

RETINITE PIGMENTOSA: CLÍNICA E ELETRORRETINOGRRAFIA NO SUL DO BRASIL ENTRE 1996 E 2015

RETINITIS PIGMENTOSA: CLINIC AND ELECTRORETINOGRAPHY IN SOUTHERN BRAZIL, 1996-2015

Caroline Akemi Sue¹, Rafaela Bigolin Siviero¹, Mario Teruo Sato²

RESUMO

Introdução: a Retinite Pigmentosa (RP) é um grupo clinicamente heterogêneo de distrofias retinianas, caracterizado pela perda progressiva da visão, alterações retinianas e traçado característico no eletrorretinograma (ERG). **Objetivo:** traçar o perfil clínico dos pacientes com RP na região Sul do Brasil. **Metodologia:** análise de 66 prontuários e ERG de pacientes com diagnóstico confirmado de RP, atendidos no ambulatório de Eletrofisiologia Ocular e Neuro-Oftalmologia do HC-UFPR, de 1996 a 2015. Foram analisados os aspectos clínicos da doença: sexo, idade de início dos sintomas, acuidade visual (AV), histórico familiar da doença, alterações na oftalmoscopia, presença de nictalopia, além da descrição dos diferentes subtipos dessa distrofia. **Resultados:** os sintomas apareceram majoritariamente abaixo de 20 anos (42,4%) e entre 21-40 anos (37,8%). Observou-se padrão hereditário em 30,3% e nictalopia em 39,4% dos pacientes. Quanto à AV, prevaleceram pacientes com baixa visão moderada a profunda (51,5%). Em relação à classificação da RP, foram observadas 69,7% de apresentações típicas. Os achados fundoscópicos mais frequentes foram alterações no epitélio pigmentar da retina (87,8%), alterações vasculares (31,8%), alterações maculares (25,7%) e alterações papilares (19,7%). A tríade clássica da doença foi encontrada em apenas 12,1% dos pacientes. **Conclusão:** o perfil clínico encontrado é similar aos descritos pela literatura mundial, sendo o ERG fundamental para confirmação diagnóstica, já que a maioria dos pacientes não apresentou a tríade clássica da doença.

Descritores: Retinite Pigmentosa. Eletrorretinografia. Acuidade visual. Eletrofisiologia. Campo visual.

ABSTRACT

Introduction: Retinitis Pigmentosa (RP) is a clinically heterogeneous group of hereditary retinal dystrophies, characterized by progressive sight loss, retina alterations and characteristic electroretinogram (ERG) plot lines. **Objective:** to obtain the profile of patients with RP in southern Brazil. **Methodology:** analysis of 66 medical records and ERG of patients with confirmed diagnosis of RP, consulting on the Ocular Electrophysiology and Neuro-Ophthalmology department of the HC-UFPR between 1996 and 2015. Analysis was performed on the clinical aspects of the disease: sex, age at which symptoms appeared, visual acuity (VA), family history of the disease, alterations in ophthalmoscopy, presence of nyctalopia, as well as describing different subtypes of this form of dystrophy. **Results:** symptoms appeared mainly under 20 (42,4%) and between 21-40 years (37,8%). Hereditary pattern was found in 30,3% and nyctalopia in 39,4%. In relation to VA, most patients (51,5%) had moderate to severe low vision. Regarding the classification of different types of RP, 69,7% were found to be typical. The most frequent fundoscopic findings were alterations of retinal pigment epithelium (87,8%), vascular alterations (31,8%), macular alterations (25,7%) and papillary alterations (19,7%). The classic triad was found in only 12,1% of patients. **Conclusion:** the clinical profile is similar to that described in the worldwide literature. ERG is fundamental to confirm the diagnosis, given that the majority of patients did not present with the disease's classic clinical triad.

Key Words: Retinitis Pigmentosa. Electroretinography. Visual acuity. Electrophysiology. Visual fields.

