

Retinosquises

Retinoschisis

Manuel A P Vilela¹, Carina G Colossi²

RESUMO

Retinosquise traduz a separação anômala das camadas retinianas, podendo ser congênita, adquirida ou secundária a situações como a miopia, trauma e vasculopatias. Reúne-se as principais características clínicas, recentes opções diagnósticas e as formas de manejo dos quadros ligados ao cromossoma X e aos adquiridos.

Descritores: Retinosquise; Degeneração retiniana; Doenças retinianas

¹Pós-doutor, Professor titular de Oftalmologia, Faculdade de Medicina – Universidade Federal de Pelotas (RS), Brasil; Coordenador do curso de especialização e Chefe do Serviço de Retina do Instituto Prof. Ivo Corrêa-Meyer – Porto Alegre (RS), Brasil;

²Mestre, instrutora do curso de especialização Prof. Ivo Corrêa-Meyer – Porto Alegre (RS), Brasil;

Trabalho realizado no Curso de Especialização em Oftalmologia “Prof. Ivo Corrêa-Meyer – Porto Alegre-RS e Universidade Federal de Pelotas – Pelotas (RS), Brasil.

Recebido para publicação em: 19/10/2009 - Aceito para publicação em 27/2/2011

O termo retinosquises (RQ) denota a separação anômala das camadas retinianas derivadas da porção interna do cálice embrionário. Pode ser congênita, adquirida ou secundária, cada uma dotada de características distintas. Informações sobre esta moléstia começaram a surgir a desde 1898⁽¹⁻⁴⁾. As RQ secundárias (miopia⁽⁵⁻¹⁴⁾, diabetes mellitus⁽¹⁵⁾, anemia falciforme⁽¹⁶⁾, “shaken baby”⁽¹⁷⁾, glaucoma agudo⁽¹⁸⁾, entre outras) não compõem o foco desta revisão. Todavia é conveniente sublinhar os vínculos existentes na miopia degenerativa com a foveosquises em 9-30%, agregando na patogenia o estiramento tecidual com as comutações da interface vítreoretiniana e a coexistência do estafiloma posterior⁽⁸⁻¹⁴⁾.

Retinosquises adquirida (degenerativa ou senil)

Considerada uma forma evolutiva da degeneração cistóide (cistos de Blessig-Iwanoff), com ponto de clivagem situado no plano da plexiforme externa - nuclear interna. Mecanismos supostamente envolvidos na sua gênese seriam de ordem isquêmica e tracional, porém não se sabe o que a desencadeia. Já há muito é conhecido que tanto a luz dos micro como dos macrocistos é preenchida por material mucóide, imuno-histoquimicamente indistinguível do ácido hialurônico e que as células visuais nestas regiões estão, quase na totalidade, comprometidas, explicando o costumeiro escotoma absoluto encontrado à campimetria (CV)⁽¹⁰⁻²⁴⁾.

Acomete a 4-22% das pessoas com mais de 40 anos (87% das autópsias em diferentes idades), com predileção pelos hipermetropes e sexo feminino. Tende a bilateralidade (66-88%) e simetria. Costuma ser silenciosa, de encontro casual ao exame oftalmoscópico indireto ou biomicroscópico. Quase sempre se inicia pelo lado temporal, zona oral, apresentando-se como uma faixa que se confunde com a degeneração cistóide, separada da ora serrata. Cresce no sentido circular e posterior (especialmente temporal inferior), podendo assumir formato globoso. A progressão é muito lenta, em torno de 13-14% em 15 anos de observação. Frisa-se que mesmo quando próxima da fóvea continua se comportando da mesma maneira⁽²⁵⁻³²⁾.

O padrão bolhoso é facilmente delimitado, transparente, com superfície lisa e convexa, não sofrendo mudanças quer com a movimentação do globo ou da cabeça. Os vasos retinianos transitam pela superfície interna, não raro em diferentes níveis, interligados, embainhados, sendo fonte eventual de hemorragias. Na camada mais interna podem ser notados pequenos e opacos pontos esbranquiçados, semelhantes a flocos de neve (70%)⁽³³⁻³⁴⁾.

Na histopatologia são descritas as formas típicas e reticular, porém é impossível em bases clínicas diferenciá-las. A típica consiste numa coalescência de microcistos, degeneração mucóide com acúmulo de material mucopolissacarídeo hialuronidase sensível, virtualmente presente acima dos 20 anos. Não se sabe como nem quem produz este líquido (células não pigmentadas ectópicas do epitélio ciliar foram sugeridas como as secretoras, mas sem comprovação). O padrão reticular instala-se em zonas mais posteriores da retina, em contiguidade com a forma típica, com a fenda abrindo-se no plano da camada de fibras nervosas, tendo prevalência maior de orifícios, acometendo 18% adultos (41% bilateral), evoluindo para os grandes cistos. Em qualquer uma destas é expressivo o afinamento tecidual interno, com perdas das células neurais e gliais^(23,29,34,35).

