

UNIVERSIDADE
ESTADUAL DE
CAMPINAS

BC/7407
IB/80511

MESTRADO

INSTITUTO DE BIOLOGIA

1986

ANDRÉA TREVAS MACIEL

Este exemplar corresponde à redação final da
Tese defendida pela aluna Andréa Trevas Maciel
e aprovada pela Comissão Julgadora.

Campinas, 28.VIII.86.

Bernardo Beiguelman

GLAUCOMA CONGÊNITO PRIMÁRIO: UMA ENTIDADE
GENÉTICA HETEROGÊNEA

Tese apresentada ao Instituto de Biologia
da Universidade Estadual de Campinas para
obtenção do grau de Mestre.

Orientador: Prof. Dr. Bernardo Beiguelman

48M

CAMPINAS-1986

UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL

lassif.	-1
ntor	M18707
	Ex.
ambo BC/	7407
	50/693

1B/80511
BC/7407

A meus pais

Meus sinceros agradecimentos

ao Prof. Dr. Bernardo Beiguelman, do Depto. de Genética Médica da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP;

ao Dr. Hassan Constantino Saba, do Depto. de Oftalmo-Otorrinolaringologia da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP;

ao Dr. Manoel Penteado de Queiroz Abreu, do Instituto Penido Burnier de Campinas;

ao corpo clínico, aos residentes e funcionários do Instituto Penido Burnier, na pessoa do Dr. Helion de Mello e Oliveira;

ao Prof. Dr. Aquiles E. Piedrabuena, do Depto. de Genética e Evolução do Instituto de Biologia da UNICAMP;

ao Prof. Dr. Fernando Antonio de Campos Gomide, do Depto. de Engenharia Elétrica da Faculdade de Engenharia de Campinas da UNICAMP;

aos docentes do Depto. de Genética Médica da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, na pessoa da Profa. Dra. Christine Hackel;

aos funcionários do Depto. de Genética Médica da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP;

aos colegas pós-graduandos,

e a todos aqueles que me ofereceram seu apoio e depositaram sua confiança na realização deste trabalho.

ÍNDICE

A. INTRODUÇÃO.....	01
A.1 GLAUCOMAS.....	01
A.1.1 DEFINIÇÃO.....	01
A.1.2 HUMOR AQUOSO.....	01
A.1.3 MECANISMOS HIPERTENSIVOS.....	02
A.1.4 A HIPERTENSÃO OCULAR NA CRIANÇA, NO JOVEM E NO ADULTO.....	02
A.1.5 CLASSIFICAÇÃO.....	03
A.1.6 GLAUCOMA CONGÊNITO.....	04
A.1.6.1 HISTÓRICO.....	04
A.1.6.2 QUADRO CLÍNICO.....	05
A.1.6.3 PATOGENIA E ACHADOS GONIOSCÓPICOS.....	06
A.1.6.4 CLASSIFICAÇÃO DO GLAUCOMA CONGÊNITO.....	07
A.2 GLAUCOMA CONGÊNITO PRIMÁRIO.....	08
A.2.1 DEFINIÇÃO.....	08
A.2.2 ASPECTOS GENÉTICOS.....	08
A.2.2.1 AGREGAÇÃO FAMILIAL.....	09
A.2.2.2 VARIABILIDADE RACIAL.....	09
A.2.2.3 ESTUDO DE GÊMEOS.....	11
A.2.3 OS PADRÕES DE HERANÇA DE HEREDOPATIAS.....	12
A.2.4 DISTRIBUIÇÃO FAMILIAL DO GLAUCOMA CONGÊNITO PRIMÁRIO.....	14
A.3 OBJETIVOS DO PRESENTE TRABALHO.....	18
B. CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	20

B.1 CASUÍSTICA.....	20
B.2 MÉTODOS.....	21
C. RESULTADOS.....	25
D. DISCUSSÃO E CONCLUSÕES.....	28
E. RESUMO.....	32
F. BIBLIOGRAFIA.....	33

A. INTRODUÇÃO

A.1. GLAUCOMAS

A.1.1 DEFINIÇÃO

De acordo com Simon (1973) considera-se como glaucoma qualquer estado ou afecção ocular em que existe uma distonia oftalmo-hipertensiva ou as sequelas neurópticas de tal distonia. Uma conclusão a que se pode chegar a partir da definição dada é a de que o termo glaucoma é, praticamente, sinônimo de hipertensão ocular, já que é esta que lhe confere, direta ou indiretamente, o carisma patológico.

A.1.2 HUMOR AQUOSO

O elemento regulador da pressão intra-ocular é o líquido intersticial que preenche a porção anterior do olho, ou seja, o humor aquoso. Ele é formado na câmara posterior do olho, ao nível do corpo ciliar, fundamentalmente por difusão, ultrafiltração e secreção (Sampaolesi, 1974). Circula, então, passando através da pupila até a câmara anterior e, pela periferia desta (ângulo iridocorneal), chega a um sistema de drenagem. Esse sistema compõe-se de dois filtros (reticular e fibroendotelial), do canal de Schlemm e das veias aquosas, e permite ao humor aquoso alcançar o sistema venoso próximo (veias esclerais e conjuntivais) (Figura 1).

O filtro reticular compõe-se de várias camadas de malhas ou trabéculas entrecruzadas delimitando aberturas rombóides. Cada lâmina do retículo é formada por um tecido fibro-elástico denso, recoberto por uma fina camada granular e por uma camada contínua de endotélio. O filtro fibro-endotelial, situado entre o filtro reticular e o canal de

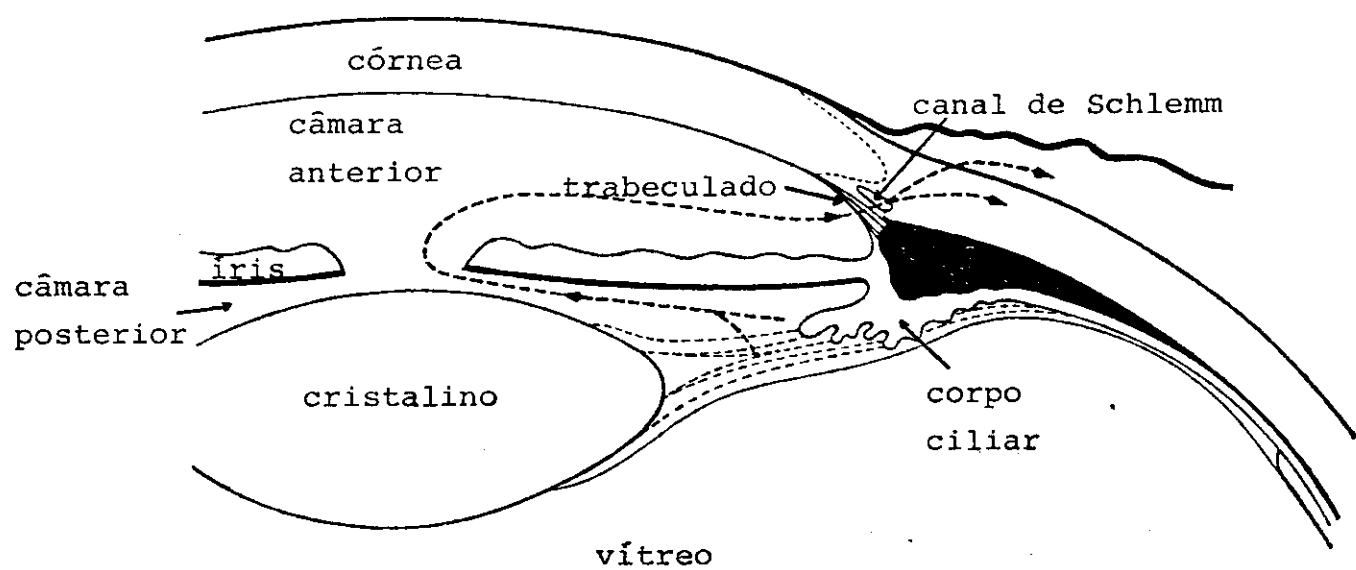


Figura 1 - Representação esquemática da circulação do humor aquoso na câmara anterior do olho.

Schlemm, compõe-se de uma fina capa de tecido conjuntivo revestida por células endoteliais, e contém uma complicada rede de fibroblastos e fibrilas, provavelmente colágenas. Representa, aparentemente, o ponto de maior resistência à circulação do humor aquoso no olho normal (Simon, 1973).

O humor aquoso compõe-se, basicamente, de água (99,6%), sendo que o restante inclui substâncias orgânicas (proteínas, glicose, uréia, creatinina, ascorbato, lactato e ácido hialurônico) e inorgânicas (íons sódio, potássio, cloro, cálcio, bicarbonato, etc.). Tem como funções básicas a criação e manutenção de uma pressão intra-ocular que possibilite a correta formação das imagens por manter constantes as dimensões oculares, bem como a nutrição de estruturas avasculares como a córnea e o cristalino (Sampaolesi, 1974).

A.1.3 MECANISMOS HIPERTENSIVOS

A pressão intra-ocular de um indivíduo adulto é, em média, de 15mmHg nas 24 horas do dia, com desvio-padrão de cerca de 2mmHg (Sampaolesi, 1974). Para que essa pressão seja mantida dentro dos limites normais, a quantidade de humor aquoso que é produzida não deve ser superior àquela que pode ser eliminada, caso contrário o excesso desse líquido provoca um aumento da pressão interna. Esse excesso, real ou relativo, pode ser devido a um dentre dois processos básicos: excesso de produção do humor aquoso, fenômeno esse que deve ser raríssimo (Simon, 1973), ou obstáculo à sua circulação. Esse obstáculo pode estar situado em qualquer ponto do curso seguido pelo humor aquoso (câmara posterior, pupila, câmara anterior, ângulo iridocorneal), nos diversos componentes do sistema de drenagem, ou no sistema venoso coletor.

A.1.4 A HIPERTENSÃO OCULAR NA CRIANÇA, NO JOVEM E NO ADULTO

No adulto, a hipertensão ocular persistente determina lesão da extremidade intra-ocular do nervo óptico, provavelmente por combinação de sua ação mecânica e isquemiante, o que se traduz, clinicamente, por déficit no campo visual. O nervo óptico da criança e do jovem, porém, resiste bem a alterações da pressão intra-ocular. Isso ocorre por causa da maior elasticidade da esclerótica e, na criança, também por uma dilatação do segmento anterior do olho.

