



**FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA**

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO  
GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO  
INTEGRADO EM MEDICINA**

**ANA LUÍSA DIAS DE CARVALHO**

***DOENÇA DE COATS***

**ARTIGO DE REVISÃO**

**ÁREA CIENTÍFICA DE OFTALMOLOGIA**

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:  
PROF. DOUTOR RUI DANIEL MATEUS BARREIROS PROENÇA  
PROF. DOUTOR EDUARDO JOSÉ GIL DUARTE SILVA**

**MARÇO/2011**

## Índice

RESUMO .....	2
ABSTRACT .....	4
PERSPECTIVA HISTÓRICA: A EVOLUÇÃO DE UM CONCEITO .....	6
EPIDEMIOLOGIA .....	7
ETIOLOGIA .....	9
Retinopatia Pigmentar (RP) com vasculopatia do tipo Coats .....	10
HISTOPATOLOGIA .....	12
Macroscopia .....	12
Microscopia óptica .....	12
Microscopia electrónica .....	13
Patogenia .....	14
Análise citoquímica do exsudado subretiniano .....	15
MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS .....	15
CLASSIFICAÇÃO .....	18
HISTÓRIA NATURAL .....	19
DIAGNÓSTICOS DIFERENCIAIS .....	20
EXAMES COMPLEMENTARES DE DIAGNÓSTICO .....	21
Ecografia Ocular .....	21
Angiografia fluoresceínica (AF) .....	22
Tomografia Axial Computorizada (TAC) .....	22
Ressonância Magnética Nuclear (RMN) .....	23
Exame citológico .....	24
TRATAMENTO .....	24
Observação periódica .....	25
Fotocoagulação laser .....	26
Crioterapia .....	28
Enucleação .....	29
Correcção cirúrgica do descolamento da retina .....	29
Fármacos anti-vascular endothelial growth factor (anti-VEGF) e Triancinolona .....	30
PROGNÓSTICO .....	34
CONCLUSÕES .....	34
BIBLIOGRAFIA .....	36
LISTA DE ABREVIATURAS .....	44

---

## Resumo

A Doença de Coats é uma doença relativamente pouco frequente caracterizada pelo aparecimento de telangiectasias retinianas idiopáticas, com exsudação intraretiniana e/ou subretiniana, e sem tracção vitreoretiniana. Habitualmente, o envolvimento é unilateral e atinge principalmente indivíduos do sexo masculino em idades jovens.

Relativamente à etiologia, esta ainda não se encontra totalmente esclarecida mas, no entanto, está descrita uma associação desta patologia com o gene *NDP*. Há ainda relatos de várias associações da Doença de Coats com diferentes síndromas genéticas, enfatizando assim a hipótese do envolvimento de uma componente genética. A mais frequente destas associações é a retinopatia pigmentar.

Clinicamente, os primeiros sinais ou sintomas mais comuns são a diminuição da acuidade visual, estrabismo ou leucocória. O diagnóstico é essencialmente clínico. Em alguns casos é necessário recorrer a exames complementares tais como a ecografia, a angiografia fluoresceínica, a tomografia computadorizada, a ressonância magnética nuclear e o exame citológico do exsudado subretiniano.

Os diagnósticos diferenciais diferem consoante a idade de apresentação. Dentro destes, o principal a excluir é o retinoblastoma, devido à sua potencial morbilidade e mortalidade.

O tratamento tem como objectivo primário eliminar as telangiectasias retinianas e, deste modo, diminuir a exsudação. O seu objectivo final consiste nas preservações do globo ocular e da visão. Existem várias opções terapêuticas nomeadamente a

---

fotocoagulação laser, a crioterapia, a correcção cirúrgica do descolamento da retina, a enucleação, os fármacos anti-VEGF e triancinolona, assim como a observação periódica.

Actualmente, as investigações em curso sobre a Doença de Coats centram-se no esclarecimento da sua etiologia, assim como na determinação do melhor protocolo de intervenção terapêutica para tentar evitar a progressão da doença.

Este trabalho pretende salientar aspectos relacionados com a etiologia, características clínicas, diagnóstico, tratamento, prognóstico, e investigações actualmente em curso. Enquadrado nesta perspectiva, este estudo terá como objectivo principal fazer um levantamento coerente e equilibrado dos resultados mais recentes e relevantes dos vários estudos desenvolvidos e publicados sobre esta doença.

**Palavras chave:**

Doença de Coats • Retinopatia exsudativa • Telangiectasias retinianas • Gene

*NDP*

---

## Abstract

Coats disease is an uncommon condition characterized by idiopathic retinal telangiectasia with intraretinal and/or subretinal exudation without appreciable retinal or vitreal traction. It usually occurs unilaterally in young males.

The etiology of this disease remains uncertain. However, it was described the association with somatic mutation in the *NDP* gene. There are still reported various associations of Coats disease with different genetic syndromes that emphasize the hypothesis of the presence of a genetic component. The most frequent association is with retinitis pigmentosa.

Clinical most frequent first symptoms and signs are decreased vision, strabismus, or leukocoria.

The diagnosis is essentially clinical. In some cases medical tests like ultrasonography, fluorescein angiography, computed tomography, magnetic resonance imaging and cytologic assessment of the subretinal fluid may be needed.

Differential diagnosis should be considered bearing in mind the age of presentation. The most important diagnosis to exclude is retinoblastoma due to its morbidity and mortality.

The primary goal of the treatment is to eradicate retinal telangiectasia in order to achieve the resolution of exudation. The ultimate goal is to preserve the globe and vision. Depending on the stage of the disease, the therapeutic options can be laser photocoagulation, cryotherapy, surgical repair of retinal detachment, enucleation, anti-VEGF medication, triamcinolone and observation.

Current research efforts in this area aim to explain the etiology of the disease and to determine its optimal management.

This work emphasizes aspects related to the etiology, clinical features, diagnostic, treatment, prognosis and ongoing investigations. In this perspective, the main objective is to do a coherent and balanced review of the most recent and relevant studies published about this disease.

**Key-words:**

Coats Disease • Exudative Retinitis • Retinal Telangiectasias • *NDP* Gene • Retinal Detachment

---

## Doença de Coats

### Perspectiva histórica: a evolução de um conceito

George Coats, em 1908, publicou um artigo em que relatou seis casos, nos quais estava presente uma associação entre telangiectasias retinianas com hemorragias, exsudados e descolamento da retina. Mencionou, ainda, que esta entidade tinha tendência para ter uma apresentação unilateral e ocorrer em indivíduos do sexo masculino, de idades jovens. Inicialmente, fez a divisão desta patologia em três grupos:

- Grupo I: sem evidência de alterações vasculares, mas com exsudação extensa presente;
- Grupo II: presença de alterações vasculares e exsudação extensa;
- Grupo III: presença de exsudação e malformações arteriovenosas evidentes nos vasos retinianos<sup>1</sup>.

Mais tarde, em 1912, alterou a sua classificação prévia, simplificando-a. Desta forma, associou os dois primeiros grupos, pois, provavelmente, constituiriam apenas vários estadios da mesma patologia (posteriormente conhecida como Doença de Coats)<sup>2</sup>. Conjuntamente, eliminou o terceiro grupo, pois partilhava muitas das características descritas por von Hippel, constituindo assim uma entidade distinta: a Doença de von-Hippel Lindau<sup>2,3</sup>.

Nesse mesmo ano, Leber, descreveu os aneurismas miliares de Leber. Estes apresentavam muitas semelhanças com o grupo II descrito por Coats, em 1908<sup>4</sup>. A despeito de tudo isto, a Doença de Coats e os aneurismas miliares de Leber foram

---

consideradas duas entidades diferentes, na primeira metade do século XX<sup>5</sup>. Posteriormente, em 1956, Reese sugeriu que estas fossem consideradas a mesma patologia. Deste modo, os aneurismas miliares de Leber representariam uma fase menos avançada da Doença de Coats, em que já seria visível a formação de aneurismas e telangiectasias, mas ainda não estaria presente a exsudação extensa<sup>6</sup>. Actualmente, a opinião de Reese é a mais aceite pela comunidade médica<sup>7</sup>.

Presentemente, a Doença de Coats, é caracterizada como telangiectasias retinianas idiopáticas, com exsudação intraretiniana e/ou subretiniana, e sem tracção vitreoretiniana associada<sup>8</sup>.