Envolvimento puro ou por extensão da RQ macular é raro, quando afetada costuma ser por descolamento de retina ou degeneração microcística. Até 2002, Byer⁽³⁶⁾ encontrou apenas 7 descrições. Nenhum sinal preditivo desta situação é conhecido. Os rasgos externos, únicos ou múltiplos, têm tamanhos diversos, margens arredondadas, usualmente com as bordas enroladas, ocorrem em qualquer local da RQ, sendo mais visíveis quando não há líquido sub-retiniano no perímetro. Aproximadamente 25% dos casos têm buracos retinianos, e o risco de descolamento por causa deles depende do comprometimento dos dois folhetos. Fortuito nos casos restritos a um ou outro folheto, salta para 40% nas situações de compromisso simultâneo. Novas rupturas, especialmente as externas, são ligadas à possibilidade de descolamento localizado de retina. Este costuma ser não progressivo, esporadicamente infiltrando além de seus limites ou chegando a mácula (1 a cada 178 casos torna-se evolutivo)^(25,26,28-30,32,37).

Descolamentos de retina (DR) são reconhecidos (nem sempre de forma fácil) sob as facetas subclínica e aguda. Na primeira tendem a ficar contidos próximos das rasgaduras externas, em 6-60% dos relatos são mais prevalentes, gerando uma linha demarcatória em 21%. A forma sintomática, mais rara (00,5-2,5%), associa-se a concomitância de rasgos nos dois folhetos, mas a probabilidade maior é o DR surgir numa área fora da degeneração, a partir de buracos advindos de descolamento do vítreo posterior (DVP) (1:2000 das RQ tem DR). Suas relações com o DR incluem a possibilidade de gerá-los, a concorrência das doenças, e, nos casos de DR crônicos (diálise), formarem-se cistos secundários. Quase 60% dos examinados exibem DVP, presumindo-se que esta separação possa contribuir na interrupção evolutiva. O desaparecimento espontâneo em 8% (quase similar a possibilidade de progressão)^(27,28,30,33,38).

As séries de Hirose⁽²⁶⁾ (245 olhos seguidos por 15 anos) e a de Byer⁽³²⁾ (218 olhos, 9 anos) mostraram que as principais complicações em longos seguimentos são:

1. novas rupturas em 6% (as externas foram mais frequentes (4%);
2. progressão (aumento do volume e da área), 10-18%;
3. DR na área da RQ (2,5%);
4. DR fora dos limites da alteração (0,05%).

A RQ se distingue do DR pelas características da superfície (lisa, com “flecks”), maior transparência, falta de ondulações, padrão “shagreen” (com dobras) da retina descolada, ausência de “shift”, plano externo tornando-se brancacento à depressão escleral, valendo o mesmo quando se aplica laser nas capas externas. Usando-se de idênticos parâmetros faz-se uma marca na retina sadia adjacente a marca da área testada. Na RQ o branqueamento resultante entre as duas é similar; no descolamento são muito diferentes⁽³⁹⁾. O movimento de toda a lesão “como uma unidade” na depressão sob a oftalmoscopia binocular indireta (OBI) é típico na RQ (quando os planos se aproximam pela saída do líquido para o vítreo comumente tem-se um DR)^(27,28,30). Esta manobra pode ser aplicada também durante a ecografia, auxiliando a discernir^(40,41). Um recurso simples, mas confiável, é a perimetria sob OBI. Interpondo-se a ponta do depressor escleral no lado da lente voltado para o examinador pode-se inquirir se o paciente percebe ou não uma sombra na área suspeita. Quando nota, provavelmente trata-se de um DR⁽⁴²⁾.

Na angiografia fluoresceínica (AF) são descritos, episodicamente, escapes para dentro do cistos ou não perfusão de vasos embainhados, além da detecção dos focos presentes de neovascularização. As áreas perirrupturas costumam hiperfluorescer devido ao comprometimento atrófico do epitélio pigmentado retiniano (EPR)⁽²⁹⁾. Os defeitos do CV são percebidos apenas nas RQ posteriores ao equador, e não desaparecem mesmo após colapso do cisto⁽³⁰⁾ (nesta demanda a campimetria manual oferece vantagens). Recentemente a tomografia de coerência óptica (OCT) reforçou as opções para esta distinção. Pela OCT é possível avaliar se há ou não resíduo sensorial sobre o EPR, que é o esperado na RQ^(43,44).

A RQ sofreu diametral mudança nas recomendações de manejo na medida em que se robusteceu o conhecimento evolutivo da mesma^(37,45-48). Pode-se dizer que muito raramente existe necessidade de intervenção. A maioria dos doentes requer apenas seguimento periódico. Este deve ser mais regular quando ocupar o território pós-equatorial, ou na presença de ruptura num dos folhetos.

Casos com buracos, independente se num ou em dois folhetos, são apenas observados, não mais submetidos à retinopexia (laser ou crio). Além de não interferirem com uma eventual expansão e atuarem sobre uma área já sem visão, igualmente não colapsam, sequer parcialmente, a lesão, arriscando-se a formação de novos rasgos⁽⁴⁹⁾. Não há sentido no uso da técnica de fotocoagulação que vise demarcar ou delimitar os cistos ou DR. Recomenda-se, caso adotado, o preenchimento de toda a região que contiver “holes” externos, de modo confluyente. A rigor nunca foi devidamente comparado se a profilaxia preserva ou impede perdas quando comparada a casos controle⁽³³⁾.

