



## CERATOCONE\*

Desde meados de 1800, quando NOTTINGHAM(1854) descreveu a degradação da visão conseqüente à irregularidade da córnea provocada pelo ceratocone, esta ectasia corneal passa a ser uma entidade clínica reconhecida e completamente separada das demais doenças corneais.

O tratamento preconizado por NOTTINGHAM (1854) era basicamente cirúrgico e tinha por objetivo produzir cicatrização de maneira controlada e, dessa forma, fortalecer a córnea. Entre outras técnicas, utilizou a cauterização com nitrato de prata e mercúrio.e também a punctura da córnea, por considerar menos perigosa. Por fim, mencionou o uso de conchas de vidro contendo gelatina.

A primeira publicação sobre Lentes de Contato (LC) com grau para ceratocone foi feita por FICK(1888). Até hoje, utilizam-se LC como primeira opção para a recuperação visual em pacientes portadores dessa doença.

O desenvolvimento de novas LC para adaptar os vários tipos de cones e a dedicação dos profissionais para conseguir uma boa adaptação tem melhorado a qualidade visual e de vida da maioria dos pacientes, adiando ou mesmo evitando o transplante de córnea.

### 1. INTRODUÇÃO

Ceratocone tem sido considerado uma ectasia corneal não inflamatória progressiva, assimétrica, na qual a porção central ou paracentral da córnea assume forma cônica, permanecendo a periférica relativamente normal. Com a progressão da doença ocorre protrusão apical, astigmatismo irregular, afilamento do estroma corneal, formação de cicatrizes corneais e importante baixa visual (KRACHMER et al. 1984; RABINOWITZ 1998).

#### 1.1 EPIDEMIOLOGIA

O estudo clínico epidemiológico de ceratocone, conduzido durante 48 anos por KENNEDY et al. (1986) numa população de Minnesota (USA), mostra incidência anual de 2/100.000 e prevalência de 54,5 casos por 100.000 habitantes. Outros trabalhos apresentam resultados semelhantes (HOFSTETTER 1959; DUKE-ELDER; LEIGH 1965; FRANCESCHETTI 1965; KRACHMER et al. 1984).

Com o advento da cirurgia refrativa e o uso rotineiro da videoceratoscopia no pré-operatório, tem-se observado um grande número de casos de ceratocone considerados apenas como miopia e astigmatismo. Estudos de WILSON et al. (1993) e NESBURN et al. (1995) relatam que entre 5 e 7% dos candidatos à cirurgia refrativa são portadores de ceratocone subclínico. Pressupõe-se,



portanto, que os resultados de novos trabalhos devam alterar significativamente os percentuais já publicados.

O diagnóstico de ceratocone é comumente feito na adolescência ou em torno dos 20 anos de idade (MANDELL 1997; JIMENEZ et al. 1997). Essa doença pode manifestar-se mais cedo, mas raramente é congênita (SMOLIN 1987) e tende a progredir até a 3ª ou 4ª décadas de vida, quando costuma estacionar (RABINOWITZ 1998)<sup>2</sup>. Geralmente, o ceratocone inicia num olho para depois afetar o outro, não parecendo haver diferença significativa na incidência entre os olhos direito e esquerdo (HOLLAND et al. 1997). Estudos baseados em videoceratoscopia reportam incidência de ceratocone unilateral de 0,5% a 13,2% (RABINOWITZ et al. 1993; HOLLAND et al. 1997; TUFT et al. 1994; LEE;BOURNE 1995; IHALAINEN 1986; AUFFARTH et al. 2000).

O ceratocone é mais presente no sexo masculino (KARSERAS;RUBEN 1976; COX 1984; KENNEDY et al. 1986; IHALAINEN 1986; TUFT et al. 1994; LEÇA et al. 1995), mas a diferença entre os sexos não é evidente nos pacientes que apresentavam mais de 40 anos de idade (TUFT et al. 1994).

Segundo esses autores, pacientes negros com ceratocone progridem mais rapidamente para o transplante da córnea do que os brancos ou asiáticos. Eles também apresentam ceratometria mais alta na época do diagnóstico.

Não há diferença significativa, contudo, na distribuição de casos de ceratocone conforme os padrões geográfico, cultural e social (HOLLAND et al. 1997).