## **Epidemiologia**

A Doença de Coats é uma patologia pouco frequente, segundo Morris e col.<sup>9</sup>, com uma incidência mínima de 0,09 por 100000 na população.

Relativamente ao sexo, o mais frequentemente afectado é o masculino<sup>9,10</sup> e, no que concerne à idade de apresentação, é mais frequente em idades jovens, conforme apresentado no Quadro I<sup>9,10</sup>.



**Quadro I.** Idade de apresentação da Doença de Coats nos trabalhos de Shields e col. e Morris e col.(referida a meses)

	Shields e col. <sup>10 (1)</sup>	Morris e col. <sup>9</sup>
Média	132	146
Mediana	60	96
Doente mais novo	1	23
Doente mais velho	756	888

<sup>(1)</sup> No artigo original as idades estão contabilizadas em anos.

No que diz respeito à raça, Shields e col.<sup>5,10</sup> verificaram um predomínio em caucasianos mas, no entanto, crêem que este resulte apenas da sua maior presença na população em estudo, não existindo, provavelmente, uma predisposição por raça. Shapiro e col.<sup>11</sup> verificaram que em 8 dos seus doentes caucasianos, 6 eram descendentes da Europa de Leste. Contudo, devido às várias limitações do estudo, não podem ser retiradas quaisquer conclusões.

---

## Etiologia

A etiologia desta patologia ainda não se encontra totalmente esclarecida<sup>8,11</sup>. Recentemente, tem-se tentado estabelecer uma relação com possíveis alterações genéticas. Nesse sentido, Black e col.<sup>12</sup> relataram o caso de uma mulher com Doença de Coats unilateral que teve um filho com Doença de Norrie. Ambos apresentavam uma mutação no gene *NDP*, no cromossoma Xp11.2. Adicionalmente, estes autores analisaram nove olhos enucleados de doentes do sexo masculino com Doença de Coats. Num dos olhos, verificaram que estava presente uma mutação somática no gene *NDP*, apenas no tecido retiniano. Perante estes dados, sugeriram que a Doença de Coats possa ter como causa uma mutação somática no gene *NDP*.

Fazendo uma análise sobre os vários casos descritos de Doença de Coats verifica-se que, por vezes, esta se encontra associada a diversas patologias. Existem descrições da associação com distrofia muscular, síndrome de Turner, síndrome do nevus epidérmico, síndrome de Cornelia de Lange, síndrome de Alport, síndrome de Senior-Loken, síndrome da deleção 13q, inversão do cromossoma 3, síndrome de Hallermann-Streiff, anemia aplástica, tumores glômicos múltiplos, transplante renal, telangiectasias da mucosa nasal<sup>5</sup>, neurofibromatose tipo 1<sup>13</sup>, síndrome de Parry-Romberg<sup>14,15</sup>, síndrome de Usher tipo II<sup>16</sup>, associação de VATER<sup>17</sup>, calcificações cerebrais<sup>18</sup>, a malformações do sistema venoso do sistema nervoso central<sup>19</sup>, toxoplasmose ocular, oclusão de ramo da veia central da retina, síndrome “Morning Glory”, gliose idiopática da retina, displasia da retina<sup>5</sup>, retinosquisis congénita<sup>20</sup>,

---

uveíte<sup>21,22</sup> e retinopatia pigmentar<sup>5,21</sup>. Das várias associações descritas, a mais frequente é a retinopatia pigmentar<sup>5,7,23-26</sup>.

### ***Retinopatia Pigmentar (RP) com vasculopatia do tipo Coats***

A vasculopatia do tipo Coats está presente em 1,2 a 4,9% dos casos de RP<sup>25</sup>. Quando associada à RP, a Doença de Coats apresenta algumas características particulares. A idade de apresentação é superior e não há preferência por sexo. A apresentação é frequentemente bilateral, há envolvimento preferencial dos quadrantes inferiores assim como atingimento multifocal e o prognóstico é pior, visto que é maior a tendência para uma progressão evolutiva<sup>25,26</sup>.

Numa tentativa de explicar esta associação foi sugerida a influência de factores genéticos. Recentemente, após um estudo de 16 doentes com RP com vasculopatia do tipo Coats, foram detectadas mutações no gene *CRBI* em 7 doentes (Quadro II). Mutações neste gene são conhecidas como causa de RP12 e LCA8. A partir destes resultados, os autores destes estudos sugeriram que mutações no gene *CRBI* devem ser consideradas como factor de risco para o aparecimento de RP com vasculopatia do tipo Coats<sup>23,24</sup>.

**Quadro II.** Presença de mutações no gene *CRBI* em doentes com Doença de Coats

	RP com vasculopatia do tipo Coats		Coats clássico (sem RP)
	den Hollander e col. <sup>23</sup> (2001)	den Hollander e col. <sup>24</sup> (2004)	den Hollander e col. <sup>24</sup> (2004)
N.º casos	9	7	18
Mutação <i>CRBI</i>	5	2	0

No estudo de den Hollander e col.<sup>23</sup>, em 2001, verificou-se que, em 5 casos de RP com vasculopatia do tipo Coats nos quais o gene *CRBI* apresentava mutações, 4 tinham envolvimento unilateral. Estes dados são contraditórios às características descritas da RP com vasculopatia do tipo Coats, havendo discrepância entre os dados obtidos na prática clínica e os classicamente descritos na literatura<sup>23-26</sup>.

Para além do *CRBI*, estão descritas outras associações. Demirci e col.<sup>25</sup> relataram o caso de um rapaz de 16 anos com RP com vasculopatia exsudativa do tipo Coats bilateral que apresentava mutação no gene *RPGR*. Kirath e col.<sup>16</sup> descreveram o caso de um rapaz de 14 anos com síndrome de Usher tipo II e vasculopatia exsudativa do tipo Coats.

Perante a heterogeneidade genética encontrada, é unânime a opinião de que outros factores genéticos e/ou ambientais estejam envolvidos na RP com vasculopatia do tipo Coats<sup>16,23-26</sup>.

---

## **Histopatologia**

O conhecimento sobre a patologia da Doença de Coats e das suas características resulta, maioritariamente, do estudo macro e microscópico dos olhos enucleados, devido a suspeita de retinoblastoma ou glaucoma neovascular doloroso<sup>5</sup>.

### ***Macroscopia***

Numa avaliação macroscópica, exteriormente o globo ocular é normal. Após ser seccionado, observa-se, frequentemente, descolamento exsudativo da retina, que, por vezes, quase alcança o cristalino. A retina descolada apresenta-se habitualmente espessada e de cor amarela. Por sua vez, o espaço subretiniano encontra-se preenchido com exsudado lipoproteínico<sup>5</sup>.

### ***Microscopia óptica***

Recorrendo à microscopia óptica, na Doença de Coats, podem ser observados espessamento da retina, alterações nos vasos da retina, fibrose subretiniana, células “ghost”, fendas de colesterol, proliferações focais das células do epitélio pigmentar e descolamento da retina<sup>27</sup>.

Relativamente às alterações vasculares, os vasos mais atingidos são os periféricos. Estes apresentam um calibre maior do que o normal, correspondendo às áreas telangiectásicas observadas clinicamente. Alguns vasos apresentam paredes finas e outros, paredes espessadas. Os de paredes finas, encontram-se destituídos de células endoteliais. Por outro lado, nos de paredes espessadas, o endotélio está intacto e é

---

possível observar-se espessamento da membrana basal com depósito de material positivo à coloração pelo PAS<sup>5,7</sup>.

Devido à presença de vasos anormais, há extravasamento contínuo e, conseqüentemente, acumulação de exsudado com células “ghost” e fendas de colesterol, dentro da retina e no espaço subretiniano. Por sua vez, a acumulação destes materiais origina degenerescência e desorganização da arquitetura da retina, com perda de células em todas as camadas, aparecimento de gliose, invasão de células “ghost”, proliferação do epitélio pigmentar e descolamento da retina<sup>5,7</sup>.