Intervenções são justificadas apenas em (1) descolamentos ou infiltrações oriundas da RQ, ou (2) concomitância de DR agudo. O DR pode advir de ruptura nos planos ou de espessura total em área sadia. As formas de correção incluem o repouso absoluto com oclusão bilateral, a retinopexia pneumática, a infusão de gás simultânea a drenagem externa, a fotocoagulação ou crioterapia (com gás, ar ou punção associada), a introflexão escleral ampla (ou provisória, com o balão de Lincoff), e a vitrectomia via *pars plana*. Embora sejam opções incomuns, o repouso com oclusão (casos que rejeitam cirurgia) seguido de laser/crio, ou a pneumoretinopexia (quando buracos internos estiverem presentes) podem reparar os DR associados⁽⁵⁰⁻⁵⁴⁾.

A identificação escleral deve estender-se posteriormente ao cisto, cujo aplanamento é desnecessário caso o bloqueio da(s) ruptura(s) esteja adequado, sendo a forma mais utilizada nos casos cujas rupturas encontrem-se do equador para a periferia. A vitrectomia amplia as possibilidades de reparação nas situações de maior complexidade. Nesta opção estão os olhos com rasgos posteriores, onde o acesso via *pars plana*, com “peeling”, drenagem do fluído (aspirando ou pelo uso de perfluorcarbonos), endolaser e tamponamento (gás ou silicone) facilitam a reaplicação. A drenagem do fluído cístico não precisa ser absoluta, até porque a viscosidade é maior e a remoção ativa ou passiva (escolher os perfluorcarbonos mais pesados) é mais difícil. Em função do potencial de formação de proliferação vítreoretiniana (PVR) ou de membranas epimaculares parece ser mais prudente evitar as retino ou retinectomias do folheto interno, utilizando-se os próprios buracos existentes para drenagem^(51,55-57).

Das maiores séries cirúrgicas conhecidas são as de Hagler⁽⁴⁸⁾ (90 olhos) e Grigoropoulos⁽⁵⁸⁾ (30 olhos). Ao todo, foram relatados 200 casos até o ano de 2006, com sucesso girando em torno dos 60-72%. Independente da opção deve-se bloquear as soluções de continuidade

de externas e avaliar a necessidade de drenagem do líquido sub-retiniano. A acuidade final terá relação principal com as condições maculares, pré e pós cirúrgicas⁽⁵⁹⁾. É usual a reformação do cisto após reaplicação exitosa, normalmente nos primeiros 15-60 dias, sem comprometimento do resultado^(38,60). Acredita-se que a passagem do fluído cístico para espaço subssensorial é contrabalanceada pela absorção do mesmo a nível do EPR. Tanto que quando um DR se desenvolve numa área com cisto prévio o mesmo costuma reduzir seu volume, esperando-se sua re-expansão com o selamento das rupturas⁽⁵⁴⁾.

Retinosquises ligada ao X

O plano de disjunção nesta forma se dá no estrato de fibras nervosas, menos comumente na capa ganglionar ou limitante. Anomalia genética bem definida, acomete congenitamente crianças quase sempre do sexo masculino, indiferente da raça (mulheres são portadoras e muito excepcionalmente exibem repercussões fundoscópicas^(61,62)). Relatos em meninas são conhecidos, tendo em comum a existência da consanguinidade, a síndrome de Turner, podendo, outrossim, tratar-se de condição similar, a doença de Goldman-Favre⁽⁶²⁻⁶⁴⁾ (degeneração vítrea, herança autossômica recessiva, “clumps” pigmentares, nictalopia, redução ondas A e B, tabela).

Prevalência estimada em 1:15-30.000 indivíduos. O gen causador RS1 foi identificado no cromossoma Xp22 (Sauer⁽⁶⁵⁾, 1977) e a partir daí mais de 130 mutações têm sido descritas (www.dmd.nl/mmdb/index.php?select_db=RS1). Por isso que o espectro clínico varia inclusive entre indivíduos da mesma família. A proteína codificada por este gen, chamada retinosquisina, expressada primariamente nos fotorreceptores e células bipolares, está implicada nas junções e interações intercelulares. As possibilidades abarcam: (a) interferência na secreção; (b) prejuízo na octamerização; e (c) falha na execução funcional. Disfunção nas células de Muller, com prejuízo no controle do potássio extracelular pode constituir um dos mecanismos resultantes. Quatro etapas distintas foram já identificadas: (1) mutações no domínio discoidínico, resultando em anomalias proteicas e retenção da secreção de retinosquisina; (2) mutações cisteínicas, levando a secreção disfuncional de proteínas; (3) mutação na sequência genética principal, impedindo a expressão proteica; e (4) secreção codificada por gene mutante, comprometendo as interações celulares⁽⁶⁶⁻⁷³⁾.

Seus sinais típicos são a maculopatia estriada ou radiada (98-100%), a RQ periférica (50%) com membranas e hemorragias vítreas (40%) e descolamento de

retina (20%). Crianças desde cedo (3 meses, na média entre 5-10 anos) são detectadas com prejuízo funcional variável (de 20/20 a 20/600). A deteriorização na acuidade é maior a partir dos 40 anos (tendendo a estabilidade enquanto estiverem presentes os cistos centrais), obviamente mais precoce naqueles com estrabismo, nistagmo e leucocoria. Costuma evoluir durante os primeiros 20 anos, após o que frequentemente estaciona, retomando a piora funcional nos idosos, mas convém considerá-la como uma doença pouco previsível⁽⁷⁴⁻⁷⁸⁾.

