

INFORME 52

RETINOPATÍAS HEREDITARIAS: DISPLASIAS DE LOS FOTORECEPTORES (1ra. Parte)

Las retinopatías hereditarias del perro pueden clasificarse en 3 grupos: las enfermedades relacionadas con una anomalía del desarrollo de los fotorreceptores (las displasias), las enfermedades relacionadas con una degeneración de los fotorreceptores (las distrofias o degeneraciones) y las enfermedades relacionadas con una distrofia del epitelio pigmentario. El diagnóstico se basa en el estudio del comportamiento, la oftalmoscopia y la electroretinografía. En todas las afecciones de los fotorreceptores, las anomalías de la electroretinografía aparecen antes de las anomalías del comportamiento y las anomalías del fondo de ojo.

Durante mucho tiempo, las retinopatías hereditarias del perro fueron clasificadas basándose en el examen clínico y, en particular, en la oftalmoscopia. Hasta el presente se han distinguido dos tipos de retinopatías:

- Las atrofas progresivas generalizadas;
- Las atrofas progresivas centrales.

Con el transcurso del tiempo, estos dos términos pasaron al lenguaje corriente a pesar de que los mismos no tuviesen absolutamente en cuenta los progresos realizados en oftalmología veterinaria. Si bien el término “atrofia central” corresponde siempre a retinopatías caracterizadas por una afección primaria del epitelio pigmentario, el término “atrofia generalizada” abarca demasiadas entidades diferentes para continuar manteniéndolo. En efecto, esta clasificación que tenía la ventaja de ser simple, sólo tenía en cuenta la oftalmoscopia. Pero, desde hace unos veinte años, y gracias especialmente a los trabajos realizados en la Universidad de Pennsylvania por Aguirre, Rubin, Aclant y otros, muchos otros medios fueron utilizados para conocer mejor estas retinopatías. Entre los mismos se puede señalar la importancia de la electrofisiología relacionada a la histología, de la histoquímica y de la microscopia electrónica. Liberado así de la única tutela de la oftalmoscopia, el oftalmólogo veterinario puede actualmente diagnosticar una afección de retina con un fondo de ojo sin anomalías visibles.

Actualmente, estas retinopatías se pueden clasificar en tres grupos:

Displasias de los fotorreceptores: este grupo comprende las retinopatías cuyas anomalías aparecen antes de que los fotorreceptores hayan terminado su desarrollo normal. De modo que se puede detectar la enfermedad a una edad muy temprana (antes de los tres meses). La mayoría de estas retinopatías son progresivas, pero algunas son estacionarias.

Degeneración de los fotorreceptores: grupo de enfermedades de diagnóstico muy tardío constituido por anomalías degenerativas. Los fotorreceptores terminan normalmente su desarrollo, las anomalías aparecen posteriormente. Todas estas retinopatías son progresivas.

Distrofias del epitelio pigmentario: este grupo comprende retinopatías cuya alteración inicial afecta las células del epitelio pigmentario (EP). Al examinar el fondo de ojo, se observa una



acumulación de pigmentos “en motas”. Este grupo corresponde al término de “atrofia central de la retina” perteneciente a la antigua clasificación.

El interés del estudio de estas enfermedades hereditarias de la retina es evidente, no sólo para la cría canina, sino también para la oftalmología comparada. Es así como se pudieron proponer modelos animales válidos para el estudio de las enfermedades humanas similares (la retinitis pigmentaria). Gracias a estos modelos animales (perros, gatos, ratas) se pudieron delimitar mejor algunos aspectos de la transducción¹ visual.

Anatomía funcional

La retina es la túnica interna del globo ocular. Deriva de la vesícula óptica que es una evaginación del diencéfalo que se forma en el perro al 25° día de gestación. Contiene 2 capas de células:

- las células de la capa externa, que dan origen al epitelio pigmentario;
- las células de la capa interna, que se dividen y se diferencian para formar las distintas capas de la neurorretina.

La embriogénesis permite comprender que, en caso de desprendimiento de retina, es la neurorretina la que se desprende del epitelio pigmentario. La retina termina su desarrollo a la edad de seis semanas en el perro y cinco meses en el gato. En su madurez, contiene diez capas, incluyendo la del epitelio pigmentario. Su espesor varía de 0,1 mm (a ora serrata) a 0,5 mm (disco óptico).