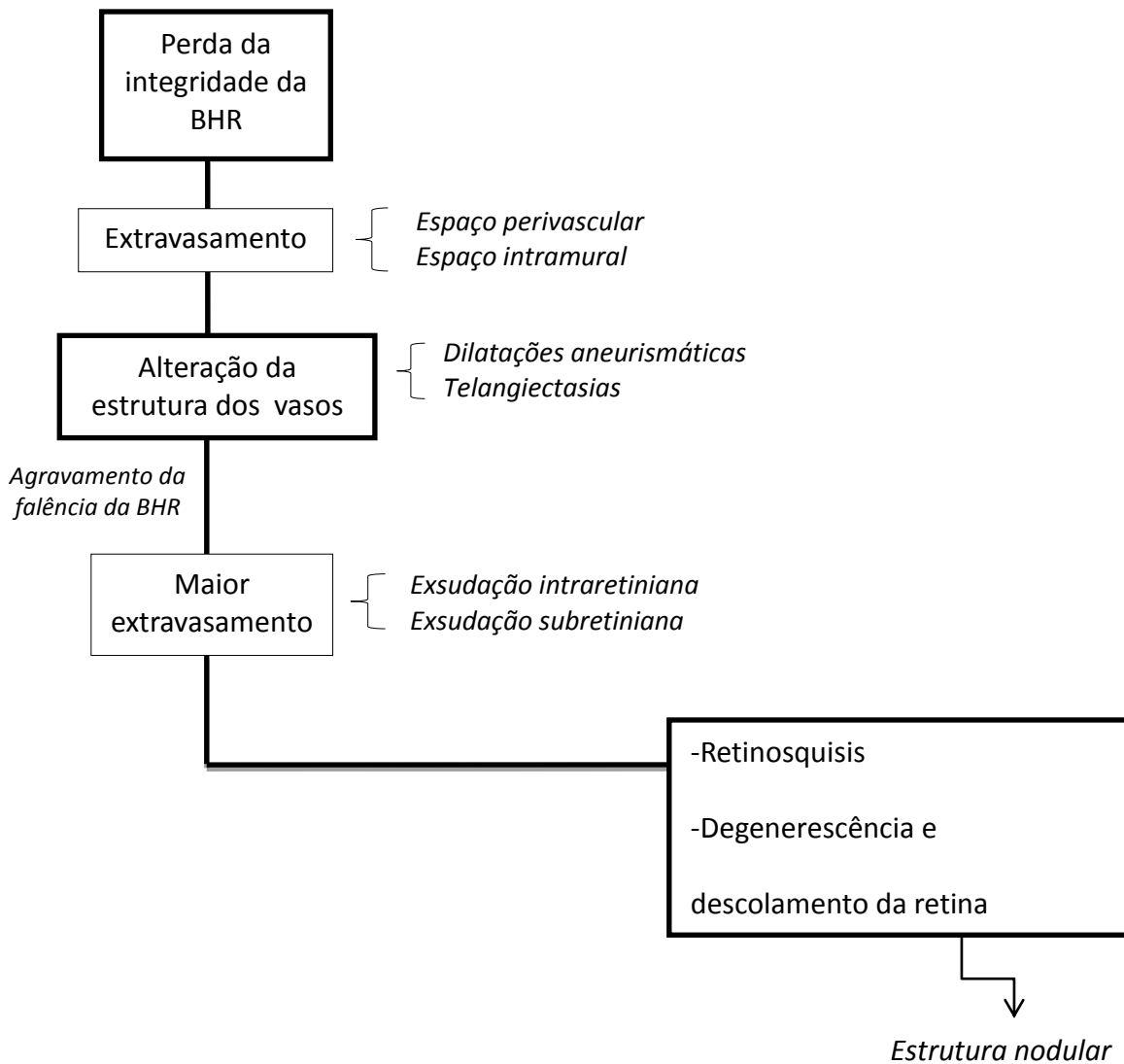
À microscopia óptica pode ainda ser observada uma membrana fibrosa subretiniana, formada por células do epitélio pigmentar e células gliais da retina. Esta membrana está junto à face externa da retina neuronal e pode levar a descolamento local da retina, em fases precoces da doença<sup>7</sup>.

### ***Microscopia electrónica***

Recorrendo à microscopia electrónica observa-se lesão e perda de células endoteliais, assim como de pericitos. Há infiltração de material fibrinoso nas paredes dos vasos, exsudação plasmática entre as células retinianas e atrofia dos elementos celulares, especialmente nas camadas internas da retina. As camadas da retina lesadas encontram-se infiltradas por células “ghost” com lípidos e pigmentos<sup>7,28</sup>.

### ***Patogenia***

Relativamente à sequência de eventos ocorridos nas alterações vasculares observadas na Doença de Coats, foram surgindo várias opiniões. Actualmente, é aceite que a alteração primária consiste na perda da integridade da BHR ao nível das células endoteliais dos vasos retinianos. A Fig. 1. esquematiza a patogenia desta patologia<sup>7</sup>.



**Fig. 1.** Patogenia da Doença de Coats.

---

### ***Análise citoquímica do exsudado subretiniano***

No que diz respeito às características citoquímicas do exsudado, tipicamente são observados: cristais de colesterol e células “ghost”. Ocasionalmente, poderão ser encontrados eritrócitos e macrófagos carregados de pigmento<sup>5,10</sup>.

### **Manifestações Clínicas**

A maioria dos doentes com Doença de Coats apresenta, como primeiros sinais ou sintomas, uma diminuição da acuidade visual, estrabismo ou leucocória. Com menor frequência, podem apresentar dor, heterocromia, nistagmus ou ser assintomáticos. Nos casos de heterocromia, esta surge como resultado do escurecimento da íris ipsilateral, devido à neovascularização da íris<sup>5,10</sup>.

Morris e col.<sup>9</sup> verificaram que as manifestações clínicas mais frequentes variavam entre grupos etários, conforme indicado no Quadro III.

**Quadro III.** Manifestações clínicas mais frequentes, na Doença de Coats, por grupos etários



---

	<5 anos	>5 anos
Diminuição da AV		X
Estrabismo	X	
Leucocória	X	
Assintomático		X

Relativamente ao envolvimento ocular, este é frequentemente unilateral. Nos casos em que é bilateral, apresenta, no entanto, uma evolução assíncrona<sup>5,9,10</sup>.

No segmento posterior é possível observar várias alterações, típicas da Doença de Coats: telangiectasias retinianas, exsudação intraretiniana e descolamento exsudativo da retina. Adicionalmente, apesar de menos frequentes, poderão ser visualizados: glaucoma neovascular, hemorragia da retina, macroquisto da retina, tumor vasoproliferativo, neovascularização do disco óptico e neovascularização da retina<sup>[5,10]</sup>. Note-se, contudo, que, em estadios mais precoces da doença, a observação destas características através da oftalmoscopia poderá ser difícil, sendo necessário recorrer à AF<sup>7</sup>.

As telangiectasias retinianas apresentam-se como áreas de dilatação capilar generalizada, com pequenos aneurismas que causam aumento focal desses capilares dilatados. Encontram-se frequentemente localizadas nos quadrantes temporal e inferior, entre o equador e a ora serrata, sendo raramente observadas na região macular.

---

Geralmente há envolvimento de uma só zona da retina ou de um só quadrante mas, contudo, podem estar simultaneamente atingidos todos os quadrantes<sup>5,10</sup>.

A exsudação apresenta-se como uma área de acumulação de material lipoproteináceo na retina sensorial, de cor amarelo-dourada. Ao contrário das telangiectasias, é mais generalizada. Na maior parte dos casos envolve difusamente a retina, mostrando preferência pelas áreas poupadas pelas alterações vasculares, particularmente, pela área macular<sup>5,10</sup>.

Relativamente ao descolamento exsudativo da retina, verifica-se que em crianças pequenas, principalmente com idade inferior a 3 anos, é mais extenso e grave<sup>10</sup>.

No que diz respeito às alterações menos frequentes, provavelmente, a mais importante será o glaucoma neovascular, visto que é devido a este que muitas vezes é necessário recorrer à enucleação<sup>10</sup>.

As hemorragias retinianas são pouco frequentes, e as hemorragias do vítreo são raras. A baixa incidência destas complicações poderá ser explicada pelo número reduzido de vezes em que é observada neovascularização do disco óptico ou da retina<sup>5,10</sup>.