1 - Graduandas de Medicina da Universidade Federal do Paraná

2 - Professor Adjunto de Oftalmologia da Universidade Federal do Paraná

Contato do Autor / Mail to:

Mario Teruo Sato - sato.mario@gmail.com

Rua Pasteur, 26 - Batel, Curitiba, Paraná, Brasil - CEP 80250-080

INTRODUÇÃO

A Retinite Pigmentosa (RP) define um grupo clinicamente heterogêneo de distrofias retinianas difusas relacionadas à hereditariedade, caracterizadas pela degeneração progressiva dos fotorreceptores (bastonetes e cones)^{1,2}. A idade de aparecimento dos sintomas ocorre predominantemente entre a segunda e quarta décadas de vida e a apresentação clínica é variável, com manifestações oftalmológicas e possivelmente sistêmicas. Atualmente, não há terapia baseada em evidências que seja efetiva no tratamento desse grupo de doenças degenerativas³.

O diagnóstico da RP envolve o estudo clínico do paciente e a confirmação de casos duvidosos por exames complementares, como a eletrorretinografia (ERG) e o estudo molecular do paciente – não praticado com frequência devido à heterogeneidade genética da enfermidade e o alto custo⁴. Cursa tipicamente com a presença de nictalopia, alteração progressiva do campo visual periférico e a tríade clássica de lesões observadas na oftalmoscopia: depósitos de pigmentos em forma de espículas ósseas, atenuação arteriolar e palidez do disco óptico^{1,5}.

O ERG é um importante exame diagnóstico, devido tanto ao caráter multifacetado da doença, que por vezes não segue o padrão típico, quanto ao fato de muitas vezes as alterações eletrorretinográficas precederem as alterações fundoscópicas. Ao ser estimulada por flashes luminosos padronizados, em relação ao lado externo dos olhos, a retina gera uma resposta em massa a partir da qual se obtém um gráfico do potencial de ação que é registrado em um aparelho de eletrofisiologia ocular. Por ser um método não invasivo e objetivo utilizado para testar as funções elétricas da retina, o ERG também tem sido utilizado no seguimento e avaliação da progressão da doença⁶.

Uma vez analisada sua prevalência, que pode variar entre 1:1878– 1:7000, pode-se chegar à conclusão de que a RP é uma doença rara^{7,8,9}. Apesar disso, é de conhecimento que ela corresponde à principal causa de cegueira ou severa baixa da acuidade visual em pessoas de 20 a 60 anos de idade¹⁰.

Ratificando o exposto e tendo em vista a ausência de trabalhos que exponham a situação da região Sul brasileira quanto às características populacionais dessa desordem genética, objetiva-se com este trabalho traçar o perfil clínico da RP na população da região Sul do Brasil, visto que no período de 1995 a 2012, o Centro da Visão do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (HC-UFPR), era o único serviço de oftalmologia da região a disponibilizar, via SUS, o ERG, principal exame confirmatório da doença.

MATERIAIS E MÉTODOS

O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HC-UFPR.

Foi realizado um estudo descritivo observacional retrospectivo, com base em análise de prontuários e exames eletrorretinográficos de 122 pacientes com suspeita de RP, pré-selecionados a partir de um livro de registros de atendimentos em consulta oftalmológica no ambulatório de Eletrofisiologia Ocular e Neuro-Oftalmologia do HC-UFPR, Centro da Visão, no período de 21 de novembro de 1996 a 15 de março de 2015.

Foram verificados os dados referentes à anamnese, exame oftalmológico completo e exames complementares, quando necessários. Os seguintes aspectos clínicos da doença foram analisados: sexo, idade de aparecimento dos sintomas, histórico familiar da doença, presença de nictalopia, acuidade visual (AV), alterações na oftalmoscopia, além da descrição dos diferentes subtipos da distrofia, sendo a AV classificada de acordo com a normatização proposta pelo CID-9¹¹.

O ERG foi realizado no aparelho de eletrofisiologia ocular EPIC-2000 (Electrophysiologic Personal Interfaced Computer, LKC Technologies Inc., Gaithersburg, USA). Utilizou-se também um programa para análise de dados tipo UTAS versão 3.10 e cúpula semi-automática de Ganzfeld, além de eletrodo monopolar na córnea em forma de lente de contato (ERJ Jet-electrodes).

Todas as respostas do ERG de campo total foram obtidas com os filtros de baixa passagem de 0,3 Hz e de alta passagem de 500 Hz, exceto os potenciais oscilatórios em que os valores de normalidade para um intervalo de confiança de 95% estão de acordo com a normatização do Serviço de Oftalmologia^{12,13}. Foram selecionados 49 pacientes de maneira aleatória para impressão e reanálise do exame. Os traçados foram analisados individualmente em todas as cinco etapas, levando-se em conta as condições particulares da realização de cada exame.