Em torno de 6% a 12% dos pacientes com ceratocone mencionam ter outros membros na família com a mesma doença (THOMPSON;THOMPSON 1980; KENNEDY et al. 1986; SWANN;WALDRON 1986; MAGUIRE;BOURNE 1989; RABINOWITZ;McDONNELL 1989; TUFT et al. 1994). Entretanto, na ocasião desses estudos não foi realizado levantamento topográfico dos familiares, permitindo inferir ser esse percentual muito aquém da realidade.

Pesquisas realizadas para detectar as formas subclínicas do ceratocone por meio da videoceratoscopia relatam que a hereditariedade entre os parentes é consistente com transmissão autossômica dominante e variabilidade de expressão (RABINOWITZ;McDONNELL 1989; GONZALEZ;McDONNELL 1992).

O exame das características da superfície anterior da córnea realizado por meio de topógrafos computadorizados tem papel fundamental nos estudos genéticos de ceratocone e nos estudos longitudinais de famílias por detectar os casos precoces da doença e sua associação familiar (RABINOWITZ;McDONNELL 1989; RABINOWITZ et al. 1992; RABINOWITZ et al. 1993; BAHRI;RABINOWITZ 1994; RABINOWITZ et al. 1995; RABINOWITZ et al. 1996; SANTO et al. 1996; MORROW et al. 1997; VALLURI et al. 1999; WANG et al. 2000; SCHMITT-BERNARD et al. 2000; HEAVEN et al. 2000).

Os resultados de estudos em gêmeos também confirmam casos de ceratocone (THOMPSON;THOMPSON 1986; SCHMITT-BERNARD et al. 2000). Doenças causadas inteiramente ou parcialmente por fatores genéticos apresentam maior taxa de concordância em gêmeos monozigóticos do que nos dizigóticos (RABINOWITZ et al. 1992; VALLURI et al. 1999).

O acesso à genética molecular com marcadores DNA dos familiares com ceratocone representa uma grande possibilidade para o entendimento das anormalidades genéticas causadoras dessa ectasia corneal não inflamatória. Além disso, pode auxiliar na terapia genética para retardar a progressão da



doença em indivíduos de alto risco (CONNEALLY;RIVAS 1980; SHOWS et al. 1982).

### 1.1.1 Doenças associadas com ceratocone

Raras associações são importantes, particularmente se elas ocorrem como resultado de translocação cromossômica (TRETTER et al. 1995).

As doenças comumente associadas são: atopia, síndrome de Down, amaurose congênita de Leber e doenças do tecido conectivo. Algum tipo de atopia é encontrada em grande parte dos portadores de ceratocone, 54,5% em estudos relatados por COX (1984); 42,2% nos relatados por SWANN;WALDRON (1986) e 52,8% nos de TUFT et al.(1994).

Asma e febre do feno estão fortemente associadas a casos de ceratocone (RIDLEY 1956<sup>65</sup>; KARSERAS;RUBEN 1976; GASSETT et al. 1978) bem como a ceratoconjuntivite vernal (CCV) (TABBARA;BUTRUS 1983; CAMERON et al. 1989; BONINI et al. 2000). Os resultados desses estudos são estatisticamente significativos, mas ainda assim subestimados, pois não são identificados os pacientes com ceratocone subclínico.

A análise quantitativa das características topográficas da superfície anterior da córnea, por meio do topógrafo computadorizado, em portadores de CCV realizada por TOTAN et al (2001) detecta ceratocone em 26,8% dos olhos. Estudo similar feito por DANTAS(2001), mostra que 22,5% dos portadores de CCV têm ceratocone, percentual significativamente maior que os 9,85% detectados por critérios clínicos.

A presença de ceratocone em portadores de síndrome de Down (trissomia 21) aparece numa incidência que varia entre 5 e 15%, 10 a 300 vezes mais comum do que na população em geral (CULLEN;BUTLER 1963; KRACHMER et al. 1984; SHAPIRO;FRANCE 1985; TRETTER et al. 1995).