Por vezes podem ser observados macroquistos da retina e tumores vasoproliferativos secundários da retina, estando ambos associados a descolamentos da retina prolongados. Os tumores vasoproliferativos secundários da retina apresentam-se como uma massa vascular no fundo do olho. Os macroquistos da retina estão associados a um pior prognóstico, relativamente à acuidade visual<sup>10</sup>. É possível que o mecanismo responsável pela sua formação seja a coalescência de espaços microquísticos na retina descolada cronicamente<sup>29</sup>.

---

Na Doença de Coats o segmento anterior, habitualmente, não se encontra afectado. No entanto, nos casos de doença avançada em que está presente, por exemplo, descolamento da retina ou glaucoma, por vezes são encontradas cataratas, colesterolose da câmara anterior e neovascularização da íris<sup>5,10</sup>.

## **Classificação**

Têm sido propostas várias classificações (Quadro IV) para a Doença de Coats, nomeadamente: a classificação de Morales<sup>30</sup>, a classificação de Sigelman<sup>7</sup> e mais recentemente, a classificação de Shields<sup>31</sup>.

Apesar de diferentes, estas classificações também apresentam algumas semelhanças. Verifica-se que todas elas dividem a evolução da doença em cinco estadios, abrangendo o último estadio a fase mais avançada da doença, caracterizada pela presença de possíveis complicações associadas ao descolamento total da retina<sup>7,30,31</sup>.

Relativamente às diferenças, na classificação de Morales, ao contrário das restantes, não há referência à presença de telangiectasias retinianas. Comparando as classificações de Sigelman e de Shields verifica-se que nesta última há subdivisão de estadios, efectuada de modo a possibilitar obter informações sobre o tratamento mais adequado e, ao mesmo tempo, determinar o prognóstico da doença<sup>7,30,31</sup>.

**Quadro IV.** Classificações de Morales, Sigelman e Shields para a Doença de Coats

	Morales <sup>30</sup>	Sigelman <sup>7</sup>	Shields <sup>31</sup>
Estadio 1	Exsudados isolados focais, de cor branca ou amarela	Telangiectasias retinianas	Telangiectasias retinianas
Estadio 2	Exsudação maciça, de cor branca ou amarela	Exsudados intraretinianos focalizados	Telangiectasias e exsudação A- exsudação extrafoveal B- exsudação foveal
Estadio 3	Descolamento retiniano parcial da retina, de cor amarela ou verde escura	Massa subretiniana com descolamento parcial da retina	Descolamento exsudativo da retina A- descolamento subtotal da retina: 1- extrafoveal, 2- foveal B- descolamento total da retina
Estadio 4	Descolamento total da retina, de cor amarela ou verde escura	Descolamento total da retina	Descolamento total da retina e glaucoma
Estadio 5	Aparecimento de complicações secundárias (iridociclite, glaucoma ou cataratas)	Descolamento crônico da retina com membrana subretiniana, uveíte, glaucoma e catarata	Estado avançado e terminal da doença (olho cego, não doloroso com descolamento total da retina frequentemente com catarata e <i>phthisis bulbi</i> )

**História Natural**

Relativamente à progressão natural da Doença de Coats, não tratada, pode haver uma evolução progressiva, estagnação da evolução ou remissão espontânea, apesar de esta ser menos frequente<sup>5,7,32,33</sup>.

## Diagnósticos Diferenciais

São vários os diagnósticos diferenciais da Doença de Coats. O Quadro V resume os possíveis diagnósticos diferenciais de acordo com o grupo etário<sup>34</sup>.

**Quadro V.** Diagnósticos diferenciais da Doença de Coats

<b>Diagnósticos diferenciais da Doença de Coats</b>	
<b>CRIANÇAS</b>	<b>ADULTOS</b>
Retinoblastoma	Oclusão da veia central da retina
Persistência da vascularização fetal	Retinopatia diabética
Retinopatia do prematuro	Doença de Eales
Vitreorretinopatia exsudativa familiar	Vasculite
Toxocaríase ocular	Telangiectasias justafoveais
Hemangiomas dos capilares da retina	Membrana epiretiniana com extravasamento vascular
Doença de von Hippel-Lindau	Melanoma
Catarata congênita	Metástases da coróide
Doença de Norrie	Hemangiomas capilares
<i>Incontinentia pigmenti</i>	Hemangiomas da coróide
Endoftalmite	
Pars planite	

Dos vários diagnósticos diferenciais, o principal a excluir é o retinoblastoma, devido à potencial morbidade e mortalidade associada<sup>8</sup>. Contudo, esta diferenciação nem sempre é fácil, principalmente quando o retinoblastoma é do tipo exofítico<sup>7</sup>. Já foram relatados vários casos em que o retinoblastoma foi erradamente diagnosticado como Doença de Coats<sup>35</sup> e vice-versa<sup>36,37</sup>. Na verdade, a Doença de Coats está integrada

---

no grupo de patologias benignas que mais frequentemente simulam um retinoblastoma. Os erros de diagnóstico são mais frequentes nos estadios avançados das doenças e nos casos em que a idade de apresentação é atípica<sup>38</sup>.

### **Exames complementares de diagnóstico**

O diagnóstico da Doença de Coats é essencialmente clínico. No entanto, por vezes, é necessário recorrer a exames complementares nomeadamente, a ecografia, AF, TAC, RMN e exame citológico<sup>5,10</sup>.

#### ***Ecografia Ocular***

A ecografia ocular é bastante útil nos casos em que está presente um descolamento da retina e o retinoblastoma exofítico é um possível diagnóstico<sup>5,10</sup>.

Nas fases avançadas da Doença de Coats, em que existe descolamento da retina, visualiza-se um eco linear que se estende anteriormente desde o nervo óptico. O espaço subretiniano apresenta-se na maioria das vezes anecogénico, estando presentes ecos em apenas 4% dos casos, devido à colesterolose subretiniana difusa<sup>5,10</sup>.

Na Doença de Coats, geralmente não são observadas calcificações<sup>5,7,8,10,39,40</sup>. Porém, em fases avançadas da doença pode estar presente metaplasia óssea do epitélio pigmentar da retina, conduzindo à visualização de imagens hiperecogénicas, com um padrão curvilíneo<sup>10</sup>.

---

### ***Angiografia fluoresceínica (AF)***

As imagens obtidas através da AF revelam habitualmente as alterações vasculares que ocorrem na Doença de Coats [8]. Na fase precoce da AF observa-se hiperfluorescência das telangiectasias e hipofluorescência do exsudado. Tardamente, há hiperfluorescência moderada do exsudado subretiniano. Nas áreas onde estão presentes telangiectasias observa-se extravasamento do contraste para a retina circundante, assim como para o espaço subretiniano<sup>10</sup>.

Quando existe edema macular, é possível observar-se uma hiperfluorescência macular tardia<sup>10</sup>.

Raramente é observada neovascularização<sup>10</sup>.

Em estadios precoces da doença verifica-se que a vascularização arterial é a primeira a ser atingida, encontrando-se com alterações mais precocemente do que a vascularização venosa<sup>41</sup>.

### ***Tomografia Axial Computorizada (TAC)***

Em formas avançadas da doença poderá ser útil recorrer à TAC, principalmente para ajudar a fazer a distinção entre a Doença de Coats e o retinoblastoma, nomeadamente das suas formas exofíticas<sup>7,39</sup>.

As alterações observadas na Doença de Coats estão dependentes do estadio em que a doença se encontra. As fases mais avançadas da doença são aquelas em que a TAC consegue obter mais informações. Nestas, está presente uma exsudação

---

subretiniana que se apresenta como um aumento homogêneo da densidade intraocular, mais densa do que o vítreo. Os limites da retina, habitualmente, são perceptíveis nos casos em que o descolamento da retina ainda não é muito extenso, ao contrário daqueles em que há descolamento total. Nestes últimos, por vezes, apenas se observa um aumento difuso da densidade do globo ocular<sup>34</sup>.

Embora não seja frequente a sua presença, nas fases avançadas da Doença de Coats poderão ser observadas calcificações focais e submaculares<sup>7,34</sup>.

Com o recurso ao contraste intravenoso não se observa realce do espaço subretiniano<sup>7,34</sup>.

### ***Ressonância Magnética Nuclear (RMN)***

A RMN, tal como a TAC, é útil no diagnóstico diferencial das formas avançadas da Doença de Coats, pois, em fases precoces, poderão não ser encontradas alterações<sup>34</sup>.

