

Doença de Oguchi: relato de caso e revisão bibliográfica

Oguchi's disease: case report and bibliographic review

Dario Grechi Goulart¹
 Cleide Myai²
 Denise Atique³
 Walter Yukihiko Takahashi⁴
 Teruo Aihara⁵

RESUMO

Relatamos o caso de uma paciente com sintomas de cegueira noturna congênita estacionária (CNCE) no qual constatamos alterações oftalmoscópicas peculiares da doença de Oguchi, inédita, nos limites de nosso conhecimento, à consideração da literatura médica brasileira publicada. Observamos e documentamos as alterações clássicas desta doença e do seu importante comemorativo, o também infrequente, fenômeno de Mizuo-Nakamura. O exame eletrorretinográfico (ERG) também mostrou sinais típicos. Acrescentamos, brevemente, revisão bibliográfica da doença.

Descritores: Cegueira noturna/genética; Adaptação à escuridão; Eletrorretinografia; Relato de caso; Adulto; Feminino

INTRODUÇÃO

Aa doença de Oguchi é caracterizada por cegueira noturna não-progressiva ou estacionária (CNCE), por descoloração acinzentada, mosqueada da retina e pelo fenômeno de Mizuo-Nakamura⁽¹⁻²⁾. Alterações típicas do eletrorretinograma também são encontradas⁽³⁻⁵⁾. Relatamos, a seguir, o caso de uma paciente com queixa subjetiva de cegueira noturna e achados típicos da doença de Oguchi, condição sabidamente rara no hemisfério ocidental e, nos limites do nosso conhecimento, inédita em nossa bibliografia, o que foi a principal motivação de publicar este relato.

RELATO DO CASO

E.M.A.R., sexo feminino, branca, 38 anos, deu entrada no serviço de oftalmologia do Hospital da Santa Casa de São Paulo em julho de 2001 com queixa de baixa acuidade visual, que piora acentuadamente à noite, desde criança. Negou doenças sistêmicas ou outros antecedentes pessoais. Refere pais e avós não consanguíneos, sem doenças oculares ou sistêmicas, embora tenha um dos irmãos com problemas na visão semelhantes aos dela.

Ao exame externo, mostrou AV em AO (S/C): 20/30 e AO (C/C): +0,75E \approx 0,75C (180°) (20/20). A motilidade ocular extrínseca, reflexos fotomotores direto e consensual e biomicroscopia do segmento anterior apresentaram-se dentro dos limites da normalidade. Apresentou PIO de 14 mmHg AO (9 h).

Ao exame fundoscópico em AO, apresentou disco óptico normal em tamanho e coloração, com bordas nítidas e escavação fisiológica de 0,3. O tapete retiniano mostrou coloração amarelo-metálica mosqueada, de um douorado esvanecente que poupava o pólo posterior e se acentuava na médio-periferia, principalmente sobre as arcadas vasculares temporais, as quais contrastavam intensamente com o restante da retina, aparentando coloração mais escurecida que o normal. No OD foi constatada a presença de algumas drusas adjacentes à arcada vascular temporal superior. A tortuosidade

¹ Médico Assistente do Setor de Retina e Vítreo do Departamento de Oftalmologia da Santa Casa de São Paulo. Pós-graduando, nível Doutorado, do Setor de Retina e Vítreo da Clínica Oftalmológica do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo - USP.

² Médica Assistente do Setor de Retina e Vítreo do Departamento de Oftalmologia da Santa Casa de São Paulo. Pós-graduanda, nível Mestrado, pela Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP.

³ Médica Assistente do Setor de Córnea e Moléstias Externas do Departamento de Oftalmologia da Santa Casa de São Paulo. Pós-graduanda, nível Doutorado, do Setor de Doenças Externas Oculares da Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP.

⁴ Médico Doutor em Medicina, Chefe do Setor de Retina e Vítreo da Clínica Oftalmológica do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo - USP. Chefe do Setor de Retina e Vítreo do Serviço de Oftalmologia do Hospital Israelita Albert Einstein de São Paulo.

⁵ Médico Doutor em Medicina pela Universidade de São Paulo - USP de Ribeirão Preto. Chefe do Setor de Retina e Vítreo do Departamento de Oftalmologia da Santa Casa de São Paulo.

