

Avaliação da função visual em pacientes com distrofia de cones

Visual function assessment in patients with cone dystrophy

Marta Sato¹
Adriana Berezovsky³
Paula Yuri Sacai²
Solange Rios Salomão³

RESUMO

Objetivo: Avaliar a função visual pela eletrorretinografia de campo total e pela acuidade visual em pacientes com distrofia de cones. **Métodos:** Um grupo de 23 pacientes (16 do sexo feminino e 7 do sexo masculino) com distrofia de cones foi avaliado no Laboratório de Eletrofisiologia Visual Clínica do Departamento de Oftalmologia da Universidade Federal de São Paulo. A avaliação constou de: sinais e sintomas, acuidade visual medida pela tabela ETDRS ou de Snellen e função retiniana pela eletrorretinografia de campo total. As amplitudes pico-a-pico (μV) e o tempo de culminação da onda-b (ms) foram comparadas com normas descritas na literatura. **Resultados:** A acuidade visual no melhor olho variou de 0,07 a 3,00 logMAR (20/25-MM a 10 cm), com média de $0,85 \pm 0,64$ logMAR (20/140). A média da amplitude pico-a-pico das respostas escotópicas de bastonetes foi de $144,29 \pm 80,05 \mu\text{V}$ com média do tempo de culminação da onda-b de $92,85 \pm 9,02$ ms (normal para a idade). A média da amplitude pico-a-pico para respostas fotópicas de cones foi de $5,06 \pm 8,59 \mu\text{V}$ (reduzida para a idade) com média do tempo de culminação da onda-b de $43,4 \pm 14,5$ ms (atrasado para a idade) nos pacientes com resposta detectável e para as respostas do flicker, a amplitude foi de $5,00 \pm 9,00 \mu\text{V}$ (reduzida para a idade) com média do tempo de culminação da onda-b de $32,90 \pm 12,87$ ms (atrasado para a idade). **Conclusão:** A acuidade visual média encontrada neste grupo de pacientes com distrofia de cones foi de 0,85 logMAR (20/140). A fotofobia foi o sintoma mais freqüente juntamente com a baixa de visão e deficiência de visão de cores. Em 10/23 pacientes o diagnóstico foi feito pela eletrorretinografia, devido à ausência de alterações fundoscópicas.

Descritores: Eletrorretinografia; Cones (retina)/fisiologia; Percepção de cores; Acuidade visual; Baixa visão

INTRODUÇÃO

O termo distrofia de cones é utilizado para achados morfológicos e funcionais normais em recém-nascidos, que progressivamente tornam-se alterados com o desenvolvimento de sintomas durante a vida⁽¹⁾. Inicialmente as queixas são diminuição da acuidade visual, alteração nos contrastes e na visão de cores. Nistagmo e fotofobia também podem fazer parte do quadro clínico. As alterações oftalmológicas e funcionais freqüentemente precedem as mudanças fundoscópicas⁽²⁾. A distrofia de cones pode ser classificada em forma estacionária (acromatopsia) ou progressiva (doença progressiva de cones)⁽³⁻⁴⁾, podendo afetar os pigmentos da visão de cores^(1,5), acarretar em mudanças na acuidade visual⁽⁴⁾ e apresentar alterações fundoscópicas⁽³⁻⁴⁾.

Trabalho realizado no Laboratório de Eletrofisiologia Visual Clínica do Departamento de Oftalmologia da Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP

¹ Médica Oftalmologista.

² Tecnóloga Oftálmica.

³ Professora Adjunta, Doutora em Ciências pela UNIFESP.

Endereço para correspondência: Laboratório de Eletrofisiologia Visual Clínica - Depto. de Oftalmologia - UNIFESP - Rua Botucatu, 822 - São Paulo (SP) CEP 04023-062
E-mail: ssalomao@oftalmo.epm.br

Recebido para publicação em 06.11.2001

Aceito para publicação em 30.10.2002

O objetivo deste estudo foi determinar a função visual de pacientes com distrofia de cones, pela medida da acuidade visual e pela eletrorretinografia de campo total, relacionando-os com os aspectos clínicos.

