

PROCESSOS DEGENERATIVOS DA RETINA (*)

Prof. Ivo Corrêa Meyer

As doenças degenerativas da retina se apresentam, em geral, com as características de processos mórbidos de base hereditária. Revelam-se como condição congênita ou surgem, após o nascimento, em tecidos aparentemente normais e em pleno desenvolvimento. São delas exemplos clássicos a retinose pigmentar e as distrofias maculares.

O conhecimento deste grupo de enfermidades hereditárias representa indubitavelmente considerável soma de progresso nos estudos da patologia da membrana nervosa, por isso que permite, de um lado, excluí-las do quadro das anomalias ou malformações congênitas e, de outra, separá-las dos processos patológicos cerebro-retinianos das dislipidoses, das quais as doenças de Tay-Sachs e de Niemann — Pick são os melhores exemplos. Leber, localizando a manifestação mórbida na camada das células pigmentares (tapetum nigrum), criou o termo de degeneração tapeto-retiniana, o qual define lesões que incidem primitivamente sobre o epitélio pigmentar ou, como entendem Treacher Collins, Spare e outros, sobre o neuro-epitélio, comprometendo, de modo precoce e definitivo, as células sensoriais e, ulteriormente, as camadas internas da retina, embora em época variável de aparecimento.

Tomando em consideração este fato, Behr, em 1920, propoz a denominação de heredo-degeneração da macula às diferentes formas de afecções familiares mais ou menos limitadas (Franceschetti) à região macular que aparecem em diferentes épocas da vida. Assim, exemplificando, entre outras, a doença de Best inicia-se na infância, a de Stargardt, na adolescência e a coroidite de Tay, na velhice. São os conhecidos tipos de heredo-degeneração macular infantil, juvenil viril, pré-senil e senil.

Ultimamente, a este grupo de manifestações patológicas hereditárias post-natal têm sido aplicados os vocábulos abiotrofia e pro-

cessos heredo-degenerativos, sendo que os autores ingleses dão preferência ao primeiro.

Parece, contudo, que, de conformidade com os autores que primeiramente cuidaram do problema da abiotrofia (Gowers, Treacher Collins e outros), deve-se entender que entre doenças heredo-degenerativas e abiotróficas há, além dos vínculos patológicos comuns, características diferenciais importantes de ordem clínica, genética e anatômica.

Para os que estudaram o problema, desde os seus primórdios, a abiotrofia não é mais do que uma forma especializada da heredo-degeneração, em que os elementos celulares da mais alta diferenciação biológica são os lesados primitivamente de modo precoce. Seria este o elemento fundamental na caracterização do processo abiotrófico. Por consequência, na retina, a abiotrofia teria como manifestação essencial a alteração primitiva dos cônes e bastonetes, considerados os elementos nobres da membrana nervosa ocular.

Históricamente, este conceito tem base nos estudos de Treacher Collins, quando, em 1922, no Congresso Internacional de Oftalmologia de Washington, expunha claramente o que entendia por afecções degenerativas ou abiotróficas, ponderando que se devia fazer em relação a essas enfermidades, uma distinção entre as que são devidas a um mau desenvolvimento e as que degeneram após completo desenvolvimento. Procede, portanto, a versão que mais uma vez aqui enunciamos, de que a abiotrofia não abrange todos os processos de degeneração hereditária, mas que é desta um dos seus capítulos.

Aliás, Sorsoby (Modern Trends in Ophthalmology, pg 461, 1940) emite o mesmo conceito, definindo a abiotrofia "como um grupo de lesões hereditárias que se apresentam não como anomalias congênitas grosseiras, porém como alterações que se desenvolvem em tecidos completamente dife-

(*) Apresentado ao X Congresso Brasileiro de Oftalmologia, Julho de 1958.

renciados". E acentua, a seguir, repisando a idéia fundamental: "uma lesão é de caráter abiotrófico sómente quando o tecido que ela dána tenha sido desenvolvido previamente de forma total, do ponto de vista anatômico e fisiológico; e o processo abiotrófico ou é uma desintegração anatômica ou uma debilidade da função fisiológica.

E' devido a fatores inerentes, hereditários e não a influências estranhas.

Reconsiderando o que se tem escrito a respeito do capítulo complexo da abiotrofia, podemos admitir que êle teve origem na controversia havida em torno da patologia da retinose pigmentar.

Começou com as clássicas experiências de Wagenmann (1890), quando pôde, em coelhos, produzir a degeneração das artérias ciliares posteriores. Desde então muitos autores (Gonin, 1903), (Nettleship, 1903), Greeves e outros sugeriram a hipótese, apoiada na experiência de Wagenmann, de que a perturbação vascular da coróide era a causa oculta do processo degenerativo pigmentar da retina.

Não é lícito que se deixe de referir ao magnífico trabalho de John V. Nicholls (1938), a êste propósito, o qual, confirmando as primitivas experiências de Wagenmann da produção de degeneração pigmentar da retina após secção das artérias ciliares posteriores, não apoia, antes pelo contrário em parte a invalida, pelos resultados obtidos, a teoria vascular da retinose pigmentar. Embora válida em seus fundamentos, a experiência de Wagenmann não tomou na devida consideração a presença dos nervos ciliares, misturados, enredados, inbricados com os elementos vasculares seccionados e que talvez tenham função trofica ou neuro vascular.

Outros pesquisadores, como Stock, Leber, Saganuma, Koyanagy atribuíram a genese da retinite a lesões vasculares da própria retina que afetariam, em primeiro lugar, os cônes e bastonetes. Aschner, com razão, conclui, porém, invalidando esta hipótese sem bases nas observações clínicas, pois nas perturbações vasculares promovidas pelas trombozes e pelas embolias da artéria central da retina nenhuma alteração se averigua análoga ao quadro da retinose-pigmentar.

Por último, com os estudos de Cowers e de Collins, surgiu a hipótese de que a retinose pigmentar era conseqüente a uma fragilidade inata dos cônes e bastonetes. E' a abiotrofia, processo patológico que destrói, de modo precoce, sem inflamação alguma,

sem causa exógena, as células sensoriais, em virtude de fragilidade congênita (Rodeslob).

Este é o ponto fundamental da discussão atual em torno do mecanismo patogênico das doenças degenerativas da retina, as quais, como a retinose pigmentar e as distrofias maculares, entre outras, consideradas processos abiotróficos característicos por excelência, ou assentam em lesões prematuras dos cônes e bastonetes ou procedem de alterações vasculares da coróide "que secundariamente repercutem sobre a retina".

No tocante a esta hipótese, retornando as considerações anteriores, alguns autores (Greef, Gonin, Ascher) admitem a origem coróideia da retinose pigmentar, entendendo Gonin que a atrofia da coriocapilar (Redslob) deve exercer influência sobre a integridade do epitélio pigmentar e das células sensoriais. A êste respeito, Ascher, participando das idéias do grande professor suíço, considera que tôdas as lesões retinianas são explicadas pelas perturbações processadas no sistema da coriocapilar. E concluiu, segundo Redslob, que na grande maioria dos casos, as lesões primitivas devem ser localizadas na coróide.

Entretanto, nas pesquisas anatomopatológicas de Verhoef (1931) e de Hervouët (1954), depara-se a quase integridade da coriocapilar, podendo-se em geral considerar que a circulação da coróide é normal.

Estes fatos levaram a Verhoef a concordar com Leber (1916) e Collins (1919) que a lesão essencial da retinose pigmentar é a degeneração do neuro-epitélio, precedida da lesão primitiva dos bastonetes.

Mais recentemente (1938), Bourne, Campbell e Tansley revelam, através de estudos histológicos de ratos que apresentavam lesões hereditárias retinianas análogas à retinose pigmentar do homem, a ausência de alterações vasculares na coróide-retina.

E a analogia, entre essas afecções do animal e do homem, sobe de ponto pelo fato de que a doença nos ratos era também quadro de degeneração progressiva da retina, devido à fragilidade inata de suas células sensoriais.

Além dos achados anatomopatológicos e das investigações experimentais em animais, há um sinal a favor da hipótese da lesão das células nobres da retina, de ordem clínica, a hemeralopia, que é o primeiro sintoma da enfermidade e que traduz o comprometimento das células visuais.

Neste sentido, já Hepburn (1939), na discussão do trabalho de A. Sorsoy (The

abiothophies of the retina and choroid), pondera que, inicialmente, o vocábulo abiotrofia foi aplicado para definir uma degeneração primitiva e para explicar algumas doenças do sistema nervoso de constituição epiblastica. Posteriormente, porém, estendeu-se a denominação à explicação de muitas enfermidades de formação mesobiástica, como as afecções da coróide.

