

Ceguera súbita en una perra

SARDS o retinitis inmunomediada

En este artículo haremos una revisión de aquellas enfermedades retinianas responsables de ceguera aguda en caninos en ausencia de signos oculares patológicos -el "Síndrome de Degeneración de Retina Adquirida Súbita" y la "Retinitis Inmunomediada"-, prestando especial atención a los recientes hallazgos diagnósticos y los nuevos retos terapéuticos.

Clinio Díaz

Diplomado en Oftalmología Veterinaria
Clínica Ocular Veterinaria
Telde. Gran Canaria
Tel.: 928 696 510
cliniovet@hotmail.com
www.clinicaocularveterinaria.com
Imágenes cedidas por el autor

La aparición de un cuadro de ceguera aguda en pacientes caninos con una apariencia ocular normal es considerada una emergencia, y se relaciona frecuentemente con trastorno ocular o del sistema nervioso central. Esta patología suele implicar un reto diagnóstico para el veterinario clínico, ya que la ausencia de signos oftalmológicos evidentes normalmente sugiere enfermedad del nervio óptico, del quiasma o del cerebro. Sin embargo, existen en perros dos enfermedades retinianas causantes de ceguera repentina pero no acompañada de signos típicos de inflamación intraocular y/o degeneración retinal.

Estas enfermedades son el "Síndrome de degeneración de retina adquirida súbita" (SARDS, del inglés sudden acquired retinal degeneration syndrome) y la retinitis inmunomediada (IMR). A través de un caso clínico, revisaremos las diferentes alternativas diagnósticas y los nuevos retos terapéuticos que nos ofrecen renovadas esperanzas frente a estas patologías oculares, por otro lado no tan infrecuentes.

Caso clínico

Se presenta en consulta una perra Chihuahua, entera, de 9 años de edad, incorrectamente vacunada y desparasitada, con un cuadro de déficit visual sobreagudo. El propietario refiere que el animal estaba más triste y apagado desde hacía unos 10 días y con una evidente ceguera la última semana, quizá más marcada por la noche. En la anamnesis también se destaca una aparente ganancia en peso en el último mes, pero sin ir acompañada de un aumento evidente del apetito.

El examen físico general es normal. La exploración oftalmológica revela una midriasis bilateral (figura 1), con ausencia de respuesta a la amenaza y un test de obstáculos negativo en ambiente de luz y de penumbra. Los reflejos fotopupilares (RFP) directo y consensuado son lentos e incompletos. El test de Schirmer es de 16 mm en ojo derecho (OD) y de 17 mm en ojo izquierdo (OS) en un minuto. La presión intraocular es de 13 mm de Hg en OD y OS (Tonopen XL). Las córneas presentan ligera pigmentación bilateral (figura 1), secundaria a una queratoconjuntivitis seca cualitativa diagnosticada anteriormente y tratada con ciclosporina 0,2% (Optimmune). Este depósito de pigmento corneal se considera insuficiente para explicar de por sí un cuadro de ceguera. No se encuentran otras anomalías significativas en cámara anterior, iris, cristalino, vítreo o fondo ocular, salvo una papila óptica de apariencia ligeramente pálida.

En una ERG, ante cualquier mínima amplitud de onda detectada, se debe sospechar de IMR y, en su caso, tratarla como tal.

El hemograma y la bioquímica sanguínea ofrecieron como datos más relevantes, por encima de los rangos normales: colesterol (362 mg/dl), GGT (7 UI/l) y ácidos biliares (56 micromol/l).

Diagnósticos diferenciales

Ante un cuadro de ceguera súbita sin dolor los diagnósticos diferenciales incluyen enfermedad del SNC, neuritis óptica bilateral, desprendimiento de retina, SARDS y, por último, una patología de reciente reconocimiento, la retinitis inmunomediada (IMR).

La apariencia prácticamente normal del fondo ocular elimina la posibilidad del desprendimiento retinal y la neuritis óptica intraocular. La neuritis óptica retrobulbar es todavía un diagnóstico posible, aunque normalmente va acompañada de una intensa midriasis con pérdida total de reflejos fotopupilares. Así mismo, la ceguera central se debería manifestar con tamaño pupilar normal y RFP intactos.