Os indícios podem estar confinados ao polo posterior, zona perifoveal, ligados a ectopia foveal, ou então, exibirem-se sob forma de degeneração central (padrão estrelado, tipicamente sem tradução na AF). O aspecto destes cistos que ocupam a mácula é muito chamativo, consistente e constante, amiúde a partir deste achado faz-se a busca dos sinais periféricos. Muitas vezes são melhor observados com o auxílio da iluminação “red free”. A redução da acuidade desacompanhada de alteração biomicroscópica macular pode ser esclarecida pelo uso do OCT, CV ou do eletrorretinograma (ERG). Com o tempo modifica-se o padrão estriado, petalóide, tomando lugar um distúrbio pigmentar, cicatrizes, atrofia e perda do reflexo foveal (eventualmente gerando confusão diagnóstica com processos ligados à idade ou outras situações distróficas)^(62,77,78).

Os cistos periféricos apoderam-se eletivamente do território equatorial, não consorciados à degeneração cística, e muito ocasionalmente avançando sobre o pólo posterior. Vasos retinianos correm pelos dois folhetos, por vezes embainhados. Exatamente por causa disso as hemorragias intracísticas e vítreas tornam-se prevalentes. Os buracos internos são mais numerosos e confluentes (apenas 25% não os exibem). É praxe detectar-se duas zonas alteradas: a cística e outra plana. São de extensões variáveis (equador ao disco), sendo peculiar na forma plana a preservação campimétrica. Regressões espontâneas são típicas⁽⁷⁵⁻⁸⁰⁾.

Sinais associados são a gliose, rupturas em zonas sadias, DR (20%), atrofia coróide-retiniana, distúrbio pigmentar periférico semelhante a retinose, fibrose retiniana, “flecks” ou “white dots” esbranquiçados (similares a drusas, “fundus albipunctatus”), atrofia do disco óptico, neovascularização retiniana e focos de lattice (dendritos). Aspectos incomuns são a leucocoria, o glaucoma neovascular, as pregas ou dobras sensoriais, moteamento pigmentar (semelhante a “bull’s eye”) e cicatrizes maculares, corrugamento do EPR e descolamento exsudativo de retina. As adesões das paredes do cisto ao córtex vítreo e as contrações incitadas

Tabela

Doenças semelhantes a retinosquises ligada ao X - (Tantri et al, 2004)

	RET X	Goldmann-Favre	RP	Norrie	VREF	Stickler
<i>Modo de transmissão</i>	Recessiva ligada X	Recessiva	Dominante, recessiva e ligada X	Ligada X	Dominante, pode ligada X	Dominante
<i>Base genética</i>	XLRS1	NR2E3	Vários gens	Gen ND (doença de Norrie)	Cromossoma 11, gen ND	COL2A1; COL11A2
<i>Início</i>	1ª - 2ª décadas	1ª década	1ª-2ª década	Nascimento ou infância	Variável	1ª década
<i>Achados retinianos</i>	“Schisis” central (90-100%), periférica (50%), DR, hemorragia vítrea	“Schisis” central / periférica, degeneração EPR (sal e pimenta), acúmulos pigmentares	Atrofia periférica EPR, após central, espículas pigmentares.	Leucocoria, DR bilateral	Exsudato subretiniano, DR, neovascularização	DR, atrofia coriorretiniana, degeneração pigmentar perivascular
<i>Achados vítreos</i>	Véus vítreos, degeneração	Degeneração	Possíveis células vítreas	Possível PVPH	Traves vítreas, tração vitreoretiniana	Opticamente vazio
<i>Outros</i>	AF com pouco ou nenhum escape; ERG com redução onda B e preservação onda A (70%)	Nictalopia, AF pode exibir escapes; Redução das amplitudes das ondas A e B; (“enhanced S-cone”)	Nictalopia; AF com possibilidade de EMC; redução do ERG	Retardo mental, surdez	AF com zonas de não perfusão capilar com escapes em seus limites	Possibilidade de anormalidades faciais, auditivas e articulares; Redução do ERG

(RET X = retinosquises ligada ao X; RP = retinose pigmentar; VREF = vítreo-retinopatia exsudativa familiar; DR = descolamento de retina; EPR = epitélio pigmentado retiniano; PVPH = persistência do vítreo primário hiperplásico; AF = angiografia fluoresceínica; EMC = edema macular cistóide; ERG = eletrorretinograma)

pela recorrência de sangramentos são os mecanismos que poderiam criar os ditos “draggings” retinianos. A mesma tração somada a incompetência vascular periférica dariam origem as formas de exsudação e infiltrações difusas. No vítreo observam-se condensações fibrilares, membranas (ou véus) que são fragmentos livres da parede interna, lacunas, colapso do gel e deposição hemática. Alterações no segmento anterior, especificamente angulares, semelhantes as membranas descritas nos glaucomas congênitos, são encontradas⁽⁸¹⁻⁸⁶⁾.