O descolamento da retina, com o característico exsudado subretiniano, é hiperintenso em T1 e T2, em comparação com o vítreo do olho contralateral. A intensidade de sinal em T1 está relacionada com a concentração de colesterol e lípidos do exsudado. Em T2 estará provavelmente, relacionada com a presença de exsudado e produtos derivados do sangue. Apesar do exposto, a Doença de Coats, pode apresentar um sinal hipointenso em T2. Nestes casos, a utilização de contraste é muito útil, pois ajudará a fazer o diagnóstico diferencial com o retinoblastoma<sup>34</sup>.

Com a utilização de contraste não se verifica realce no espaço subretiniano. Contudo, pode haver um realce linear na interface, entre a exsudação anormal e o vítreo<sup>34,39</sup>.



---

### ***Exame citológico***

O exame citológico do exsudado subretiniano apenas é realizado em apresentações atípicas da doença. As características tipicamente encontradas são: cristais de colesterol e células “ghost”. Ocasionalmente, poderão ser observados eritrócitos e macrófagos carregados de pigmentos<sup>5,10,40</sup>.

A recolha de líquido subretiniano pode ser feita para diagnóstico, através de uma biópsia com agulha fina, ou pode integrar parte de um tratamento cirúrgico<sup>5,10</sup>.

A biópsia com agulha fina pode ser considerada quando o diagnóstico de Doença de Coats é o mais provável e em que é possível a correcção do descolamento da retina. Nos casos em que o retinoblastoma é um dos principais diagnósticos a considerar, assim como na presença de descolamento total da retina, a recolha com agulha fina não está indicada, pois, perante retinoblastoma, tornar-se-ia possível ocorrer extensão extraocular, assim como propagação sistémica de células malignas. Geralmente, nestes casos, é mais aconselhável a enucleação<sup>5,7,10,42</sup>.

### **Tratamento**

Desde que a Doença de Coats foi descrita, têm sido várias as opções para o seu tratamento. As diferentes modalidades apresentadas resultam, principalmente, da incessante e contínua procura para conhecer melhor a etiologia e a patogenia da doença<sup>5,31</sup>.

---

Actualmente, são várias as opções terapêuticas disponíveis. Todavia, a escolha individual do método terapêutico a utilizar é mais limitada, visto que se encontra dependente do estadio evolutivo da doença<sup>5,31</sup>.

O tratamento tem como objectivo primário eliminar as telangiectasias retinianas e, deste modo, diminuir a exsudação. O seu objectivo final consiste nas preservações do globo ocular e, se possível, da visão<sup>31,43</sup>.

Para que seja atingido sucesso no tratamento, a *compliance* do doente é muito importante, assim como um controlo e seguimento prolongados<sup>44</sup>.

### ***Observação periódica***

A observação periódica é uma possível escolha em duas situações opostas: nos estadios precoces e nos estadios mais avançados da doença<sup>31</sup>.

A decisão por esta opção, para além de se basear nas manifestações da doença, também poderá ser apoiada pela idade do doente, visto que, quanto mais tarde se manifestar, menor a probabilidade de uma evolução mais agressiva<sup>5,31,33,45</sup>.

Os estadios menos avançados em que se pode optar pela observação periódica são o estadio 1 e o 2A da classificação de Shields, com telangiectasias moderadas e pouca exsudação. Neste último, a opção por este método é reforçada se o doente tiver mais de quinze anos<sup>31</sup>.

A observação periódica também é uma possível escolha nos estadios 3B e 5 de Shields, em que não há recuperação possível da visão<sup>31</sup>.

---

Para além dos estadios anteriormente referidos, todos os doentes submetidos a tratamentos e, após obliteração completa dos vasos anormais, devem ter observações frequentes. No momento da escolha desta modalidade terapêutica é importante ter sempre presente que esta decisão é passível de ser alterada, caso se verifique progressão da doença, independentemente do estadio<sup>31,44,45</sup>.

### ***Fotocoagulação laser***

A fotocoagulação laser é um método geralmente mais eficaz quando está presente exsudação sem descolamento da retina associado, ou seja, no estadio 2 da classificação de Shields<sup>31</sup>. No entanto, está descrita, com sucesso, a utilização deste método em casos avançados da doença<sup>11,44-46</sup>. Nesta perspectiva, há autores que propõem a fotocoagulação como tratamento de escolha, sempre que possível, mesmo em estadios avançados, apresentando descolamento da retina moderado a severamente elevado<sup>11,45,46</sup>. Contudo, deverá optar-se pela cirurgia, perante a presença de risco de glaucoma neovascular, no descolamento exsudativo total da retina imediatamente posterior ao cristalino<sup>45</sup>.

Relativamente à técnica utilizada, este tratamento vai ser aplicado directamente nos vasos telangiectásicos com o intuito de os eliminar<sup>8,47</sup>. Não é dirigido ao exsudado pois se a fonte deste for ocluída, este vai acabar por desaparecer<sup>48</sup>. Adicionalmente poderá ser aplicado como barreira à volta das áreas de exsudação<sup>47</sup>.

Segundo Mulvihill e col.<sup>47</sup>, por ordem decrescente de utilização, os tipos de laser actualmente aplicados são o argon, o laser de diodo e o FD-YAG.

Com a utilização da fotocoagulação podem surgir algumas complicações: hemorragia, diminuição dos campos visuais, perda de acomodação, formação de membrana neovascular coroideia<sup>39</sup> e catarata<sup>11</sup>.

Alguns resultados da fotocoagulação laser na Doença de Coats avançada encontram-se expressos no Quadro VI.

**Quadro VI.** Utilização de fotocoagulação laser na Doença de Coats avançada

		Mrejen e col. <sup>45 (2)</sup>	Scheffler e col. <sup>46</sup>	Shapiro e col. <sup>11</sup>
Laser		Árgon	Iris Diode	Green Diode
N.º total olhos		7	17	14
N.º de olhos no estadio $\geq 3$ <sup>(1)</sup>		7	14	13
Resultado	Sucesso	6 (4) <sup>(3)</sup>	14	13
	Sem alteração	0	1	1
	Insucesso	1	2	0

**NOTAS:**

<sup>(1)</sup> De acordo com a classificação de Shields.

<sup>(2)</sup> No artigo original:

- não há referência ao estadio, apenas está presente a descrição do grau de descolamento da retina (parcial/total);

- um dos olhos necessitou de crioterapia e endolaser.

<sup>(3)</sup> Apenas em quatro dos seis olhos se obteve sucesso anatómico.

---

### ***Crioterapia***

A crioterapia é o método mais utilizado nos casos em que existem telangiectasias periféricas associadas a exsudação extensa ou a descolamento subtotal da retina<sup>31</sup>. Em alguns casos, também pode ser útil na indução de regressão da neovascularização pré-retiniana<sup>49</sup>. Comparativamente à fotocoagulação laser, é provavelmente mais eficaz quando estão presentes grandes áreas de exsudados<sup>31,50</sup>. Contudo, o tratamento agressivo com crioterapia, apenas consegue estabilizar a visão e diminuir o risco de descolamento exsudativo<sup>50</sup>.

Há vários métodos para se realizar este tipo de terapêutica. O mais utilizado consiste em dois ciclos de congelação/aquecimento. Este método terapêutico apenas pode ser utilizado quando o descolamento da retina é baixo o suficiente para permitir que o efeito da congelação alcance as telangiectasias, utilizando indentação escleral. Geralmente é realizada com técnica transconjuntival, no entanto, em telangiectasias com localização mais posterior, poderá ser necessária uma pequena incisão conjuntival<sup>31</sup>.

Esta técnica é de execução mais fácil, nos casos em que as lesões têm localização anterior e são de pequena dimensão, sendo que as áreas periféricas, sem perfusão capilar também são passíveis deste tratamento<sup>49</sup>.

Por vezes, é necessária mais do que uma sessão terapêutica para obliteração das telangiectasias, embora esta técnica tenha de ser utilizada com cautela, pois sessões em excesso podem levar a *ablatio fugax*, ou seja, a um aumento transitório na extensão do descolamento da retina<sup>31</sup>. Nos casos em que há envolvimento dos quatro quadrantes é geralmente recomendado tratar apenas dois quadrantes de cada vez, com um intervalo de quatro semanas, entre as duas sessões<sup>8,31</sup>.