Pacientes com síndrome de Down apresentam alta incidência de hidropsiacorneal aguda relacionada, pelo menos parcialmente, com o intenso prurido ocular, que obriga o paciente a coçar os olhos, causando-lhes trauma ocular de repetição (RIDLEY 1961).

A associação com amaurose congênita de Leber já está bem estabelecida (FLANDERS et al. 1984; DAMJI et al. 2001), mostrando uma incidência de ceratocone que atinge até 30% dos pacientes (ALSTROM;OLSON 1957).

Vários trabalhos sugerem a associação do ceratocone com doenças do tecido conectivo (ROBERTSON 1975; JUDISCH et al. 1976). As associações mais comuns são com prolapso da válvula mitral (BEARDSLEY;FOULKES 1982; STREET et al. 1991; SHARIF et al. 1992; LICHTER et al. 2000) e com subtipos da síndrome de Ehlers-Danlos (ROBERTSON 1975; STREET et al. 1991).

### 1.1.2 Fatores de risco



São considerados fatores de risco associados ao ceratocone e a sua progressão:

- Atopia ocular e o hábito de coçar os olhos cronicamente como os realizados por RAHI et al. (1977); GASSETT et al. (1978); COYLE (1984); CAMERON et al. (1989); TUFT et al. (1994); WEED;McGHEE (1998); LINDSAY et al. (2000) e BAWAZEER et al. 2000, reforçados pelo de RABINOWITZ (1998), mostram evidências de ser o traumatismo mecânico, provocado pelo coçar dos olhos, um fator causal para a progressão da doença em indivíduos geneticamente predispostos. Pacientes com a atopia ocular intensa, como, por exemplo, portadores de CCV, tendem a progredir mais rapidamente para o transplante (TUFT et al. 1994). Além disso, apresentam menor êxito com o uso de LC ou com ceratoplastia penetrante do que os que só têm ceratocone (CAMERON et al. 1989).
- Várias publicações sugerem que o uso de LC de polimetilmetacrilato (PMMA) é um fator de risco para o desenvolvimento de ceratocone (ING 1976; STEAHLY 1978; GASSETT et al. 1978; BRIGHTBILL;STAINER 1979; NAUHEIM;PERRY 1985; EGGINK et al. 1988; MACSAI et al. 1990; PHILIPS 1991). A relação entre o uso de LC e o ceratocone tem suas controvérsias (HARTSTEIN 1968; GASSETT et al. 1978; NAUHEIM;PERRY 1985; WAISBERG et al 1990; ZADNIK 1995).
- Estudos topográficos (EDMUND et al 1988) concluem que a resistência do tecido corneal e a rigidez ocular estão significativamente diminuídas em pacientes com ceratocone. Vários trabalhos relatam o desenvolvimento de ceratocone em usuários de LC rígidas e questionam se o motivo não seria a baixa rigidez escleral (HARTSTEIN 1968; HARTSTEIN 1970; STEAHLY 1978; KINOSHITA et al. 1991).

## 1.2 HISTOPATOLOGIA

O epitélio corneal pode apresentar degenerações das células basais, rompimento acompanhado por invasão epitelial para dentro da camada de Bowman e acúmulo de partículas de ferro dentro e entre as células epiteliais, mais acentuadamente nas células basais. Cones incipientes mostram irregularidades e até rupturas da membrana de Bowman (JAKUS 1962; TENG 1963; CAFFI 1966; McTIGUE 1967; McPHERSON;KIFFNEY 1968).

No estroma, observa-se a compactação e perda do arranjo das fibrilas, redução do número de lamelas de colágeno, fibroblastos normais e degenerados, finos grânulos e material microfibrilar associado com ceratócitos (ZIMMERMAN et al. 1988). A membrana de Descemet é raramente afetada, a não ser na hidropsia aguda quando ocorre o rompimento da membrana e do endotélio. Isso permite a entrada de humor aquoso para o estroma e causa edema estromal e epitelial. (ROHRSCHEIDER;STOHR 1954; WOLTER et al. 1967; STONE et al. 1976).