De fato, o desenvolvimento e a resistência dos envoltórios oculares somente atingem o seu patamar em torno dos 20 anos de idade. Até então, hipertensões fortes e prolongadas podem provocar a dilatação das paredes externas do olho. Esse fenômeno, entretanto, é cada vez mais raro após os cinco anos de vida, e é mais intenso e aparente antes dos três. Assim, nas crianças com menos de cinco anos de idade a hipertensão intra-ocular persistente causa a dilatação do segmento anterior do olho, que é tanto mais intensa quanto mais jovem for o indivíduo e quanto maior o grau de hipertensão.

Em resumo, enquanto na criança a hipertensão altera fundamentalmente o segmento anterior do olho, no adulto e no idoso as alterações ocorrem ao nível do segmento posterior (Simon, 1973).

A.1.5 CLASSIFICAÇÃO

A classificação do glaucoma geralmente aceita na literatura pertinente (Duke-Elder, 1964) é a que se segue:

A- Glaucomas primitivos ou essenciais (glaucoma simples ou de ângulo aberto, glaucoma por fechamento do ângulo iridocorneal, e glaucoma misto - combinação dos anteriores -);

B- Glaucoma congênito;

C- Glaucomas secundários (glaucomato-uveíte, glaucomatociclite, glau-

comas iridoatróficos, iridovasculares, pigmentários, facogênicos, iatrogênicos, pós-traumáticos, tumorais, etc.).

A.1.6 GLAUCOMA CONGÊNITO

A.1.6.1 HISTÓRICO

Os termos buftalmia, hidroftalmia congênita e glaucoma congênito têm sido geralmente utilizados como sinônimos. Embora autores clássicos da Medicina como Hipócrates, Celsus e Galeno já fizessem referência ao aumento congênito e anormal do volume do olho, englobava-se, sob essa denominação, uma série de afecções oculares como ceratocone, ceratoglobos, tumores intra-oculares, estafilomas de córnea, etc. (Westerlund, 1947; Duke-Elder, 1964). Deve-se a Paré (1573) a denominação buftalmia para caracterizar essa anomalia ocular ("é uma enfermidade do olho, que se apresenta grande e saliente fora da cabeça como o têm os bois: olho de boi."). Em 1869 von Muralt incluiu a hidroftalmia congênita entre as hipertensões oculares, definindo seu quadro clínico e estabelecendo sua natureza glaucomatosa.

Tanto von Muralt (1869) quanto von Graefe (1869) consideravam a distensão da córnea como fenômeno primário. Essa teoria deu lugar, posteriormente, à de que houvesse primariamente um processo inflamatório intra-ocular (Mauthner, 1882; Pflueger, 1884). Estudos anátomo-patológicos, posteriormente realizados, revelaram anomalias congênitas do ângulo iridocorneal nos olhos dos indivíduos afetados por essa anomalia (Horner, 1880; Duerr e Schlegelndhal, 1889; Cross, 1896; Collins, 1896 e 1899). Tais achados foram confirmados por Parsons (1904), Reis (1905), Seefelder (1906 e 1920), Castelli (1942) e Maumenee (1959), que demonstraram, ainda, que a reação inflamatória na câmara anterior era de natureza secundária.

A.1.6.2 QUADRO CLÍNICO

De acordo com a literatura pertinente, a sintomatologia inicial, motivo pelo qual a criança é levada ao médico, compreende fotofobia (atribuída ao estímulo dos ramos sensitivos do trigêmio pelo edema epitelial de córnea), acompanhada de lacrimejamento e blefarospasmo, turvação de córnea (devida, principalmente, ao edema parenquimatoso), olhos grandes ou diferença de tamanho entre os olhos (nos casos unilaterais), nistagmo, inquietude, choro constante e anorexia.

As alterações observadas ao exame oftalmológico revelam, fundamentalmente, uma dilatação do segmento anterior do olho. Existe achatamento e aumento do diâmetro da córnea, que apresenta, ainda, opacidades difusas (edema epitelial e parenquimatoso) e localizadas (roturas da membrana de Descemet e da membrana de Bowman). O alargamento do limbo forma a chamada banda glaucomatosa. A conjuntiva pode apresentar-se pálida, devido à isquemia provocada pela distensão do globo ocular, ou hiperêmica, nos casos em que a pressão intra-ocular está muito elevada ou há uma crise hipertensiva súbita. A esclera do segmento anterior sofre um adelgaçamento progressivo e adquire uma tonalidade azulada devida ao pigmento uveal observado por transparência. Já no segmento posterior, ela pouco se modifica. Há um aumento da profundidade da câmara anterior (hipertalamia) e a íris sofre atrofia em sua porção mesodérmica, principalmente na periferia. O cristalino, cujo desenvolvimento é prejudicado pela pressão sobre ele exercida, mostra-se hipoplásico, o que acarreta estiramento da zônula. Pode haver discreto edema palpebral e telangiectasias na pálpebra superior.

A diminuição precoce da acuidade visual deve-se, inicialmente, às alterações da córnea e do cristalino, e, ainda, à miopia intensa

decorrente do aumento do diâmetro ântero-posterior do olho. Mais tardiamente, a atrofia do nervo óptico concorre também para o déficit visual.

A oftalmoscopia é normal em muitos casos. Existe, às vezes, aspecto semelhante ao da miopia intensa. Tardiamente, ou quando a hipertensão é grave, observa-se escavação da papila.

A tonometria é feita, via de regra, com tonômetro de aplanção, e considera-se patológica uma pressão intra-ocular maior que 13 mmHg sob anestesia geral com Pentrane, visto que nessas condições os limites da normalidade para mais de 99% da população são de 7,8 mmHg e 12,9 mmHg (Sampaolesi, 1974).

O glaucoma congênito evolui, primeiramente, com aumento progressivo do globo ocular e adelgaçamento também progressivo da córnea e da esclera, com surgimento de ceratopatia bolhosa, estafilomas esclerais, ulcerações e opacificações irreversíveis da córnea, opacificação e luxação ou subluxação do cristalino, atrofias e sinequias anteriores e posteriores da íris, e escavação profunda da papila óptica. A câmara anterior, inicialmente profunda, passa a ficar progressivamente mais rasa devido a reações inflamatórias e sinequias. A etapa final, quando o processo inflamatório atinge o corpo ciliar a ponto de prejudicar a formação do humor aquoso, é de atrofia do globo ocular e hipotonia.

A.1.6.3 PATOGENIA E ACHADOS GONIOSCÓPICOS

De acordo com Westerlund (1947), as diversas opiniões emitidas ao longo do tempo com relação à patogenia do glaucoma congênito podem ser reunidas em três grupos de teorias, a saber, as de hiper-secreção, as de inflamação, e as de estagnação por anomalia do desenvolvimento

do sistema de drenagem do humor aquoso. Entretanto, já à época desse trabalho de Westerlund grande parte das evidências favoreciam o terceiro grupo de teorias.

Atualmente aceita-se que distúrbios do sistema de drenagem do humor aquoso são, de fato, responsáveis pelo aumento da pressão intra-ocular, visto que não há hiper-secreção absoluta desse líquido (Simon, 1973), e que são consideradas secundárias as alterações inflamatórias da câmara anterior.

O exame do ângulo iridocorneal por intermédio de lentes de contato gonioscópicas revela anomalias congênitas dessa região. Tais anomalias variam de persistência parcial ou total de tecido mesodérmico embrionário (ligamento pectíneo) sobre o trabeculado, com ou sem recobrimento por uma membrana brilhante de natureza endotelial (membrana de Barkan), a alterações cicatriciais. Há, ainda, outras teorias que procuram explicar a resistência à drenagem do humor aquoso, ou seja, as de agenesia do canal de Schlemm (na verdade, ele existe e é permeável em bom número de casos), inserção anômala das fibras do músculo ciliar (o que faria com que a contração desse músculo, que, normalmente, tem o efeito de abrir o canal de Schlemm, passasse, contrariamente, a estreitá-lo), redução congênita da permeabilidade reticular (possibilidade aparentemente pouco explorada pelos pesquisadores), e insuficiência dos vasos coletores (que seria excepcional) (Simon, 1973; Sampaolesi, 1974; Gonçalves, 1975; François, 1980).

A.1.6.4 CLASSIFICAÇÃO DO GLAUCOMA CONGÊNITO

O glaucoma congênito pode ser classificado, segundo a época do seu aparecimento, em precoce e tardio. O glaucoma congênito precoce, macrocorneal ou biftálmico é aquele em que há distensão do segmento

anterior do olho e que, em 90% dos casos, está presente logo ao nascimento ou no primeiro ano de vida. O glaucoma congênito tardio, normo-corneal ou ortoftálmico é aquele em que não há distensão do segmento anterior do olho e que é desencadeado entre os 5 e os 12 anos de idade (Simon, 1973).

Tanto o glaucoma congênito precoce quanto o tardio podem ser puros, isto é, livres de malformações que não a do sistema de drenagem do humor aquoso, ou combinados, ou seja, associados a malformações oculares e/ou extra-oculares como aniridia, disgenesia irido-corneal, esclerocórnea, uveíte fetal, fibroplasia retrolental, síndromes de Marfan, Turner, Rubinstein-Taybi, Pierre-Robin, facomatoses, aberrações cromossômicas, erros inatos do metabolismo, etc. (Simon, 1973; Sampaolesi, 1974; François, 1980).

A.2 GLAUCOMA CONGÊNITO PRIMÁRIO

A.2.1 DEFINIÇÃO

Considera-se glaucoma congênito primário (GCP) todo glaucoma congênito precoce (buphtálmico) e puro (livre de malformações que não a do sistema de drenagem do humor aquoso).