Endereço para correspondência: R. Capitão Joaquim da Silva Rocha, 65 - Jundiá (SP) CEP 13208-750. E-mail: dggoulart@uol.com.br

Recebido para publicação em 18.02.2002

Aceito para publicação em 18.03.2002

vascular e o brilho macular mostraram-se preservados, como pode ser observado nas retinografias tomadas (Figuras 1 e 2).

Realizamos o teste para o fenômeno de Mizuo-Nakamura, com oclusão total em AO, em sala escura. Durante 3 horas de adaptação ao escuro, a retina foi re-examinada em intervalos de 1 hora, mas somente após 4 horas não mais apresentava a descoloração peculiar da fundoscopia inicial. O tapete retiniano assumiu coloração e aparência normais, inclusive os vasos sanguíneos perderam sua tonalidade escurecida, quando então repetimos o registro retinográfico (Figuras 3 e 4). Sob exposição à luz do dia, a descoloração peculiar da retina não voltou imediatamente, entretanto, quando checada em intervalos de 2 minutos, foi primeiramente notada após 12 minutos. O fenômeno inteiro foi demonstrado com resultados idênticos noutra ocasião.

O exame de eletrorretinografia realizado demonstrou ausência de respostas por bastonetes sob luz branca fraca e

resposta escotópica máxima sob luz branca forte extremamente reduzida, principalmente no que concerne a onda b. As respostas fotópicas máxima e frente ao flicker foram normais (Figuras 5, 6, 7 e 8). Após adaptação ao escuro por 4 horas, os resultados foram idênticos (Figuras 9, 10, 11 e 12).

DISCUSSÃO

A doença de Oguchi é uma forma incomum de CNCE descrita inicialmente por Chuta Oguchi em 1907⁽¹⁾. Quase que exclusividade do Japão e da Ilha Formosa, onde já foram relatados aproximadamente 140 casos, praticamente não é encontrada no hemisfério ocidental, com algo ao redor de 30 casos relatados⁽³⁻⁴⁾. Como entidade clínica, podemos considerá-la *avis rara* da patologia oftalmológica⁽⁵⁾.

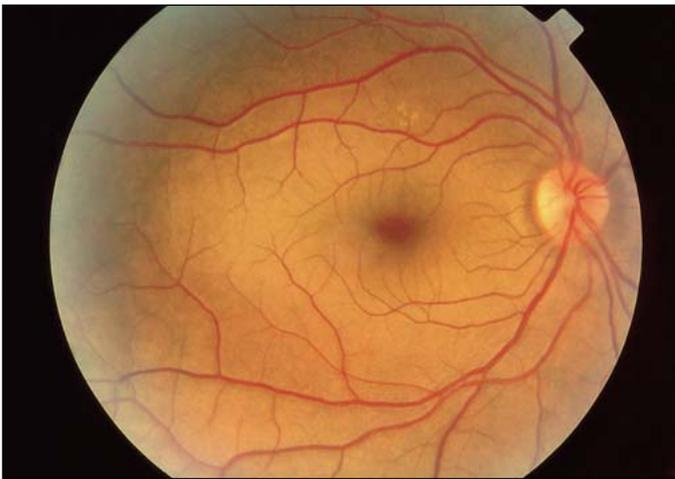


Figura 1 - Tapete retiniano do olho direito de aspecto amarelo metálico esvanecente, com vasos de coloração acentuada, típicos da enfermidade, presença de drusas isoladas adjacentes à arcada vascular temporal superior

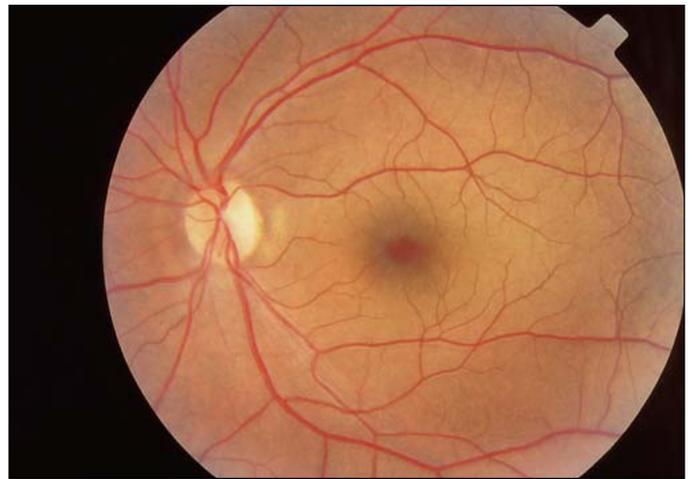


Figura 2 - Tapete retiniano do olho esquerdo de aspecto amarelo metálico esvanecente, com vasos de coloração acentuada, típicos da enfermidade