Epitelio pigmentario

El epitelio pigmentario está formado por una capa de células comprendida entre la capa de fotorreceptores y la membrana de Bruch que, en su faz externa, lo separa de la coroides. La membrana de Bruch está asimismo compuesta por fibras elásticas y fibras de colágeno. Es a través de estas estructuras que pasan los elementos metabólicos que vienen de la coriocapilar. La membrana de Bruch puede estar atravesada por pequeñas moléculas de proteínas.

Las células del EP son ricas en pigmentos melánicos, salvo en relación a la zona ocupada por el tapiz en los carnívoros, y en mitocondrias. Éstas, más numerosas hacia la parte externa de la célula, son sede de una intensa actividad metabólica.

La zona basal de las células comprende numerosos pliegues membranarios que constituyen zonas de intercambio.

La zona apical emite prolongaciones (vellosidades) citoplasmáticas que rodean los segmentos externos de los fotorreceptores. Estas prolongaciones cumplen un rol en la fagocitosis de los elementos externos.

Las zonas laterales no tienen pliegues. Elementos de unión (zonula adherens y zonula occludens) se encuentran en el espacio intercelular y aseguran la impermeabilidad. Es en ese nivel donde se sitúa la barrera hematorretiniana externa.

¹ La transducción es el conjunto de procesos o etapas que ocurren en forma concatenada debido al cual una célula convierte una determinada señal o estímulo exterior, en otra señal o respuesta específica.

El EP cumple varias funciones. Cumple un rol de pantalla, gracias a los melanosomas, un rol en el metabolismo y almacenamiento de la vitamina A, en el transporte activo de las moléculas que no pueden franquear el espacio intercelular, en la fagocitosis y la renovación de los segmentos externos de los fotorreceptores, y en el desarrollo y diferenciación de estas mismas células. Por otra parte, es responsable de la capacidad de descanso de la retina.

Fotorreceptores

Los fotorreceptores son los primeros elementos externos de la neurorretina. Un espacio en gran parte virtual separa esta neurorretina del EP. Este espacio subretiniano está constituido por una matriz formada por mucopolisacáridos y proteínas. Numerosos trabajos recientes se relacionan a una de estas proteínas: la IRBP (interphotoreceptor retinoid-binding protein). La IRBP cumple un rol en la autoinmunidad de la retina. La misma participa igualmente en el transporte de retinoides entre los fotorreceptores y el EP, y quizás al transporte de la vitamina E y de los ácidos grasos. Esta proteína, que se encuentra en numerosas especies, es sintetizada por los fotorreceptores.

Los fotorreceptores aseguran la transformación del estímulo luminoso en impulso nervioso. Comprenden dos tipos de células que se distinguen morfológicamente unas de otras: los conos y los bastones. Los conos constituyen el sistema fotópico. Participan de la visión en luz de alta intensidad. Los bastones constituyen el sistema escotópico. Participan de la visión en luz de baja intensidad. La proporción relativa a cada uno de estos dos sistemas es variable según la especie considerada y, en una misma especie, según la zona de la retina que está en consideración. Es así como la población de conos es más importante a nivel del área central. En los carnívoros la población total de bastones es más importante que la de los conos. Los fotorreceptores comprenden un segmento externo y un segmento interno. En su extremidad interna, las células se alargan para formar una esférula (bastones) o un pedículo (conos).

El *segmento externo* de los fotorreceptores está compuesto por una pila de discos o “sacos”. Las moléculas de pigmentos visuales (rodopsina para los bastones y un pigmento comparable para los conos) se localizan en la membrana de los discos. Esta membrana es independiente de la membrana plasmática. Los elementos externos son fagocitados por los lisosomas y fagolisosomas del EP, según un ciclo nictemeral. Los conos son fagocitados por la noche y los bastones por la mañana. El tiempo completo de renovación de los segmentos externos de los fotorreceptores del perro es de seis días. Este proceso es acompañado por una intensa actividad metabólica del segmento interno que sintetiza las proteínas. La asociación de estas proteínas a fosfolípidos participa en la formación de nuevas membranas de los discos. Los fotorreceptores son las células del organismo más ricas en ácidos grasos insaturados. Cuando la digestión de la parte distal de los segmentos externos está incompleta, se observa la formación de gránulos de lipofucsina en las células del EP.