MÉTODOS

Participantes

Foram estudados 23 casos de distrofia de cones no Laboratório de Eletrofisiologia Visual Clínica do Departamento de Oftalmologia da UNIFESP. A idade no dia da avaliação variou de 6 meses a 55 anos ($22,42 \pm 16,03$ anos). Sete eram do sexo masculino e 16 do sexo feminino.

Procedimentos

Os procedimentos empregados foram anamnese, medida de acuidade visual monocular com a melhor correção óptica possível pelas tabelas ETDRS ou Snellen, convertendo-se o valor obtido para unidade de medida logMAR. Os exames oftalmológicos consistiram de exame de refração, campo visual, pressão intra-ocular, biomicroscopia, fundoscopia e senso cromático quando possível. Os procedimentos éticos para a realização desta pesquisa foram rigorosamente obedecidos e o estudo obedeceu às normas da declaração de Helsinque.

Eletrorretinografia de campo total

O eletrorretinograma de campo total (ERG) foi realizado seguindo o protocolo padrão de ERG da International Society for Clinical Electrophysiology of Vision (ISCEV)⁽⁶⁾, após 30 minutos de adaptação ao escuro e dilatação máxima da pupila (diâmetro pupilar mínimo de 6mm), com uma gota de tropicamida a 1% e uma gota de fenilefrina a 10%. Após a adaptação ao escuro, foi instilada uma gota de colírio de tetracaína (anestésico) e um eletrodo de lente de contato bipolar com filamento de ouro (GoldLens electrode, Doran Instruments, MD, USA) foi inserido no olho, com colírio de metilcelulose a 2% para proteção da superfície da córnea. Um eletrodo terra de cúpula de ouro em forma de clipe foi colocado no lobo da orelha ipsilateral, preenchido com gel eletrolítico. Para a realização do ERG foi utilizado o sistema eletrodiagnóstico UTAS E-3000 (LKC Technologies Inc., Gaithersburg, MD, USA) com amplificação de 10.000 vezes, com filtros eletrônicos variando de 0,3Hz a 500Hz. As amplitudes da resposta foram medidas em microvolts (μV) e o tempo de culminação em milissegundos (ms).

Em cada uma das cinco respostas do protocolo padrão da ISCEV, foram feitas 20 apresentações dos estímulos luminosos, sendo considerada a resposta final a média destes 20 registros, com exceção da resposta de flicker em que foi feita a média de 50 apresentações dos estímulos luminosos. Os registros foram obtidos na seguinte ordem:

1) Resposta escotópica de bastonetes, com estimulação de uma luz branca com intensidade máxima atenuada em 2,5 unidades logarítmicas por filtro de densidade neutra ($0,0098 \text{cd/m}^2$).

O intervalo interestímulos foi de 2 segundos. Este estímulo fica abaixo do limiar de resposta dos cones produzindo apenas respostas de bastonetes.

2) Resposta escotópica máxima, obtida com estímulos de alta intensidade ($2,467 \text{cd/m}^2$). Para esta resposta houve contribuição dos cones e bastonetes. O estímulo é apresentado ainda com o olho adaptado ao escuro e sem a presença de luz de fundo. O intervalo interestímulos foi de 10 segundos, devido à alta intensidade do mesmo.

3) Resposta escotópica de potenciais oscilatórios, com intervalo interestímulos de 1 segundo e filtro passa-alto de 75Hz. Os potenciais oscilatórios apresentam dois picos proeminentes aparecendo na porção ascendente da resposta escotópica máxima e refletem a atividade das camadas internas da retina.

4) Resposta fotópica de cones ao flash único, com intervalo interestímulos de 1 segundo, após pré-adaptação por 10 minutos a uma luz de fundo branca com luminância de 30cd/m^2 . Esta resposta contém uma onda-a proeminente com tempo de culminação de aproximadamente 15ms, uma onda-b com tempo de culminação de aproximadamente 30ms e pelo menos duas oscilações logo depois da onda-b.