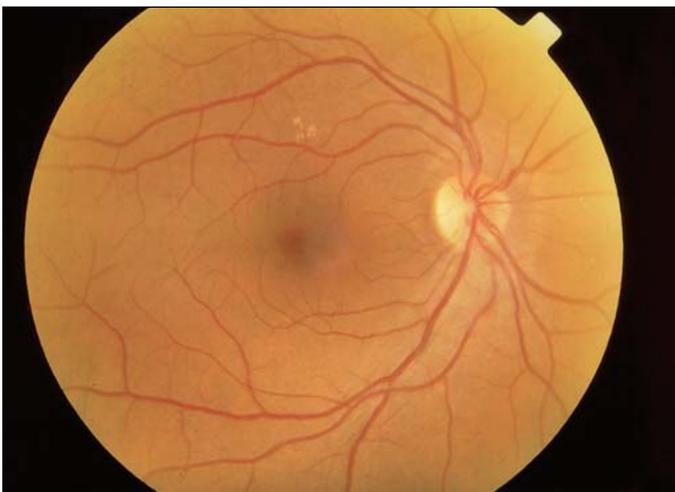


Figura 3 - Tapete retiniano do olho direito que, após o fenômeno de Mizuo-Nakamura, retorna aos limites da normalidade; apenas as drusas permanecem

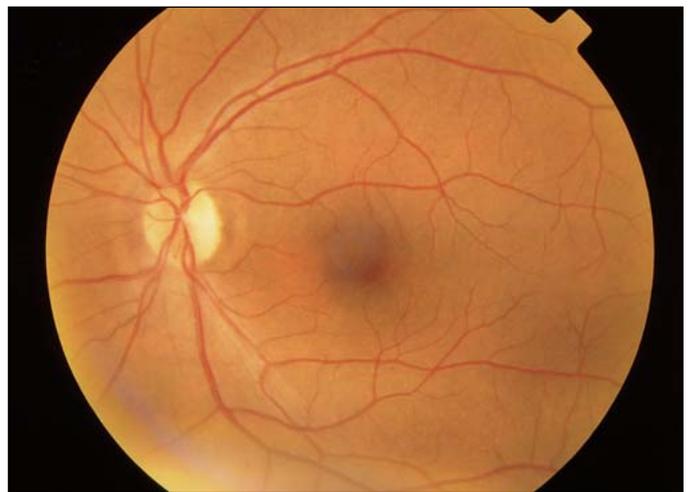


Figura 4 - Tapete retiniano do olho esquerdo que, após o fenômeno de Mizuo-Nakamura, retorna aos limites da normalidade

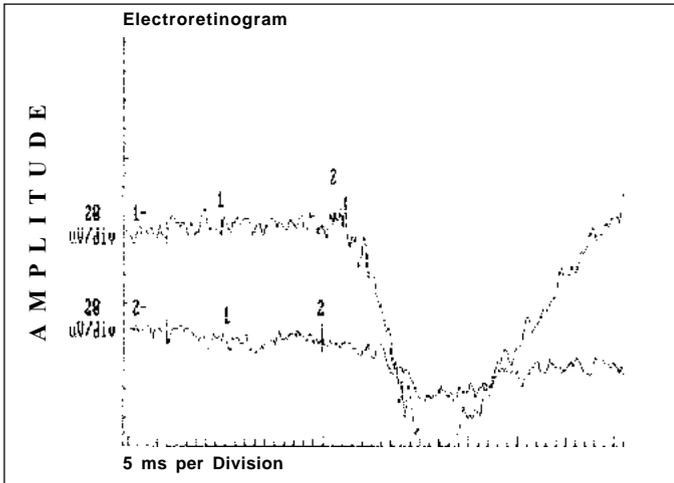


Figura 5 - Ausência anormal da resposta escotópica dos bastonetes sob luz branca fraca