En función de esto, hay que recurrir a pruebas especiales para localizar el origen de la pérdida visual. La ecografía ocular y orbitaria (figura 2) nos puede ayudar a confirmar o descartar la neuritis retrobul-

bar, pero las herramientas diagnósticas de primera elección, en este caso, serían el test colorimétrico de los RFP y la electroretinografía (ERG).

El instrumento usado para evaluar las propiedades espectrales de los RFP (Melan-100) se caracteriza por una fuente de luz de alta intensidad con unas longitudes de onda muy precisas, de manera que la respuesta a una luz roja de longitud de onda de 630 nm está mediada por la capa de fotorreceptores, mientras que el segundo componente del RFP responde a la luz azul de 480 nm, y se debe a la melanopsina. Ésta es un fotopigmento localizado en una subpoblación especial de células ganglionares de la retina y que puede provocar RFP, incluso en ausencia de actividad en los fotorreceptores. Por tanto, se puede diferenciar cuándo la enfermedad es de fotorreceptores, de la capa de células ganglionares o del nervio óptico (figura 3).

Los resultados del test siempre se han de evaluar conjuntamente con una ERG para una caracterización más precisa del problema subyacente. Además, pueden existir algunas limitaciones con el test colorimétrico fotopupilar, como, por ejemplo, severa atrofia de iris, oftalmoplegia interna/externa, uveítis, glaucoma o inhibición sináptica subcortical por sedación, anestesia o enfermedad intracranial.

La ERG se usa para evaluar la respuesta electrofisiológica global de la retina, que en el caso de un SARDS sería totalmente extinguida. Tradicionalmente, si la actividad eléctrica retiniana es normal, se

apoptosis, neurotoxicidad por glutamato, degeneración de fotorreceptores por anomalías metabólicas y/o endocrinas, etc.).

Sin embargo, su presentación clínica tan llamativamente similar a las retinopatías mediadas por anticuerpo descritas en humana y los últimos resultados obtenidos, apuntan a una etiología de base inmunomediada con bastante contundencia. Trabajando en esta línea, recientes estudios llevados a cabo en la Universidad de Iowa en EE. UU., han demostrado que el tratamiento con inmunoglobulina intravenosa (IVIG) puede ser efectivo para algunos perros con SARDS. El IVIG consiste en un pool de diferentes clases de globulinas extraídas del plasma humano (95-98% de IgG y trazas de IgA y fracciones de IgM) que puede ser utilizado contra desórdenes inmunomediados para inactivar los anticuerpos anormales.

En la retinitis inmunomediada (IMR), el tratamiento inmunosupresor con prednisona (1-2 mg/kg BID) y doxiciclina (10 mg/kg BID, 4 semanas) parece ser bastante efectivo en la mayoría de los casos.

Actualmente sólo está disponible IVIG humano, lo cual genera complicaciones potenciales de reacciones anafilácticas y obliga a tomar muchas precauciones de infusión, premedicación con antihistamínicos o monitorización exhaustiva del paciente. El protocolo actual recomendado aconseja administración de IVIG los días 1 y 3, con monitorización de reacciones postratamiento los días 2 y 4. Sin embargo, se está especulando seriamente con la posibilidad de administrar IVIG en inyecciones intraoculares para conseguir mayores concentraciones de IVIG a nivel retiniano, sin afectar a la funcionalidad retinal, aboliendo los riesgos de efectos secundarios sistémicos y reduciendo drásticamente la dosis necesaria y, por ende, los costes.

El tratamiento de perros con SARDS se inició en abril de 2007 y el éxito se reduce a aquellos casos diagnosticados y tratados precozmente, antes de llegar a un grado avanzado de degeneración retiniana. En los casos de recaídas, una segunda pauta de tratamiento no es una opción, dado el elevado riesgo de reacción anafiláctica.

Los animales muestran mejoría en el comportamiento visual, en el test de obstáculos (especialmente en condiciones de buena iluminación) y recuperación del RFP a la luz roja, pero la ausencia de respuesta a la amenaza es una constante y no tiene valor como parámetro objetivo de respuesta al tratamiento. Hasta hoy, el mayor tiempo de recuperación visual en un perro con SARDS postterapia IVIG está descrito por el Dr. Grozdanic de la Universidad de Iowa, y es de más de 10 meses y todavía visual.