O ERG destaca o acometimento pontual da onda B (“negative ERG”, decisivo na diferenciação), entretanto nas fases tardias sobrevem o comprometimento da onda A. Interessante destacar a possibilidade de que até 40% destes casos não mostrem o padrão ERG negativo e que 30% têm a onda A precoce e simultaneamente acometida. Útil, nestas circunstâncias, é a informação obtida pelo ERG multifocal. Sem contar que certos diagnósticos diferenciais, como a cegueira noturna estacionária congênita também exhibe o padrão citado. Esta heterogenicidade a ERG confirma a ampla variabilidade intra e interfamiliares^(72,78,87).

Nas etapas precoces, nas atípias e nas formas avançadas, onde os fenômenos tardios confundem o diagnóstico, o estudo genético e a OCT ou o analisador de espessura retiniana (RTA) revelam-se de especial importância⁽⁸⁸⁻⁹⁴⁾. Casos sem histórico familiar são onde mais se recomenda os testes genéticos^(77,78,95). A similaridade entre os poucos estudos histopatológicos e os achados ao OCT são notáveis, tanto no que tange ao ponto de cisão entre os folhetos como ao demonstrar a existência de repercussão tecidual em territórios aparentemente normais a oftalmoscopia⁽⁹⁴⁻⁹⁶⁾. Os estudos recentes nos doentes reconhecidos precocemente mostram que a extensão do dano retiniano é maior ao OCT ou RTA do que pelo padrão fundoscópico. Redução da espessura da camada de fibras nervosas é descrito em 62.5%, e 82% mostram cistos lamelares sem tradução oftalmoscópica⁽⁸⁸⁻⁹⁷⁾. Observações pelo OCT permitem identificar certos fenotipos (ou fases diferentes da mesma doença): (a) foveosquises isolada, detectável clínica e tomograficamente (representando, provavelmente, doentes sem repercussão eletrofisiológica), (b) foveosquises + cistos lamelares periequatoriais (visíveis apenas pelo OCT) sem doença oftalmoscópica periférica, (c) foveosquises + cistos lamelares + doença periférica, e (d) foveosquises + doença periférica, sem achados lamelares⁽⁹⁷⁾. A acuidade visual não se correlaciona perfeitamente com as dimensões dos cistos ou espessura maculares, antes com os danos evidentes sobre os fotorreceptores^(92,98). As principais situações a serem diferenciadas encontram-se na tabela.

Os regimes para reparo inexoravelmente resultam de pequenas séries, não controladas ou comparativas. Cistos maculares (degeneração petalóide) não tem tratamento específico. Os inibidores da anidrase carbônica, tópicos e sistêmicos, têm se mostrado capazes de minimizá-los, porém temporariamente⁽⁹⁹⁻¹⁰¹⁾. A forma periférica não exige intervenção, exceto se acompanhada de hemorragia vítrea persistente ou recorrente, ou DR. Estes últimos podem ser abordados pela colocação de introflexão, mas a preferência pela vitrectomia predomina nas diferentes publicações (remoção da hialóide, membranas epirretinianas, auxiliado eventualmente pelo uso de plasmina, retinectomia, laser, gás ou óleo). O reparo quase sempre é bastante exigente, principalmente pelas dificuldades que o descolamento incompleto de vítreo, ou a identificação precisa dos buracos e a incômoda tendência para desenvolver PVR acabam impondo^(51,62,77,78,85,99,102,103). A precocidade destas abordagens busca, também, combater a ambliopia (muitos são hipermetropes^(62,77,104)). As formas exsudativas periféricas são satisfatoriamente abordadas pela cerclagem e crio ou laserterapia^(81,85). A terapia genética segue com muitas incertezas. Experimentalmente o emprego de vetores virais parece restaurar algumas funções retinianas, portanto limitar-se-ia para os casos de diagnóstico recente^(77,105).

ABSTRACT

Retinoschisis means abnormal separation of the retinal layers, which could be congenital, acquired or secondary to myopia, trauma or other vascular disorders. We review the clinical features of the x-linked and acquired diseases, and its recent diagnostic tools and the different options for repair.

Keywords: *Retinoschisis; Retinal degeneration; Retinal diseases*

REFERÊNCIAS

1. Haas J. Ueber das zusammenvorkommen von Veränderungen der retina und choroidea. Arch Augenheilkd 1898; 37:343-8.
2. Pagenstecher H. Uebereine unterdemBildecler natzhauterblösung verlaufende erbicheErkankungderRetina. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 1913; 86:457-62.
3. Bartels M. Ueber die Entstehung von Netzhautablosungen. Klin Monatsbl Augenheilkd 1933; 91:437.
4. Wilczek M. Ein Fall der Netzhautspaltung (Retinoschisis) mit einer Öffnung. Z Augenheilkd 1935; 85:108.
5. Rochon-Duvigneaud M. Déformation et lésions de l'oeil myope. In: Mawas J (ed). Introduction à l'étude de la myopie et des chorio-rétinites myopiques. Bull Soc Ophthalmol Paris 1934:1-10.
6. Phillips CI. Retinal detachment at the posterior pole. Br J Ophthalmol 1958; 42:749-753