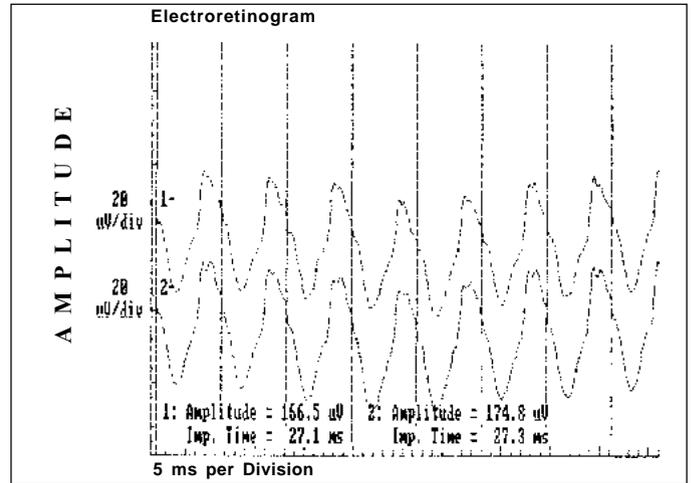


Figura 8 - Teste do flicker seguindo o padrão da normalidade

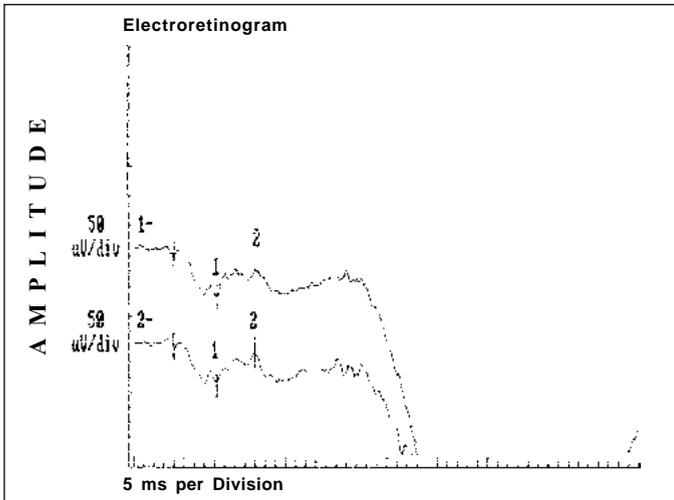


Figura 6 - Resposta escotópica máxima anormalmente reduzida, com notável achatamento da onda b