A resposta dos cones pode ser separada da resposta dos bastonetes, o que permite a definição do tipo e extensão da degeneração retiniana e o envolvimento de cada um desses tipos de fotorreceptores. Para realização do ERG foi utilizado o protocolo padronizado preconizado pelo ISCEV (1999)¹⁴. As respostas obtidas em condições de adaptação ao escuro refletem a função dos bastonetes e correspondem às fases escotópicas do ERG: etapa 1, flash simples (24 dB) - escotópico B; etapa 2, flash simples (0 dB), ondas A e B - resposta máxima; e etapa 3, flash simples (0 dB) - potenciais oscilatórios. Seguida das fases fotópicas, que refletem a função dos cones:

etapa 4, flash simples (0 dB) - fotópico B; e etapa 5, 30 Hz flicker (0 dB), resposta pura dos cones⁶.

Para a análise estatística foram considerados apenas os dados referentes ao olho direito, escolha esta feita de modo aleatório, já que em estudo anterior, na normatização deste aparelho, não houve diferenças significativas entre os dois olhos^{12,13}. Os achados foram tabulados e a estatística descritiva foi realizada através do software Microsoft Excel® 12.0, sendo os parâmetros estatísticos expressos em porcentagem ou valores absolutos.

Foram incluídos no estudo pacientes que apresentam quadro clínico e/ou estudo eletrorretinográfico compatível com a doença. Excluíram-se aqueles cujo registro no banco de dados do hospital foi extraviado ou não localizado, pacientes que tiveram o diagnóstico afastado após reanálise do prontuário e os que não realizaram o ERG ou não apresentavam a descrição do fundo de olho.

RESULTADOS

Entre os 122 casos selecionados, 56 foram excluídos: 22 por falta de registro e/ou prontuário, 15 por exclusão diagnóstica após reanálise eletrorretinográfica e 19 por ausência da descrição da fundoscopia. 66 pacientes apresentaram condições compatíveis com os critérios de inclusão.

Dos 66 casos confirmados de RP, 35 (53,1%) são homens e 31 (46,9) são mulheres. Padrão hereditário foi observado em 32,3% dos casos (n=20), sendo indeterminado ou herança recessiva em 69,7% (n=46). Nictalopia foi referida por 26 pacientes (39,4%).

Com relação à idade de aparecimento de sintomas, 28 pacientes (42,4%) apresentavam idade inferior a 20 anos, 25 (38%) entre 21-40 anos, 10 (15,1%) entre 41-60 anos e apenas 3 (4,5%) apresentaram idade superior a 61 anos (Gráfico 1). A idade média da amostra foi de 26,88 anos, variando entre 1,5 e 84 anos.

Houve grande variabilidade em relação à acuidade visual: 41% (n=27) visão normal ou próxima do normal, 51,5% (n=34) baixa visão moderada a profunda, 3% (n=2) próximo à cegueira e 4,5% (n=3) não continham registros referentes à acuidade visual (Tabela 1).

Os achados fundoscópicos mais frequentes foram as alterações no epitélio pigmentar da retina (EPR) (n=58; 87,8%), seguidas por alterações vasculares (n=21; 31,8%), alterações maculares (n=17; 25,7%) e alterações papilares (n=13; 19,7%). Cinco pacientes apresentaram fundoscopia normal. Pelo menos 2 achados da tríade clássica estavam presentes em 42 pacientes (63,6%),

sendo que a tríade clássica completa foi encontrada em 8 pacientes (12,1%).