5) Resposta fotópica de flicker a 30Hz, resposta isolada dos cones com estimulação intermitente a uma frequência de 30Hz, registrada na presença de uma luz de fundo com luminância de 30cd/m^2 , após um período de adaptação do olho à luz. A amplitude da resposta foi medida pico-a-pico, ou seja, o tamanho da resposta foi medido do pico da resposta mínima ao pico da resposta máxima. O tempo culminação foi medido a partir do início do estímulo até o pico máximo da onda-b.

A descrição dos pacientes é mostrada na Tabela I.

RESULTADOS

Os resultados dos ERGs foram comparados com as normas previamente descritas⁽⁷⁾.

Nenhum paciente apresentou história de consangüinidade na família. Do total dos pacientes analisados 13 (56,5%) relataram algum membro familiar com a mesma patologia, sendo 3 irmãs de uma mesma família (pacientes 1, 2 e 14).

A acuidade visual no melhor olho variou de 0,07 a 3 logMAR (20/25-MM a 10cm), com média de $0,85 \pm 0,64$ logMAR (20/140). Vinte pacientes (87%) apresentaram alteração na visão de cores; 19 (82,6%) relataram visão noturna normal e/ou melhor, e 18 (78,2%) pacientes queixaram-se de fotofobia importante à luz solar e ambientes muito claros. O nistagmo manifesto foi observado em 14 (60,9%) pacientes; sendo 13 (92,8%) predominantemente horizontal de alta frequência e baixa amplitude e 1 (7,2%) horizonto-rotatório (Tabela I).

Os exames fundoscópicos mostraram-se normais em 10 pacientes (43,5%); 5 (21,7%) apresentaram alterações maculares; 3 (13,1%) com discreta alteração pigmentária difusa e 1 (4,3%) com papilas pequenas e discretamente pálidas. Não foi possível o acesso ao resultado fundoscópico de 4 pacientes vindos de outros serviços.

Tabela I – Descrição dos pacientes portadores de distrofia de cones

PC	Idade (anos)	Sexo	HF	Nistagmo	Fotofobia	AV(OD) LogMAR	AV(OE) LogMAR	Visão Noturna	Visão de Cores	FO
1	9,78	F	Sim	Sim	Sim	0,1	0,1	nl	alt	nl
2	7,16	F	Sim	Sim	Sim	0,9	1	nl	alt	nl
3	39,45	M	Não	Não	Sim	1	1	nl	alt	maculopatia
4	8,88	M	Sim	Sim	Sim	0,9	0,9	nl	alt	nl
5	42,47	F	Não	Sim	Sim	1,3	1,2	nl	Alt(vd)	papilaspeq.
6	25,60	F	Não	Sim	Sim	0,07	0,07	nl	alt	altEPR
7	6,78	F	Não	Sim	Sim	1	0,8	nl	alt	nl
8	31,47	F	Não	Sim	Não	3	3	piora	alt	altEPR
9	54,75	F	Não	Não	Sim	1	1	nl	alt	NR
10	16,78	M	Não	Não	Sim	1,3	1,3	piora	nl	maculopatia
11	7,46	F	Não	Sim	Sim	0,1	0,2	nl	alt	nl
12	34,61	M	Não	Não	Não	0	0	nl	nl	NR
13	12,23	F	Sim	Sim	Sim	1	0,9	nl	alt	NR
14	0,36	F	Sim	Sim	Não	NR	NR	NR	NR	nl
15	14,25	F	Não	Não	Não	2	1,2	piora	alt	maculopatia
16	13,92	F	Sim	Sim	Sim	1	0,9	nl	alt	nl
17	22,92	M	Sim	Não	Sim	0,8	0,9	nl	alt	maculopatia
18	16,08	F	Sim	Não	Sim	1	0,9	nl	alt	alt.difusa
19	4,28	F	Sim	Sim	Sim	0,85	0,85	nl	alt	nl
20	5,59	M	Sim	Sim	Não	0,9	0,9	nl	alt	NR
21	31,30	F	Sim	Sim	Sim	NR	NR	nl	alt	nl
22	44,50	F	Sim	Não	Sim	1	1	nl	alt	nl
23	44,67	M	Sim	Não	Sim	1	1	nl	alt	maculopatia