---

Com o intuito de evitar sessões de tratamento desnecessárias, visto que a reabsorção do exsudado é lenta, é necessário esperar três meses para se conseguir avaliar o sucesso do tratamento. Se este não se alcançar, será proposta nova sessão terapêutica<sup>31</sup>.

### ***Enucleação***

A enucleação é utilizada nos casos em que não há esperança de recuperar a visão e há dor devido a um glaucoma neovascular. Deverá também ser considerada perante a não exclusão de um retinoblastoma. As causas de enucleação, por ordem decrescente, são o glaucoma agudo neovascular, olho cego doloroso sem glaucoma, glaucoma de ângulo fechado sem neovascularização da íris e suspeita de retinoblastoma<sup>31</sup>.

Após o estudo de 150 casos, Shields e col.<sup>31</sup> verificaram que os estadios 3A, 3B e 4 foram os únicos nos quais se verificaram enucleações. Destes três, o que apresentou maior percentagem foi o 4, seguido do 3B.

### ***Correcção cirúrgica do descolamento da retina***

Nos casos em que o descolamento da retina é tão extenso que, tanto a fotocoagulação, como a crioterapia, são ineficazes na sua correcção, é necessário recorrer a outras técnicas<sup>31</sup>.

Há diversas técnicas disponíveis para a correcção do descolamento da retina, sendo umas mais invasivas do que outras. Como exemplo de técnica cirúrgica menos invasiva temos: infusão intravítrea de solução salina via *pars plana*, drenagem externa

---

do líquido subretiniano através de esclerotomia posterior e crioterapia das telangiectasias com dois ciclos de congelação/aquecimento<sup>43</sup>.

Relativamente à escolha da técnica, as opiniões são diversas<sup>7,43</sup>. Há autores que consideram benéfica a utilização de técnicas mais invasivas<sup>7</sup>. Contudo, em 2007, Adam e col.<sup>43</sup>, concluíram que as técnicas menos invasivas são preferíveis às invasivas, pois, nos casos avançados da doença e baixa visão, as últimas expõem o doente a riscos desnecessários, sendo os benefícios obtidos limitados em ambos os casos.

Este tipo de procedimentos, geralmente, apenas consegue preservar o globo ocular evitando complicações como o olho doloroso e a *phthisis bulbi*. A melhoria da acuidade visual, na maioria dos casos, não é conseguida<sup>50</sup>. No entanto, estão relatados alguns casos em que houve melhoria da acuidade visual após vitrectomia<sup>51</sup>.

### ***Fármacos anti-vascular endothelial growth factor (anti-VEGF) e Triancinolona***

Fazendo uma pesquisa sobre os tratamentos utilizados na Doença de Coats, verifica-se que, nos últimos anos, têm sido publicados vários trabalhos cujo tema recai sobre a utilização de novos fármacos nesta patologia, nomeadamente os agentes anti-VEGF e a triancinolona<sup>47,50,52-68</sup>. O Quadro VII resume os resultados obtidos com a utilização destes fármacos.

Após análise dos resultados obtidos, verifica-se que a utilização de agentes anti-VEGF e triancinolona manifesta algumas limitações, uma vez que a maioria dos trabalhos publicados apresentam uma amostra e um período de seguimento muito

---

reduzido, sendo necessários mais estudos sobre a sua utilização. Deste modo, é impossível conhecer e avaliar potenciais complicações tardias inerentes à utilização destes fármacos<sup>50,52-69</sup>.

Relativamente à segurança da utilização destes fármacos Wells e col.<sup>42</sup> enfatizaram a importância de previamente à administração de injeção intravítrea serem excluídos outros diagnósticos, nomeadamente o retinoblastoma. Estes autores relataram um caso no qual foi administrado bevacizumab, sem sucesso, tendo sido necessário recorrer à enucleação. Após estudo histopatológico verificou-se tratar-se de retinoblastoma e não de uma Doença de Coats.

Outras limitações encontradas são relativas à dose segura e necessária para conseguir obter os efeitos terapêuticos desejados. Nos casos relatados foram administradas diferentes doses, não sendo conhecida a ideal. Nos últimos anos, os agentes anti-VEGF e triancinolona têm sido largamente utilizados com sucesso em várias patologias retinianas, no entanto, a maioria destas utilizações foram registadas em adultos, havendo pouca informação relativamente ao seu uso em idades pediátricas. Daí, a necessidade de maior conhecimento sobre a segurança e eficácia destes fármacos em idades pediátricas, visto constituírem a população predominante na Doença de Coats<sup>50,52-70</sup>.

Apesar das limitações referidas, vários autores consideram que estes fármacos possam constituir uma mais-valia numa abordagem terapêutica inicial. A sua utilização poderá ser útil pois, ao diminuir o edema e a exsudação, os tratamentos posteriores, como a fotocoagulação ou a crioterapia, não serão necessariamente tão agressivos<sup>50,52-70</sup>.



**Quadro VII.** Utilização de fármacos anti-VEGF e/ou triancinolona na Doença de Coats, através de injeção intravítrea

	Fármacos Anti-VEGF														Triancinolona				
	Pegaptanib sódio	Bevacizumab													Bevacizumab + Triancinolona				
		Sun e col <sup>54(1)</sup>	Álvarez- Riviera e col <sup>55</sup>	Venkatesh e col <sup>59</sup>	Cackett e col <sup>61</sup>	Entezari e col <sup>62</sup>	He e col <sup>63</sup>	Sisk e col <sup>66(2)</sup>	Lin e col <sup>50(3)</sup>	Kim e col <sup>64(4)</sup>	Zhao e col <sup>67</sup>	Çakir e col <sup>57</sup>	Jun e col <sup>58</sup>	Stergiou e col <sup>60</sup>	Böhm e col <sup>68(5)</sup>	Jonas e col <sup>62</sup>	Jarin e col <sup>53(6)</sup>	Bergstrom e col <sup>56</sup>	Oihman e col <sup>65</sup>
Estadio <sup>(7)</sup>	4	ND	ND	ND	2	2B	2-3	2B,3A,3B	ND	3B	3A	2A	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
N.º Casos	1	1	2	1	1	1	6	3	1	1	1	1	1	1	2	1	5	15	
Dose (mg)	ND	2,5	1,25	1,25	1,25	ND	1,25	2,5	ND	1,25	1,25 (B) + 2 (T)	1,25 (B) +4 (T)	1,25 (B) +2 (T)	1,25 (B) + 1,25 (T)	25	25	4	4	
N.º Sessões	2	1	1	1	3	1	1-5	1-3	3	3	1	2	3	3	1	1	1	1	1
Sucesso	1	1	1	1	1	1	0	3	1	1	1	1	1	1	0	0	2	14	
Sem alteração	0	0	1	0	0	1	4	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	1	1
Insucesso	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	1	0	3	0	0

Resultados<sup>(8)</sup>

---

NOTAS:

<sup>(1)</sup> Sun e col. os resultados correspondem às manifestações da doença, não existem dados relativamente à acuidade visual.

<sup>(2)</sup> Sisk e col. os resultados correspondem às manifestações da doença. Relativamente à acuidade visual houve registo dos resultados em 5 dos 6 casos: sucesso em quatro casos, insucesso num caso.

<sup>(3)</sup> Lin e col. os resultados correspondem às manifestações da doença. Relativamente à acuidade visual houve melhoria em dois casos.

<sup>(4)</sup> Kim e col. relataram o caso de uma doente de 68 anos, a quem foi administrada, concomitantemente à PDT, bevacizumab, tendo sido obtido sucesso. Perante este resultado, os autores apresentaram esta modalidade terapêutica como uma possível escolha nos casos de Doença de Coats no adulto, que não possam ser tratados com crioterapia ou que sejam refractários ao tratamento com fotocoagulação laser.

<sup>(5)</sup> Böhm e col. houve três sessões de tratamento embora apenas na primeira tenha sido utilizada a combinação de B+T. Nas seguintes foram administrados 1,25 mg de B.

<sup>(6)</sup> Jarin e col. os resultados correspondem às alterações na acuidade visual. Relativamente às manifestações da doença houve melhoria.

<sup>(7)</sup> De acordo com a classificação de Shields.

<sup>(8)</sup> Resultados: manifestações da doença e acuidade visual.