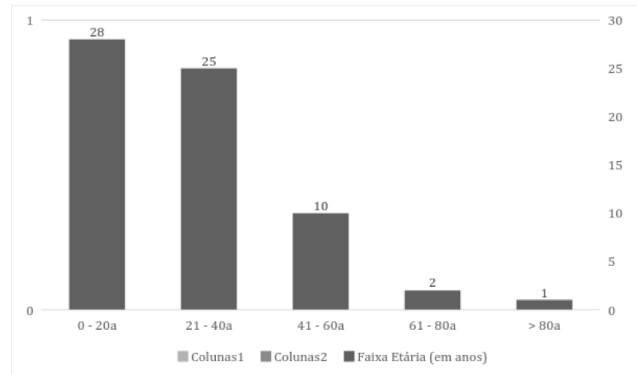


Gráfico 1: Faixa etária de aparecimento dos sintomas

Tabela 1: Acuidade visual com melhor correção pela Tabela de Snellen

Classificação	Nº de Pacientes
Visão normal (20/12 a 20/25)	6 (9,1%)
Próxima do normal (20/30 a 20/60)	21 (31,9%)
Baixa visão moderada (20/80 a 20/150)	15 (22,7%)
Baixa visão severa (20/200 a 20/400)	12 (18,2%)
Baixa visão profunda (20/500 a 20/1000)	7 (10,6%)
Próximo a cegueira (20/1200 a 20/2500)	2 (3%)
Cegueira – SPL*	0 (0%)
Indeterminado**	3 (4,5%)

* SPL: sem percepção luminosa

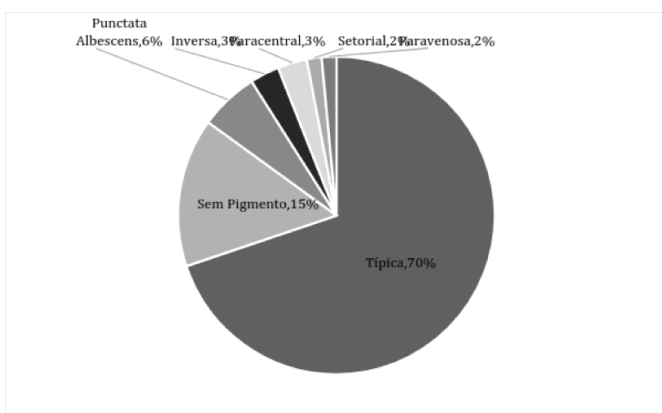
** Indeterminado: dados não encontrados

Baseado na distribuição do envolvimento retiniano e aparência fundoscópica, foram observados 69,7% (n=46) de apresentações típicas e 30,3% (n=20) não típicas, estas últimas distribuídas entre as seguintes formas: RP Sem Pigmento (n=10; 15,1%), RP *Punctata Albescens* (n=4; 6%), RP Inversa (n=2; 3%), RP Paravenosa (n=1; 1,5%), RP Setorial (n=1; 1,5%) e RP Paracentral (n=2; 3%) (Gráfico 2).

Constatou-se 90,9% (n=60) de apresentações não sindrômicas e 9,1% (n=6) com variantes sindrômicas, das quais 50% (n=3) correspondem a Síndrome de Usher, 16,6% (n=1) Amaurose Congênita de

Leber, 16,6% (n=1) Síndrome de Bassen-Kornzweig e 16,6% (n=1) Lipofucinose Neuronal Ceróide.

Gráfico 2: Classificação da RP



A reanálise eletrorretinográfica de 49 pacientes demonstra um predomínio de padrão extinto (ausência de resposta) nas etapas 1 (n=36; 73,4%) e 2 (n=30; 61,2%), redução na amplitude das etapas 3 (n=43; 87,7%), 4 (n=22; 44,9%) e 5 (n=28; 57,1%) e consequente aumento no tempo de culminação das etapas 4 (n=19; 38,7%) e 5 (n=22; 44,9%). (Tabela 2).

DISCUSSÃO

A RP é uma distrofia rara, não existindo na literatura grandes estudos prospectivos populacionais a respeito das características clínicas dos portadores, principalmente no Brasil. Por possuir caráter hereditário, a RP pode seguir diferentes padrões de herança, sendo a mais frequente a autossômica dominante, seguida pela autossômica recessiva. Há também formas de apresentação mais raras, como a herança ligada ao X, digênica e a mitocondrial. Grande parte dos afetados não possui história familiar de RP, sendo assim, denominados como a forma esporádica da doença. Neste estudo, foi encontrado padrão familiar comprovado em apenas 30,3% (n=20), e no restante da amostra os casos podiam se tratar de casos esporádicos ou recessivos.