A.2.2 ASPECTOS GENÉTICOS

Frente a uma anomalia como o glaucoma congênito primário a primeira questão que se apresenta é a que diz respeito à sua eventual etiologia genética. Uma primeira indicação a favor da hereditariedade dessa anomalia é sua agregação familiar, a qual é uma condição necessária para se afirmar que o glaucoma congênito primário pode ser hereditário. Entretanto, ela não é condição suficiente, já que uma asso-

ciação familiar pode refletir, apenas, um ou mais de um efeitos do ambiente. Por isso, alguns outros critérios devem ser satisfeitos para que possamos considerar a anomalia em estudo como uma heredopatia. Tais critérios são a variabilidade racial da incidência e prevalência da anomalia, o estudo de pares de gêmeos e, evidentemente, a aceitação de que a anomalia em questão é de origem endógena, condição essa que, no caso, é satisfeita pela própria definição de glaucoma congênito primário.

A.2.2.1 AGREGAÇÃO FAMILIAL

A primeira descrição de recorrência do glaucoma congênito primário numa irmandade cujos genitores eram normais é devida a Juengken (1842), tendo sido esse relato sucedido por muitos outros, feitos por numerosos autores (Westerlund, 1947).

Na maioria dos trabalhos sobre a recorrência familiar do glaucoma congênito primário menciona-se que é baixa a proporção de casos familiares (em torno de 20 a 25%) entre os pacientes averiguados em clínicas oftalmológicas e institutos para cegos, sem diferenciar a procedência e sem especificar a lateralidade (François, 1980). Essa afirmação, entretanto, é contestada pelos dados expressos na tabela I, que mostram grandes variações na frequência de casos familiares entre os pacientes oriundos de diversas populações.

A.2.2.2 VARIABILIDADE RACIAL

A variabilidade racial da proporção de indivíduos afetados por uma determinada anomalia pode refletir uma diversidade das frequências gênicas de diferentes populações. Contudo, ela pode, também, ser decorrente de um ou mais efeitos do ambiente atuando sobre essas mesmas populações. A primeira hipótese fica mais favorecida quando a variabi-

Tabela I- Porcentagem de casos familiares de glaucoma congênito primário entre os pacientes averiguados em clínicas oftalmológicas e institutos para cegos de algumas populações.

LOCALIDADE	No. DE PACIENTES	% DE CASOS FAMILIAIS	REFERÊNCIA
Tchecoslováquia	87	12,6	Gencik et al. (1979)
(não-ciganos)			
Holanda	616	16,7	van der Helm (1963)
Canadá	70	18,5	Merin e Morin (1972)
Copenhague	122	25,4	Westerlund (1947)
Minas Gerais	60	26,6	Carvalho e Calixto (1970)
França	268	28,7	Briard et al. (1976)
(Médios Pirineus)			
São Paulo	52	53,8	Taboada-Lopez (1974)
Tchecoslováquia	118	85,6	Gencik et al. (1980)
(ciganos)			

lidade racial da proporção de anômalos é constatada numa comunidade multi-racial, onde as diferenças ambientes são minimizadas. De qualquer modo, se pudermos detectar essa variabilidade quando analisamos a incidência e/ou prevalência da anomalia em estudo, isso permitirá a não-rejeição da hipótese de que ela é hereditária.

Analisando os dados da tabela II, e levando em conta os números absolutos que permitiram calcular os valores de incidência e prevalência do GCP em algumas populações, observamos que existe diferença significativa quanto à incidência do GCP entre as amostras populacionais estudadas ($\chi^2=241,36$; GL=2; $P<(0,001)$), e que essa diferença persiste mesmo quando não se leva em conta a amostra de ciganos da Tchecoslováquia, entre os quais a incidência do GCP é muito alta ($\chi^2=6,01$; GL=1; $0,01<P<0,02$).

Da mesma forma, a prevalência do GCP depende da procedência da amostra tanto quando se inclui ($\chi^2=785,75$; GL=2; $P<(0,001)$) quanto quando se exclui a amostra de ciganos da Tchecoslováquia ($\chi^2=95,33$; GL=1; $P<(0,001)$).

No caso específico do GCP, temos ainda a possibilidade de avaliar o efeito da variabilidade racial sobre a lateralidade dessa anomalia. O GCP é bilateral em 75 a 80% dos casos nos trabalhos da literatura revistos por François (1980), mas entre os ciganos da Tchecoslováquia essa anomalia é sempre bilateral (Gencik *et al.*, 1979). Essa é a razão pela qual na tabela III a proporção de casos bilaterais e unilaterais se mostra independente da procedência da amostra quando não se inclui os dados a respeito de ciganos da Tchecoslováquia. Essa independência é notada tanto em relação ao total de casos ($\chi^2=0,75$; GL=2; $0,50<P<0,70$) quanto em relação aos casos familiares ($\chi^2=5,11$;

GL=2;0,05<P<0,10) e esporádicos ($\chi^2=0,29$;GL=2;0,80<P<0,90).

A.2.2.3 ESTUDO DE GÊMEOS

Se observarmos que a concordância da ocorrência de uma determinada anomalia em gêmeos monozigóticos é significativamente maior do que em gêmeos dizigóticos, isso indicará a preponderância do componente genético sobre as influências do ambiente e falará claramente a favor da hereditariedade dessa anomalia.

Na literatura pertinente existem relatos a respeito de 8 pares de gêmeos tidos como dizigóticos que foram averiguados a partir de um caso glaucomatoso (Brons, 1937; Castelli, 1940; Westerlund, 1947; Kalt, 1950; Merin e Morin, 1972), e de 14 pares de gêmeos tidos como monozigóticos averiguados da mesma maneira (Purtscher, 1920; Kiehle e Pugmire, 1934; Grebe, 1938; Gault, 1939; Duncan e Maynard, 1939; Scheie, 1949; Potts, 1950; Massimeo, 1956; Saracco et al., 1971; Mac-kawa e Kimura, 1972; Merin e Morin, 1972; Taboada-Lopez, 1974; Fried et al., 1977). Dentre os pares de gêmeos considerados dizigóticos, apenas um foi concordante quanto à manifestação de glaucoma congênito (Kalt, 1950), enquanto que, dentre aqueles considerados monozigóticos, todos menos um (Fried et al., 1977) mostraram concordância quanto a essa anomalia ocular.

Infelizmente, tanto a procedência quanto a época de nascimento de tais pares de gêmeos são muito variáveis. Essa falta de homogeneidade e, ainda, a inexistência de informações sobre como foi feito o diagnóstico de zigozidade desses casos, fazem com que esses dados reunidos percam muito de seu valor para a estimativa da herdabilidade do glaucoma congênito primário. Entretanto, embora os estudos feitos em gêmeos não tenham servido, até agora, para atribuir de modo definitivo

Tabela II- Incidência e prevalência por 10.000 do glaucoma congênito primário em algumas populações.

LOCALIDADE	INCIDÊNCIA	PREVALÊNCIA	REFERÊNCIA
Tchecoslováquia (não-ciganos)	0,45	0,19	Gencik et al. (1982)
Holanda	-	0,56	van der Helm (1963)
Copenhague	0,80	-	Westerlund (1947)
Tchecoslováquia (ciganos)	8,01	4,70	Gencik et al. (1982)

Tabela III- Frequência em porcentagem de casos unilaterais (UNI) e bilaterais (BI) em pacientes com glaucoma congênito primário detectados por averiguação completa de algumas populações, com separação de casos familiares esporádicos.

		CASOS			CASOS				
LOCALIDADE		No.	FAMILIAIS	ESPORÁDICOS	TOTAL	REFERÊNCIA			
		UNI	BI	TOTAL	UNI	BI	TOTAL	UNI	BI
Copenhague	122	0,8	24,6	25,4	20,5	54,1	74,6	21,3	78,7
		Westerlund (1947)							
Holanda	1616	2,9	13,8	16,7	20,8	62,5	83,3	23,7	76,3
		van der Helm (1963)							
Tchecoslová									
quia:									
		Gencik et al. (1979)							
não-ciganos	87	3,4	9,2	12,6	23,0	64,4	87,4	26,4	73,6
ciganos	118	-	85,6	85,6	-	14,4	14,4	-	100,0

uma base genética para essa anomalia, eles não deixam margem para uma hipótese que descarte essa possibilidade.

A.2.3 OS PADRÕES DE HERANÇA DE HEREDOPATIAS

Visto que não podemos descartar a hipótese de hereditariedade do glaucoma congênito primário, estamos autorizados a investigar qual o seu mecanismo de herança, se monogênico (dominante ou recessivo) ou poligênico. Para isso, devemos estudar o modo pelo qual essa anomalia se distribui em coleções de famílias.

Se observarmos que:

os genitores dos indivíduos anômalos são quase sempre normais;

é alta a incidência de casamentos consanguíneos entre os genitores de anômalos;

entre os irmãos dos anômalos que manifestam a mesma anomalia não existe incidência preferencial quanto ao sexo;

entre os irmãos dos anômalos a proporção de anômalos não se desvia significativamente de 25%;

de casais constituídos por um indivíduo anômalo e outro normal nascem, quase sempre, indivíduos normais;

de casais de anômalos nascem somente filhos anômalos;

isso falará, seguramente, a favor de que estamos frente a uma anomalia autossômica que se transmite hereditariamente de modo recessivo.

Por outro lado, se observarmos que:

um dos genitores de um indivíduo anômalo é, quase sempre, portador da mesma anomalia;

entre os filhos de anômalos a proporção de indivíduos com e sem a anomalia não difere significativamente de 1:1;

a razão de sexo entre os anômalos não se desvia significativamente

da unidade;

a razão de sexo e a proporção de indivíduos com e sem a anomalia são independentes do sexo do genitor anômalo;

nas famílias com indivíduos anômalos aqueles que não são afetados pela anomalia têm descendência normal;

isso falará a favor de que estamos diante de uma anomalia com transmissão hereditária autossômica dominante.

Genes autossômicos determinantes de anomalias podem, eventualmente, ser influenciados pelo sexo, de forma a haver desvio da razão de sexo entre os anômalos. É mais comum, porém, que as anomalias monogênicas que se manifestam preferencialmente no sexo masculino sejam ligadas ao cromossomo X. Aliás, a indicação inicial de que uma anomalia recessiva é ligada ao cromossomo X é dada pelo fato de ela ser praticamente restrita aos indivíduos do sexo masculino. Esses indivíduos geram filhos de ambos os sexos quase sempre normais, porém transmitem a anomalia a seus netos do sexo masculino através de suas filhas, ou seja, a transmissão se dá com salto de gerações.