Tem sido esta a opinião generalizada dos primeiros cientistas que acreditavam que a lesão se localiza na própria célula, que, a seguir, se degenera. Contudo, há os que apreciam a fixação da debilidade em torno da célula, que, por sua vez degenera, já quando a sua evolução fôra ultimada. Neste caso, com razão, Hepburn entende que não se trata de abiotrofia, porém de degeneração secundária.

Nos trabalhos de H. B. Parry (1953), encarando uma forma de abiotrofia progressiva generalizada da retina de cães, comparada já anteriormente por Magnusson como semelhantes à retinose pigmentar humana, observa o autor inglês que a degeneração começava por uma desintegração gradual e espontânea dos bastonetes e de seus núcleos, logo após a retina ter alcançado maturidade funcional (cêrca de 80 dias depois da concepção ou 18 a 21 dias depois do nascimento).

Os mesmos fatos deparam-se nas pesquisas efetuadas por Bourne Campbell, e Tansley (1938), cujos resultados revelam uma forma de catarata nos ratos e a ocorrência também de uma forma particular de degeneração da retina, transmitindo-se geneticamente à maneira mendeliana recessiva. A lesão retiniana apresentava nítida semelhança com alguns casos de retinose pigmentar humana. As células visuais, após histogênese normal, degeneravam e desapareciam. Posteriormente, as camadas internas (Granulosa e das células ganglionares), também se desintegravam, provavelmente condicionado este fenômeno ao desaparecimento do neuro-epitélio. Por outro lado não se observava alteração alguma vascular da coróide.

Do ponto de vista anatomopatológico, F. Hervouët, em 1954, chega às mesmas conclusões: a lesão essencial consistia na degeneração, na lise progressiva e, enfim, no desaparecimento das células visuais. No caso em apreço tratava-se de olhos de um moço de 19 anos, portanto sem alterações histológicas de esclerose-vascular, sucumbido em consequência de nefrite aguda.

A par desses achados clínicos anatômicos coincidentes, que procuram elucidar a patogenia da retinose abiotrófica, vários pesquisadores têm empreendido investigações experimentais, empregando substâncias de toxicidade eletiva para a retina (atoxil, por Igersheimer; adrenalina, por Sato; e os compostos iodados por Schreiber, Riehn, Homma, Kalt, Sorsby, Noel, Karli e outros).

Desta forma foram observadas alterações da camada neuro-epitelial, traduzindo-se por verdadeiros processos de retinose pigmentar experimental.

De modo geral, a lesão essencial, como menciona Sorsby, ao empregar o iodato de sódio se revela no neuro-epitélio, iniciando-se as alterações histológicas no epitélio pigmentar, com migração das células pigmentares, e indo até a desintegração dos cônes e bastonetes, que se tornam irreconhecíveis. O quadro simula, em última análise, o aspecto da retinose pigmentar humana. Já com o emprêgo de outro tóxico seletivo, o perborato de sódio, a degeneração pigmentar é maciça, apresentando as lesões alguma semelhança com uma reação inflamatória.

Com a reserva natural que se deve guardar da observação inicial desses fatos, "as sugestões que transparecem de tais achados, diz Sorsby, são as de que provavelmente o iodato atue em virtude de propriedades oxidantes e que os aspectos da lesão determinada pelo perborato sejam devidos, com toda probabilidade, à diferença no grau de ação dos dois produtos. Admitir-se-ia, então, a hipótese de que a retinose pigmentar é causada por alteração metabólica congênita e a corio-retinite pelo tóxico tecidual introduzido por via externa.

O resultado dessas pesquisas vem ao encontro das idéias coincidentes de Karli e de Redblob no que tange às conclusões decorrentes do estudo das retinoses experimentais.

Assim é que Karli, fazendo uso do monoiodoacetato de sódio, observou histologicamente que as células visuais eram atingidas antes do epitélio pigmentar. Os bastonetes se apresentavam totalmente degenerados e as células pigmentares ainda com aspecto normal.

Tentando esclarecer a patogenia das retinoses abiotróficas, Karli julga que a retinose pigmentar pode ser o resultado histopatológico de, pelo menos, dois mecanismos diferentes. Ambos, absolutamente independentes um do outro, conduzem ao mesmo resultado, isto é degenerencia progressiva

das camadas externas da retina. Trata-se, nos dois casos, de perturbação da nutrição destas camadas retinianas, de natureza quantitativa, num caso e, qualitativa, no outro. A deficiência quantitativa é devida a comprometimento da circulação coroidea que pode corresponder a diferentes etiologias (Redslob). A deficiência qualitativa consiste em distúrbio bioquímico bem definido bloqueando um processo metabólico de importância vital para as células visuais. Este processo patológico provavelmente dá origem às retinoses descritas por Bourne, Campbell e Tansley no rato; por Brückner, Tansley e Karli no camondongo; e por Perry no cão. Em todas estas lesões da retina, as circulações coroideas e retinianas são normais, pelo menos no começo da evolução.

Do ponto de vista clínico e anatômico, a opinião de Redslob vem ao encontro dos resultados obtidos através do estudo das retinoses experimentais, quando faz menção de dois grupos de degeneração pigmentar da retina. No primeiro, tudo se passa como se na origem da pigmentação retiniana se encontrasse um processo inflamatório localizado nas camadas médias e internas da coróide (sífilis, sarampo, escarlatina, difteria, infecção post-vacinal, etc.). São, portanto, formas autônomas.

No segundo grupo, no qual a herança é a base da patogenia, um gen parece entrar em ação por intermédio de um hormônio. Este gen hereditário ataca ao mesmo tempo a retina, aos centros mesencefálicos e a todos os elementos responsáveis dos distúrbios do aparelho auditivo, tudo, pois, torna dependente do mesocefalo.

Se passarmos agora a encarar as formas centrais das heredo-degenerações da retina ou retinoses abiotróficas maculares, denominadas também distrofias maculares, das quais a doença de Stargardt é a mais representativa e característica, iremos comprovar que as manifestações histológicas são análogas às formas periféricas descritas a propósito do estudo da retinose pigmentar, hesperanópica de Hervouët.

Clinicamente, a doença de Stargardt (1909), segundo Tillé, em sua forma pura se caracteriza:

- 1.º — Pelo início insidioso, entre 8 e 15 anos, com baixa da agudeza visual;
- 2.º — pela distrofia macular;
- 3.º — pela evolução lenta e progressiva até a perda da visão central.

No que concerne ao aspecto histológico das distrofias maculares, coligimos, na literatura médica os poucos casos descritos de heredo-degeneração, inclusive da doença de Stargardt.

Nos casos desta enfermidade, tratar-se-ia das formas com perturbações psíquicas e demência, as quais, a rigor, não podem ser consideradas como se fossem idênticas à forma macular pura. Servem, contudo, para que possamos dissociar, como veremos mais adiante, das distrofias maculares as formas muito vizinhas das afecções heredo-degenerativas cerebro-retinianas.

Assim, num caso estudado por Collins de coroidite de Dojne, cujo aspecto oftalmoscópico muito se aproxima da doença de Stargardt, foram encontradas lesões puramente neuro-epiteliais. Nos casos de Spielmeier (forma com perturbações psíquicas) a única lesão, averiguada por Stock, consistia em degeneração dos cônes e bastonetes. Mas já nas três observações de Wandless, Brooks descreveu lesões maculares e lesões cerebrais (degeneração das células piramidais). Mayou (1915) relata, em casos de degeneração macular com perturbações psíquicas, nos quais a esclerótica e a coróide eram normais, sem alterações vasculares, o desaparecimento completo da camada dos núcleos internos das células ganglionares, dos cônes e dos bastonetes. Para este autor, as lesões acima referidas são essencialmente da mesma ordem que as da doença de Tay-Sachs (lesões das células ganglionares da retina, das células cerebelosas de Purkinje, das células piramidais da corteza e das células da substância parda da medula), com a diferença de que na doença de Tay-Sachs existe edema mais acentuado perimacular nas camadas internucleares, estando a camada dos cônes e bastonetes quase intacta; enfim, ausência da pigmentação macular. Além disso, existe fora da região macular degeneração das células ganglionares.

Os mesmos achados verificou Coats, em caso de doença de Tay-Sachs: as lesões estavam confinadas às células ganglionares e às camadas das fibras nervosas, encontrando-se integras as camadas de grãos externos, dos cônes e do epitélio pigmentar. Segundo Collins, uma tal evidência histológica mostra que as lesões da doença de Tay-Sachs (células ganglionares comprometidas e intactas as de cônes e bastonetes) são totalmente diferentes dos casos de degeneração retiniana que se iniciam na macula e que nela evoluem. São estas, como as outras, ca-

sos típicos de retinite pigmentar, isto é, degeneração pigmentar do neuro-epitélio sem lesões vasculares e devidos provavelmente à perda prematura da vitalidade estrutural.