Una zona intermedia que contiene un orgánulo llamado “cilio” une el segmento externo al segmento interno.

El *segmento interno*, cuyo rol ya hemos visto, contiene numerosas mitocondrias.

La *membrana limitante externa*, bien visible en el microscopio óptico, se sitúa en la base del segmento interno. Está formada por fibras que unen los fotorreceptores entre sí.



Los *núcleos* de los fotorreceptores se encuentran en el lado interno de la membrana limitante externa. Forman la capa nuclear externa.

En la *capa plexiforme externa* se establecen las sinapsis de los fotorreceptores con las células bipolares y horizontales.

La *capa nuclear interna* está formada por los núcleos de las células bipolares, horizontales, amacrinas y gliales. Las células gliales más importantes son las células de Müller. Se extienden sobre todo el espesor de la retina. Su principal propiedad es la de reabsorber los mediadores químicos y el potasio. La eliminación del potasio en el vítreo originaría la onda B del electroretinograma (ERG).

La *capa plexiforme interna* es la zona de articulación de las células bipolares con las células ganglionares y amacrinas.

Las *células ganglionares* proyectan axones en la capa de las fibras nerviosas. Éstas confluyen luego hacia el disco óptico. Después de adquirir la mielina, forman el nervio óptico.

La *capa limitante interna* está formada por la extremidad interna, aplanada, de las células de Müller.

Vasos de la retina

La nutrición y la oxigenación de los elementos externos de la retina, y especialmente de los fotorreceptores, son aseguradas por la vascularización coroidea. La vascularización de la retina asegura la nutrición de las partes internas. Pero los endotelios de los dos tipos de vasos son diferentes: el de los vasos coroideos es abierto, el de los vasos retinales es continuo. Es a nivel de estos últimos que se sitúa la barrera hematorretiniana interna. Las barreras hematorretinianas externa e interna impiden el traslado pasivo de los elementos nutritivos por los espacios intercelulares. Los capilares retinales cumplen un rol (como las células del EP) en la eliminación activa del potasio. Esta eliminación es responsable de la onda B del ERG.

Transducción visual

La transducción visual es el conjunto de reacciones que permiten la transformación del estímulo luminoso en impulso nervioso. La comprensión de estos fenómenos es esencial si se quiere abordar la patogenia de las retinopatías hereditarias y los distintos estudios referidos al tema. Estas reacciones se desarrollan en dos etapas: una etapa bioquímica y una etapa electrofisiológica.

En el caso de los bastones, la fotoisomerización de la rodopsina después de la reabsorción de los fotones conduce a la hidrólisis de la molécula. El producto obtenido, la metarrodopsina II, provoca asimismo una respuesta de la membrana plasmática, entre ésta y la membrana de los sacos, a través de mensajeros. Esquemáticamente, este conjunto de reacciones es el siguiente: en la oscuridad, los canales específicos de iones Na^+ de la membrana de los segmentos externos se mantienen abiertos gracias a una concentración local elevada de guanosina monofosfato cíclico (GMPc). En la luz, la producción de metarrodopsina II provoca la activación de una proteína: la transducina. Ésta activa a su vez una fosfodiesterasa responsable de la hidrólisis del GMPc. Esta reacción provoca una baja en la concentración de GMPc en los segmentos externos. Esta baja determina el cierre de los canales de iones Na^+ .



De lo que resulta una hiperpolarización de la membrana secundaria a este cierre. En este proceso intervienen varios mecanismos de regulación. Una de las proteínas que participan en los mismos es la arrestina, más conocida bajo el nombre de antígeno S (Ag S) a causa de estas propiedades autoantígenas.

De la fotoisomerización a la hiperpolarización de la membrana, hemos pasado de una etapa bioquímica a una etapa electrofisiológica. Debemos destacar, para el desarrollo normal de estas reacciones, la importancia del par EP-fotoreceptores y de las interacciones entre rodopsina, transducina, fosfodiesterasa, GMPc. Las diferentes reacciones de la transducción visual pueden ser perturbadas en las retinopatías hereditarias.

*Departamento Científico
Laboratorio Love Sudamericana*

Nota: La 2^{da} parte de este informe será enviada próximamente.