Quando a membrana de Descemet se rompe, separa-se do endotélio, suas bordas se retraem e se curvam anteriormente, prendendo-se nos fragmentos do estroma (WARING et al. 1974). Durante o processo de reparação, o endotélio envolve a superfície anterior e posterior da membrana de Descemet. Sua integridade é restabelecida após três ou quatro meses do quadro agudo (STONE et al. 1976), pela migração e pelo aumento das células endoteliais adjacentes (CHI et al. 1956; WOLTER et al. 1967; MIYATA et al. 2002).

### 1.3 ASPECTOS BIOQUÍMICOS

Estudos imunohistoquímicos e bioquímicos sugerem que o afinamento do estroma corneal dá-se pelo aumento das proteases e outras enzimas catabólicas (SAWAGUCHI et al. 1989) ou pela diminuição dos níveis dos inibidores de proteinase (FUKUCHI et al. 1994; SAWAGUCHI et al. 1994).

Para WILSON et al. (1996), a perda de ceratócitos do estroma anterior, que acompanha a abrasão epitelial ou a ablação sub epitelial, provavelmente é devido à morte celular por apoptose já descrita por ARENDS;WYLLIE(1991). Para eles, a apoptose de ceratócitos poderia ser ativada por citocinas, como é a interleucina I, liberadas pelo epitélio da córnea após traumatismo mecânico. O aumento da liberação de citocinas, associado ao traumatismo ocular crônico, poderia desencadear o desenvolvimento de ceratocone em pacientes geneticamente predispostos (ARENDS;WYLLIE1991;WILSON et al. 1996; BRON;RABINOWITZ 1996; HELENA et al. 1998). KIM et al(1999) encontraram alto grau de apoptose celular de ceratócitos em pacientes que coçavam os olhos de forma contínua.

A natureza não inflamatória do ceratocone sugere apoptose como modo de morte celular e como fator confluyente que liga todas essas observações associadas à gênese do ceratocone (WILSON;KIM 1998; KALDAWY et al. 2002).

### 1.4 ASPECTOS CLÍNICOS

Os sintomas variam conforme o estágio da doença. As queixas mais comuns são a redução da acuidade visual (AV) com óculos; AV flutuante; troca freqüente de óculos; diplopia monocular; imagem fantasma; visão borrada ou distorcida; queixas de astenopia; fotofobia e halos ao redor das luzes.

A distorção corneal inerente ao ceratocone causa também redução da sensibilidade ao contraste nas freqüências espaciais médias e altas. Mesmo com boa AV resultante do uso de LC, a visão não é normal quando medida pela sensibilidade ao contraste (CARNEY 1982a; CARNEY 1982b; ZADNIK et al. 1987).

As alterações da refração são causadas pelo aumento da curvatura corneal que é um dos sinais mais precoces do ceratocone. Este aumento provoca astigmatismo miópico irregular e em função da distorção cônica, percebe-se um reflexo “em tesoura” na retinoscopia. Com a evolução, surge a mancha em “gota de óleo” no meio da faixa retinoscópica.



Os sinais clínicos vistos ao exame biomicroscópico diferem conforme o estágio da doença. Podem ser observados: aumento da visibilidade das fibras nervosas pelo seu espessamento (KINOSHITA et al. 1991); aumento da superfície pelo estiramento do ápice da córnea; afinamento e estiramento do ápice corneal; anel pigmentado junto à membrana de Bowman, que circula parcialmente ou totalmente a base do ceratocone e causado por depósitos de hemossiderina, também chamado anel de Fleischer (FLEISCHER 1906; GASS 1964); finas cicatrizes no estroma anterior, causadas pelo rompimento da membrana de Bowman; estrias de Vogt, finas linhas verticais, paralelas ao eixo mais curvo nas camadas profundas do estroma (VOGT 1919; VOGT 1937), que desaparecem transitoriamente à leve compressão (SCHMIDT 1938); cicatrizes reticulares e opacidades por rupturas da membrana de Descemet; cicatrizes no ápice do cone devido ao trauma pelo uso da LC e hidropsia aguda, que pode se instalar nas fases avançada e severa da doença (ROHRSCHEIDER; STOHR 1954; CHI et al. 1956; WOLTER et al. 1967; STONE et al. 1976; TUFT 1994 et al.; MIYATA et al. 2002).