Passando agora aos casos descritos histologicamente como de heredo-degeneração macular em pessoas idosas (Nagel, 1875 aos 73 anos; Harms, em 1904, aos 77 anos; Behr, em 1921, aos 78 anos; e Klien, em 1950, em mulher de 60 anos), foi observado o seguinte quadro:

No caso de Nagel, segundo Klien, o aspecto oftalmoscópico mostrava áreas maculares ocupadas por uma associação de pigmentos e de depósitos brilhantes, isto é, o quadro típico das distrofias maculares. Histologicamente, havia larga alteração do neuro-epitélio, extensa destruição do epitélio pigmentar e numerosas drusas, contendo depósitos de carbonato de cálcio, clinicamente visíveis como corpos brilhantes. A porção vascular da coroide era normal.

No caso de Harms, com diagnóstico clínico de degeneração macular, cujo doente apresentava reduzida agudeza visual, o estudo histológico revelou alteração das células do epitélio pigmentar. Este era destacado da lâmina basal por coágulos de albumina, havendo modificação no neuro-epitélio. Harms foi o primeiro que definitivamente regeitou a hipótese das alterações dos vasos coróides como fundamento das lesões retinianas e do epitélio pigmentar, considerando exclusivamente retiniana a natureza da doença.

De acordo com Klien, foi Behrs quem apresentou o mais pormenorizado relatório a respeito de um caso de heredo-degeneração. Neste, as alterações do neuro-epitélio, muito mais extensas do que as da camada nuclear externa, indicavam a progressão de fora para dentro da degeneração. Os vasos da coroide eram normais.

No caso de Klien, a paciente de 60 anos foi observada durante 19 meses antes da enucleação.

Na longa descrição do relatório histológico, destaca-se, como fato essencial, a alteração de neuro-epitélio como fundamento da doença macular. Do mesmo modo, a lâmina basal da coroide e os vasos da coroide não apresentavam sinais de alterações, bem como não havia também indícios de inflamação, quer da retina, quer da coroide em torno da lesão macular.

Confirmando estes trabalhos, devemos mencionar o lugar que atualmente a doença de Tay-Sachs, idiotia amaurotica infantil,

ocupa no quadro das doenças heredo-degenerativas, decorrência dos mais recentes estudos de sua etiologia e de sua patogenia, que a excluem do capítulo das distrofias maculares heredo-degenerativas.

A doença de Tay-Sachs, juntamente com a de Niemann-Pick, se acha hoje compendiada no quadro da patologia neuro-ocular que tem por expressão uma perturbação metabólica dos lipídios, precisamente a dislipidose de fosfatídios.

É um aspecto novo e interessante destas duas afecções, reconhecidas agora (Sorsby) como distrofias lipídicas generalizadas, "não havendo, pois, nada que se leve a acreditar que as distrofias maculares sejam alterações patológicas dos lipídios".

É bem possível, portanto, que novos estudos eliminem do quadro atual das heredo-degenerações outras entidades clínicas, quando bem devassadas forem em sua intimidade patogênica.

Ja Sorsby, em 1935, talvez entrevenindo novas separações do quadro das abiotrofias, procurou conciliar as divergências, propondo dividi-las conforme se associassem com as afecções do sistema nervoso central (Tay-Sachs, Batten, Mayon, Laurence-Moon-Bardet-Biedl); com as da pele (Gronblad-Strandberg); com a do sistema ósseo (de acordo com Adrogué); e com as lipídoses.

Não insistiremos a este propósito, por isso que já há três contribuições relativas ao assunto apresentadas aos congressos de oftalmologia realizadas em Belo Horizonte, 1939, e em São Paulo, 1954, pelo que agora vos fala sobre "Manifestações oculares dos distúrbios do metabolismo"; por A. Franceschetti e seus colaboradores D. Klein e J. Babel em torno do tema oficial "Distúrbios do metabolismo dos lipídios em 'Oto-Neuro Oftalmolgoia'; e pelo professor Diogo Furtado, de Lisboa, a respeito dos "Lipoidoses Nervosas".

Em última análise, as investigações anatomo-patológicas, as observações de processos espontâneos degenerativos na retina de animais análogos à retinose pigmentar humana, e a pesquisa experimental de substâncias de toxicidade eletiva para a retina vão pouco a pouco elucidando o mecanismo patogênico das afecções degenerativas retinianas.

Através desses estudos já se vislumbram conclusões definitivas, que, parece, darão base à compreensão da genese das degenerações pigmentares como expressão de degeneração neurogênica da membrana ner-

vosa (Karli), manifestação real do termo abiotrofia, considerada como significando a lesão primitiva das células visuais.

Estes fatos vêm em abono da opinião defendida por Treacher Collins, o qual encara e define a abiotrofia como devendo ser considerada sob um conceito particular da doença hereditária, assim entendida:

1.º) Os tecidos em potencialidade abiotrófica alcançam seu completo desenvolvimento e só a partir deste momento é que degeneram. Permite este fato distingui-los dos de anomalia congênita.

Existem variações na data do aparecimento da abiotrofia iniciando-se algumas formas na mesma idade da mesma família e, outras, em idades diferentes para cada indivíduo.

2.º) A doença acomete vários membros de uma família em uma ou em duas gerações. Dai ressalta o caráter inerente, inato, vital da abiotrofia. Existem, contudo, casos isolados.

3.º) Estas lesões são geralmente bilaterais, mas sua extensão é limitada a determinado território anatômico (no sistema nervoso, por exemplo, não ultrapassa determinadas categorias do neurônio).

Esta limitação diferencia as lesões degenerativas das lesões inflamatórias.

4.º) São lesões progressivas, fato este que, com seu caráter inerente, inato, vital, as faz distinguir dos estados tóxicos que têm antes tendência a desaparecer quando cessa a ação dos tóxicos e a de não se transmitir de uma geração a outra.

5.º) A abiotrofia fere os tecidos que atingiram alto grau de especialização (cones, bastonetes, órgãos de Corti, células piramidais, células dos corpos medulares, folículos pilosos, tecido muscular etc.).

Observa-se, a miude, sob o título de lesão superposta, a hipertrofia dos tecidos menos diferenciados, tais como o tecido conjuntivo; entretanto esta hipertrofia é secundária na abiotrofia e não primitiva, como na esclerose.

Os trabalhos de Nicholls e de Bourne, Campbell e Tansley relativos à retinite pigmentar, nos ratos, que revelam que os primeiros sinais de degeneração se encontram no núcleo, levam a se considerar a hipótese muito plausível de que "as células morrem em consequência de alguma perturbação de seu metabolismo celular".

Seria este fato, de ordem experimental,

mais um elemento conclusivo em favor da teoria abiotrófica da lesão primitiva das células sensoriais da retina, base de seu progresso degenerativo.

A consideração das duas formas clínicas e anatopatológicas, atraz aludidas, faz ressaltar a teoria unicista que, há muito (1941), com outros autores, emitiamos em torno da origem comum dos processos degenerativos retinianos.

Aliás, é o conceito que está mais conforme com os fatos da observação clínica e histológica.

E' o que também se depreende do artigo de J. François (1952), intitulado "Degenerescença macular senil e hereditariedade", no qual pondera criteriosamente o professor belga, atualmente uma das autoridades na matéria: "Entre tôdas as variedades de degeneração heredo-familiar da corio-retina, existe uma gama de formas intermediárias, indo das mais simples aos tipos mais complexos, que a idéia de uma heredo-degeneração única vem naturalmente ao espírito e isto tanto mais facilmente quanto formas de transição e tipos aparentemente diferentes podem se encontrar em uma única e mesma família. Assim é que se lançarmos as vistas sobre trabalhos que apareceram a respeito das afecções heredo-degenerativas da macula, embora o polimorfismo das lesões seja evidente, colhe-se, contudo, a nítida impressão de que tenhamos sem razão esforçado-nos para encontrar para elas denominações e características diferentes, por que entre as formas supostas típicas existem outras formas intermediárias. E, de fato, tôdas as distrofias maculares representam fundamentalmente a mesma lesão heredo-degenerativa, a mesma degenerescença tapéto-retiniana central, que dará em famílias diferentes, e em idades diferentes, aspecto oftalmoscópico diferente".

Da mesma maneira, em trabalho sobre hereditariedade e abiotrofia (1940), considerando o mecanismo da transmissão dessas retinoses abiotróficas e analisando a época de seu aparecimento, entendíamos que também por estes aspectos havia identidade da manifestação hereditária, a qual revela a peninidade constitucional do indivíduo e o vínculo hereditário que liga uma às outras. E' exemplo de que a hereditariedade é uma, mas as formas de suas complexas exteriorizações é que variam obedecendo, entretanto, aos cânones que regulam a maneira de transmissão dos caracteres fisiológicos ou patológicos.