7. Takano M et al. Foveal retinoschisis and retinal detachment in severely myopic eyes with posterior staphyloma. *Am J Ophthalmol* 1999; 128: 472-6.
8. Forte R, Cennamo G, Pascotto F et al. En face optical coherence tomography of the posterior pole in high myopia. *Am J Ophthalmol*. 2008; 145(2):281-8.
9. Benhamou N et al. Macular retinoschisis in highly myopic eyes. *Am J Ophthalmol* 2002; 133:794-800.
10. Baba T et al. Prevalence and characteristics of foveal retinal detachment without macular hole in high myopia. *Am J Ophthalmol* 2003; 135:338-342.
11. Freund KB, et al. Peripapillary detachment in pathologic myopia. *Arch Ophthalmol* 2003; 121:197-204.
12. Panozzo G, Mercanti A. Optical coherence tomography findings in myopic traction maculopathy. *Arch Ophthalmol* 2004; 122:1455-60.
13. Scott IU et al. Surgical management of macular retinoschisis associated with high myopia. *Arch Ophthalmol* 2006; 124:1197-99.
14. Panozzo G, Mercanti A. Vitrectomy for myopic traction maculopathy. *Arch Ophthalmol* 2007; 125:767-772.
15. Faulborn J, Ardjomand N. Tractional retinoschisis in proliferative diabetic retinopathy: a histopathologic study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2000; 238:40-44.
16. Schubert HD. Schisis in sickle cell retinopathy. *Arch Ophthalmol* 2005; 123:1607-09.
17. Brown SM et al. Optic disc neovascularization following severe retinoschisis due to shaken baby syndrome. *Arch Ophthalmol* 1999; 117:837-38.
18. Hollander DA et al. Macular schisis detachment associated with angle-closure glaucoma. *Arch Ophthalmol* 2005; 123:270-72.
19. Hogan MJ, Zimmerman LE. *Ophthalmic Pathology: an Atlas and Textbook*, 2 ed. Philadelphia, Saunders Co., 1962.
20. Keith CG. Retinal cysts and retinoschisis. *Brit J Ophthalmol* 1966; 50:617-28.
21. O'Malley PF, Allen RA. Peripheral cystoid degeneration of the retina. Incidence and distribution in 1000 autopsy eyes. *Arch Ophthalmol* 1967; 77:769-776.
22. Zimmerman LE, Naumann G. The Pathology of Retinoschisis. In: McPherson A. *New and Controversial Aspects of Retinal Detachment*. New York, Hoeber 1968, p.400-423.
23. Green WR. Retina. In: Spencer WH. *Ophthalmic Pathology*. 4 ed. Philadelphia, WB Saunders Co., 1996, p.883-892.
24. Gass JDM. Muller cell cone, an overlooked part of the anatomy of the fovea centralis. *Arch Ophthalmol* 1999; 117:821-23.
25. Okun E, Cibis PA. Retinoschisis: Classification, Diagnosis and Management. In: McPherson A. *New and Controversial Aspects of Retinal Detachment*. New York, Hoeber 1968, p.424-437.
26. Hirose T et al. Acquired Retinoschisis: Observations and Treatment. In: Pruett RC, Regan CDJ. *Retina Congress*. Boston, Appleton-Century-Crofts, 1972, p.489-504.
27. Schepens CL. *Retinal Detachment and Allied Diseases*. Philadelphia, WB Saunders Co 1983, p.557-598.
28. Michels RG et al. *Retinal Detachment*. St Louis, CV Mosby, 1990, p.63-76.
29. Gass JDM. *Stereoscopic Atlas of Macular Diseases. Diagnosis and Treatment*. 4 ed. St Louis, CV Mosby, 1997.
30. Hirose T. Retinoschisis. In: Albert DM, Jakobiec FA. *Principles and Practice of Ophthalmology*. Philadelphia, WB Saunders, 1994, p.1071-1084.
31. Buch H. Prevalence and long-term natural course of retinoschisis among elderly individuals. The Copenhagen City Eye Study. *Ophthalmology* 2007; 114:751-55.
32. Byer NE. A long term natural history of senile retinoschisis with implications for management. *Ophthalmology* 1986; 93:1127.
33. Byer NE. Peripheral retinal lesions related to rhegmatogenous retinal detachment. In: Guyer DR et al. *Retina - Vitreous - Macula*. Philadelphia, WB Saunders, 1999, p.1238-1243.