---

## Prognóstico

O prognóstico visual do olho afectado está dependente, principalmente, do estadio da doença no momento do diagnóstico<sup>5,31</sup>. Shields e col.<sup>31</sup>, após estudarem 150 casos, concluíram que os doentes nos estadios 1 e 2A apresentavam melhor prognóstico do que os restantes. Contrariamente, os estadios 4 e 5 mostraram pior prognóstico.

A idade do doente, na altura do diagnóstico, também é importante<sup>3,7,9,10,45</sup>. Morris e col.<sup>9</sup> relataram que nos estadios mais graves (estadio 3 ou superiores) da doença há predomínio das idades mais jovens. Segundo Shields e col.<sup>31</sup>, nas crianças com idade inferior a três anos, a extensão do descolamento da retina é maior. Smithen e col.<sup>70</sup> estudaram 13 casos de Doença de Coats diagnosticada após os 35 anos. Na maioria dos casos, a área envolvida por exsudação era limitada e, durante o período de seguimento, a velocidade aparente de progressão da doença foi mais baixa do que a habitual<sup>71</sup>.

## Conclusões

Apesar de existirem vários estudos relativos à Doença de Coats, a verdade é que ainda há algumas lacunas de conhecimento, nomeadamente na sua etiologia e subsequentemente no seu tratamento, e que necessitam de maior investigação.

A etiologia da Doença de Coats não está completamente esclarecida. No entanto, foi descrita a associação com o gene *NDP* e, adicionalmente, estão relatadas várias

---

associações com diferentes síndromas genéticas, enfatizando assim a hipótese da existência de uma componente genética. Entre estas várias associações, mutações no gene *CRBI* foram consideradas factor de risco para o aparecimento de RP com vasculopatia do tipo Coats.

Apesar destas várias descrições, para que se consiga conhecer totalmente a etiologia da Doença de Coats são necessários mais estudos, nomeadamente sobre o envolvimento de factores ambientais e outros factores genéticos, assim como investigar mais detalhadamente os já conhecidos.

No que diz respeito ao tratamento, são várias as opções disponíveis. No entanto, não existe consenso sobre o método terapêutico mais adequado a cada estadio da doença.

Dado que a Doença de Coats é uma patologia rara, é difícil realizar estudos com grandes amostras. Os vários trabalhos disponíveis são retrospectivos, não são randomizados e a maioria não apresenta uniformização dos dados e resultados. Deste modo, torna-se difícil avaliar a verdadeira eficácia e segurança de cada tratamento. Futuramente, serão necessários estudos randomizados, com amostras maiores, e uniformização da classificação dos vários casos, assim como dos resultados. Só desse modo poderão ser obtidos resultados significativos e, conseqüentemente, inferir sobre a sua eficácia e segurança, assim como comparar os resultados das várias modalidades terapêuticas.

---

## **Bibliografia**

1. Coats G (1908) Forms of retinal diseases with massive exudation. Roy Lond Ophthalmol Hosp Rep 17:440-525.
2. Coats G (1912) Ueber retinitis exudativa (retinitis hemorrhagica externa). Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophtalmol 81:275-327.
3. von Hippel E (1911) Die anatomische Grundlage der von mir beschriebenen "Sehr Seltenen Erkankung der Netzhaut". Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophtalmol 79:350-371.
4. Leber T (1912) Ueber eine durch Vorkommen multipler Miliaraneurysmen charakterisierte Form von Retinaldegeneration. Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophtalmol 81:1-14.
5. Shields JA, Shields CL (2002) Review: coats disease: the 2001 LuEsther T. Mertz lecture. Retina 22:80-91.
6. Reese AB (1956) Telangiectasis of the retina and Coats disease. Am J Ophthalmol 42:1-8.
7. Haik BG (1991) Advanced Coats disease. Trans Am Ophthalmol Soc 89:371-476.
8. Rubin MP, Mukai S (2008) Coats' disease. Int Ophthalmol Clin 48:149-58.
9. Morris B, Foot B, Mulvihill A (2010) A population-based study of Coats disease in the United Kingdom I: epidemiology and clinical features at diagnosis. Eye 24: 1797-1801.

- 
10. Shields JA, Shields CL, Honavar SG, et al (2001) Clinical variations and complications of Coats disease in 150 cases: The Sanford Gifford Memorial Lecture. *Am J Ophthalmol* 131:561-571.
  11. Shapiro MJ, Chow CC, Karth PA, Kiernan DF, Blair MP (2011) Effects of green diode laser in the treatment of pediatric Coats disease. *Am J Ophthalmol* (*in press*).
  12. Black GC, Perveen R, Nonshek R, et al (1999) Coats' disease of the retina (unilateral retinal telangiectasis) caused by somatic mutation in the NDP gene: a role for Norrin in retinal angiogenesis. *Hum Mol Genet* 8:2031-2035.
  13. Chiu SL, Chen SN, Chen YT, Chen PJ (2010) Coats' disease and neovascular glaucoma in a child with neurofibromatosis. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 26:1-3.
  14. Nasser O, Greiner K, Amer R (2010) Unilateral optic atrophy preceding Coats disease in a girl with Parry-Romberg syndrome. *Eur J Ophthalmol* 20:221-223.
  15. Park DH, Kim IT (2008) Patient with Parry-Romberg syndrome complicated by Coats' syndrome. *Jpn J Ophthalmol* 52:520-522.
  16. Kirath, H, Öztürkmen C (2004) Coats-like lesions in Usher syndrome type II. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 242: 265-267.
  17. Hon C, Ko TC (2004) Coats disease and VATER association in a 5-years-old boy. *Arch Ophthalmol* 122:1232-1233.
  18. Goutières F, Dollfus H, Becquet F, Dufier JL (1999) Extensive brain calcification in two children with bilateral Coats' disease. *Neuropediatrics* 30:19-21.
  19. Robitaille JM, Monsein L, Traboulsi EI (1996) Coats' disease and central nervous system venous malformation. *Ophthalmic Genet* 17:215-218.

- 
20. Berinstein DM, Hiraoka M, Trese MT, Shastry BS (2001) Coats' disease and congenital retinoschisis in a single eye: a case report and DNA analysis. *Ophthalmologica* 215:132-135.
  21. Solomon A, Banin E, Anteby I, Benezra D (1999) Retinitis pigmentosa, Coats disease and uveitis. *Eur J Ophthalmol* 9:202-205.
  22. Lim WK, Nussenblatt RB, Chan CC (2005) Immunopathologic features of inflammatory Coats disease. *Arch Ophthalmol* 123:279-281.
  23. den Hollander AI, Heckenlively JR, van den Born LI, et al (2001) Leber congenital amaurosis and retinitis pigmentosa with Coats-like exudative vasculopathy are associated with mutations in the crumbs homologue 1 (*CRBI*) gene. *Am J Hum Genet* 69: 198-203.
  24. den Hollander AI, Davis J, van der Velde-Visser SD, et al (2004) *CRBI* mutation spectrum in inherited retinal dystrophies. *Human Mutation* 24: 355-369.
  25. Demirci FY, Rigatti BW, Mah TS, Gorin MB (2006) A novel *RPGR* exon ORF15 mutation in a family with x-linked retinitis exudative vasculopathy. *Am J Ophthalmol* 141: 208-210.
  26. Kan E, Yilmaz T, Aydemir, Güler M, Kurt J (2007) Coats-like retinitis pigmentosa: reports of three cases. *Clin Ophthalmol* 1: 193-198 .
  27. Manschot WA, Bruijn WC (1967) Coats' disease: definition and pathogenesis. *Brit J Ophthalmol* 51:145-157.
  28. Tripathi R, Ashton N (1971) Electron microscopical study of Coats' disease. *Br J Ophthalmol* 55:289-301.