Entremostra-se, através desses conceitos, claramente, a unidade morbida das doenças hereditárias retinianas. Atentemos mais detida e demoradamente para elas e iremos observar a procedência dos fatos patológicos desenrolados em fase diversa da evolução do individuo e originados na perturbação íntima de um gen alterado. Conservam êles, quer exteriorizados na primeira infância, quer na idade madura ou na velhice, os caracteres que traem os processos degenerativos hereditários, denominados abiotróficos: é a completa diferenciação do tecido precocemente acometido após o nascimento. Quanto mais nos detivermos na análise desses processos mórbidos tanto mais vamos observar que êles se imbricam uns com os outros, como se pertencessem a uma grande família de lesões degenerativas unidas por um elo comum, que é a incidência da força hereditária, que os engloba e os confunde mutuamente.

Vale dizer que a diversidade de feição que elas tomam não deve ser encarada superficialmente, como se foram entidade morbidas autônomas.

Devemo-nos, mesmo para aquelas afecções, cuja independência nosológica atualmente não sofre ainda contestação, conservar reservados até que outros elementos semióticos ou recursos de outra índole possibilitem meios de as caracterizar.

O polimorfismo dessas entidades morbidas hereditárias é, muitas vezes, um traço particular de suas manifestações, que se amiude pode desviar a atenção do pesquisador, outras vezes propicia, ao contrário, elementos de caracterização para individualizar a afecção, quando a observação dos fatos não se detiver sómente na apreciação contemporânea da doença, mas fôr mais além e investigar, na genealogia dos casos registrados, o quadro sintomático com que se revestiu na aparência.

A retinose pigmentar abiotrófica oferece, nesse particular, a exemplificação da nova orientação que procura discernir a natureza exata da afecção hereditária não pela manifestação enganadora fenotípica, mas pela pesquisa de seu comportamento genético. Quantas vezes, na primeira geração, a degeneração pigmentar da retina reveste (Froment, Bonnet e Colrat) o tipo periférico; na segunda, o tipo macular; e, na terceira, o tipo macular e circumpapilar. Formas oftalmológicas diferentes, na verdade da mesma entidade nosológica, que poderiam ser encaradas como afecções autônomas e que,

entretanto, não são mais do que formas de passagem entre um e outro tipo clínico. A variação morfológica, nestes casos, traduz o acometimento de um ou de vários sistemas ou órgãos, que degeneram, sob a influência da alteração fatorial. É a mutação nociva ou desfavorável do gen a criar a doença com exteriorização morfológica variada.

É a origem, por outro lado, da sistematização das doenças hereditárias do fundo ocular cuja classificação tem obedecido (Reynard e Fontaine) a critérios diferentes: ou da autonomia patológica (Behr e Elwyn), ou do tipo de transmissão hereditária, (Franceschetti), ou da evolução (Leinfeld, Carol e colaboradores) ou da topografia macroscópica.

Nas primeiras tentativas de classificação, foram consideradas entidades abiotróficas a atrofia óptica hereditária de Leber, por Gowers, a degeneração pigmentar da retina, por Collins e um grupo de afecções neurológicas, todas consideradas como tendo caracteres de enfermidades hereditárias, desenvolvendo-se, como vimos, em tecidos aparentemente normais em diferentes períodos de vida.

Foi, paulatinamente, avultando este grupo de degenerações precoces hereditárias de tal modo que Treache e Collins, em 1922, capitulava, entre essas doenças, a retinose pigmentar, a degeneração macular simétrica familiar, a atrofia óptica hereditária de Leber, a coroidite familiar de Dooyne e a degeneração da córnea de Groenow.

Mais tarde, 1934 e 1938, A. Sorsby, um dos pesquisadores que mais têm estudado o problema das heredo-degenerações, amplia-lhe o quadro, englobando a atrofia girata e as escleroses coroides.

Mais recentemente, no Congresso Internacional de Oftalmologia de Londres, efetuado em 1950, A. Franceschetti, com seus colaboradores O. Klein S. Forni e J. Babel, com a autoridade do grande e conceituado mestre, universalmente acatado, retoma o estudo das degenerações tapeto-retinianas e expõe nova classificação amparada em bases da genética, mostrando que há marca da variação nos modos de herança de família a família e coincidência nas manifestações clínicas dessas lesões.

Distingue dois grupos principais:

- a) — As afecções cerebro-retinianas.
- b) — As afecções retinianas sem complicações neurológicas.

Considera as características das degenerações tapeto-retinianas, que, como as afec-

ções neurológicas heredo-familiaais, apresentam três qualidades fundamentais:

1.º) — Homocronia: a doença se manifesta na mesma idade nos diferentes membros duma mesma família.

2.º) — Homologia (homotipia): análoga sintomatologia clínica nos diferentes membros de uma mesma família.

3.º) Progressão: evolução de tendência progressiva.

As vezes, observa-se em cada geração seguinte uma precessão do aparecimento da doença (anteposição) e agravação do quadro clínico.

O aparecimento da doença é mais precoce e intenso nas gerações sucessivas e ademais a ação polifênica mostra que, em geral, a maioria dos gens não só condiciona um caráter sinão, quase sempre, a vários, que tanto morfológica como topograficamente podem ser muito diferentes (hemeralogia com miopia, retinose pigmentar com surdez, distrofia miotônica com catarata, síndrome de Bardet-Biedl, etc.).

A ocorrência das degenerações tapeto-retinianas e heredo-ataxicas na mesma família permite que Franceschetti e seus colaboradores considerem tanto o ponto de vista unicista (alternância familiar do fenotipo), com o ponto de vista dualista (manifestação independente de diferentes gens).

A classificação de Franceschetti, cujo desdobramento a seguir iremos acompanhar, é um guia precioso no estudo do capítulo complexo da patologia neuro-ocular das heredo-degenerações. Ei-la:

A) — Degenerações cerebro-retinianas:

1.º) — Idiotia amaurotica infantil (Tay-Sachs)

2.º) — Idiotia amaurotica infantil tardia (Bielchowsky)

3.º) — Idiotia amaurotica juvenil (Vogt-Spilmeyer-Batten-Mayou)

4.º) — Idiotia amaurotica do adulto (Kufs).

B) — Degenerações tapeto-retinianas sem lesões do sistema nervoso:

1.º) — Amaurose tapeto-retiniana infantil.

2.º) — Degeneração pigmentar típica.

C) — Formas atípicas da degeneração pigmentar retiniana:

a) — Retinose pigmentar sem pigmento

b) — Retinose pigmentar unitateral.

Y) — Retinose pontuada albescente.

s) — Atrofia girata.

D) — Síndromes principais, nas quais a retinose pigmentar pode figurar (formas complicadas):

a) — Com surdo-mudês.

b) — Com heredo-ataxias.

c) — Com oftalmoplegia.

d) — Com asíndrome de Bardet-Biedl.

2.º) — Heredo-degenerações da macula (degeneração pigmentar tipo central)

a) — Forma congênita ou infantil (Best).

b) — Forma juvenil (Stargardt).

c) — Formas adulta e pre-senil (coroidite girata de Tay)

d) — Formas exsudativa e hemorrágica-exsudativa (Sorsby).

f) — Formas raras:

a) Degenerações hialinas da região macular: tipo Holthouse e Batten: tipo Bikerton.

b) — Coroidite de Doyné

c) — Malattia leventinese

3.º) — Esclerose corioidea.

4.º) — Coroideremia.

Outra classificação que merece também ser enunciada é a de Herman Ekwyn.

Herman Elwin, em 1948, em seu livro "Diseases of the retina" e, posteriormente, em 1953, propõe uma classificação clara e didática dos processos degenerativos da retina sob o fundamento de que a lesão primitiva pode acometer isoladamente qualquer uma das camadas da retina. Assim, entendendo que cada um destes elementos da retina está propenso a sofrer alguma forma de heredo-degeneração, classifica as donças heredo-degenerativas localizadas em cada uma das camadas retinianas.

A sedimentação dos processos morbosos, podemos na realidade assim considerar, iria desde a membrana vítrea de Bruch, em virtude de suas íntimas relações anatómicas com a retina, às demais camadas da membrana sensorial. Na lamina de Bruch, teriam origem a degeneração disciforme de Kuhnt-Junius e as estrias angioides.

1.º) — No epitélio pigmentar, é estudada a presença das Verrucosidades hialinas (drusas).

2.º) — Na camada do neuro-epitélio, são classificadas:

a) — As formas centrais, de acôrdo com Behr (coroidite de Tay, coroidite familiar de Doyme, degeneração macular familiar congenita de Best, degeneração progressiva familiar hereditária de Lutz).

b) — As formas periféricas: Retinose pigmentar:

1.º) Pura

2.º) Associada (com a degeneração macular; com a cegueira cromática; com a surdez; com as perturbações mentais; com o tipo juvenil da idiotia amaurotica; com a síndrome de Laurence-Moon Bardet-Biedl).