PC=paciente; HF=história familiar; AV=acuidade visual; NR=não realizado; nl=normal; alt=alterado

Anteriormente aos resultados do EPR, as hipóteses diagnósticas iniciais foram de distrofia de cones em 6 (26,1%) pacientes. 17 (73,9%) tiveram outras hipóteses, dentre elas: 10 pacientes com nistagmo congênito; 3 com altas miopias; 2 com doença de Stargardt; 1 com retinose pigmentária e 1 com lesões retro-quiasmáticas.

Os achados eletroretinográficos são mostrados na tabela II e foram comparados com normas da literatura⁽⁷⁾. A média da amplitude pico-a-pico das respostas escotópicas de bastonetes foi de 144,29±80,05µV (normal para a idade) com média do tempo de culminação da onda-*b* de 92,85±9,02ms (normal para a idade). A média de amplitude pico-a-pico das respostas máximas escotópicas de bastonetes foi de 206,26±76,92µV (normal para a idade). A média de amplitude pico-a-pico das respostas do potencial oscilatório foi de 51,96±32,31µV (reduzido para a idade). A média de amplitude pico-a-pico das respostas de cones foi de 5,1±8,6µV (reduzido para a idade) com a média do tempo de culminação da onda-*b* de 43,4±23,4ms (atrasado para a idade) nos pacientes com resposta detectável. A média de amplitude pico-a-pico das respostas do flicker foi de 5±9µV (reduzido para a idade) com a média do tempo de culminação da onda-*b* de 34,4±10,9ms (atrasado para a idade).

DISCUSSÃO

A distrofia de cones é uma doença retiniana hereditária

que primariamente afeta a função do sistema de cones, com preservação ou envolvimento limitado do sistema de bastonetes, que surge com o avanço da doença⁽⁸⁾. A função visual nos pacientes com distrofia de cones é mais debilitada sob condições de adaptação à luz, e as perdas incluem redução na acuidade visual, fotofobia, sensibilidade ao ofuscamento (glare), e defeitos na visão de cores^(3,5,8).

A redução na acuidade visual foi um achado freqüente no grupo estudado, com apenas 4 pacientes (pacientes n° 1, 6, 11 e 12) apresentando acuidade melhor do que 20/30 no melhor olho. Esta variabilidade pode estar correlacionada com a idade por ocasião do início dos sintomas, sendo os casos mais recentes, os menos afetados pela redução na visão. No entanto, há relato de AV muito boa nos casos iniciais de distrofia progressiva de cones⁽⁹⁾. As queixas mais freqüentes nestes pacientes foram alteração na visão de cores, melhora da visão em ambientes escuros e fotofobia.

As mudanças fundoscópicas na distrofia de cones, tipicamente, são mínimas e limitadas à área macular, mas o fundo pode também parecer normal⁽¹⁰⁾. Foi detectada maculopatia em apenas 5 dos 23 pacientes estudados, com 10 apresentando ausência de alterações fundoscópicas.

O nistagmo pode estar presente e é mais comum nos casos de distrofia de cones congênita (acromatopsia). No grupo estudado, 61% dos pacientes apresentavam nistagmo. Um aspecto interessante a ser ressaltado é a ocorrência de nistagmo de pequena amplitude e alta freqüência, mesmo em pacientes