- 
29. Goel SD, Augsburger JJ (1991) Hemorrhagic retinal macrocysts in advanced Coats disease. *Retina* 11:437-440.
  30. Morales AG (1965) Coats' disease: natural history and results of treatment. *Am J Ophthalmol* 60:855-865.
  31. Shields JA, Shields CL, Honavar SG, et al (2001) Classification and management of coats disease: the 2000 proctor lecture. *Am J Ophthalmol* 131:572-583.
  32. Morales AG (1965) Coats' disease: natural history and results of treatment. *Am J Ophthalmol* 60:855-865.
  33. Wolfe JD, Hubbard GB 3<sup>rd</sup> (2006) Spontaneous regression of subretinal exudates in coats disease. *Arch Ophthalmol* 124:1208-1209.
  34. Edward DP, Mafee MF, Garcia-Valenzuela E, Weiss RA (1998) Coats' disease and persistent hyperplastic primary vitreous. Role of MR imaging and CT. *Radiol Clin North Am* 36:1119-1131.
  35. Lam HD, Samuel MA, Rao NA, Murphree AL (2008) Retinoblastoma presenting as Coats' disease. *Eye* 22:1196-1197.
  36. Senft SH, Hidayat AA, Cavender JC (1994) Atypical presentation of Coats disease. *Retina* 14:36-38.
  37. Miller DM, Benz MS, Murray TG, Dubovy SR (2004) Intraretinal calcification and osseous metaplasia in Coats disease. *Arch Ophthalmol* 122:1710-1712.
  38. Huang S, Rutar T, Bloomer M, Crawford JB (2010) Analysis of clinical misdiagnoses in children treated with enucleation. *Arch Ophthalmol* 128:1009-1013.
  39. Jones JH, Kroll AJ, Lou PL, Ryan EA (2001) Coats' disease. *Int Ophthalmol Clin* 41:189-98.



- 
40. Shields JA, Shields CL, Parsons HM (1991) Review: differential diagnosis of retinoblastoma. *Retina* 11:232-243.
  41. Tarkkanen A, Laatikainen L (1983) Coats' disease: clinical, angiographic, histopathological findings and clinical management. *Br J Ophthalmol* 67:766-776.
  42. Wells JR, Hubbard GB 3rd (2011) The effect of intravitreal bevacizumab in the treatment of Coats disease in children. *Retina* 31: 427-428.
  43. Adam RS, Kertes PJ, Lam w (2007) Observation on the management of Coats' disease: less is more. *Br J Ophthalmol* 91:303-306.
  44. Nucci P, Bandello F, Serafino M, Wilson ME (2002) Selective photocoagulation in Coats' disease: ten-years follow-up. *Eur J Ophthalmol* 12:501-505.
  45. Mrejen S, Metge F, Denion E, et al (2008) Management of retinal detachment in Coats disease, study of 15 cases. *Retina* 28:26-32.
  46. Scheffler AC, Berrocal AM, Murray TG (2008) Advanced Coats' disease. Management with repetitive aggressive laser ablation therapy. *Retina* 28:S38-41.
  47. Mulvihill A, Morris B (2010) A population-based study of Coats disease in the United Kingdom II: investigation, treatment, and outcomes. *Eye* 24: 1802-1807.
  48. Budning AS, Heon E, Gallie BL (1998) Visual prognosis of Coats' disease. *J AAPOS* 2:356-9.
  49. Silodor SW, Augsburger JJ, Shields JA, Tasman W (1988) Natural history and management of advanced Coats' disease. *Ophthalmic Surg* 19:89-93.
  50. Lin CJ, Hwang JF, Chen YT, Chen SN (2010) The effect of intravitreal bevacizumab in the treatment of Coats disease in children. *Retina* 30: 617-622.

- 
51. Yamashita T, Kawamura H, Kojo N, Ohji M (2011) A case of Coats' disease with visual recovery from no light perception vision after vitrectomy. *Jpn J Ophthalmol* 55: 78-80.
52. Jonas JB (2004) Intravitreal triamcinolone acetonide as treatment for extensive exudative retinal detachment. *Br J Ophthalmol* 88: 587-588.
53. Jarin RR, Teoh SCB, Lim TH (2006) Resolution of severe macular oedema in adult Coats' syndrome with high-dose intravitreal triamcinolone acetonide. *Eye* 20: 163-165.
54. Sun Y, Jain A, Moshfeghi DM (2007) Elevated vascular endothelial growth factor levels in Coats disease: rapid response to pegaptanib sodium. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 245:1387-1388.
55. Álvarez-Riviera LG, Abraham-Marín ML, Flores-Orta HJ, Mayorquín-Ruiz M, Cortés-Luna CF (2008) Coats' disease treated with bevacizumab. *Arch Soc Esp Oftalmol* 83:329-332.
56. Bergstrom CS, Hubbard GB (2008) Combination intravitreal triamcinolone injection and cryotherapy for exudative retinal detachments in severe Coats disease. *Retina* 28:S33-S37.
57. Çakir M, Çekiç O, Yılmaz ÖF (2008) Combined intravitreal bevacizumab and triamcinolone injection in a child with Coats disease. *J AAPOS* 12:309-311.
58. Jun JH, Kim, YC, Kim KS (2008) Resolution of severe macular edema in adult Coats' disease with intravitreal triamcinolone and bevacizumab injection. *Korean Journal of Ophthalmol* 22:190-193.
59. Venkatesh P, Mandal S, Garg S (2008) Management of Coats disease with bevacizumab in 2 patients. *Can J Ophthalmol* 43:245-246.

- 
60. Stergiou PK, Symeonidis C, Dimitrakos SA (2009) Coats' disease: treatment with intravítreal bevacizumab and laser photocoagulation. *Acta Ophthalmol* 87:687-688.
  61. Cackett P, Wong D, Cheung CM (2010) Combined intravítreal bevacizumab and argon laser treatment for Coats' disease. *Acta Ophthalmol* 88:e48-49.
  62. Entezari M, Ramezani A, Safavizadeh L, Bassirnia N (2010) Resolution of macular edema in Coats' disease with intravitreal bevacizumab. *Indian J Ophthalmol* 58: 80-82.
  63. He YG, Wang H, Zhao B, Lee J, Bahl D, McCluskey J (2010) Elevated vascular endothelial growth factor level in Coats' disease and possible therapeutic role of bevacizumab. *Graefes Arch Clin Ophthalmol* 248:1519-1521.
  64. Kim J, Park KH, Wco SJ (2010) Combined photodynamic therapy and intravitreal bavacizumab injection for the treatment of adult coats' disease: a case report. *Korean J Ophthalmol* 24: 374-376.
  65. Othman IS, Moussa M, Bouhaimed M (2010) Management of lipid exudates in Coats disease by adjuvant intravítreal triamcinolone: effects and complications. *Br J Ophthalmol* 94:606-610.
  66. Sisk RA, Berrocal AM, Albini TA, Murray TG (2010) Bevacizumab for the treatment of pediatric retinal and choroidal diseases. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 41: 582-592.
  67. Zhao T, Wang K, Ma Y, Jiang YR (2010) Resolution of total retinal detachment in Coats' disease with intravitreal injection of bevacizumab. *Graefes Arch Exp Ophthalmol* (*in press*)
  68. Böhm MRR, Uhlig CE (2011) Use of intravitreal triamcinolone and bevacizumab in Coats' disease with central macular edema. *Graefes Arch Exp Ophthalmol* 12 (*in press*)

- 
69. Avery RL (2009) Extrapolating anti-vascular endothelial growth factor therapy into pediatric ophthalmol: promise and concern. J AAPOS 13:400-402.
70. Lin KL, Hirose T, Kroll AJ, Lou PL, Ryan EA (2009) Prospects for treatment of pediatric vitreoretinal diseases with vascular endothelial growth factor inhibition. Seminars in Ophthalmol 24:70-76.
71. Smith LM, Brown GC, Brucker AJ, Yannuzzi LA, Klais CM, Spaide RF (2005) Coats disease in adulthood. Ophthalmol 112: 1072-1078.

---

## Lista de abreviaturas

AF – Angiografia fluoresceínica

AV – Acuidade visual

B – Bevacizumab

BHR – Barreira hemato-retiniana

*CRBI – Crumbs homolog 1 (Drosophila)*

FD-YAG – *Frequency-doubled yttrium aluminium garnet*

LCA – Amaurose congénita de Leber

ND – Não definido

*NDP – Norrie disease (pseudoglioma)*

PAS – *Periodic acid-schift*

PDT – Terapia fotodinâmica

RMN – Ressonância magnética nuclear

RP – Retinopatia pigmentar

*RPGR – Retinitis pigmentosa GTPase regulator*

T – Triancinolona

TAC – Tomografia axial computadorizada

VEGF – Factor de crescimento endotelial vascular