3.º) — Na camada de células ganglionares são inscritas três afecções que têm também nas células ganglionares do sistema nervoso central as mesmas alterações anatómicas:

a) — A idiotia amaurotica familiar de Tay-Sachs.

b) — O tipo juvenil de Vogt-Spielmeyer.

c) — A doença de Niemann-Pick.

4.º) — Nas camadas das células nucleares são capituladas a degeneração cistoide (senil, pré-senil e dos miopes) e a retinose circinada.

5.º) — Na camada das fibras nervosas, não há doença heredo-degenerativa conhecida, lembrando Elwyn que a esclerose tuberosa, embora de difícil classificação, é enfermidade de caráter hereditário, que afetando o sistema nervoso central envolve também a camada de fibras nervosas da retina.

Ademais, Elwyn, esposando as idéias de Kehrer, abrange, em sua classificação, o seguinte grupo de doenças hereditárias e familiares que permanecem tôda a vida praticamente estacionárias:

a) — Retinite punctata albescente.

b) — Hemeralopia congenita.

c) — Doença de Oguchi.

d) — Daltonismo.

A atrofia girata da coróide-retina e a coroideremia são afecções que apresentam relações patológicas com o grupo das degenerações do neuroepitélio.

A classificação de H. Elwyn incontestavelmente merece ser considerada, pela sua clareza, simplicidade e base anatômica, progresso relevante no complexo estudo dos processos degenerativos da retina.

Seria louvável e interessante se, com os estudos clínicos, genéticos, histopatológicos e experimentais, pudessemos dissociar estes diferentes processos heredo-degenerativos uns dos outros, de forma que ficasse estabelecido nítida separação entre si, assim como já podemos distinguir as afecções abiotróficas caracterizadas pela lesão primitiva das células sensoriais.

Destarte, poder-se-ia encarar os processos heredo-degenerativos retinianos sob quatro formas, ligadas entre si pelos vínculos patológicos comuns, mas isolados pelos caracteres distintivos que poderiam, desde logo, individualizá-las. A degeneração tapéto retiniana significaria exclusivamente as lesões que se originam nas células pigmentares. Assim considerando, pertenceriam a esta divisão as verrucosidades hialinas.

O capítulo das abiotrofias, cuja lesão essencial é a alteração histológica dos cônes e bastonetes, abrangeria as distrofias maculares centrais e as retinoses pigmentares periféricas.

O capítulo das doenças heredo-constitucionais compreenderia o grupo de afecções referidas por Elwyn, que se mantém, quanto à evolução, estacionárias. O grupo, mais amplo e variado, das heredo-degenerações propriamente ditas, reuniria tôdas as demais afecções não incluídas nas divisões anteriores.

Em síntese, os processos degenerativos da retina compreenderiam:

1.º) — As degenerações, tapéto retinianas, tendo como expressão anatômica a lesão do epitélio pigmentar.

2.º) — As abiotrofias, tendo como caráter fundamental a desintegração primitiva dos cônes e bastonetes.

3.º) — As doenças heredo-constitucionais, tendo como feição especial a parada de sua evolução clínica.

4.º) — As heredo-degenerações propriamente ditas, reunindo tôdas as demais entidades clínicas que não tivessem assento nem no epitélio pigmentar e nem no neuro-epitélio sensorial.

De modo esquemático, assim poderemos considerar os processos degenerativos da coróide retina (V. quadros anexos).

PROCESSOS DEGENERATIVOS DA CORÓIDE-RETINA

ENSAIO DE CLASSIFICAÇÃO

(CORRÊA MEYER)

Sede	Enfermidade	Séde	Enfermidade	
HEREDO DEGENERACÕES pròpriamente ditas		Coróide	Esclerose coróide Coroideremia Atrophia gyrata (?)	
		Lâmina vítrea de Bruch.	Degenerações disciforme macular de Coppez-Daniz ou Junius-Kuhnt. Estrias angióides. Síndrome de Grönblad-Strandberg	
		Células ganglionares	Dislipidoses	Idiotia amaurótica infantil (Tay-Sachs) Idiotia amaurótica juvenil (Vogt-Spiel- meyer) Idiotia infantil tardia (Jansky Biels- chowky; Batten-Mayou)
				Tipo adulto (Kufs)
				Tipo pre-senil (Bogaert-Borremans) Tipo congénito (Norman e Wood)
		Camada nuclear	Degeneração cistóide Retinose circinada	
DEGENERACÕES TAPETO- -RETINIANAS		Camada das fibras nervosas	Esclerose tuberosa de Bourneville (?)	
		Epitélio pigmentar	Verrucosidades hialinas ou drusas	
		Tapetum nigrum.		
ABIOTROFIAS		Neuro-epitélio Cones e Bastonetes	Retinoses Abiotróficas	Centrais: Distróficas maculares (Sorsby)
				Atróficas { Juvenil Adulta Senil
				Exsudati- vas { Juvenil Adulta (Coroi- dite de Doyne) Senil
				Periféricas { Retinose pigmentar típica Retinose pigmentar sem pigmento Retinose punctata albescens Síndrome de Law- rence-Moon-Bar- det-Biedl
DEGENERACÕES heredo- -constitucionais		Neuro-epitélio	Fundus albipunctatus Hemeralopia congénita	
			Doença de Oguchi Cegueiras cromáticas (Daltonismo)	

RESUMO

Como as doenças degenerativas da retina são, em geral, processos mórbidos de base hereditária, o Prof. Corrêa Meyer começa por expor o que se entende por abiotrofia e processos heredo-degenerativos, à base de trabalhos de Gowers, Treacher Collins, Sorsby e outros, bem como a conclusão a que os diversos autores chegaram de que a abiotrofia não é senão uma forma especializada de heredo-degenerescência, pois nela são lesados primitivamente os elementos celulares de mais alta diferenciação biológica, em virtude de factores inerentes, hereditários, que dão à cédula uma fragilidade congênita.

Atualmente a patogenia das doenças degenerativas da retina, entre elas a retinose pigmentar e as distrofias maculares, consideradas processos abiotróficos, por excelência, assenta, para uns, em lesões prematuras dos cones e bastonetes, para outros, em alterações vasculares da corioideia que, secundariamente, repercutem sobre a retina.

Contudo, pesquisas anátomo-patológicas de Verhoef (1931) e Hervouët (1954) demonstram a quase integridade da coriocapilar na retinose pigmentar e estes autores concordam com Leber (1916) e Collins (1919) em que a lesão essencial da retinose pigmentar é a degenerescência, lise progressiva e o desaparecimento das células visuais, após histogênese normal.

Além dos achados clínicos e anatômicos obtiveram-se outros experimentais, pelo emprêgo de substâncias de toxicidade electiva para a retina (atoxil, adrenalina, compostos iodados, etc.) que produziram verdadeiros processos de retinose pigmentar experimental com alterações da camada neuroepitelial.

No que respeita às formas centrais das heredo-degenerescências da retina, — retinoses abiotróficas maculares ou distrofias maculares, — comprova-se que as manifestações histológicas são idênticas às formas periféricas descritas a propósito do estudo da retinose pigmentar.

Segundo Collins, baseado em estudos histológicos, as lesões da doença de Tay-Sachs ou idiotia amaurótica infantil — degenerescência das células ganglionares e fibras nervosas da retina com conservação dos cones e bastonetes — são diferentes dos casos de degeneração retiniana que se iniciam na mácula e nesta evoluem. Os estudos mais

recentes sobre a etiologia e patogenia da doença de Tay-Sachs excluem-na das distrofias maculares heredo-degenerativas e, justamente com a doença de Nieman Pick, é incluída no “quadro da patologia neuroocular, que tem por expressão uma perturbação metabólica dos lípidos — precisamente a lipoidose de fosfátidos.”

Trabalhos de Nicholls e de Bourne, Campbel e Tansley, relativos à retinite pigmentar, nos ratos, revelam que os primeiros sinais de degenerescência se encontram no núcleo e levam a considerar a hipótese muito plausível de que “as células morrem em consequência de alguma perturbação do seu metabolismo celular”, o que seria mais um elemento em favor da teoria abiotrófica da lesão primitiva das células sensoriais da retina.

A consideração das formas clínicas, anatomopatológicas e histológicas fazem ressaltar a “teoria unicista” da origem comum dos processos degenerativos retinianos. E’ citado um excerto do artigo J. François . . . (1952) intitulado “Degenerescência macular senil e hereditariedade” que se transcreve a seguir parcialmente:

Entre tôdas as variedades de degenerescência heredo-familiar da corio retina, existe uma gama de formas intermediárias, indo das mais simples aos tipos mais complexos, de modo que a idéia de uma heredo-degenerescência única vem naturalmente ao espírito, e isto tanto mais facilmente quanto formas de transição e tipos aparentemente diferentes podem encontrar-se numa única e mesma família. . . E, de fato, tôdas as distrofias maculares representam fundamentalmente a mesma lesão heredo-degenerativa, a mesma degenerescência tapeto-retiniana central, que dará em famílias diferentes e em idades diferentes, aspecto oftalmoscópico diferente.