34. Straatsma BR, Foos RY. Typical and reticular degenerative retinoschisis. XXVI Francis I Proctor Memorial Lecture. *Am J Ophthalmol* 1973; 75:551-575.
35. Lewis H. Peripheral retinal degenerations and the risk of the retinal detachment. *Am J Ophthalmol* 2003; 136:155-160.
36. Byer NE. Perspectives on the management of the complications of senile retinoschisis. *Eye* 2002; 16:359-364.
37. Cox MS Jr, Gutow RF. The Treatment of Breaks and Detachment of the Outer Layer in Degenerative Retinoschisis. In: Pruett RC, Regan CDJ. *Retina Congress*. Boston, Appleton-Century-Crofts, 1972, p.505-510.
38. Clare G et al. Spontaneous regression of degenerative retinoschisis associated with outer layer retinal breaks. *Retina* 2005; 25:1116-7.
39. Lincoff H, Kreissig I. A modified laser test for the identification of retinoschisis. *Am J Ophthalmol* 2003; 136:925-26.
40. Boldt HC et al. Echographic diagnosis of degenerative retinoschisis facilitated by scleral indentation. *Am J Ophthalmol* 1994; 118:123-4.
41. Sharma S et al. Vitreoretinal disorders. *Ultrasound Clin* 2008; 3:217-228.
42. Kylstra JA, Holdren DN. Indirect ophthalmoscope perimetry in patients with retinal detachment or retinoschisis. *Am J Ophthalmol* 1995; 119:521-2.
43. Ip M et al. Differentiation of degenerative retinoschisis from retinal detachment using optical coherence tomography. *Ophthalmology* 1999; 106:600-605.
44. Kampeter BA, Jonas JB. Optical coherence tomography of a peripheral retinal schisis with an outer retinal layer break. *Acta Ophthalmol Scand* 2004; 82:574-5.
45. Okun E, Cibis PA. The role of photocoagulation in the management of retinoschisis. *Arch Ophthalmol* 1964; 72:309.
46. Schepens CL. Present-day Treatment of Retinoschisis: an evaluation. In: McPherson A. *New and Controversial Aspects of Retinal Detachment*. New York, Hoeber, 1968, p.438-442.
47. Dobbie JG. Cryotherapy in the management of senile retinoschisis. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1969; 73:1047.
48. Hagler WS, Woldoff HS. Retinal detachment in relation to senile retinoschisis. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1973; 77:OP99-113.
49. Johnson DL et al. Retinal detachment due to an outer retinal tear following laser prophylaxis for retinoschisis. *Arch Ophthalmol* 2008; 126(12):1775-76.
50. Ambler JS et al. The management of retinal detachment complicating degenerative retinoschisis. *Am J Ophthalmol* 1989; 107: 171-176.
51. Regillo CD, Custis PH. Surgical management of retinoschisis. *Current Opinion in Ophthalmology* 1997; 8 (III):80-88.
52. Sneed SR et al. Pars plana vitrectomy in the management of retinal detachment associated with degenerative retinoschisis. *Ophthalmology* 1990; 97: 470-74.
53. Vrabec TR. Pneumatic retinopexy in a progressive rhegmatogenous retinoschisis retinal detachment. *Arch Ophthalmol* 2000; 118:720-21.
54. Lincoff H et al. Minor surgery for the repair of retinal detachment emanating from retinoschisis. *Acta Ophthalmol* 2009; 87:281-84.
55. Lomeo MD et al. Use of perfluorocarbon liquid in the repair of retinoschisis retinal detachments. *Ophthalmic Surg and Lasers* 1996; 27: 778-81.
56. Aslan O et al. The use of perfluorodecalin in retinal detachments with retinoschisis. *Ophthalmic Surg and Lasers* 1998; 29:818-21.
57. Sodhi A et al. Recent trends in the management of rhegmatogenous retinal detachment. *Surv Ophthalmol* 2008; 53:50-67.
58. Grigoropoulos VG et al. Outcomes of surgery for progressive symptomatic retinal detachment complicating retinoschisis. *Retina* 2006; 26:37-43.