Nos casos de herança recessiva ligada ao cromossomo X, a proporção de indivíduos afetados pela anomalia entre os irmãos do sexo masculino de um indivíduo anômalo é, em média, de 50%, que é também o risco de que a filha de um homem anômalo transmita essa anomalia à sua prole do sexo masculino. Casais constituídos por homens anômalos e mulheres heterozigotas do gene deletério podem gerar filhos e filhas com e sem a anomalia na mesma proporção. Nos casos de herança recessiva ligada ao X, entretanto, o encontro de uma mulher anômala deve-se, mais provavelmente, a uma manifestação parcial ou total do gene em heterozigotas.

Já as anomalias dominantes ligadas ao cromossomo X ocorrem entre os indivíduos do sexo feminino com o dobro da frequência com que incidem entre os do sexo masculino. São transmitidas sem salto de gerações, sendo que os homens anômalos casados com mulheres normais têm filhos normais e filhas anômalas, enquanto homens normais casados com mulheres anômalas têm filhos e filhas normais e anômalos na mesma proporção. Os filhos e filhas normais de um indivíduo anômalo têm descendência sem a anomalia.

Caso não seja possível aceitar a hipótese de que a anomalia hereditária tem um mecanismo monogênico de transmissão, devemos considerar a possibilidade de que ela seja determinada poligenicamente. O modelo de determinação poligênica de uma anomalia supõe a participação de vários pares de genes não-alelos de efeito cumulativo (poligenes), os quais podem induzir o surgimento dessa anomalia se for ultrapassado um certo limiar crítico. As anomalias que seguem esse modelo de herança costumam possuir uma herdabilidade acima de 50% (Czeizel, 1977) e um desvio da razão de sexo entre os anômalos. Os parentes de indivíduos anômalos pertencentes ao sexo menos comumente afetado pela anomalia têm maior risco tanto de recorrência quanto de ocorrência de formas mais graves dessa anomalia. O risco de recorrência também depende do número de parentes afetados e do grau de parentesco, da gravidade da anomalia apresentada pelo caso-índice, da incidência populacional ou racial e da existência de consanguinidade entre os genitores.

A.2.4 DISTRIBUIÇÃO FAMILIAL DO GLAUCOMA CONGÊNITO PRIMÁRIO

Nas famílias em que há recorrência de casos de glaucoma congênito primário há diversos tipos de distribuição dessa anomalia, dos quais dois são os mais comuns. De fato, podemos reconhecer as famílias

em que os genitores normais possuem dois ou mais filhos afetados por glaucoma congênito primário, e as famílias em que um dos genitores manifesta glaucoma congênito primário e possui um ou mais filhos afetados por essa anomalia (na grande maioria dos casos, a recorrência familiar ocorre apenas em duas gerações sucessivas). Existem também relatos de famílias em que ambos os genitores afetados por glaucoma congênito primário geraram todos os filhos com essa anomalia. Do mesmo modo, foram descritas famílias em que ambos os genitores eram anômalos, mas possuíam filhos normais. Há ainda outros tipos de recorrência familiar na qual os irmãos, os genitores e os filhos dos afetados são preservados (Briard et al., 1976).

Apesar dessa diversidade de tipos de recorrência familiar do glaucoma congênito primário, uma parcela expressiva da literatura pertinente afirma que essa anomalia é herdada de modo autossômico recessivo monogênico (François, 1958, 1980; van der Helm, 1963; Duke-Elder, 1964; Klein e Franceschetti, 1968; Carvalho e Calixto, 1970; Taboada-Lopez, 1974). Entretanto, apesar de em grande parte dos casos a recorrência de glaucoma congênito primário se verificar, de fato, em irmandades geradas por indivíduos normais, os pré-requisitos necessários à aceitação da hipótese de herança monogênica recessiva autossômica não são satisfeitos.

De fato, o número observado de afetados por glaucoma congênito primário nas irmandades geradas por indivíduos normais, após correção da distorção de averiguação pela técnica de Haldane (1917) nas averiguações simples e pela de Hogben (1935) nas averiguações completas, é significativamente menor do que o esperado segundo a hipótese de herança autossômica recessiva monogênica (Westerlund, 1947; Merin e Mo-

rin, 1972; Taboada-Lopez, 1974; Briard et al., 1976; Gencik et al., 1979). Como forma de explicar esse déficit significativo de afetados nas irmandades, os defensores da hipótese de herança autossômica recessiva basearam-se em cálculos indiretos para estimar que a penetrância do glaucoma congênito primário seria de 40% (Westerlund, 1947). Contudo, admitir que o genótipo determinante de uma anomalia recessiva monogênica tenha apenas 40% de penetrância significa aceitar que essa anomalia não é genética no sentido geralmente atribuído ao termo (Beiguelman, 1964).

O aumento da consanguinidade entre os genitores de pacientes com glaucoma congênito primário foi constatado de modo inequívoco na Dinamarca (Westerlund, 1947) e em ciganos da Tchecoslováquia (Ferák et al., 1982). Westerlund (1947) verificou que, dentre 102 casais que geraram pelo menos um filho com glaucoma congênito primário, 7,8% eram consanguíneos (4 casais de primos em primeiro grau e 4 com consanguinidade mais distante). Ferák et al. (1982), por sua vez, constataram que dentre 76 irmandades com pelo menos um portador de glaucoma congênito primário, 31 (40,8%) foram geradas por consanguíneos. Em outros trabalhos da literatura específica (François, 1958; van der Helm, 1963; Taboada-Lopez, 1974; Briard et al., 1976; Gencik et al., 1979), o alegado aumento ou não da taxa de consanguinidade é passível de crítica. A tabela IV mostra a frequência de indivíduos filhos de consanguíneos entre os portadores de glaucoma congênito primário.

De qualquer modo, o aumento da taxa de consanguinidade entre os genitores de indivíduos com glaucoma congênito primário não é argumento a favor de que essa anomalia seja transmitida monogenicamente, visto que a constatação do aumento da frequência de endocruzamento favor-

Tabela IV- Frequência em porcentagem de indivíduos filhos de consanguíneo entre os portadores de glaucoma congênito primário.

LOCALIDADE	No.	CONSANGUINIDADE	REFERÊNCIA
?	34	-	Kaminsky (1913)
?	13	-	Kozlowski (1938)
?	30	-	Bailliant (1947)
?	20	-	Calmettes et al. (1949)
Holanda	616	1,5	van der Helm (1963)
?	46	2,2	Seefelder (1906)
?	39	2,6	Jaensch (1927)
Canadá	70	2,8	Merin e Morin (1972)
Tchecoslováquia	87	5,7	Gencik et al. (1979)
(não-ciganos)			
?	28	7,1	Waardenburg (1932)
?	73	9,6	Zahn (1904)
?	?	10,2	Sorsby (1951)
Copenhague	122	10,7	Westerlund (1947)
?	13	38,5	Laqueur (1903)
?	7	42,9	Brons (1937)
?	9	44,4	Gianferrari et al. (1954)
Tchecoslováquia	118	45,6	Férák et al. (1982)
(ciganos)			

rece indistintamente a hipótese de herança recessiva monogênica ou poligênica.

A única população em que se observou que o glaucoma congênito primário segue comprovadamente um padrão de herança autossômico recessivo monogênico foi a dos ciganos da Tchecoslováquia (Gencik *et al.*, 1980, 1982; Ferák *et al.*, 1982), entre os quais a frequência do gene determinante dessa anomalia recessiva é estimada em 2,8% (Ferák *et al.*, 1982). Essa alta frequência é tida por esses autores como decorrente de um efeito do fundador e deriva genética. É interessante assinalar que na população cigana a proporção de crianças que apresentam a anomalia ao nascer, com um curso conseqüentemente mais grave, é significativamente mais alta que na população não-cigana (tabela V).

Na maior parte dos casos em que o glaucoma congênito primário ocorre na linha vertical (tabela VI), essa recorrência, como já foi mencionado, se dá em apenas duas gerações sucessivas, sendo relativamente raros os relatos de genealogias com indivíduos anômalos em três ou quatro gerações. A teoria vigente na literatura (Westerlund, 1947; François, 1958, 1980; van der Helm, 1963, entre outros) é a de que esses casos se devem a pseudo-dominância, ou seja, à união de um indivíduo homozigoto recessivo com um heterozigoto desse mesmo gene. Tal teoria fundamenta-se no pressuposto de que a frequência de heterozigotos seria muito alta e da ordem de 1,8 a 2,8%, o que praticamente faria do glaucoma congênito primário um polimorfismo genético. Na verdade, surpreendentemente, o cálculo dessas frequências foi feito por esses autores tendo como base premissas discutíveis, ou seja, a de que o glaucoma congênito primário é de herança autossômica recessiva e a de que a penetrância do genótipo homozigoto recessivo é de 40%. Segundo

Tabela V- Distribuição percentual dos casos de glaucoma congênito primário na Tchecoslováquia segundo a época de aparecimento da doença. (Segundo Genčík et al., 1982)

POPULAÇÃO	No.	AO NASCIMENTO	APÓS O NASCIMENTO
Cigana	78	82,1	17,9
Não-cigana	83	33,7	66,3
Total	161	57,1	42,9

$\chi^2=38,33$; GL=1; $P<<0,001$

Tabela VI- Distribuição em porcentagem das genealogias com transmissão de glaucoma congênito primário na linha vertical em algumas populações.

LOCALIDADE	TRANSMISSÃO NA			REFERÊNCIA
	No.	LINHA VERTICAL		
Minas Gerais	47	-		Carvalho e Calixto (1970)
São Paulo	36	-		Taboada-Lopez (1974)
Tchecoslováquia				Gencik et al. (1979, 1980)
(não-ciganos)	82	-		
(ciganos)	76	-		
Holanda	558	1,7		van der Helm (1963)
Copenhague	102	2,9		Westerlund (1947)
França	221	4,5		Briard et al. (1976)
(Médios Pirineus)				
Canadá	63	4,7		Merin e Morin (1972)

esses autores, portanto, a incidência observada do glaucoma congênito primário seria, na verdade, 40% da real, o que os autorizaria a aumentá-la duas vezes e meia antes de calcular a frequência gênica.