Tabela II: Parâmetros eletrorretinográficos dos pacientes com distrofia de cones

Paciente nº	Bastonetes Amplitude (μV)	Bastonetes Tempo de culminação (ms)	Máxima resposta Amplitude (μV)	Flicker Amplitude (μV)	Flicker Tempo de culminação (ms)	Cones Amplitude (μV)	Cones Tempo de culminação (ms)
1	284,93	85	260,53	2	22,1	0	0
2	292,86	87	273,04	2,2	21,4	0	0
3	79,12	89	113,77	20,5	29,7	18,09	32
4	157,41	99,5	143,52	2,7	33,6	0	0
5	61,57	79,5	123,34	1,19	47,8	0	0
6	86,68	87	237,3	4,73	18,2	21,28	75,5
7	271,18	107	303,78	1	43,3	14,31	46,5
8	92,19	86,5	134,77	35,7	32,9	31,38	33,5
9	121,19	96,5	168,04	0,53	33	0	0
10	80,8	91,5	160,4	0,77	38,2	6,4	34,5
11	121,3	90,5	143,4	3,8	41,7	1,2	46,5
12	105,3	81	154	22,7	30,6	10,7	31
13	248,38	87,5	249,89	0,82	18,4	0	0
14	94,48	95,5	118,99	6,5	48,3	7,46	55
15	67,6	117	204,8	0,8	47,3	0	0
16	117,1	87,5	303,7	4,4	31,4	0	0
17	98,1	87	157,3	0,2	23,9	0	0
18	109,4	97,5	152,7	0,6	44,8	0	0
19	243,1	89	405,2	2,3	49,5	0	0
20	206,2	98,5	291,1	0	0	0	0
21	182,3	88	222,2	0,9	17,1	0	0
22	90,4	103	155,4	1	48,1	0	0
23	53,2	105	266,9	6,8	35,8	5,8	33,5

com acuidade visual relativamente preservada (pacientes nº 1, 6 e 11). Muitas vezes este tipo de nistagmo pode passar despercebido, tal a pequena extensão dos movimentos oscilatórios dos olhos.

Na distrofia de cones, o eletrorretinograma de campo total mediado pelos cones está reduzido em amplitude e atrasado. As respostas fotópicas isoladas de cones e do flicker a 30Hz estão reduzidas ou até mesmo ausentes^(4,10-11). Os resultados apresentados neste estudo mostraram que houve uma redução drástica na amplitude pico-a-pico das respostas isoladas de cones, acompanhada de um prolongamento no tempo de culminação da onda-*b* nos 9 casos em que foi possível registrar alguma resposta do sistema de cones. O mesmo padrão de resposta ocorreu à estimulação do flicker 30Hz. As alterações eletrorretinográficas fotópicas como a redução da amplitude pico-a-pico e o prolongamento de tempo de culminação da onda-*b* estão concordantes com os resultados previamente relatados na literatura^(2,4,11).

Neste estudo, a fotofobia, a baixa acuidade visual e o defeito na visão de cores foram as alterações clínicas mais frequentemente encontradas. Em 100% dos pacientes deste estudo, os ERGs mostraram amplitudes fotópicas de cones e de flicker severamente reduzidas e atrasadas (média de $5\mu V$ e 43,4ms), confirmando o defeito difuso no sistema de cones. Os dados clínicos e eletrorretinográficos encontrados estão compatíveis com os da literatura^(3-4,6,11).

CONCLUSÃO

Como os sintomas e sinais clínicos muitas vezes não são explicados pelo aspecto de fundo de olho, e pelo fato de que as alterações funcionais no ERG frequentemente precedem as alterações fundoscópicas⁽¹²⁾, a investigação eletrorretinográfica é de grande valor diagnóstico na distrofia de cones.

Este estudo ressalta a importância do exame eletrorretinográfico para o diagnóstico precoce confiável e de acompanhamento da evolução da patologia. Na presença de redução na AV que não possa ser explicada por alteração fundoscópica e/ou erro refrativo, principalmente se acompanhada de queixas como dificuldade na visão de cores, dificuldade na visão diurna ou fotofobia deve ser feita a investigação eletrorretinográfica para diagnóstico confiável desta condição.