A unidade mórbida das doenças hereditárias retinianas impõe-se e a procedência dos fatos patológicos desenvolvidos em fase diferente da evolução do indivíduo será originada na perturbação íntima de um gen alterado. A análise destes processos mórbidos mostra que eles se imbricam uns nos outros, como se pertencessem a uma grande família de lesões degenerativas unidas por um elo comum, que é a incidência da força hereditária que os engloba e confunde mutuamente.

A retinose pigmentar abiotrófica oferece o exemplo da nova orientação que procura discernir a natureza exata da afecção hereditária, não pela manifestação enganadora fenotípica, mas pela pesquisa do seu comportamento genotípico.

A degenerescência pigmentar da retina pode numa primeira geração revestir (Froment, Bonnet, Colrat) o tipo periférico; na segunda o tipo macular; e na terceira o tipo macular e circumpapilar. Estas afecções poderiam ser encaradas como afecções autônomas e, contudo, não são mais do que formas de passagem entre um e outro tipo clínico. É a mutação nociva ou desfavorável do gen a criar a doença com exteriorização morfológica variada.

A sistematização das doenças hereditárias da retina tem obedecido (Renard e Fontaine) a critérios diferentes: ou da autonomia patológica (Behr e Elwyn); ou do tipo de transmissão hereditária (Franceschetti); ou da evolução (Leinfeld, Carrol e colaboradores); ou da topografia macroscópica.

Franceschetti e colaboradores apresentaram no Congresso Internacional de Oftalmologia de Londres, em 1950 uma classificação baseada nos dados da genética, que o A. considera um guia precioso no estudo do capítulo complexo da patologia neuroocular das heredo-degenerescências e desenvolve-a em pormenor no seu trabalho.

Outra classificação foi proposta em 1948 por Elwyn, no seu livro "Diseases of retina" e mais tarde, em 1953, sob o fundamento de que a lesão primitiva pode acometer isoladamente qualquer das camadas da retina. Assim, entendendo que cada um dos elementos da retina está propenso a sofrer uma forma de heredo-degenerescência,

classifica as doenças heredo-degenerativas localizadas em cada uma das camadas retinianas. Considera como primeira camada a membrana vítrea de Bruch em virtude das íntimas conexões anatômicas com a retina.

A classificação de Elwyn, simples, clara e com base anatômica constituiu acentuado avanço no estudo complexo dos processos degenerativos da retina.

E o A. conclui: seria interessante que com os estudos clínicos, genéticos, histopatológicos e experimentais, se pudessem dissociar os diferentes processos heredo-degenerativos uns dos outros, de forma que ficasse estabelecida nítida separação entre si, tal como já é possível distinguir as afecções abiotróficas. Logo os processos heredo-degenerativos retinianos poderiam ser encarados sob quatro formas ligadas entre si por vínculos patológicos comuns, mas com características próprias que permitiriam individualizá-las.

Em síntese, os processos degenerativos da retina compreenderiam:

- 1.º — As degenerescências tapeto retinianas — tendo como expressão anatômica a lesão do epitélio pigmentar.
- 2.º — As abiotrofias, tendo como caráter fundamental a desintegração primitiva dos cones e bastonetes.
- 3.º — As doenças heredo-constitucionais, tendo como feição especial a paragem da sua evolução clínica.
- 4.º — As heredo-degenerescências propriamente ditas, reunindo tôdas as demais entidades clínicas que não tivessem lugar nem no epitélio pigmentar nem no neuro-epitélio sensorial.

R É S U M É

Comme les maladies dégénératives de la rétine sont en général des processus morbides à base héréditaire, le Prof. Corrêa Meyer commence par exposer ce qu'il entend par abiotrophie et processus hérédéo-dégénératifs, sur la base de travaux de Gowers, Treacher Collins, Sorsby et autres, ainsi qu'à partir de la conclusion à laquelle ont abouti les divers auteurs, à savoir que l'abiotrophie n'est autre qu'une forme spécialisée de l'hérédéo-dégénérescence, car, dans cette affec-

tion, ce sont les éléments cellulaires à plus haute différenciation biologique qui sont primitivement lésés, en vertu de facteurs inhérents héréditaires qui donnent à la cellule une fragilité congénitale.

Actuellement, la pathogénie des maladies dégénératives de la rétine, entre autres la rétinite pigmentaire et les dystrophies maculaires, considérés comme des processus abiotrophiques par excellence, repose, pour les uns, sur des lésions prématurées des cô-

nes et des bâtonnets, et pour les autres sur des altérations vasculaires de la choroïde que, secondairement, se répercutent sur la rétine.

Toutefois, des recherches anatomo-pathologiques de Verhoef (1931) et Hervouët (1954) démontrent la quasi intégrité de la chorio capillaire dans la rétinose pigmentaire, et ces auteurs sont d'accord avec Leber (1916) et Collins (1919) sur ce que la lésion essentielle de la rétinose pigmentaire est la dégénérescence progressive et la disparition des cellules visuelles après histogénèse normale.

Outre les résultats cliniques et anatomiques, d'autres ont été obtenus expérimentalement, par l'emploi de substances d'une toxicité élective pour la rétine (atoxil, adrénaline, composés iodés, etc.) qui ont produit de véritables processus de rétinose pigmentaire expérimentale, avec altération de la couche neuro-épithéliale.

En ce qui concerne les formes centrales des hérédodégénérescences de la rétine — rétinoses abiotrophiques maculaires ou dystrophies maculaires — il est prouvé que les manifestations histologiques sont identiques aux formes périphériques décrites à propos de l'étude de la rétinose pigmentaire.

D'après Collins, qui se fonde sur des études histologiques, les lésions de la maladie de Tay-Sachs ou idiotie amaurotique infantile — dégénérescence des cellules ganglionnaires et des fibres nerveuses de la rétine avec conservation des cônes et des bâtonnets — sont différentes des cas de dégénération rétinienne qui prennent naissance dans la macule et qui y évoluent. Les études les plus récentes sur l'étiologie et la pathogénie de la Maladie de Tay-Sachs excluent celle-ci des dystrophies maculaires hérédodégénératives et l'incluent, avec la maladie de Niemann-Pick, dans le "cadre de la pathologie neuro-oculaire qui a pour expression une perturbation métabolique des lipides — précisément la lipoïde de phosphatides".

Les travaux de Nicholls et de Bourne, de Campbell et de Tansley, relatifs à la rétinose pigmentaire chez les rats, révèlent que les premiers signes de dégénérescence se trouvent dans le noyau et amènent ces auteurs à considérer l'hypothèse très plausible suivant laquelle "les cellules meurent en conséquence de quelque perturbation de leur métabolisme cellulaire", ce qui serait un élément de plus en faveur de la théorie abiotrophique de la lésion primitive des cellules sensorielles de la rétine.

L'examen des formes cliniques, anatomo-

mopathologiques et histologiques fait ressortir la "théorie uniciste" de l'origine commune des processus dégénératifs rétiens. L'auteur cite un extrait de l'article de J. François (1952), intitulé ("Dégénérescence maculaire sénile et hérédité", que nous transcrivons ci-dessous partiellement:

Parmi toutes les variétés de dégénérescence hérédofamiliale de la chorio-rétine, il existe une gamme des formes intermédiaires, allant des plus simples aux types les plus complexes, en sorte que l'idée d'une hérédodégénérescence unique vient naturellement à l'esprit, et ceci d'autant plus facilement que l'on peut trouver des formes de transition et des types apparemment différents dans une seule et même famille. . . Et, en fait, toutes les dystrophies maculaires représentent fondamentalement la même lésion hérédodégénérative, la même dégénérescence tapéto-rétinienne centrale, qui donnera, dans des familles différentes et pour des âges différents, un aspect ophtalmologique différent.

L'unité morbide des maladies héréditaires rétiennes s'impose et la provenance des faits pathologiques développés en des phases différentes de l'évolution de l'individu prendra naissance dans la perturbation intime d'un gène altéré. L'analyse de ces processus morbides montre qu'ils s'imbriquent les uns dans les autres, comme s'ils appartenaient à une grande famille de lésions dégénératives unies par un chaînon commun, qui est l'incidence de la force héréditaire qui les englobe et les confond mutuellement.

La rétinose pigmentaire abiotrophique nous offre un exemple de la nouvelle orientation qui cherche à discerner la nature exacte de l'affection héréditaire non par la manifestation trompeuse phénotypique, mais par la recherche de son comportement génotypique.

La dégénérescence pigmentaire de la rétine peut dans une première génération revêtir (Froment, Bonnet, Colrat) le type périphérique; dans la seconde, le type maculaire; et dans la troisième, le type maculaire et circumpapillaire. Ces affections pourraient être envisagées comme des affections autonomes, et toutefois elles ne sont autres que des formes de passage entre l'un et l'autre types cliniques. C'est la mutation nocive ou défavorable du gène qui crée la maladie avec une extériorisation morphologique variée.