Figura 1. Paciente con midriasis bilateral y pigmentación corneal secundaria a una queratoconjuntivitis seca de tipo cualitativa, diagnosticada hace meses.

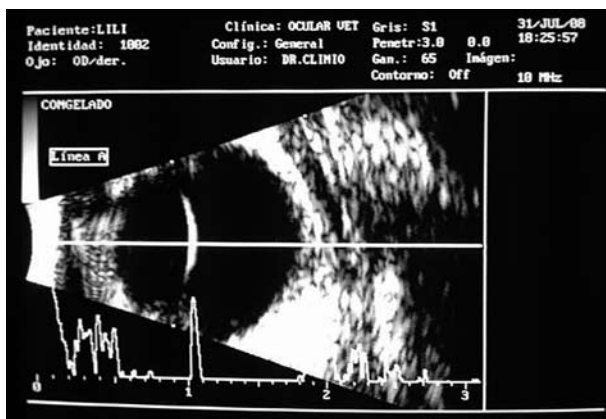


Figura 2. Ecografía ocular normal, sin presencia de anomalías en el trayecto retrobulbar del nervio óptico.

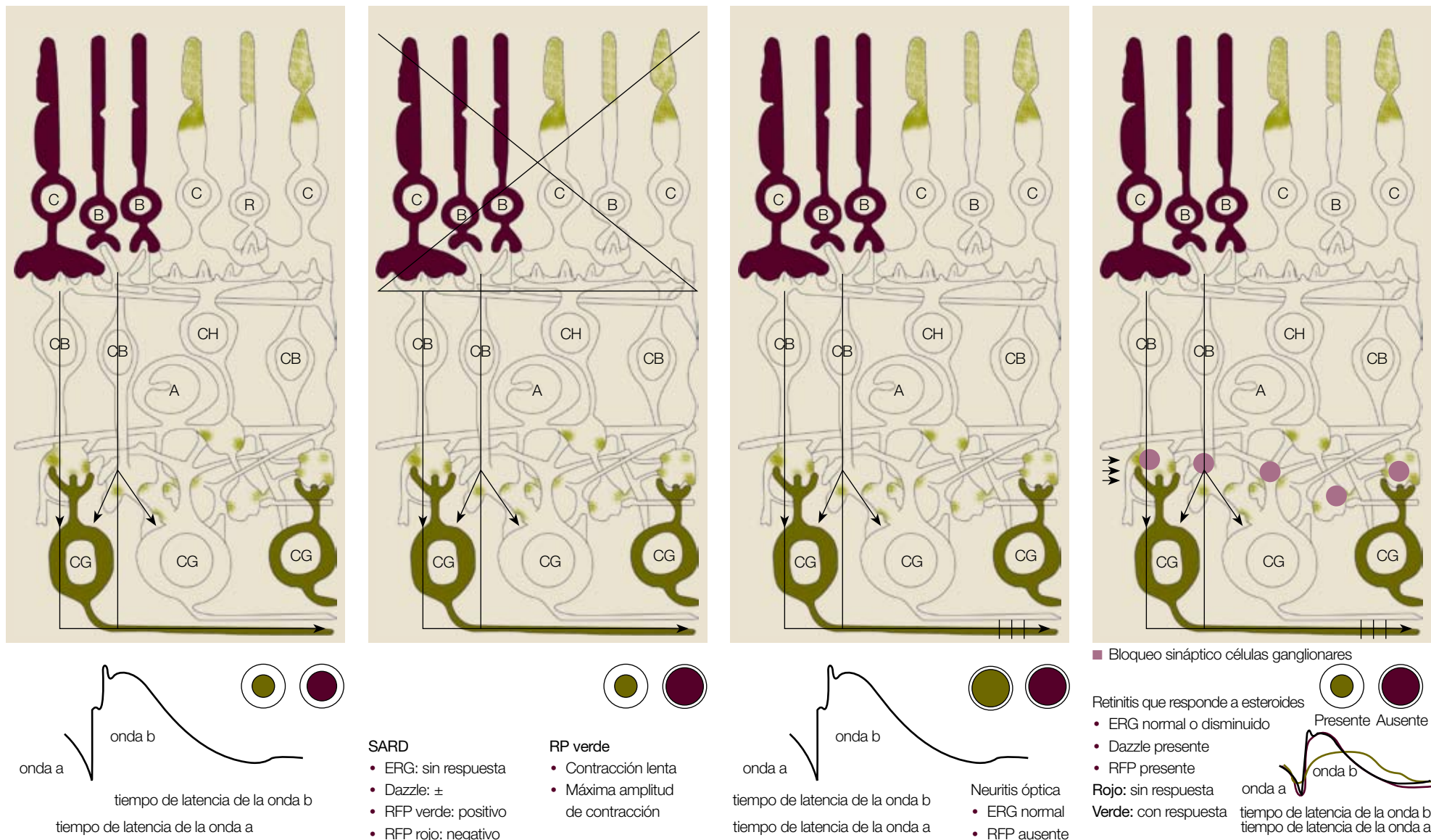


Figura 3. Esquema de los principios fisiológicos que rigen los RFP en la retina sana de mamíferos. Vía roja: respuesta mediada por los fotorreceptores; vía verde: respuesta mediada por la melanopsina. C = conos, B = bastones, A = células amacinas, CB = células bipolares, CH = células horizontales y CG = células ganglionares.

► Por otra parte, respecto al nuevo síndrome descrito como retinitis inmunomediada (IMR), el tratamiento inmunosupresor a base de la combinación de prednisona (1-2 mg/kg BID) y doxiciclina (10 mg/kg BID, 4 semanas) parece ser bastante efectivo en la mayoría de los casos, aunque la impresión es que hacen falta tratamientos a largo plazo especialmente con los corticoides, ya que la disminución de la dosis puede desembocar en una rápida pérdida de visión.

Es interesante señalar, en este aspecto, que volver a incrementar las dosis de esteroides durante estas recaídas, revierte los síntomas en tan sólo 1-2 días, con lo que es relativamente sencillo valorar la dosis de medicación necesaria para mantener la función visual del animal.

Además, se ha estudiado que en los casos resistentes a esta terapia, también existe la opción de someter al paciente a IVIG con buenos resultados.