ABSTRACT

Purpose: To evaluate visual function by full-field electroretinography (ERG) and visual acuity in patients with cone dystrophy. **Methods:** 23 (7 male and 16 female) patients with suspicion of cone dystrophy were evaluated at the Clinical Electrophysiology of Vision Laboratory of the Universidade Federal de São Paulo. Inclusion criteria were: clinical history, visual acuity measured by ETDRS or Snellen charts and retinal

function assessed by full-field electroretinography. The peak-to-peak amplitude and b-wave implicit time values were compared with previously published age norms. **Results:** Visual acuity measurement in the best eye ranged from 0.07 to 3.00 logMAR (HM to 20/25) with mean VA of 0.85 ± 0.64 logMAR (20/140). Mean peak-to-peak amplitude for scotopic rod-response was 144.29 ± 80.05 μ V (normal for age) and mean of implicit time was 92.85 ± 9.02 ms (normal for age). Mean peak-to-peak amplitude for single-flash cone response was 5.06 ± 8.59 μ V (reduced for age) and mean implicit time was 43.4 ± 14.4 ms (reduced for age) for detectable responses; for 30 Hz-flicker mean amplitude was 5.00 ± 9.00 μ V (reduced for age) and the mean of implicit time was 34.9 ± 10.9 ms (reduced for age). **Conclusions:** Mean visual acuity was 0.85 logMAR (20/140) in this group of patients with cone dystrophy. Photophobia was the main complaint, followed by decreased vision and defective colour vision. Ten of 23 (10/23) patients had their final diagnosis only after full-field electroretinography recording, since the fundus examination was normal.

Keywords: Electroretinography; Cones (retina)/physiology; Colour perception; Visual acuity; Low vision

 REFERÊNCIAS

1. Sadowski B, Zrenner E. Cone and rod function in cone degenerations. *Vision Res* 1997;37:2303-14.
2. Sloan LL, Brown DL. Progressive retinal degeneration with selective involvement of the cone mechanism. *Am J Ophthalmol* 1962;54:629-31.
3. François J, De Rouck A, De Laey JJ. Progressive cone dystrophies. *Ophthalmologica* 1976;173:81-101.
4. Mendonça RHF, Takahashi WY, Usuba FS, Mendonça CHFM. Alterações eletroretinográficas na distrofia de cones. *Rev Bras Oftalmol* 1999;58:21-5.
5. Pokorny J, Smith VC, Verriest G, Pinckers AJLG. Congenital and acquired colour vision defects. New York: Grune & Stratton; 1979.
6. Marmor MF, Zrenner E. Standard for clinical electroretinography (1999 update). International Society for clinical Electrophysiology of Vision. *Doc Ophthalmol* 1999;97:143-56.
7. Birch DG, Anderson J. Standardized full-field electroretinography. Normal values and their variation with age. *Arch Ophthalmol* 1992;110:1571-6.
8. Goodman G, Ripps H, Irwin MS. Cone dysfunction syndromes. *Arch Ophthalmol* 1963;70:126-31.
9. Holopigian K, Seiple W, Greenstein VC, Hood DC, Carr RE. Local cone and rod system function in progressive cone dystrophy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002;43:2364-73.
10. Reichel E, Bruce AM, Sandberg MA, Berson EL. An electroretinographic and molecular genetic study of x-linked cone degeneration. *Am J Ophthalmol* 1989;18:540-7.
11. Ripps H, Noble KG, Greenstein VC, Siegel IM, Carr RE. Progressive cone dystrophy. *Ophthalmology* 1987;94:1401-9.
12. Birch DG. Clinical electroretinography. *Ophthalmol Clin North Am* 1989; 2:469-97.

 ABO ELETRÔNICO

A versão eletrônica dos Arquivos Brasileiros de Oftalmologia com textos completos está disponível em:

- ABO - Arquivos Brasileiros de Oftalmologia
<http://www.abonet.com.br>
- SciELO - Scientific Electronic Library Online
<http://www.scielo.org>
- Free Medical Journals - <http://www.freemedicaljournals.com>