59. Hoerauf H et al. Senile schisis detachment with posterior outer layer breaks. *Retina* 2001; 21:602-612.
60. Varner P. Ultrasonographic documentation of a spontaneously resolved peripheral senescent retinoschisis. *Can J Ophthalmol* 2008; 43(5): 606-7.
61. Deutman AF. The hereditary dystrophies of the posterior pole of the eye. Assen, Koninklijke Van Gorcum & Company, 1971, p.48-99.
62. Tasman W. X-Linked Retinoschisis. In: Guyer D et al. *Retina-Vitreous-Macula*. Philadelphia, WB Saunders Co., 1999, p.1013-1017.
63. Forsius H et al. X-linked hereditary retinoschisis. *Br J Ophthalmol* 1962; 46:678-81.
64. Goodwin P. Hereditary retinal disease. *Curr Opin Ophthalmol* 2008; 19:255-262.
65. Sauer CG et al. Positional cloning of the gene associated with X-linked juvenile retinoschisis. *Nat Genet* 1997; 17: 164-70.
66. Retinoschisis Consortium. Functional implications of the spectrum of mutations found in 234 cases with x-linked juvenile retinoschisis. *Hum Mol Genet* 1998; 7:1185-1192.
67. Bradshaw K et al. Mutations of the XLRS1 gene cause abnormalities of photoreceptor as well as inner retinal responses of the ERG. *Doc Ophthalmol* 1999; 98: 153-73.
68. Gehrig A et al. Assessment of RS1 in X-linked juvenile retinoschisis and sporadic senile retinoschisis. *Clin Genet* 1999; 55:461-5.
69. Inoue Y et al. X-linked retinoschisis with point mutations in the XLRS1 gene. *Arch Ophthalmol* 2000; 118:93-96.
70. Park J-H C, et al. Clinical phenotype associated with the Arg141His mutation in the x-linked retinoschisis gene. *Arch Ophthalmol* 2000; 118:127-128.
71. Nakamura M et al. Japanese x-linked juvenile retinoschisis: conflict of phenotype and genotype with novel mutations in the XLRS1 gene. *Arch Ophthalmol* 2001; 119: 1553—54.
72. Mooy CM et al. Hereditary x-linked juvenile retinoschisis: a review of the role of Muller cells. *Arch Ophthalmol* 2002; 120:979-984.
73. Molday RS. Focus on molecules: retinoschisin (RS1). *Experimental Eye Research* 2007; 84:227-228.
74. Jager GM. A hereditary retinal disease. *Trans Ophthalmol Soc UK* 1953; 73:617-19.
75. Falcone PM, Brockhurst RJ. X-chromosome-linked juvenile retinoschisis: clinical aspects and genetics. *International Ophthalmol Clin* 1993; 33(2): 193-202.
76. George ND, Yates JR, Moore AT. X-linked retinoschisis. *Br J Ophthalmol* 1995; 79:697-702.
77. Tantri A et al. X-linked retinoschisis: a clinical and molecular genetic review. *Surv Ophthalmol* 2004; 49:214-230.
78. Sikkink SK et al. X-linked retinoschisis: an update. *J Med Genet* 2007; 44:225-232.
79. Kirsch LS et al. A histopathological, ultrastructural and immunohistochemical study of congenital hereditary retinoschisis. *Can J Ophthalmol* 1996; 31: 301-10.
80. Apushkin MA et al. Fundus findings and longitudinal study of visual acuity loss in patients with x-linked retinoschisis. *Retina* 2005; 25:612-618.
81. Greven CM et al. Unusual manifestations of X-linked retinoschisis. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1990; 49:211-25.
82. Eksandh LC et al. Phenotypic expression of juvenile X-linked retinoschisis in swedish families with different mutations in the XLRS1 gene. *Arch Ophthalmol* 2000; 118:1098-1104.
83. Garg SJ et al. Bilateral macular detachments in x-linked retinoschisis. *Arch Ophthalmol* 2006; 124:1053-4.
84. Agarwal A, Rao US. Outer retinal corrugations in X-linked juvenile retinoschisis. *Arch Ophthalmol* 2007; 125:278-79.
85. Shukla D et al. Unusual manifestations of X-linked retinoschisis: clinical profile and diagnostic evaluation. *Am J Ophthalmol* 2007; 144: 419-23.
86. Tsang SH et al. Novel phenotypic and genotypic findings in X-linked retinoschisis. *Arch Ophthalmol* 2007; 125:259-267.
87. Renner AB et al. ERG variability in X-linked congenital retinoschisis patients with mutations in the RS1 gene and the diagnostic importance of fundus autofluorescence and OCT. *Doc Ophthalmol* 2008; 116: 97-109.
88. Tanna AP et al. Optical cross-sectional imaging of the macula with the retinal thickness analyzer in x-linked retinoschisis. *Arch Ophthalmol* 1998; 116:1036-41.
89. Gao H et al. Optical coherence tomographic findings in x-linked juvenile retinoschisis. *Arch Ophthalmol* 2005; 123:1006-08.
90. Greene JM, Shakin EP. Optical coherence tomography findings in foveal schisis. *Arch Ophthalmol* 2004; 122:1066-67.
91. Brucker AJ et al. Optical coherence tomography of x-linked retinoschisis. *Retina* 2004; 24:151-52.
92. Apushkin MA et al. Correlation of optical coherence tomography findings with visual acuity and macular lesions in patients with X-linked retinoschisis. *Ophthalmology* 2005; 112:495-501.
93. Gerth C et al. Retinal morphological changes of patients with X-linked retinoschisis evaluated by Fourier-domain optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol* 2008; 126: 807-11.
94. Genead MA et al. Retinal nerve fibre layer thickness analysis in X-linked retinoschisis using Fourier-domain OCT. *Eye* 2009; 23: 1019-1027.
95. Downs K, et al. Molecular testing for hereditary retinal disease as part of clinical care. *Arch Ophthalmol* 2007; 125:252-258.
96. Drenser KA et al. Elevated levels of cystatin c and tencscin-c in schisis cavities of patients with congenital x-linked retinoschisis. *Retina* 2007; 27:1086-1089.
97. Prenner JL et al. Congenital x-linked retinoschisis classification system. *Retina* 2006; 26:S61-S64.
98. Forsius H et al. Visual acuity in 183 cases of X-chromosomal retinoschisis. *Can J Ophthalmol* 1973; 8:385-93.
99. Ghajarnia M, Gorin MB. Acetazolamide in the treatment of x-linked retinoschisis maculopathy. *Arch Ophthalmol* 2007; 125:571-73
100. Walia S et al. Relation of response to treatment with dorzolamide in x-linked retinoschisis to the mechanism of functional loss in retinoschisin. *Am J Ophthalmol* 2009; 147:111-115.
101. Iannaccone A et al. Treatment of adult-onset acute macular retinoschisis in enhanced s-cone syndrome with oral acetazolamide. *Am J Ophthalmol* 2009; 147:307-312.
102. Perrone PJ et al. Vitreoretinal surgery for complications of congenital retinoschisis. *Am J Ophthalmol* 1997; 123:742-47
103. Wu W-C, et al. Plasmin enzyme-assisted vitreoretinal surgery in congenital x-linked retinoschisis. Surgical techniques based on a new classification system. *Retina* 2007; 27:1079-1085.
104. Kato K et al. Axial length and refractive error in X-linked retinoschisis. *Am J Ophthalmol* 2001; 131:812-14.
105. Kim JE et al. Genetics and clinical evaluation of juvenile retinoschisis. *J AAPOS* 2009; 13(2): 215-17.