El protocolo actual recomendado aconseja administración de IVIG los días 1 y 3, con monitorización de reacciones postratamiento los días 2 y 4.

Al igual que en los casos de SARDS, los parámetros objetivos que se tienen en cuenta para evaluar la respuesta al tratamiento son mejoría en el comportamiento visual y en el test de obstáculos y la recuperación del RFP a la luz roja. No es válida la respuesta a la amenaza. El ERG sí puede ser un indicador útil, pues la recuperación visual suele ir acompañada de mejora en los registros eléctricos de la retina, normalmente.

En nuestro caso clínico concreto, no tenemos todavía la posibilidad de disponer de preparados de IVIG como una alternativa razonable que ofrecerle al propietario,

con lo que nuestro paciente de SARDS permanece sin tratamiento.

Discusión

Los auto-anticuerpos contra antígenos de retina se consideran como la primera causa de patología en la retinopatía asociada a cáncer (CAR) y en diferentes tipos de retinopatías inmunomediadas en pacientes humanos. Además, también se han implicado auto-anticuerpos retinales en la patología de la degeneración macular, retinitis pigmentosa no hereditaria y glaucoma.

El tratamiento con inmunoglobulina intravenosa humana (IVIG) puede ser efectivo para algunos perros con SARDS o IMR.

Mientras que tradicionalmente las retinopatías mediadas por anticuerpo eran confirmadas mediante la detección de auto-anticuerpos en circulación sanguínea, un reciente estudio mostró que casi el 40% de los pacientes humanos con CAR y un 60% de los que desarrollan retinopatía autoinmune, carecen de niveles detectables de auto-anticuerpos.

