nas mulheres e ecografia normal nos homens	Remanescente de CV periférico	-	Subnormal para normal nos pacientes afetados ocularmente	Fase escotópica, onda subnormal com diminuição do tempo de culminação. Fase fotópica, onda subnormal em aumento do tempo de culminação	Normais	Fios esparsos até os 7-12 anos, após houve crescimento dos cabelos	Fios de cabelos com ausência da bainha radicular interna e externa e enrugamento da cutícula na porção proximal do bulbo	Fios de cabelo com formação canalicular ao longo da haste e ausência da bainha radicular interna e externa com enrugamento da cutícula proximal ao bulbo	Achados fundoscópicos, cores, ecografia e na refração diferentes entre homens e mulheres, provavelmente devido à ação de gene modificadores. Diminuição dos pêlos nas axilas, tórax e da barba nos homens

→ Grupo B das displasias ectodérmicas - subgrupo 1b-5b (alopécia + distrofia macular)									
Ecografia	Campo visual (CV)	Adaptometria	EOG	ERG	Sobran-celhas e cílios	Crescimento dos cabelos	MO dos cabelos	MEV dos cabelos	Observações
-	Redução do CV para os 5° do ponto de fixação	Patológica	-	Extinto	Ausência de cílios e sobran-celhas no homem	Alopécia total com 6 anos de idade	-	-	Hipotireoidismo na mulher. Baixa estatura nos pacientes examinados. Não foram encontrados insuficiências endócrinas

13. Murphy MF, McGinnity FG, Allen GE. New familial association between coloboma and loose anagen syndrome. *Clin Genet.* 1955;47:214-6.
14. Freire-Maia N. Ectodermal dysplasias. *Hum Hered.* 1971;21(4):309-12.
15. Freire-Maia N, Pinheiro M. Definitions and classifications. In: Freire-Maia N, Pinheiro M, editores. *Ectodermal dysplasias – a clinical and genetic study.* New York: Alan R Liss; 1984. p.5-25.
16. Freire-Maia N, Pinheiro M. Definitions and classifications. In: Freire-Maia N, Pinheiro M, editores. *Ectodermal dysplasias – a clinical and genetic study.* New York: Alan R Liss; 1984. p.25-31.
17. Kroll P. Congenital dystrophy of the pigment layer of the posterior pole with congenital total hypotrichosis. *Klin Monatsbl Augenheilkd.* 1981;178(2):118-20.
18. Becker M, Rohrneider K, Tilgen W, Weber BH, Volcher HE. Familial juvenile macular dystrophy with congenital hypotrichosis capitis. *Ophthalmologe.* 1998;95(4):233-40.
19. Warburg M. macular dystrophy and hypotrichosis: the EEM-Albrechtsen syndrome. *Ophthalmic Genet.* 1995;16(4):177-8. Commented on: *Ophthalmic Genet.* 1995;16(1):11-5.
20. Ohdo S, Hirayama K, Terawaki T. Association of ectodermal dysplasia, ectrodactyly, and macular dystrophy. The EEM syndrome. *J Med Genet.* 1983;20(1):52-7.
21. Kroll P. Congenital dystrophy of the pigment layer of the posterior pole with congenital total hypotrichosis. *Klin Mbl Augenheilk.* 1981;178(2):118-20.
22. Yasukura K, Mizuta S, Maeda K. Macular degeneration in sinblings with unusual hairgrowth. *Jap J Clin Ophthalmol.* 1967;21:495-500.
23. Mais FAQ, Cunha MC, Cunha RP. Distrofia do epitélio pigmentar retiniano do polo posterior associada com hipotricose congênita difusa. *Arq Bras Oftalmol.* 1984;47(4):137-41.
24. Marren P, Wilson C, Dawber RP, Walshe MM. Hereditary hypotrichosis (Marie-Unna type) and juvenile macular degeneration (Stargardt's maculopathy). *Clin Exp Dermatol.* 1992;17(3):189-91.
25. Souied E, Amalric P, Chauvet ML, Chevallier C, Le Hoang P, Munnich A, et al. Unusual association of juvenile macular dystrophy with congenital hypotrichosis occurrence in two siblings suggesting autosomal recessive inheritance. *Ophthalmic Genet.* 1995;16(1):11-5. Commented on: *Ophthalmic Genet.* 1995;16(4):177-8.
26. Raison-Peyron N, Duval PA, Barneon G, Durand I, Arnaud B, Meynadier J, et al. A syndrome combining severe hypotrichosis and macular dystrophy: absence of mutations in TIMP genes. *Br J Dermatol.* 2000;143(4):902-4.
27. Björk A, Jahnberg P. Retinal dystrophy combined with alopecia. *Acta Ophthalmol. (Copenh)* 1975;53(5):781-9.
28. Johnston SS, Darragh J, Nevin NC. Hereditary macular degeneration in three generations. *Br J Ophthalmol.* 1973;57(8):578-83.
29. Küster W, Majewski F, Hammerstein W. Alopecia, macular degeneration, and growth retardation: a new syndrome? *Am J Med Genet.* 1987;28(2):477-81.
30. Da Cruz L, McAllister IL. An australian family with macular dystrophy linked to autosomal recessive alopecia universalis. *Br J Ophthalmol.* 2001;85(2):239.
31. Sato MT, Marzagão R, Graff C, Arana J, Moreira ATR, Pagnan NAB, Ribeiro EMSF, Moreira Júnior CA. Descrição de nova distrofia macular associada à síndrome dos cabelos anágenos frouxos. *Arq Bras Oftalmol.* 2002;65(2):249-56.

XI SIMPÓSIO DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE GLAUCOMA

19 a 21 de maio de 2005
Frei Caneca Shopping & Convention Center
SÃO PAULO - SP

INFORMAÇÕES: JDE Comunicação e Eventos
Tels.: (11) 5082-3030 / 5084-5284
Fax: (11) 5574-8261
E-mail: jdecomev@uol.com.br