La systématisation des maladies héréditaires de la rétine a obéi (Renard et Fontaine) à des critères différents: soit de l'autonomie pathologique (Behr et Elwyn); soit

du type de transmission héréditaire (Franceschetti); soit de l'évolution (Leinfeld, Carol et collaborateurs); soit de la topographie macroscopique.

Franceschetti et collaborateurs ont présenté au Congrès International d'Ophtalmologie de Londres, en 1950, une classification basée sur les données de la génétique, que l'auteur considère comme un guide précieux dans l'étude du chapitre complexe de la pathologie neuro-oculaire des hérédodégénérescences, et qu'il expose en détail dans son travail.

Une autre classification a été proposée en 1948 par Elwyn, dans son ouvrage "Diseases of retina", et plus tard, en 1953, sur le fondement que la lésion primitive peut attaquer isolément n'importe quelle couche de la rétine. Ainsi, considérant que chacun des éléments de la rétine est incapable de subir une forme d'hérédodégénérescence, il classe les maladies hérédodégénératives localisées dans chacune des couches rétinienne. Il considère comme première couche la membrane vitrée de Bruch, en raison de ses connexions anatomiques étroites avec la rétine.

La classification d'Elwyn semble claire et, établie sur une base anatomique, elle représente une avance sensible dans l'étude complexe des processus dégénératifs de la rétine.

En conclusion, l'auteur affirme qu'il serait intéressant si, au moyen d'études cliniques, génétiques, histopathologiques et expérimentales, l'on pouvait dissocier les uns des autres les différents processus hérédodégénératifs de manière à établir entre eux une nette séparation, comme il est d'ores et déjà possible de distinguer les affections abiotrophiques. Ainsi, les processus hérédodégénératifs rétinien pourraient être envisagés sous quatre formes, unies entre elles par les liens pathologiques communs, mais avec des caractéristiques propres qui permettraient de les individualiser.

En résumé, les processus dégénératifs de la rétine comprendraient:

- 1) Les dégénérescences tapéto-réiniennes ayant comme expression anatomique la lésion de l'épithélium pigmentaire;
- 2) Les abiotrophies ayant comme caractère fondamental la désintégration primitive des cônes et des bâtonnets;
- 3) Les maladies hérédodégénératives ayant comme aspect particulier l'arrêt de leur évolution clinique;
- 4) Les hérédodégénérescences proprement dites, groupant toutes les autres entités cliniques qui ne pourraient être classées comme de l'épithélium pigmentaire ni comme neuro-épithélium sensoriel.

SUMMARY

As the degenerative diseases of the retina are generally morbid processes of hereditary basis, Prof. Corrêa Meyer, based on works by Gowers, Treacher Collins, Sorsby and others, firstly reports what abiotrophy and hereditary-degenerative processes are, as well as the conclusion to which the different authors came, that abiotrophy is merely a specialised form of hereditary degeneration, since in it, the cellular elements of highest biological differentiation are primitively affected, owing to inherent, hereditary factors, which give the cell a congenital fragility.

At present, the pathogeny of the degenerative diseases of the retina, among which retinitis pigmentosa and macular dystrophies, essentially regarded as abiotrophic processes, are considered by some as based on premature lesions of the cones and rods, by others

as vascular alterations of the choroid, which are secondarily reflected upon the retina.

However, Verhoeef's (1931) and Herovuët's (1954) anatomical and pathological researches prove the quasi-integrity of the choriocapillaris in retinitis pigmentosa, and these authors agree with Leber (1916) and Collins (1915) that the essential lesion of the retinitis pigmentosa is the progressive degeneration and disappearance of the visual cells, after normal histogenesis.

Experimental discoveries were made, besides clinical and anatomical ones, by using substances of elective toxicity to the retina (atoxyl, adrenaline, iodine compounds etc.) which produced real processes of experimental retinitis pigmentosa, with change of the neuro-epithelial layer.

As for the central forms of the heredi-

tary degenerations of the retina — macular abiotrophic retinitis or macular dystrophies — it is proved that the histological manifestations are similar to the peripheral forms described in connection with the study of retinitis pigmentosa. According to Collins, based on histological studies, the lesions of Tay-Sachs' disease, or infantile amaurotic idiocy — a degeneration of the ganglion cells and nerve-fibres of the retina, the rods and cones being unaffected — are different from the cases of retinal degeneration, which were produced and developed in the macula. The most recent studies of the etiology and pathogeny of Tay's disease, exclude it from the hereditary-degenerative macular dystrophies, and include it, with Niemann-Pick's disease, in the picture of the neuro-ocular pathology expressed by a metabolic disturbance of the lipoids — precisely the lipoidose of phosphat.

Nicholls and Bourne's Campbell and Tansley's works relating to retinitis pigmentosa in mice, show that the first signs of degeneration are found in the nucleus, and lead to the consideration of the very plausible hypothesis that "the cells die as a result of some disturbance of their cellular metabolism". This would bring about another element to the abiotrophic theory of the primitive lesion of the sensorial cells of the retina.

The consideration of the clinical, anatomopathological and histological forms enhances the "unicism" theory of the common origin of the retinal degenerative processes. The following extract is from J. François' article (1952) called "Senile Macular Degeneration and Heredity".

Among all the varieties of hereditary familial degeneration of the chorioretina, there is a range of intermediate forms, from the simplest, to the most complex types, so that the idea of hereditary degeneration comes naturally to the mind, the more so, as transition forms, and apparently different types, can be found in one and the same family. . . In fact, all macular dystrophies fundamentally represent the same hereditary-degenerative lesion, as well as the same central tapetum-retinal degeneration, which will appear in different families, and at different ages, with a different ophthalmoscopic aspect.

The morbid unity of the retinal hereditary disease is established, and the provenance of the pathological facts developed in a different stage of the evolution of the individual, will be caused by the intimate dis-

turbance of a changed gen. The analysis of these morbid processes shows that they imbricate, as if belonging to a large family of degenerative lesions, joined by a common link, which is the incidence of the hereditary strength that comprises and entangles them.

The abiotrophic retinitis pigmentosa shows the example of the new orientation which aims to distinguish the exact nature of the hereditary disease, not through the phenotypical misleading manifestation, but through the research of its genotypical behaviour.

The pigmentary degeneration of the retina can assume the peripheral type in a first generation (Froment, Bonnet, Colrat); in the second one, the macular type; in the third one, the macular and circumpapillary type. These diseases might be considered as autonomous diseases, nevertheless, they are mere passage between one and the other clinical type. It is hurtful or unfavourable change of the gen, developing the disease with varied morphological exteriorization.

The systematization of the hereditary diseases of the retina have been based on different criteria, viz. a) the pathological autonomy (Behr and Elwyn); b) the hereditary transmission type (Franceschetti); c) the evolution (Leinfeld, Carrol and collaborators); d) the macroscopic topography.

Franceschetti and his collaborators read before the International Congress of Ophthalmology in London, 1950, a classification based on data of genetics, which the author regards as a precious guide to the complex chapter of the neuro-ocular pathology of hereditary degenerations, evolving it in detail in his work.

Another classification was proposed by Elwyn in 1948, in his book "Diseases of Retina", and later, in 1953, founded on the fact that the primitive lesion may affect any of the layers of the retina, separately. Thus, considering that each element of the retina is liable to undergo a form of hereditary degeneration, he classifies the hereditary-degenerative diseases localized in each layer of the retina.

He considers Bruch's vitreous membrane as first layer, owing to the intimate anatomical connections with the retina.

The simple, clear and anatomically-based, Elwyn's classification constitutes a marked improvement on the complex study of the degenerative processes of the retina.

The author concludes saying that it

would be interesting that, through the clinical, genetic, histopathological and experimental studies, it might be possible to dissociate the various hereditary-degenerative processes, so that a distinct separation among them might be settled, as it happens with the abiotrophic affections.

Thus, the hereditary-degenerative processes of the retina should be considered under four forms, intimately connected by common pathological links, but with their own characteristics, which would make their individualization possible.

To sum up, the degenerative processes of the retina would comprise:

- 1) The tapetal degenerations of the retina, their anatomical expression being the lesion of the pigmentary epithelium.
- 2) The abiotrophies, their essential character being the primitive desintegration of cones and rods.
- 3) The hereditary-constitutional diseases, their special feature being the suspension of their clinical evolution.
- 4) The so-called hereditary degenerations, comprising all the other clinical entities, which had no place wither in the pigmentary epithelium, or in the sensorial neuro-epithelium.