Datos similares se manejan en la población canina donde los estudios demuestran ausencia de neoplasia y de auto-anticuerpos retinales en el suero de perros con signos evidentes de SARDS. Sin embargo, las últimas investigaciones en la Universidad de Iowa demuestran la presencia de células plasmáticas intrarretinales produciendo diferentes clases de inmunoglobulinas, que es marcadamente sugerente de una producción de anticuerpos en la retina. Esta concentración localizada de anticuerpos intrarretinales podría ser suficientemente alta como para provocar daño

retinal, pero demasiado baja como para dar niveles detectables en suero.

El síndrome de degeneración de retina adquirida súbita (SARDS) es una enfermedad que cursa en perros con ceguera repentina, sin dolor y con una apariencia normal de la retina, pero con pérdida absoluta de su actividad eléctrica. Muchas veces se acompaña de ganancia en peso y signos de

olidipsia, poliuria, y/o polifagia detectados en general varios días o semanas antes de la ceguera, aunque algunos casos desarrollan los síntomas poco después de la pérdida visual. Estos síntomas suelen resolver en un periodo de 3-6 meses. En los análisis sanguíneos es frecuente la aparición de valores elevados en las enzimas hepáticas, lípidos (sobre todo colesterol), vitaminas A

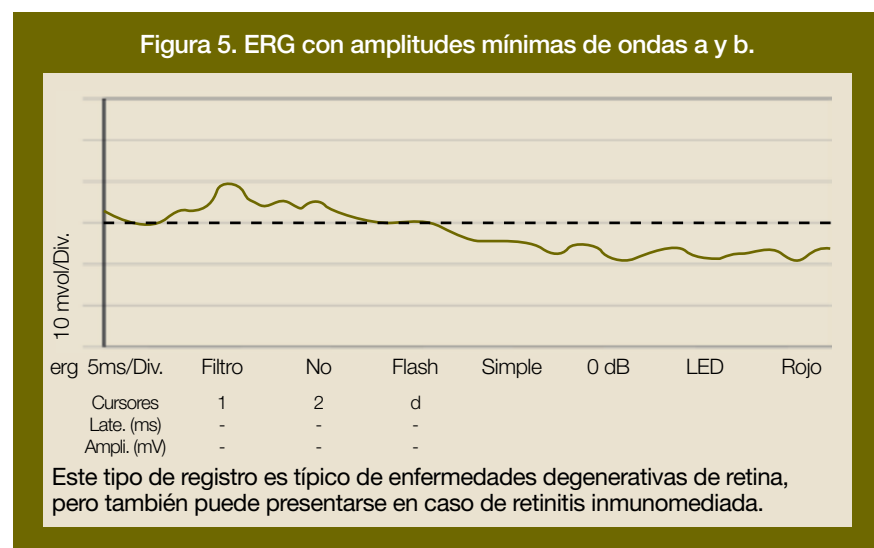
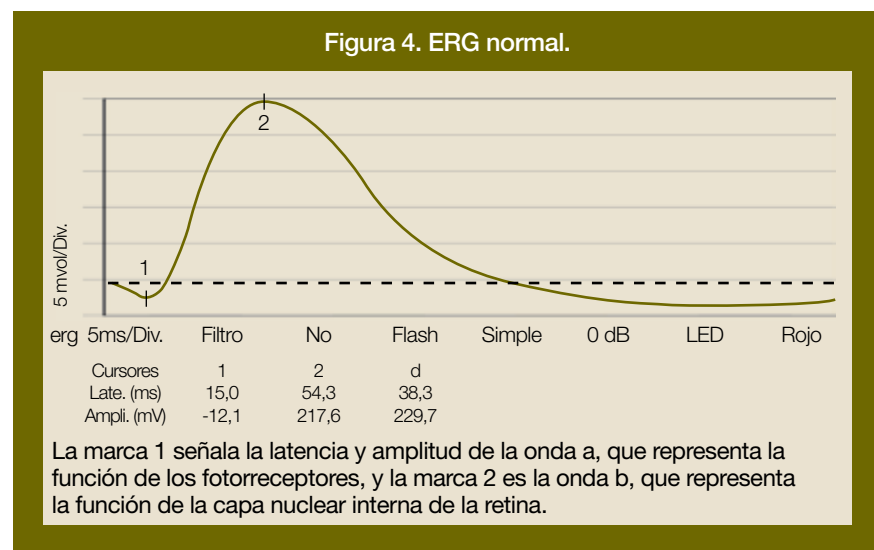
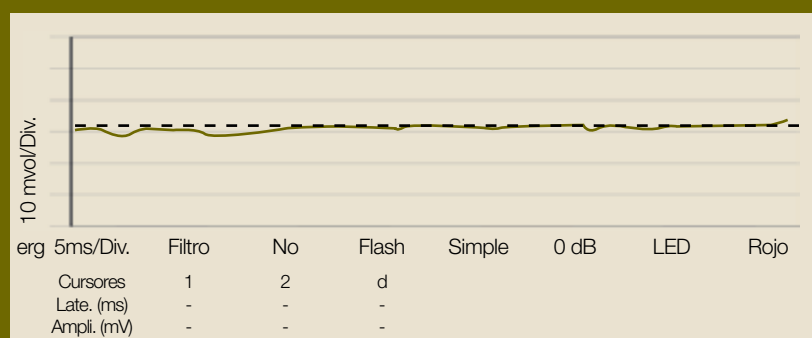