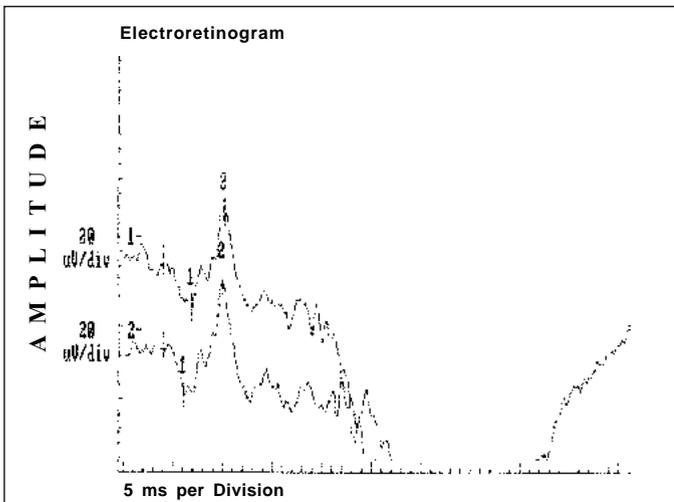


Figura 7 - Resposta fotópica máxima seguindo o padrão da normalidade

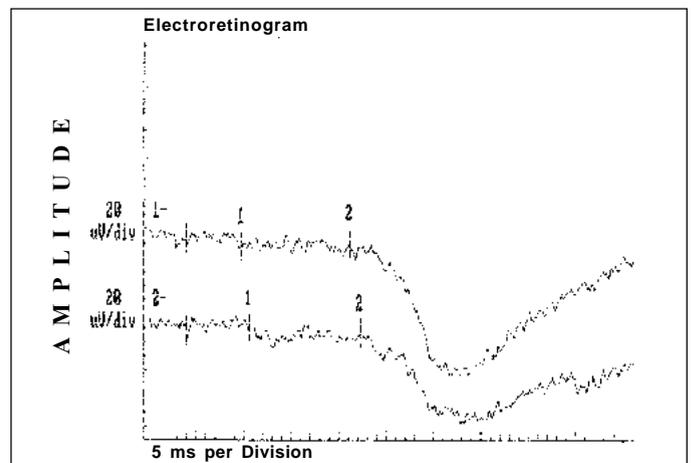


Figura 9 - Manutenção da ausência da resposta escotópica dos bastonetes sob luz branca fraca, mesmo após adaptação ao escuro por 4 horas

De caráter hereditário autossômico recessivo, a doença aparece acompanhada de história de consangüinidade em aproximadamente 62% dos casos⁽⁶⁾. Uma mutação no cromossomo 2q, resultante da deleção da molécula de adenina do nucleotídeo 1147 (1147 delA) no códon 309 do gene responsável pela codificação da proteína arrestina é causa freqüente da doença em pacientes de origem japonesa⁽⁷⁻¹⁰⁾. Nos pacientes de ascendência européia, mais recentemente descoberta, a mutação parece decorrer de uma deleção do “exon” 5, no cromossomo 13q, responsável pela codificação da enzima rodopsino-quinase⁽¹¹⁻¹⁴⁾. Ambas as formas acarretam a codificação de arrestina ou rodopsino-quinase aberrantes que, por suas vezes, falham em desativar a rodopsina para frear a cascata enzimática da foto-transdução, o que foi identificada como causa primária da doença de Oguchi. Por conseguinte, o acúmulo de rodopsina dessensibiliza os bastonetes que só passam a reagir sob limiares maiores. Até que toda a rodopsina seja desativada e “regenerada”, num período de 2 a 4

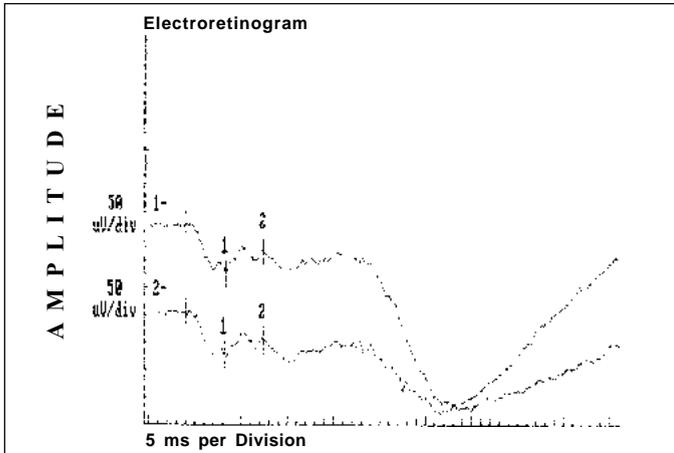


Figura 10 - Manutenção da resposta escotópica máxima, anormalmente reduzida, devido ao achatamento da onda b, mesmo após adaptação ao escuro por 4 horas

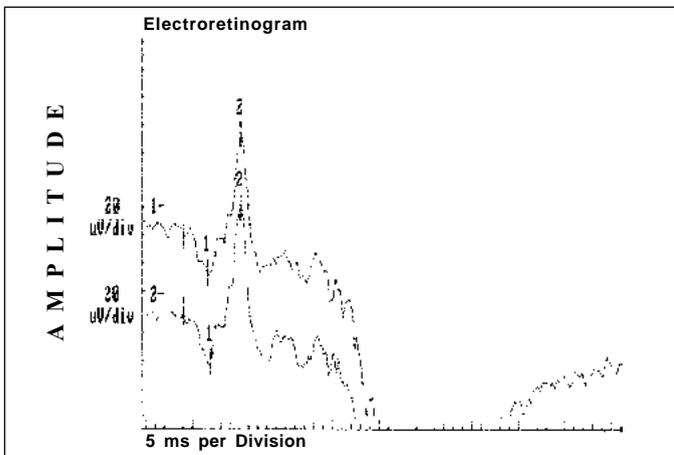


Figura 11 - Resposta fotópica máxima mantendo o padrão da normalidade após adaptação ao escuro por 4 horas