ZUSAMMENFASSUNG

Da die degenerativen Erkrankungen der Retina im allgemeinen Krankheitsprozesse auf hereditärer Grundlage sind, geginnt Prof. Corrêa Meyer mit der Definition der Abiotrophien und der hereditär-degenerativen Prozesse, auf Grund der Arbeiten von Gowers, Treacher Collins, Sorsby und anderen. Er schildert auch den Schluss, zu dem die verschiedenen Autoren gekommen sind; dass die Abiothopie nur eine Sonderform der hereditären Degeneration ist, da bei ihr die biologisch höchstdifferenzierten Zellelemente von Anfang an geschädigt sind, auf Grund von ihnen eigentümlichen vererblichen Faktoren, die der Zelle eine angeborene Anfälligkeit verleihen.

Was die Pathogenese der degenerativen Netzhauterkrankungen anlangt, einschliesslich der Retinis pigmentosa und der Makulatrophy, die beide als typisch abiotrophisch angesehen werden, so beruhen sie für die einen auf vorseitigen Schädigungen der Zapfen und Stäbchen, für die anderen auf Gefässveränderungen der Aderhaut, die dann sekundär ihre Wirkung auf die Netzhaut ausüben.

Doch zeigen pathologisch-anatomischen Untersuchungen von Verhoef (1931) und Hervouet (1954), dass die Kapillaren der Chorioidea bei Retinitis pigmentosa fast völlig intakt sind. Auch stimmen diese Autoren mit Leber (1916) und Collins (1919) darin überein, dass die wesentliche Schädigung der Retinitis pigmentosa die progressive Degeneration ist und der Schwund der Sehzellen, nach normaler Histogenese.

Ausser den klinischen und anatomischen Befunden wurden auch noch experimentelle gewonnen durch den Gebrauch von Stoffen, die ausschliesslich auf die Retina schädigend wirken (Atoxyl, Adrenalin, Jobverbindungen, etc.), die eine regelrechte experimentelle Retinitis pigmentosa erzeugten mit Veränderungen in der neuro-pithelialen Schicht.

Was die Hauptformen der hereditären Degenerationen der Retina anlangt, abiotrophische Makularetinitis oder Makullatrophyen, so wurde bewiesen, dass die histologischen Erscheinungen ndie gleichen sind wie die bei der Retinitis pigmentosa beschriebenen.

Nach Collins, der sich auf histologische Untersuchungen stützt, sind die Schädigungen bei der Tay-Sachs'schen Krankheit oder infantilen amaurotischen Idiotie, eine Degeneration der Ganglienzellen und der Nervenfasern der Retina unter Erhaltung der Zapfen und Stäbchen und verschieden von den Fällen der Netzhautdegeneration, die ihren Ausgang von der Makula nehmen und sich dort entwickeln. Die neuesten Untersuchungen, über die Aetiologie und Pathogenese der Tay-Sachs'schen Krankheit schliessen diese von der hereditärdegenerativen Makulaatrophy aus. Sie wird zusammen genommen mit der Niemann-Pick'schen Krankheit unter dem "neuro-okulären Krankheitsbild, das sich in einer Stoffwechselstörung der Lipoides äussert, genauer der Lipoidose der Phosphate".

Arbeiten von Nicholls, Bourne, Camp-

bel und Tansley, die sich mit der Retinitis pigmentosa bei Mäusen befassen, zeigen, dass die ersten Anzeichen der Degeneration im Nukleus zu finden sind und machen die Hypothese sehr plausibel, dass "die Zellen infolge irgend einer Zellstoffwechselstörung absterben", was noch ein Argument mehr zugunsten der abiotrophischen Theorie wäre über die Frühschädigung der sensorischen Zellen der Retina.

Die Betrachtung der klinischen, pathologisch-anatomischen und histologischen Form hat als Ergebnis die "unizistische" Theorie über den gemeinsamen Ursprung der degenerativen Retinaprozesse. Ein Auszug aus dem Artikel von J. François (1952) zitiert mit dem Titel: "Senile Makuladegeneration und Vererbung", der hier teilweise folgt:

Unter allen Arten der hereditär-familiären Degeneration der Aderhaut Neutzhaut, gibt es eine Reihe von intermediären Formen, von der einfachsten bis zu den vielseitigsten Typen, sodass einem unwillkürlich der Gedanke einer einzigen hereditären Degeneration kommt und das um so eher, als Uebergangsformen und scheinbar verschiedene Typen in ein und derselben Familie vorkommen. Und tatsächlich zeigen alle Makuladegenerationen im Grunde die gleiche zentrale Retinaschädigung, die in verschiedenen Familien und verschiedenen Lebensaltern ein anderes oftalmoskopisches Aussehen ergeben.

Die Einheit der hereditären Retinaerkrankungen drängt sich einem auf, und die Herkunft der pathologischen Fakten die in einer anderen Phase der Entwicklung des Individuums auftreten, beruht auf der inneren Störung eines veränderten Gens. Die Untersuchung dieser Krankheitsprozesse zeigt, dass sie miteinander verflochten sind, als ob sie zu einer Familie der degenerativen Schädigungen gehörten, die durch ein gemeinsames Glied verbunden sind, den Zufall der Vererbungskraft, der sie zusammenfasst und miteinander vermengt.

Die abiotrophische Retinitis pigmentosa bietet das Beispiel der neuen Richtung, die den genauen Charakter der hereditären Affektion nicht durch ihr täuschendes phänotypisches Aeussere zu unterscheiden zucht, sondern durch die Untersuchung seines genotypischen Verhaltens.

Die Degeneration des Retinapigments kann in einer ersten Generation den peripheren Typus annehmen (Froment, Bonnet, Colrat); in der zweiten den makulären Ty-

pus und in der dritten den makulären und zirkumpapillären Typus. Diese Krankheiten könnte man als autonome Affektionen ansehen und doch sind sie nichts anderes als Uebergangsformen zwischen dem einen und dem anderen klinischen Typus. Es ist die schädliche und ungünstige Veränderung des Gen, das diese Krankheit in verschiedenen morphologischen Erscheinungsformen auftreten lässt.

Die systematische Einteilung der hereditären Retinaerkrankungen ist verschiedenen Kriterien (Renard und Fontaine) gefolgt: entweder der pathologischen Selbständigkeit (Behr und Elwyn), oder der hereditären Uebertragung (Franceschetti), oder der Entwicklung (Leinfeld, Carrol und Mitarbeiter), oder der makroskopischen Topographie.

Franceschetti und seine Mitarbeiter haben auf dem Internationalen Ophtalmologenkongress 1950 in London eine Einteilung vorgeschlagen, die sich auf genetische Daten stützt, die der Autor als wertvolle Führung beim Studium des vielseitigen Gebiets der neuro-okulären Pathologie der hereditären Degenerationen begrüsst und in seiner Arbeit ausführlich beschreibt.

Eine andere Einteilung wurde 1948 von Elwyn in seinem Buch "Diseases of Retina" vorgeschlagen, und später, im Jahre 1953, auf der Grundlage, dass die Primärschädigung irgend eine Retinaschicht isoliert befallen kan. In der Annahme, dass in jedem Teil der Retina die Möglichkeit für eine Form der hereditären Degeneration vorhanden ist, teilt er die hereditär-degenerativen Krankheiten ja nach der Schicht ein, in der sie auftreten. Er betrachtet als erste Schicht die Bruch'sche Membran wegen engen anatomischen Verbundenheit mit der Retina.

Die Einteilung von Elwyn ist einfach und klar und bedeutet einen deutlichen Fortschritt im schwierigen Studium der degenerativen Retinaprozesse.

Un der Verfasser schliesst damit, dass es interessant wäre, mit den klinischen, genetischen, histopathologischen und experimentellen Untersuchungen die verschiedenen hereditär-degenerativen Prozesse voneinander zu unterscheiden, sodass eine deutliche Trennung voneinander gemacht werden könne, ebenso wie es ja schon möglich sei, die abiotrophischen Affektionen voneinander zu unterscheiden. Demnach könnten die hereditär-degenerativen Retinaprozesse unter 4 Aspekten angesehen werden, die durch gemeinsame pathologische Bande miteinander ver-

knüpft sind, jedoch ihren eigenen Charakter haben, was wiederum erlauben würde, sie voneinander zu unterscheiden.

Zusammengefasst würden die degenerativen Retinaprozesse sich folgendermassen aufteilen lassen:

- 1) Die Retinadegenerationen, deren anatomische Manifestation die Schädigung des Pigmentepithels darstellt.
- 2) Die Abiotrophien, deren Grundcharakter der primäre Zerfall — die Desintegration — der Zapfen und Stäbchen ist.
- 3) Die hereditär-konstitutionellen Krankheiten, deren Besonderheit der Stillstand ihrer klinischen Entwicklung ist.
- 4) Die eigentlichen hereditären Degenerationen, die alle übrigen klinischen Wesenheiten in sich vereinigen, die weder im Pigmentepithel noch im Neuroepithel sind.