Considerando a idade dos pacientes no momento do diagnóstico como a idade de aparecimento dos sintomas, obteve-se uma média de 26,8 anos, que encontra-se um pouco abaixo das médias descritas de 35,1-36,7 anos^{15,16}. Tal situação pode decorrer da grande discrepância entre os extremos de idade da amostra (varia entre 1,5 e 84 anos) e da presença significativa de casos em pacientes menores de 20 anos (n=28; 42,4%), o que pode ter reduzido a média da amostra. Apesar desta discordância, a prevalência das faixas etárias entre

0-20 anos (n=28; 42,4%) e 20-40 anos (n=25; 37,8%) está de acordo com a literatura, que diz que a RP torna-se sintomática geralmente entre a segunda e quarta décadas de vida¹. Em relação ao gênero dos pacientes com diagnóstico confirmado, não houve prevalência considerável de um sexo em relação ao outro, achado similar a outros estudos^{17,18}.

Tabela 2: Análise ERG

ERG	Amplitude	Tempo de Culminação
Etapa 1		
Normal	3 (6,1%)	5 (10,2%)
Aumentado	0 (0%)	7 (14,2%)
Reduzido	10 (20,4%)	1 (2%)
Extinto	36 (73,4%)	36 (73,4%)
Etapa 2*		
Normal	3 (6,1%)	5 (10,2%)
Aumentado	1 (2%)	14 (28,5%)
Reduzido	15 (30,6%)	0 (0%)
Extinto	30 (61,2%)	30 (61,2%)
Etapa 3**		
Normal	2 (4%)	-
Aumentado	0 (0%)	-
Reduzido	43 (87,7%)	-
Extinto	4 (8,1%)	-
Etapa 4***		
Normal	3 (6,1%)	8 (16,3%)
Aumentado	2 (4%)	19 (38,7%)
Reduzido	22 (44,9%)	0 (0%)
Extinto	22 (44,9%)	22 (44,9%)
Etapa 5***		
Normal	2 (4%)	7 (14,2%)
Aumentado	0 (0%)	22 (44,9%)
Reduzido	28 (57,1%)	1 (2%)
Extinto	19 (38,7%)	19 (38,7%)

* Ondas a e b

** Etapa 3 é composta apenas pela amplitude

*** Dados do tempo 1'

Junto à perda do campo visual periférico, a degeneração dos bastonetes acarreta o aparecimento de nictalopia¹⁴. Esta constitui um dos primeiros e mais característicos achados da RP e foi referida neste estudo por apenas 26 pacientes (39,4%). Atribui-se a este resultado a escassez de dados referidos nos prontuários analisados ou a dificuldade de se extrair uma boa anamnese desses pacientes. Acredita-se que a existência de uma normatização do atendimento, seguindo um protocolo que aborde diretamente os achados clássicos da doença, provavelmente teria aumentado o número de pacientes que relatam o sintoma.

Outra queixa frequentemente referida é a redução da AV. Neste estudo, a maior parte dos pacientes (51,5%) foi enquadrada nas faixas de baixa visão moderada, severa e profunda (20/80 a 20/1000). 41% dos pacientes apresentaram acuidade visual normal

ou próxima do normal. Ressalta-se, entretanto, que a AV é um método diagnóstico incompleto, uma vez que pode não refletir a gravidade da doença. Todavia, quando há associação com outras patologias, a AV geralmente está comprometida¹⁹.

Durante a progressão da doença, alterações metabólicas na retina induzem a perda de pigmento do EPR e a formação de depósitos de melanina intrarretinianos²⁰. Outra alteração tipicamente encontrada é o estreitamento arteriolar, causado pela ausência de atividade retiniana com consequente menor demanda de sangue, pela liberação de toxinas das células em degeneração e pela impregnação pigmentar nas várias camadas da retina, incluindo as mais internas por onde passam os vasos sanguíneos. O disco óptico pode apresentar-se normal nas fases iniciais, entretanto, nas tardias pode evoluir para um aspecto em cera (pálido)²¹.

Nota-se ainda, que enquanto 42 pacientes (63,6%) apresentavam pelo menos dois achados da tríade fundoscópica clássica da RP, apenas uma pequena parcela de oito pacientes (12,1%) apresentava a tríade completa. Cabe lembrar que as alterações retinianas variam com o estágio da doença, ou seja, o acúmulo de pigmento e as alterações arteriulares e de papila tornam-se mais aparentes com a evolução da distrofia²².