Alguns autores sugerem, ainda, que o glaucoma congênito primário seja determinado poligenicamente, (Merin e Morin, 1972; Briard *et al.*, 1976; Gencik *et al.*, 1979, 1980). Os defensores dessa teoria argumentam que a proporção observada de afetados por glaucoma congênito primário é muito menor do que a esperada segundo a hipótese de herança autossômica recessiva. Também é compatível com a hipótese de herança poligênica a diferença significativa em relação ao sexo, com predominância do sexo masculino, o aumento da taxa de consanguinidade entre os genitores, a baixa taxa de recorrência entre parentes mais distantes, quando comparados com os de primeiro grau, a similaridade entre o número de famílias com recorrência na irmandade e aquelas em que a recorrência se dá em gerações sucessivas, e a ocorrência unilateral em 20 a 25% dos casos. Briard *et al.* (1976), entretanto, admitem que o critério de Edwards (1960) para o reconhecimento de herança poligênica, ou seja, o de que a frequência da anomalia entre os parentes em primeiro grau de um indivíduo anômalo corresponde à raiz quadrada da frequência da anomalia na população geral, não foi satisfeito. Os autores encontraram 3,93% ao invés do valor esperado de 1%.

A.3 OBJETIVOS DO PRESENTE TRABALHO

O presente trabalho tem por objetivo analisar tanto os dados familiares publicados na literatura, quanto aqueles colhidos pela autora em nosso meio, a fim de investigar a eventual heterogeneidade do

glaucoma congênito primário do ponto de vista genético, tendo em mente que:

1. não se pode rejeitar a hipótese de que o glaucoma congênito primário possa ser uma anomalia hereditária;

2. há diversos tipos de distribuição dos casos de glaucoma congênito primário nas famílias em que há recorrência dessa anomalia;

3. a hipótese vigente na literatura oftalmológica de que a transmissão hereditária do glaucoma congênito primário é sempre feita de modo autossômio recessivo monogênico fundamenta-se em premissas pouco consistentes, já que, como vimos anteriormente, a única população na qual comprovou-se que o glaucoma congênito primário segue esse padrão de herança é a população cigana da Tchecoslováquia;

4. a hipótese de que o glaucoma congênito primário é transmitido porligenicamente não pôde ser comprovada.

B. CASUÍSTICA E MÉTODOS

B.1 CASUÍSTICA

A casuística utilizada compreendeu 1.408 pacientes portadores do glaucoma congênito primário averiguados em clínicas oftalmológicas e institutos para cegos, assim distribuídos:

122 pacientes estudados por Westerlund (1947) na região de Copenhague;

616 pacientes estudados por van der Helm (1963) na Holanda;

70 pacientes estudados por Merin e Morin (1972) no Canadá;

268 pacientes estudados por Briard *et al.* (1976) nos Médios Pireneus franceses;

205 pacientes estudados por Gencik *et al.* (1979, 1980, 1982) e Ferák *et al.* (1982), sendo 87 provenientes da população não-cigana e 118 da população cigana da Tchecoslováquia;

52 pacientes estudados por Taboada-Lopez (1974) no Estado de São Paulo;

44 pacientes averiguados no Instituto Penido Burnier de Campinas;

17 pacientes averiguados no Centro de Reabilitação "Dr. Gabriel Porto" da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP;

14 pacientes averiguados no ambulatório de Oftalmologia da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP.

As amostras de Westerlund (1947), van der Helm (1963) e Gencik *et al.* (1979, 1980, 1982) e Ferák *et al.* (1982) foram obtidas por averiguação completa, segundo a nomenclatura de Smith (1959), ou seleção truncada, na nomenclatura de Morton (1959), isto é, por meio de censo

completo, em que as famílias com pelo menos um caso anômalo tiveram a mesma probabilidade de serem averiguadas, independentemente do número de anômalos que elas incluíam. As demais foram obtidas por averiguação simples segundo a nomenclatura de Morton (1959), isto é, por meio de uma amostra da população na qual a probabilidade de averiguação das irmandades com pelo menos um anômalo foi diretamente proporcional ao número de anômalos que elas continham.

B.2 MÉTODOS

O coeficiente de associação de Yule (1912) entre sexo e recorrência de casos com glaucoma congênito primário em genealogias foi estimado a partir de 1207 pacientes averiguados em 1067 genealogias. Esse estudo foi complementado com a determinação da razão de sexo entre os anômalos quando se considera o total de casos e, também, quando se considera apenas os casos familiares. A associação entre consanguinidade dos genitores de pacientes com glaucoma congênito primário e recorrência de tais pacientes em genealogias foi também analisada por intermédio do coeficiente de associação de Yule (1912) a partir de 295 pacientes averiguados em 288 genealogias. A significância desses coeficientes foi testada por intermédio de um χ^2 com um grau de liberdade.

A hipótese de herança autossômica recessiva monogênica foi testada por intermédio do método de Smith (1961) a partir de famílias nas quais os genitores eram normais e que incluíam obrigatoriamente mais de um afetado na irmandade. Essa restrição na escolha das famílias foi introduzida para evitar a interferência do excesso de casos esporádi-

cos nos resultados. Utilizou-se, portanto, uma binomial truncada em dois pontos para cálculo do número esperado de afetados nas irmandades.

Se n designar o tamanho da irmandade com pelo menos dois pacientes com glaucoma congênito primário, f for a frequência das irmandades, o for o número observado de indivíduos com glaucoma congênito primário nas irmandades, e for o número esperado de casos recessivos em tais irmandades, ter-se-á que fe é o número esperado de casos recessivos nas famílias com diferentes tamanhos n e pelo menos dois afetados, enquanto que $\sum fe$ corresponderá ao número esperado de casos recessivos no total dessas famílias. Da mesma forma, $\sum o$ será o total de pacientes com glaucoma congênito primário observado nas famílias. O desvio entre essa total e o número esperado pode ser medido com relação à variância desse último (v), que é dada por $\sum fv$, pela resolução da expressão:

$$\chi^2 = (\sum o - \sum fe)^2 / \sum fv,$$

que terá um grau de liberdade.

De acordo com Smith (1961), esse procedimento é suficiente. Evidentemente, esse teste poderia ser melhorado se para cada conjunto de irmandades de tamanho n também calculássemos um χ^2 segundo a expressão:

$$(o - fe)^2 / fv,$$

que terá um grau de liberdade. Da soma desses valores parciais de χ^2 subtrai-se o valor do χ^2 obtido a partir dos totais, encontrando-se, assim, o valor do χ^2 necessário ao teste de heterogeneidade das irmandades. O número de graus de liberdade do teste de heterogeneidade corresponderá à soma dos graus de liberdade parciais menos o número de

graus de liberdade do total (que, no caso, é igual a um).

Caso seja possível aceitar a hipótese de herança autossômica recessiva monogênica poder-se-á, ainda, estimar o número de casos recessivos esperado na amostra completa, ou seja, em todas as irmandades, mesmo aquelas com apenas um afetado. Esse número será obtido a partir de $\sum fr$, onde r é o número total de casos recessivos esperado nas irmandades de tamanho n e f é, como sabemos, a frequência dessas irmandades.

Apesar de Smith (1961) não haver publicado as fórmulas de cálculo dos valores de e , r e v , a autora do presente trabalho deduziu as seguintes expressões para a obtenção desses valores:

$$e = \frac{nq - np}{1 - (p + np \frac{(n-1)}{n} q)}$$

$$r = \frac{nq}{1 - (p + np \frac{(n-1)}{n} q)}$$

$$v = \sum_{i=2}^n i \frac{n!}{i!(n-i)!} \left(\frac{p}{1 - (p + np \frac{(n-1)}{n} q)} \right)^i \left(\frac{q}{1 - (p + np \frac{(n-1)}{n} q)} \right)^{n-i} - e^2$$

onde q é a probabilidade de que um casal de heterozigotos tenha um filho portador de uma anomalia recessiva monogênica (1/4) e p a probabilidade de que tenham um filho normal (heterozigoto ou homozigoto do alelo condicionante da normalidade) (3/4). A tabela VII dá os valores de e , r e v para irmandades compostas por 2 a 15 indivíduos.

A hipótese de herança autossômica dominante monogênica foi investigada analisando-se os dados de 22 famílias nas quais houve a transmissão do glaucoma congênito primário na linha vertical. Tais fa-

mílias incluíam 53 indivíduos nas irmandades, dos quais 29 eram afetados. Essas famílias serviram para testar a hipótese nula de que não há desvio significativo da razão 1:1 entre anômalos e normais.

Tabela VII- Dados de segregação para uma anomalia aparentemente recessiva em famílias com pelo menos dois afetados (vide texto para explicação dos símbolos).

n	l	e	l	r	l	v
2	!	2,000	!	8,000	!	0,000
3	!	2,100	!	4,800	!	0,090
4	!	2,209	!	3,821	!	0,195
5	!	2,327	!	3,404	!	0,316
6	!	2,455	!	3,218	!	0,452
7	!	2,592	!	3,153	!	0,604
8	!	2,738	!	3,160	!	0,770
9	!	2,894	!	3,216	!	0,951
10	!	3,059	!	3,307	!	1,144
11	!	3,232	!	3,425	!	1,348
12	!	3,414	!	3,565	!	1,561
13	!	3,604	!	3,722	!	1,782
14	!	3,801	!	3,893	!	2,009
15	!	4,004	!	4,077	!	2,239

C. RESULTADOS

O coeficiente de associação de Yule (1912) entre sexo e recorrência familiar de casos com glaucoma congênito primário em genealogias pôde ser calculado com os dados da tabela VIII em $-0,23$, valor esse que é significativo ao nível de 5% ($\chi^2=10,44$; GL=1; $P<0,01$). Assim sendo, podemos dizer que a recorrência de casos de glaucoma congênito primário em genealogias está associada negativamente à proporção de casos do sexo masculino.