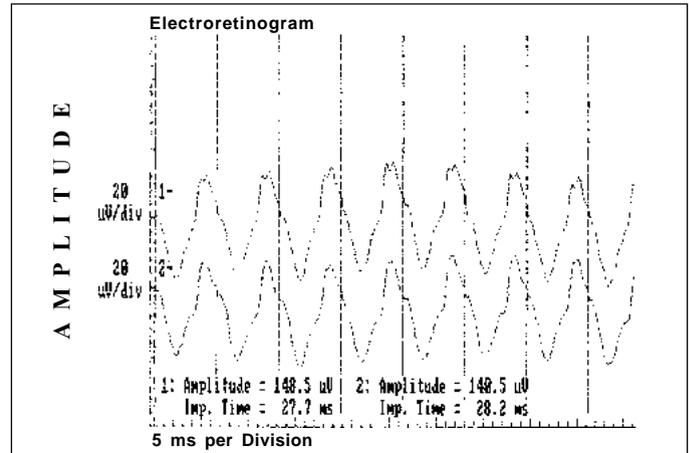


Figura 12 - Teste do flicker mantendo o padrão da normalidade após adaptação ao escuro por 4 horas

ciência. Com o advento da iluminação elétrica, veio a possibilidade de ver em cores, usando cones, durante a noite, o que tornou os bastonetes relativamente dispensáveis em várias atividades noturnas. O problema passou a ser despercebido na maior parte das situações, o que faz dos pacientes portadores da doença de Oguchi ou de fundo albipunctata os mais propensos a ignorar sua condição. Apresentam, portanto, queixa inconsistente e mal-definida^(4,8).

Não obstante, algumas características típicas da doença de Oguchi facilitam no diagnóstico diferencial das outras CNCE, sejam fundoscópicas ou eletrofisiológicas. O exame fundoscópico revela alterações bem peculiares que vão de um tapete retiniano de coloração amarelo-metálica a prateada, com um dourado mosqueado, de brilho esvanecente, que se estende das arcadas temporais a médio-periferia da retina, poupando parcialmente o pólo posterior. Os vasos retinianos apresentam-se bastante evidenciados ao contrastarem-se com a coloração retiniana^(1,7).

Após aproximadamente 4 horas de adaptação no escuro, a retina lentamente tem todas estas peculiaridades desaparecidas, retornando à absoluta normalidade. A este fenômeno foi dado o nome de Mizuo-Nakamura. Quando da nova exposição à luz, a retina retoma, em prazo de 10 a 20 minutos, todos os comemorativos típicos da doença^(2,4,7,18). O fenômeno independe do tipo de iluminação que incide na retina e está relacionado ao acúmulo de potássio extracelular que não pôde ser catabolizado pelas células de Müller que, em última análise, especula-se gerar o reflexo metálico da retina, usualmente observado nesta doença⁽¹⁹⁻²⁰⁾.

Inicialmente visto como patognomônico da doença, foi isoladamente relatado nas doenças de Stargardt, distrofia de cones recessiva ligada ao X, e retinosquise congênita ligada ao X, embora não tenha sido 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. Nesses relatos isolados, mostrou duração efêmera de apenas alguns segundos⁽²⁰⁻²¹⁾.

horas, o portador desta doença fica insensível à luz escotópicas, enquanto que no indivíduo normal esta latência é de apenas 10 a 20 minutos^(8,14).

Histologicamente, a presença de uma “camada distinta” na retina dos portadores da doença, também presente em pássaros diurnos e certos anfíbios, levou Mann a classificá-la como fenômeno atávico da natureza⁽¹⁵⁾. Investigações posteriores detectaram tal “camada” em autópsias de pacientes não-portadores da doença de Oguchi, o que sugere apenas uma alteração póstuma, bem como também constataram forte correlação anátomo-patológica entre a doença de Oguchi e a retinose pigmentar⁽¹⁶⁻¹⁷⁾.

Com relação ao quadro clínico, raramente existe queixa oftalmológica objetiva, tal como baixa acuidade visual. Entretanto, vale lembrar que a queixa subjetiva de nictalopia pode representar o maior ponto de divergência entre médico e paciente. Há um século, pacientes portadores de cegueira noturna apressavam-se para suas casas logo nos primeiros indícios do pôr-do-sol, a fim de evitar as conseqüências de sua defi-

Dentre os testes eletrofisiológicos, o eletrorretinograma (ERG) interessa na doença de Oguchi por apresentar, como noutras 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 esta se apresenta bastante reduzida em amplitude⁽⁸⁾.