Na maioria dos casos de RP, apenas a visão é atingida (forma isolada). Contudo, há algumas apresentações sindrômicas com disfunções sistêmicas ou oftalmológicas que podem aparecer desde a infância²³. Dentre as principais síndromes associadas, destacam-se a Síndrome de Bassen-Kornzweig, Síndrome de Laurence-Moon Bardet-Biedl, Síndrome de Kearns-Sayre, Síndrome de Usher e Doença de Refsum. Na amostra analisada, 90,9% apresentaram-se como formas isoladas da doença e 9,1% como formas associadas, sendo que entre estas a que obteve maior prevalência foi a Síndrome de Usher (50%). Estes dados foram discrepantes em relação a outros estudos, que reportaram 34% de formas sindrômicas²⁴.

Em relação aos tipos de RP, apesar de a maioria dos pacientes serem portadores de RP Típica (n=46; 69,7%), foi encontrada significativa quantidade de portadores de formas não típicas, principalmente Retinose Pigmentar sem Pigmento (n=10; 50%). Uma possível justificativa para a grande quantidade de variantes não típicas se deve ao fato do diagnóstico dessas formas de RP ser mais difícil, o que torna decisiva a confirmação pelo ERG, que no período vigente de estudo estava disponível no sul do Brasil, pelo SUS, apenas no HC-UFPR. Em virtude da possibilidade de se fazer o diagnóstico baseado nos aspectos clínicos da doença, acrescenta-se que é provável que outros pacientes com RP Típica na região Sul do Brasil tenham sido diagnosticados e acompanhados em serviços mais

próximos, sem que tenha havido a necessidade de serem encaminhados para o HC-UFPR.

Na RP, há diminuição ou ausência de resposta dos fotorreceptores, principalmente os bastonetes, identificados através do exame eletrorretinográfico. Grave insuficiência precoce da resposta de bastonetes isolados é uma característica típica de RP e sua documentação é importante para o diagnóstico. Nas formas mais severas ou avançadas da doença, pode ocorrer também a perda da resposta de cones, e, eventualmente, o ERG não ser detectável (extinto)²⁵.

A análise eletrorretinográfica da amostra condiz com os traçados esperados para a RP, apresentando na maioria das vezes ausência ou redução da resposta dos fotorreceptores retinianos aos estímulos luminosos. Neste estudo, houve predomínio de padrão extinto na amplitude das etapas 1 (73,4%) e 2 (61,2%) e redução nas etapas 3 (87,7%), 4 (44,9%) e 5 (57,1%). Em consequência à redução dessa resposta dos fotorreceptores, houve também aumento do tempo de culminação em todas as etapas. Como o ERG demonstrou maior alteração (padrão extinto) nas fases escotópicas, pode-se concluir que os pacientes apresentam uma distrofia retiniana que afeta mais os bastonetes, alteração característica da Retinose Pigmentar. Caso houvesse predomínio de alterações nas fases fotópicas, o diagnóstico de RP deveria ser reanalisado, pois estas alterações caracterizam as Distrofias de Cones.

CONCLUSÃO

O perfil clínico encontrado de RP é similar aos achados descritos pela literatura mundial. O ERG foi fundamental para confirmação diagnóstica, já que a RP apresenta-se de forma multifacetada e a tríade clássica, que define clinicamente a doença, não estava presente em parte significativa dos pacientes.

REFERÊNCIAS

1. Kanski JJ. Distrofias Retinianas. In: Kanski JJ. Oftalmologia Clínica: Uma Abordagem Sistemática. 6ª. edição. Rio de Janeiro: Editora Elsevier; 2008; 663-67.
2. Flores-Rodriguez P. Retinitis pigmentosa; revisión bibliográfica. Gaceta Optometria y óptica oftálmica. 2013; 34-40.
3. Givre S, Garg S. Retinitis pigmentosa: Clinical presentation and diagnosis. UpToDate [Internet]; 2014 [acesso em 24 abr. 2015]. Disponível em <http://www.uptodate.com>