A razão de sexo entre os anômalos, quando se considera o total de casos de glaucoma congênito primário em populações européias ou de ascendência européia (como é o caso da maioria da população do Canadá), desvia-se significativamente da unidade (tabela IX). De acordo com a tabela X, a razão de sexo entre os casos familiares não se desvia significativamente da unidade nas amostras tomadas isoladamente. Entretanto, quando elas são analisadas em conjunto novamente aparece um excesso significativo de indivíduos do sexo masculino entre os anômalos. Em nenhuma situação foi observada heterogeneidade entre as amostras.

No Brasil, somente a amostra coletada no Instituto Penido Burnier apresentou predomínio significativo do sexo masculino entre os pacientes com glaucoma congênito primário (tabela XI). Entretanto, se tal amostra for excluída da coleção de estudos brasileiros observar-se-á que, curiosamente, a razão de sexo entre os pacientes glaucomatosos passa a favorecer o sexo feminino ($\chi^2=5,29$; GL=1; $P<0,05$), ao mesmo tempo em que a heterogeneidade entre as amostras deixa de existir (χ^2 (heterogeneidade)=1,45; GL=4; $P>0,05$).

Tabela VIII- Distribuição, segundo o sexo, dos casos de glaucoma congênito primário com e sem recorrência em genealogias. Dados reunidos de Westerlund (1947), van der Helm (1963), Merin e Morin (1972), Briard et al. (1976), Gencik et al. (1979), presente trabalho.

RECORRÊNCIA EM GENEALOGIAS			
SEXO	SIM	NÃO	TOTAL
M	136 (17%)	658 (83%)	794
F	103 (25%)	310 (75%)	413
TOTAL	239 (20%)	968 (80%)	1207

Tabela IX- Distribuição percentual segundo o sexo do total de casos de glaucoma congênito primário averiguados em algumas populações.

	χ^2					
LOCALIDADE	No.	M	F	GL=1	P	REFERÊNCIA
Tchecoslováquia	87	60,9	39,1	4,15	<0,05	Gencik et al. (1979)
(não-ciganos)						
Copenhague	122	61,5	38,5	6,43	<0,02	Westerlund (1947)
França	268	63,1	36,9	18,28	<0,01	Briard et al. (1976)
(Médios Pirineus)						
Canadá	72	65,3	34,7	6,72	<0,01	Merin e Morin (1972)
Holanda	616	68,2	31,8	81,45	<0,001	Ivan der Helm (1963)
Total	1165	65,6	34,4	113,11	<0,001	

$$\sum \chi^2 = 117,03 \quad \sum GL=5 \quad P < 0,001$$

$$\chi^2(I) = 113,11 \quad GL=1 \quad P < 0,001$$

$$\text{heterogeneidade: } \chi^2 = 3,92 \quad GL=4 \quad 0,30 < P < 0,50$$

Tabela X- Distribuição percentual segundo o sexo dos casos familiares de glaucoma congênito primário averiguados em algumas populações.

	χ^2			
LOCALIDADE	No.	M	F	GL=1
REFERÊNCIA				
Copenhague	31	51,6	48,4	0,03
França (Médios Pirineus)	77	54,5	45,5	0,64
Holanda	103	58,3	41,7	2,81
Tchecoslováquia (não-ciganos)	11	63,6	36,4	0,82
Canadá	15	66,7	33,3	1,67
Total	237	57,0	43,0	4,59*

*P<0,05

$$\sum \chi^2 = 5,97 \quad \sum GL=5 \quad 0,30 < P < 0,50$$

$$\chi^2(1)=4,59 \quad GL=1 \quad 0,02 < P < 0,05$$

heterogeneidade: $\chi^2 = 1,38 \quad GL=4 \quad 0,80 < P < 0,90$

Tabela XI- Distribuição percentual segundo o sexo do total de casos de glaucoma congênito primário em amostras colhidas em nosso meio.

	χ^2				
LOCALIDADE	No.	M	F	GL=1	REFERÊNCIA
São Paulo	51	37,3	62,7	3,31	Carvalho e Calixto (1970)
São Paulo	52	38,5	61,5	2,77	Taboada-Lopez (1974)
São Paulo					presente trabalho
I. Penido Burnier	44	72,7	27,3	9,09*	
C.R. "Gabriel Porto"	17	47,0	53,0	0,06	
Amb.Oftalmol. UNICAMP	14	50,0	50,0	0,00	
Minas Gerais	60	45,0	55,0	0,60	Carvalho e Calixto (1970)
Total	163	40,5	59,5	5,90*	

*P<0,05

$$\sum \chi^2 = 15,83 \quad \sum GL=6 \quad 0,01 < P < 0,02$$

$$\chi^2(I) = 0,61 \quad GL=1 \quad 0,30 < P < 0,50$$

$$\text{heterogeneidade: } \chi^2 = 15,22 \quad GL=5 \quad 0,001 < P < 0,01$$

O coeficiente de associação entre a consanguinidade dos genitores dos pacientes e a recorrência do glaucoma congênito primário em genealogias (tabela XII), foi estimado em +0,55, também significativo ao nível de 5% ($\chi^2=5,40$; GL=1; $P<0,05$). Assim sendo, podemos dizer que a recorrência de casos de glaucoma congênito primário em genealogias está associada positivamente à consanguinidade entre os genitores.

Aplicando o teste de hipótese de herança autossômica recessiva de Smith (1961) aos dados da tabela XIII observamos que o número esperado de afetados (17,108) não difere significativamente do observado (20) ($\chi^2=2,576$; GL=1; $0,10<P<0,20$). Agindo de modo idêntico em relação aos dados da tabela XIV novamente observamos que o número esperado de afetados (12,022) não difere significativamente do observado (10) ($\chi^2=1,976$; GL=1; $0,10<P<0,20$). Em ambos os casos não há heterogeneidade significativa entre as irmandades (χ^2 (het)=10,11; GL=5; $0,05<P<0,10$ e χ^2 (het)= 0,003; GL=4; $P>0,99$, respectivamente).

O total de casos recessivos esperado na amostra da tabela XIII e calculado a partir de $\sum fr$ foi estimado em 30,86, enquanto que na amostra da tabela XIV o total esperado desses casos foi estimado em 21,59. Visto que o total de anômalos na amostra da tabela XIII é de 122 indivíduos, e na da tabela XIV é de 87 pessoas, tem-se que, em ambas, a proporção de casos recessivos pôde ser estimada em 25%, pois na tabela XIII tem-se 25,3% (DP=3,9%) enquanto que na tabela XIV tem-se 24,8% (DP=4,6%).

Com relação ao teste de hipótese de herança autossômica dominante monogênica que foi aplicado às famílias com recorrência na linha vertical (tabela XV), observamos que é possível aceitar a hipótese nula segundo a qual não há desvio da razão 1:1 na proporção de anômalos

e normais tanto entre os indivíduos do sexo masculino quanto entre os do sexo feminino e nas irmandades sem distinção de sexo. Não há, também, heterogeneidade entre os dados. Assim sendo, a hipótese de herança autossômica dominante monogênica pôde ser aceita naquelas genealogias em que há recorrência de glaucoma congênito primário na linha vertical.

Tabela XII- Distribuição, segundo a consanguinidade entre seus genitores dos casos de glaucoma congênito primário com e sem recorrência em genealogias. Dados reunidos de Westerlund (1947), Merin e Morin (1972), Gencik al. (1979), presente trabalho.

CONSANGUINIDADE	RECORRÊNCIA EM GENEALOGIAS		TOTAL
	SIM	NÃO	
SIM	5 (26%)	14 (74%)	19
NÃO	26 (89%)	250 (91%)	276
TOTAL	31 (11%)	264 (89%)	295

Tabela XIII- Teste de hipótese de herança autossômica recessiva monogênica em irmandades com pelo menos dois afetados por glaucoma congênito primário na população de Copenhague. Dados de Westerlund (1947) (vide texto para explicação dos símbolos).

n	o	f	fr	fe	fv	χ^2	P
1	1	1				GL=1	
2	2	1	8,000	2,000	0,000	0,000	>0,05
3	5	2	9,600	4,200	0,180	3,556	>0,05
5	3	1	3,404	2,327	0,316	1,433	>0,05
6	4	1	3,218	2,455	0,452	5,281	<0,05
9	4	1	3,216	2,894	0,951	1,286	>0,05
11	2	1	3,425	3,232	1,348	1,126	>0,05
120			130,863	117,108	3,247	2,576	>0,05

$$\sum \chi^2 = 12,686 \quad \sum GL=6 \quad 0,02 < P < 0,05$$

$$\chi^2(I) = 2,576 \quad GL=1 \quad 0,10 < P < 0,20$$

heterogeneidade: $\chi^2 = 10,110 \quad GL=5 \quad 0,05 < P < 0,10$

Tabela XIV- Teste de hipótese de herança autossômica recessiva monogênica em irmandades com pelo menos dois afetados por glaucoma congênito primário na população não-Lígana da Tchecoslováquia. Dados de Gencik et al. (1979) (vide texto para explicação dos símbolos).

n	o	f	fr	fe	fv	χ^2	P
2	2	1	8,000	2,000	0,000	0,000	>0,05
4	2	1	3,821	2,209	0,195	0,224	>0,05
5	2	1	3,404	2,327	0,316	0,338	>0,05
7	2	1	3,153	2,592	0,604	0,580	>0,05
9	2	1	3,216	2,894	0,951	0,840	>0,05
10			121,594	12,022	2,066	1,979	>0,05

$$\sum \chi^2 = 1,982 \quad \sum GL=5 \quad 0,80 < P < 0,90$$

$$\chi^2(I)=1,979 \quad GL=1 \quad 0,10 < P < 0,20$$

heterogeneidade: $\chi^2 = 0,003 \quad GL=4 \quad 0,95 < P < 0,98$

Tabela XV- Distribuição dos filhos de casais que incluem um cônjuge afetado pelo glaucoma congênito primário segundo o sexo e a presença dessa anomalia. Dados reunidos de Westerlund (1947), Briard et al. (1976), e Merin e Morin (1972).