Em casos avançados, através do oftalmoscópio, pode-se ver, o reflexo do cone em fundo vermelho. Observa-se também os sinais externos de Munson e de Rizzuti (RIZZUTI, 1970).

Os sinais ceratométricos mostram ausência de paralelismo das miras ceratométricas que se apresentam deformadas e com contorno irregular. Por não ser possível desfazer sua duplicidade, as medidas são pouco precisas, inclusive as dos eixos principais do astigmatismo.

As características videoceratoscópicas presentes no ceratocone são: compressão das miras na região afetada; mapa colorido com aumento da curvatura na área isolada do cone; aumento da curvatura de uma determinada área rodeada por outras com poder decrescente; curvatura no ápice do cone, geralmente acima de 50 dioptrias (D); assimetria do poder de curvatura infero-superior e eixo do raio mais apertado inclinado e abaixo do meridiano horizontal, podendo eventualmente ser superior ou temporal (BENNETT; BARR 2000). O mapa de elevação comprova que a maioria dos cones tem seus ápices localizados no quadrante ínfero-temporal (DEMIRBAS; PFLUGFELDER 1998).

Os mapas topográficos de curvatura (RABINOWITZ et al. 1996; BUFIDIS et al. 1998) e os de elevação (AUFFARTH et al. 1997; AUFFARTH et al. 2000; BAEK et al. 2001) são excelentes instrumentos para confirmar o diagnóstico de ceratocone e definir a morfologia do cone, mesmo quando a doença ainda não apresenta sinais biomicroscópicos característicos.

A detecção do ceratocone subclínico ganha importância cada vez maior com a recente expansão da cirurgia refrativa pelo alto risco de desenvolvimento de ectasia pós-cirúrgica, principalmente quando o leito residual da córnea é mais fino do que 250 micrometros (WANG et al. 1999). Trata-se de um exame que tem se mostrado capaz de detectar ceratocones iniciais com resultados confiáveis e boa reprodutibilidade (DURAND et al. 1991; MAMAILIS et al. 1991; KALIN et al. 1996; RABINOWITZ 1998). Pacientes com ceratocones leves ou suspeitos



correspondem de 2 a 5% daqueles que procuram a cirurgia refrativa para corrigir a miopia (WILSON;KLYCE 1994; NESBURN et al. 1995).

Pessoas suspeitas de serem portadores de ceratocone apresentam curvatura posterior e anterior elevadas na topografia do Orbscan (TOMIDOKORO et al. 2000; RAO et al. 2002). A elevação corneal posterior pode ser o sinal mais precoce da forma frustra deceratocone.

O Orbscan fornece um mapa de espessura total da córnea, ao invés de medidas de um só ponto, e indica seu ponto mais fino. Na presença de ceratocone, esse ponto é excêntrico e geralmente localizado na posição infero-temporal. A paquimetria mostra mapa assimétrico e espessura, normalmente, abaixo de 540 micra. O índice paquimétrico é considerado normal quando a diferença entre a área mais espessa, dentro dos 9 mm de diâmetro, e o ponto mais fino da córnea for abaixo de 250 micra (VINCIGUERRA;CAMESASCA 2001).

A espessura da córnea sofre variação diurna. Estudos mostram que o padrão diurno apresenta espessura máxima logo após a abertura da pálpebra, depois do sono noturno, afina progressivamente e alcança seu limite de normalidade 2 a 3 horas após a abertura dos olhos (MANDELL;FATT 1965; MERTZ 1980).

A avaliação da espessura corneal é importante para o diagnóstico de doenças corneais, principalmente na vigência de afinamentos clinicamente visíveis ou não.

As medidas da paquimetria obtidas pelo Orbscan são ligeiramente mais espessas que as do ultra-som (YAYLALI et al. 1997<sup>18</sup>; LIU et al. 1999; MARSICH; BULLIMORE 2000), mas parecem ser mais reprodutíveis (LATTIMORE et al.1999; MARSICH;BULLIMORE 2000).

Os mapas de elevação são mais úteis do que os de curvatura para interpretar o padrão fluoresceínico e também para fazer diagnóstico diferencial entre distorção corneal e ectasia.

**\*Texto extraído da tese de doutorado da Dra. Cleusa Coral-Ghanem defendida na USP-SP em 2003.**