4. Hamel C. Retinitis pigmentosa. *Orphanet J Rare Dis.* 2006;1:40.
5. Unonius N, Farah ME, Sallum JMF. Classificação diagnóstica dos portadores de doenças degenerativas de retina, integrantes dos grupos Retina São Paulo e Retina Vale do Paraíba. *Arq. Bras. Oftalmol.* 2003; 66(4):443-8.
6. Berson EL. Retinitis pigmentosa and allied diseases: applications of electroretinographic testing. *Int Ophthalmol.* 1981; 4(1-2): 7-22.
7. Heckenlively J, Friederich R, Farson C, Pabalis G. Retinitis Pigmentosa in the Navajo. *Metab. Pediatr. Ophthalmology.* 1981; 5(3-4):201-6.
8. Ammann F, Klein D, Franceschetti A. Genetic and epidemiological investigations on pigmentary degeneration of retina and allied disorders in Switzerland. *J. Neurol. Science.* 1965;2(2):183-96.
9. Testa F, Rossi S, Simonelli F. Genetics os Retinitis Pigmentosa. *Asian J. Exp. Sci.* 2006; 20: 53-61.
10. Parmegianni F. Clinics, epidemiology and genetics of retinitis Pigmentosa [Editorial]. *Current Genomics.* 2011; 12 (4).
11. World Health Organization. International Classification of Diseases, ninth revision, Clinical Modification (ICD-9-CM) [Internet]. National Center for Health Statistics, Ann Arbor, Mien; 1978 [acesso em 01 mai. 2015]. Disponível em: <http://www.cdc.gov/nchs/icd/icd9cm.htm>
12. Sato MT. Contribuição para a normatização do eletrorretinograma em pacientes normais, distribuídos por sexo e faixa etária no Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná [dissertação]. Curitiba, Universidade Federal do Paraná; 2000.
13. Sato MT, Takahashi WY, Moreira CA Jr. Contribuição para a normatização do eletrorretinograma em pacientes normais, distribuídos por sexo e faixa etária. *Arq. Bras. Oftalmol.* 2001; 64(4): 47.
14. Marmor MF, Zrenner E. International Society for Clinical Electrophysiology of Vision (ISCEV), Standard, recommendations and guidelines. Standard for clinical electroretinography. (1999 update)
15. Tsujikawa M, Wada Y, Sukegawa M, Sawa M, Gomi F, Nishida K, et al. Age at onset curves of retinitis pigmentosa. *Arch Ophthalmol.* 2008; 126: 337-340.
16. Ukponmwan CU, Atamah A. Retinitis pigmentosa in Benin, Nigeria. *East Afr Med J.* 2004; 81:254-257.
17. Bunker CH, Berson EL, Bromley WC, Hayes RP, Roderick TH. Prevalence of retinitis pigmentosa in Maine. *Am J Ophthalmol.* 1984; 97:357-365.
18. Eballe AO, Koki G, Emche CB, Bella LA, Kouam JM, Melong J. Blindness and visual impairment in retinitis pigmentosa: a Cameroonian hospital-based study. *Clin Ophthalmol.* 2010; 4:661-665.
19. Pavan-Langston D. Manual de Oftalmologia: Diagnóstico e Tratamento. 4ª ed. MEDSI; 2001. 203-237.
20. Berson EL, Sandberg MA, Rosner B, Birch DG, Hanson AH. Natural course of retinitis pigmentosa over a three-year interval. *Am J Ophthalmol.* 1985; 99:240-51.
21. Bonomo PP, Cunha SL. Doenças da mácula. 1ª ed. Roca; 2000.
22. Chang S, Vaccarella L, Olatunji S, Colleen C, Christoforidis. Diagnostic Challenges in Retinitis Pigmentosa: Genotypic Multiplicity and Phenotypic Variability. *Current Genomics.* 2011; 267-275.
23. Portal da retina: Doenças degenerativas da retina [internet]. 2006 Mar [acesso em 10 mai 2015]. Disponível em <http://www.portaldaretina.com.br/home/saibamais.asp?cod=165>.
24. Kaplan J, Bonneau D, Frézal J, Munnich A, Dufier JL. Clinical and genetic heterogeneity in retinitis pigmentosa. *Human Genetics.* 1990; 85:635-642.
25. Fahim AT, Daiger, SP, Weleber, RG. Retinitis pigmentosa overview. *GeneReviews*, 2013.