				χ^2	
SEXO	NORMAIS	ANÔMALOS	TOTAL	GL=1	P
M	9	12	21	0,429	>0,05
F	15	17	32	0,125	>0,05
TOTAL	24	29	53	0,472	>0,05

$$\sum \chi^2 = 0,554 \quad \sum GL=2 \quad 0,70 < P < 0,80$$

$$\chi^2(I) = 0,472 \quad GL=1 \quad 0,30 < P < 0,50$$

heterogeneidade: $\chi^2 = 0,082 \quad GL=1 \quad 0,70 < P < 0,80$

D. DISCUSSÃO E CONCLUSÕES

No capítulo anterior ficou clara a existência de, ao menos, duas formas autossômicas monogênicas do glaucoma congênito primário, sendo uma recessiva e outra dominante. Ficou claro, ainda, que existe um contingente apreciável de portadores de glaucoma congênito primário cuja etiologia (genética ou não) não é possível determinar. Entre esses pacientes, cujo surgimento não está associado à consanguinidade, há um excesso de casos esporádicos e de indivíduos do sexo masculino. Uma vez que entre os casos familiares de glaucoma congênito primário existe um desvio significativo da razão de sexo (tabela X) é possível que os casos de glaucoma congênito primário cuja etiologia desconhecemos também possam mostrar recorrência familiar. Esses casos talvez incluam uma forma recessiva ligada ao cromossomo X e/ou formas autossômicas com expressividade variável segundo o sexo.

Parecem-nos evitáveis, portanto, as concessões feitas por diversos autores para favorecer a aceitação da tese de que o glaucoma congênito primário tem sempre transmissão autossômica recessiva monogênica (Westerlund, 1947; François, 1958, 1980; van der Helm, 1963). Tais concessões, como já foi mencionado, resumem-se à aceitação de que o genótipo recessivo teria penetrância de 40% e de que os casos com recorrência na linha vertical são decorrentes de pseudo-dominância. Uma hipótese mais compatível com os conhecimentos atuais sobre a diversidade gênica seria aquela que considera a existência de genótipos do glaucoma congênito primário. Em outras palavras, essa anomalia, aparentemente homogênea, incluiria, na verdade, diferentes entidades genético-clínicas. Uma conclusão como essa, à qual chegamos por

meio de uma análise dos dados familiares do glaucoma congênito primário pelo método de Smith (1961), foi também alcançada com o emprego de métodos estatísticos mais sofisticados por um grupo de autores franceses (Bonaiti *et al.*, 1978; Demenais *et al.*, 1979, 1981, 1983) e por Morton (1982a). Esses autores, porém, usaram os dados de Briard *et al.* (1976) para as suas análises, os quais foram obtidos por averiguação incompleta. Além disso, apesar de Morton (1982a) ter chegado a conclusões muito semelhantes às nossas, ele reconheceu em publicação posterior (Morton, 1982b) que diferentes programas de computação de análise segregacional podem conduzir a resultados diferentes, o que diminui a confiabilidade das análises utilizadas por aqueles autores.

Quanto às genealogias com recorrência na linha vertical, que consideramos como de herança autossômica dominante, resta explicar a razão da predominância daquelas nas quais a recorrência se dá em apenas duas gerações sucessivas. A nosso ver, esta situação decorreria de um alto coeficiente seletivo contra o glaucoma congênito primário, pois a viabilidade dos portadores dessa anomalia é baixa não somente entre os ciganos da Tchecoslováquia (36%), com glaucoma congênito primário apresentando herança autossômica recessiva monogênica típica, mas também na região de Copenhague (45%), onde os aspectos familiares da doença são semelhantes aos de outras populações humanas (Westerglund, 1947; Ferák *et al.*, 1982).

O coeficiente de viabilidade dos indivíduos anômalos da região de Copenhague e da população cigana da Tchecoslováquia foi estimado por intermédio da relação entre a fertilidade média dos pacientes com glaucoma congênito primário e a dos irmãos normais desses pacientes, e costuma ser designado pela letra *f* (inicial da palavra inglesa *fit-*

ness). No caso da população de Copenhague, se assumirmos que a viabilidade dos portadores de glaucoma congênito primário de transmissão dominante é semelhante à do total de indivíduos anômalos, a persistência média do gene determinante dessa anomalia pode ser determinada com os dados de Westerlund (1947) em $1/(1-f)=1/0,55=1,8$ gerações. Dessa forma torna-se facilmente explicável o encontro mais provável de genealogias com afetados em apenas duas gerações sucessivas.

De acordo com a análise feita no presente trabalho, a forma recessiva autossômica é responsável por cerca de 25% dos casos de glaucoma congênito primário tanto na região de Copenhague quanto entre os não-ciganos da Tchecoslováquia. Quanto à genocópia autossômica dominante, sua ocorrência parece ser variável em diversas populações estudadas, tendo sido detectada transmissão na linha vertical num máximo de 4,7% das genealogias (tabela VI). Em amostras de algumas populações, mesmo quando houve averiguação completa (Gencik *et al.*, 1979, 1980), e inclusive naquela colhida pela autora, esse tipo de recorrência não foi detectado. Essa variabilidade populacional, entretanto, é compreensível, pois dentro de uma mesma população a distribuição dos casos segundo a etiologia deve variar na dependência das frequências gênicas, do coeficiente médio de endocruzamento da população, do efeito dos fatores evolutivos sobre as frequências gênicas (mutação, seleção, deriva genética e fluxo gênico de populações migrantes), e das variações do meio ambiente.

Ao demonstrar a existência de genocópias do glaucoma congênito primário o presente trabalho não somente contribui para modificar a visão clássica sobre o mecanismo de herança dessa anomalia, mas, ainda, indica a necessidade de que ela seja investigada em profundidade

sob um novo prisma, pois entidades genético-clínicas diferentes devem decorrer de variações ao nível anatômico e/ou bioquímico. A diferenciação dos portadores de glaucoma congênito primário segundo seu modo de transmissão hereditária permitirá não só um aconselhamento genético mais efetivo, mas, ainda, pesquisar a eficácia das medidas terapêuticas nos diferentes grupos de pacientes.

E. RESUMO

A visão clássica sobre o mecanismo de herança do glaucoma congênito primário é a de que essa anomalia é sempre transmitida de modo autossômico recessivo monogênico. A análise dos dados familiares de 1408 portadores dessa anomalia mostra que o glaucoma congênito primário é, na verdade, uma entidade genética heterogênea, visto que foi possível detectar pelo menos duas formas autossômicas monogênicas dessa doença, sendo uma dominante e outra recessiva. Há, ainda, um grande contingente de anômalos cuja etiologia (genética ou não) não foi possível determinar. Assim sendo, é fundamental, tanto para o geneticista quanto para o oftalmologista, que se procure distinguir as diferentes entidades genético-clínicas ao nível anatômico e/ou bioquímico.

F. BIBLIOGRAFIA

- BAILLIART, P. - *Ann. Oculistique* 180:257, 1947. apud FRANÇOIS, J., 1958 (op.cit.)
- BEIGUELMAN, B. - Aspectos genéticos do glaucoma. *Arg. bras. Oftal.* 22:1-8, 1964.
- BEIGUELMAN, B. - *Genética Médica v.2 - Dinâmica dos genes nas famílias e nas populações*. EDART, São Paulo, 1981.
- BONAITI, C.; DEMENAI, F.; BRIARD, M.L. e FEINGOLD, J. - Consanguinity in multifactorial inheritance: application to data on congenital glaucoma. *Hum. Hered.* 28:361-371, 1978.
- BRIARD, M.L.; FEINGOLD, J.; KAPLAN, J.; BONAITI, C.; ARON, J.J.; BLANCK, M.F.; DELTHIL, S. e FREZAL, J. - Genetique du glaucome congenital: une etude portant sur 231 cas. *J. Genet. Hum.* 24:107-123, 1976.
- BRONS, H. - *Ueber die Vererbung des Hydrophthalmus congenitus*. Tese, Tuebingen, 1937. apud WESTERLUND, E., 1947 e FRANÇOIS, J., 1980 (op.cit.)
- CALMETTES, DEODATI e DELFOUR - *Bull. Soc. Ophth. France* pg 659, 1947. apud FRANÇOIS, J., 1958 (op.cit.)
- CARVALHO, C.A. e CALIXTO, N. - Semiologia do glaucoma congênito. *Rev. brasil. Oftal.* 22:7-93, 1970.
- CASTELLI, A. - Contributo allo conoscenza della anatomia patologica e della etiologia dell'idroftalmo congenito. *Annali. Ottol.* 68:801-824, 1940. apud FRANÇOIS, J., 1980 (op.cit.)
- COLLINS - *Researches into the Anatomy and Pathology of the eye*. Londres, 1896. apud DUKE-ELDER, S., 1964 (op.cit.)
- COLLINS - IX int. Cong. Ophthal. Utrecht pg.88, 1899. apud DUKE-ELDER, S., 1964 (op.cit.)
- CROSS - *Trans. Ophthal. Soc. U.K.* 16:340, 1896. apud DUKE-ELDER, S., 1964 (op.cit.)
- CZEIZEL, E. - Multifactorial aetiology of common congenital malformations. In: SZABÓ, G. e PAPP, Z. (Eds.) - *Medical Genetics* (Proceedings of the symposium at Debrecen-Hajdúszoboszes, Hungary, 27-29 april, 1976). Excerpta Médica, Amsterdam-Oxford, pg 411-429, 1977.
- DEMENAI, F. - Further analysis of familial transmission of congenital glaucoma. *Am. J. Hum. Genet.* 35:1156-1160, 1983.
- DEMENAI, F.; BONAITI, C.; BRIARD, M.L.; FEINGOLD, J. e FRÉZAL, J. - Congenital glaucoma: genetic models. *Hum. Genet.* 46:305-317, 1979.
- DEMENAI, F.; ELSTON, R.C.; BONAITI, C.; BRIARD, M.L.; KAPLAN, E.B. e NAMBOODIRI, K.K. - Segregation analysis of congenital glaucoma: approach by two different models. *J. Hum. Genet.* 33:300-306, 1981.
- DUKE-ELDER, S. - Normal and abnormal development: congenital deformities. In: *System of Ophthalmology* v.III, t.2, C.V. Mosby Co., St. Louis, 1964.
- DUNCAN, W.S.L. e MAYNARD, R.B. - Ocular neuroepithelioma in twins. *Trans. Ophthal. Soc. Austr.* 1:125, 1939. apud FRANÇOIS, J., 1980 (op.cit.)
- DUERR e SCHLEGTENDAL - *v. Graefes Arch. Ophthal.* 35(2):88, 1889. apud DUKE-ELDER, S., 1964 (op.cit.)
- EDWARDS, J.H. - The simulation of mendelism. *Acta Genet. (Basel)* 10: 63-70, 1960. apud BRIARD, M.L. et al., 1976 (op.cit.)
- FERÁK, V.; GENCIK, A. e GENCIKOVÁ, A. - Population genetic aspects of