O eletrorretinograma tem, juntamente com o fenômeno de Mizuo-Nakamura, importância na subclassificação da doença de Oguchi, pois também existem variações dentro do grupo de indivíduos afetados. Três fenótipos são sugeridos: tipo I (típico) - descoloração do fundo, fenômeno de Mizuo-Nakamura com recuperação tardia da adaptação ao escuro; tipo IIA - descoloração do fundo, fenômeno de Mizuo-Nakamura sem recuperação da adaptação ao escuro; tipo IIB - leve descoloração do fundo, ausência ou parcialidade do fenômeno de Mizuo-Nakamura sem recuperação da adaptação ao escuro⁽²²⁾.

CONCLUSÃO

Nosso caso exibiu a descoloração marcante e peculiar da retina e o fenômeno de Mizuo-Nakamura, típicos da doença de Oguchi, porém nenhuma adaptação ao escuro, mesmo após sob prolongada ausência de luz. O reflexo dourado esvanescente da retina, tal qual notado neste paciente, também é menos freqüente do que o cinza-metálico já observado por outros autores⁽⁷⁾. Assim, preferimos classificá-lo como portadora da doença de Oguchi tipo II-A. Noutra ocasião seria interessante investigar clinicamente os irmãos desta paciente, possivelmente afetados pela mesma doença.

ABSTRACT

We herein describe a case of a patient whose only symptom was nyctalopia. Peculiar ophthalmoscopic findings of Oguchi's disease were observed. Classic changes in the electroretinogram (ERG) and Mizuo-Nakamura's phenomenon were also reported. To the best of our knowledge, there isn't ano-

ther occurrence in our published literature. A brief bibliographic review is added.

Keywords: Night blindness/genetic; Dark adaptation; Electroretinography; Case report; Adult; Female

REFERÊNCIAS

- Oguchi C. Upon a new night blindness. *Acta Ophth Jap* 1907;11:123-34.
- Mizuo G. A new discovery in dark adaptation in Oguchi's disease. *Acta Ophth Jap* 1913;1148-50.
- Winn S, Tasman W, Spaeth G, McDonald PR, Justice J. Oguchi's disease in Negroes. *Arch Ophthalmol* 1969;81:501-7.
- Sato T, Baba K. Appearance and disappearance of the fundus disturbanc in Oguchi's disease. *Am J Ophthalmol* 1961;51:243-8.
- Carr RE, Ripps H. Rhodopsin kinetics and rod adaptation in Oguchi's disease. *Invest Ophthalmology* 1967;4:426-36.
- Takagi R, Kawakami R. Über da Wesen der Oguchischer Krankheit. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1924;72:349-71.
- 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.
- 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.
- Maw MA, John S, Jablonka S, Muller B, Kumaramanickavel G, Oehlmann R, et al. Oguchi disease: suggestion of linkage to markers on chromosome 2q. *J Med Genet* 1995;32:396-8.
- 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 disase in Japanese. *Nat Genet* 1995;10:360-2.
- 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.
- Khani SC, Abitbol M, Yamamoto S, Maravic-Magovcevic I, Dryja TP. Characterization and chromosomal localization of the gene for human rhodopsin kinase. *Genomics* 1996;35:571-6.
- Khani SC, Nielsen L, Vogt TM. Biochemical evidence for pathogenicity of rhodopsin kinase mutations correlated with the Oguchi form of congenital stationary night blindness. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998;95:2824-7.
- 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.
- Mann I. Developmental abnormalities of eye. Philadelphia: J B Lippincott; 1957. p.147-9.
- 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.
- Yamanaka M. Histologic study of Oguchi's disease. Its relationship to pigmentary degeneration of the retina. *Am J Ophthalmol* 1969;68:19-26.
- Noble KG, Margolis S, Carr RE. The golden tapetal sheen reflex in retinal disease. *Am J Ophthalmol* 1989;107:211-7.
- 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.
- 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.
- 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.
- Carr RE, Gouras P. Oguchi's disease. *Arch Ophthalmol* 1965;73:646-56.