- primary congenital glaucoma. II. Fitness, parental consanguinity, founder effect. *Hum. Genet.* 61:193-200, 1982.
- FRANÇOIS, J. - *L'hérédité en ophtalmologie*. pg.246-255, Masson, Paris, 1958.
- FRANÇOIS, J. - Congenital glaucoma and its inheritance. *Ophthalmologica* (Basel) 181:61-73, 1980.
- FRIED, K.; SACHS, R. e KRAKOWSKY, D. - Congenital glaucoma in only one of identical twins. *Ophthalmologica* (Basel) 174:185-187, 1977.
- GAULT, E.L. - Comunicação pessoal a J.R. Anderson, 1939. apud FRANÇOIS, J., 1980 (op.cit.)
- GENCIK, A.; GENCIOKOVÁ, A. e FERÁK, V. - Population genetic aspects of primary congenital glaucoma. I. Incidence, prevalence, gene frequency and age of onset. *Hum. Genet.* 61:193-197, 1982.
- GENCIK, A.; GENCIOKOVÁ, A. e GERINEC, A. - Genetic heterogeneity of congenital glaucoma. *Clin. Genet.* 12:241-248, 1980.
- GENCIK, A.; KÁDASI, L.; GENCIOKOVÁ, A. e GERINEC, A. - Notes on the genetics of congenital glaucoma. *Ophthalmologica* (Basel) 172:209-213, 1979.
- GIANFERRARI, L.; CRESSERI, A. e MALTARELLO, A. - Ricerche sulla ereditarietà dell'idroftalmo e delle cataratta congenita in paesi delle Prealpi Orobie. *Acta Genet. Med. Gemell.* 3:1-15, 1954. apud FRANÇOIS, J., 1958 (op.cit.)
- GONÇALVES, C.P. - *Oftalmologia*. Atheneu, Rio de Janeiro, 1975.
- von GRAEFE - v. Graefes *Arch. Ophthal.* 15(3):108, 1869. apud DUKE-ELDER, S., 1964 (op.cit.)
- GREBE, H. - Die Häufigkeit der erblichen und nichterblichen Blindheitsursachen. *Erbsicht* 5:22, 1938. apud WESTERLUND, E., 1947 (op.cit.)
- HALDANE, J.B.S. - The estimation of the frequency of recessive characters in man. *Ann. Eugen.* 8:255-262, 1937. apud BEIGUELMAN, B., 1981 (op.cit.)
- van der HELM, F.G.M. - Hydrophthalmia and its treatment: a general study based on 630 cases. In: *The Netherlands Bibliotheca Ophthalmologica*. 61, Karger, Basel, 1963.
- HOGGEN, L. - *Nature and Nurture*. Allen und Unwin, Londres, 1935. apud BEIGUELMAN, B., 1981 (op.cit.)
- HORNER - *Krankheiten d. Auges*. Tuebingen, 1880. apud DUKE-ELDER, S. (op.cit.)
- JAENSCH, P.A. - v. Graefes *Arch. Ophthal.* 118:21, 1927. apud FRANÇOIS, J., 1958 (op.cit.)
- JUENCKEN, J.C. - *Die Lehre von den Augenkrankheiten*. 3. Aufl. Berlin, 1842. apud WESTERLUND, E., 1947 (op.cit.)
- KALT - apud KLUYSKENS, J., 1950 (op.cit.)
- KAMINSKY, D. - *Hydrophthalmus congenitus*. Tese, Breslau, 1913. apud FRANÇOIS, J., 1958 (op.cit.)
- KIEHLE, F.A. e PUGMIRE, C. - Buphthalmos in identical twins. *Arch. Ophthal.* Chicago 12:751-752, 1934. apud WESTERLUND, E., 1947 (op.cit.)
- KLEIN, D. e FRANCESCHETTI, A. - Malformaciones y enfermedades del ojo. In: BECKER, P.E. (Ed.) - *Genética Humana*. t.IV, traduzido para o espanhol por M. SOZZI DE PELAES, Ediciones Toray S.A., Barcelona, 1968.
- KLUYSKENS, J. - Le glaucome congénital. *Bull. Soc. belge Ophthal.* 24:1, 1950. apud FRANÇOIS, J., 1958 (op.cit.)
- KOZŁOWSKI, B. - *Zentralbl. ges. Ophthal.* 41:167, 1938. apud FRANÇOIS,

- J., 1958 (op.cit.)
- LAQUEUR - *Ztschr. Augenh.* 10:477, 1903. apud FRANÇOIS, J., 1958 (op.cit.)
- MACKAWA e KIMURA, 1972. apud FRANÇOIS, J., 1980 (op.cit.)
- MASSIMED, A. - Idroftalmo monolaterale in una coppia di gemelli MZ. *Boll. Oculist.* 35:824-830, 1956. apud FRANÇOIS, J., 1980 (op.cit.)
- MAUMENEE - *Amer. J. Ophthalm.* 42:827, 1959. apud DUKE-ELDER, S., 1964 (op.cit.)
- MAUTHNER - *Glaucomtheorien u. Sekundärglaucom.* Wiesbaden, 1882. apud DUKE-ELDER, S., 1964 (op.cit.)
- MERIN, S. e MORIN, D. - Heredity of congenital glaucoma. *Brit. J. Ophthalm.* 56:414-417, 1972.
- MORTON, N.E. - Genetic tests under incomplete ascertainment. *Am. J. Hum. Genet.* 11:1-16, 1959.
- MORTON, N.E. - Heterogeneity in nonsyndromal congenital glaucoma. *Am. J. Med. Genet.* 12:97-102, 1982a.
- MORTON, N.E. - Segregation and linkage analysis. In: *Human Genetics, Cell. Medical Aspects*, pg.3-14, Alan R. Liss Inc., Nova Iorque, 1982b.
- von MURALT - *Ueber Hydrophthalmus congenitus.* Tese, Zurique, 1869. apud WESTERLUND, E., 1947 (op.cit.)
- PARÉ, A. - *Dix lixres de chirurgie.* Paris, 1573. apud DUKE-ELDER, S., 1964 (op.cit.)
- PARSONS - *Pathology of the eye.* Londres, 3:1111, 1904. apud DUKE-ELDER, S., 1964 (op.cit.)
- PFLUEGER - *Ber. Univ. Augenklin. Bern.* u. d. Jahr 1882. Berna, 1884. apud DUKE-ELDER, S., 1964 (op.cit.)
- POTTS, C.R. - Hydrophthalmos in identical twins. *Trans. Am. Ophthalm. Soc.* 48:526-552, 1950. apud FRANÇOIS, J., 1980 (op.cit.)
- PURTSCHER, O. - Zur Späetinfektion operativer Narben. *Klin. Mbl. Augenheilk.* 65:574-577, 1920. apud WESTERLUND, E., 1947 (op.cit.)
- REIS - *v. Graefes Arch. Ophth.* 60:1, 1905. apud DUKE-ELDER, S., 1964 (op.cit.)
- SAMPAOLES, R. - *Glaucoma.* Editorial Médica Panamericana, Buenos Aires, 1974.
- SARACCO, J.B.; MARDRUS, R.; MARTIN, G.A.M.; ORABONA, M.J. e FARNARIER, G. - Glaucoma congénital et gemellité. *Bull. Soc. Ophthalm. Ec.* 21:112-115, 1971. apud FRANÇOIS, J., 1980 (op.cit.)
- SCHEIE, H.G. - Goniotomy in treatment of congenital glaucoma. *Archs. Ophthalm. Chicago* 42:266-282, 1949. apud FRANÇOIS, J., 1980 (op.cit.)
- SEEFELDER, R. - *v. Graefes Arch. Ophth.* 63:205, 1906. apud FRANÇOIS, J., 1958 (op.cit.)
- SEEFELDER, R. - *v. Graefes Arch. Ophth.* 63:481, 1906. apud DUKE-ELDER, S., 1964. apud DUKE-ELDER, S., 1964 (op.cit.)
- SIMON, J.M. - *Glaucomas - Hipertensiones oculares.* Editorial J.I.M.S., Barcelona, 1973.
- SMITH, C.A.B. - A note on the effects of method of ascertainment on segregation ratios. *Ann. Hum. Genet.* 23(3):311-323, 1959.
- SMITH, C.A.B. - Methodology in human genetics. *Amer. J. Hum. Genet.* 13:128-136, 1961.
- SORSBY, A. - *Genetics in Ophthalmology.* Butterworth, Londres, 1951. apud FRANÇOIS, J., 1958 (op.cit.)
- TABOADA-LOPEZ, J.M.G. - *Aspectos genéticos do glaucoma infantil primário.* Tese, Depto. de Biologia, Instituto de Biociências da Univer-

cidade de São Paulo, 1974.

WAARDENBURG, P.J. - Das menschliche Auge und seine Erbanlagen. Nijhoff, La Haya, 1932. apud FRANÇOIS, J., 1958 (op.cit.)

WESTERLUND, E. - Clinical and genetic studies on the primary glaucoma diseases. Tese. (Opera ex domo biologiae hereditariae humanae Universitatis Hafniensis 12) Munksgaard, Copenhagen, 1947.

YULE, G.U. - On the methods of measuring association between two attributes. J. Roy. Soc. Z5:579-642, 1912. apud DAVIS, J.A. - Levante de dados em Sociologia - uma análise estatística elementar. Trad. para o português por BURGLIN, P., Zahar Editores, Rio de Janeiro, 239p., 1976.

ZAHN, E. - Ueber die hereditaeren Verhaeltnisse bei Buechthalmus. Tese, Tuebingen, 1904. apud FRANÇOIS, J., 1958 (op.cit.)