Figura 6. ERG extinguido con ondas a y b no detectables, coherente con SARDS.



También puede verse con enfermedades degenerativas de retina en estado final, pero la exploración ocular revelaría cambios evidentes del fondo.

y E, fracciones de alfa-globulinas y niveles de cortisol y hormonas sexuales. Oftalmológicamente, los animales muestran ausencia de visión y de la respuesta a la amenaza, aunque el reflejo de deslumbramiento (*dazzle*) y los reflejos fotopupilares (RFP) suelen estar presentes, pero disminuidos, con respuesta negativa a la luz roja y positiva a la luz azul. La evaluación del fondo ocular no revela cambios importantes al comienzo del proceso, salvo la presencia de una característica "papila óptica pálida" en algunos pacientes debido a una atenuación de la vascularización a ese nivel. El registro de ERG, no obstante, es plano. A largo plazo (más de un año) ya se suelen evidenciar signos avanzados de degeneración retinal.

El éxito del tratamiento en perros con SARDS y IMR se reduce a aquellos casos diagnosticados y tratados precozmente, antes de llegar a un grado avanzado de degeneración retiniana.

La retinitis inmunomediada (IMR) es un síndrome canino descrito recientemente que comparte muchas similitudes clínicas con el SARDS, aunque sin pérdida absoluta de actividad eléctrica retiniana. También cursa con ceguera súbita sin dolor, pero es importante revisar cuidadosamente la anamnesis, pues muchas veces los propietarios señalan la existencia de episodios esporádicos y temporales de déficit visual (a veces, sólo nocturnos) meses e incluso años antes del desarrollo completo de la ceguera. Otro signo frecuentemente descrito es el de las pupilas anormales por midriasis y, a veces, anisocoría. La mayoría de los pacientes no tienen otros problemas de salud. Al igual que en el SARDS, hay ausencia de visión y de la respuesta a la amenaza, con reflejo de deslumbramiento positivo y los reflejos fotopupilares (RFP) suelen estar disminuidos y son negativos a la luz roja y positivos a la luz azul. El fondo ocular es normal aunque a veces se detecta también la "papila óptica pálida". La principal diferencia con el SARDS viene dada por el ERG, donde se aprecian amplitudes detectables de ondas a y b, pudiendo ser normal, supra-normal o disminuido.

Por lo tanto, tenemos dos entidades patológicas que afectando seriamente a la retina y compartiendo muchas semejanzas, requieren de un diagnóstico precoz, empezando por una buena anamnesis y acabando con un test colorimétrico de los RFP y con la ERG como herramienta irremplazable para el diagnóstico definitivo. Esto es importante, puesto que las posibilidades terapéuticas y, sobre todo, el pronóstico, cambian ostensiblemente a día de hoy según se trate de un caso de SARDS o de IMR.

Conclusión

Las retinopatías mediadas por anticuerpo pueden estar más presentes de lo esperado entre la población canina. Un diagnóstico temprano con su tratamiento adecuado es esencial para preservar la visión o revertir una ceguera incipiente en estos pacientes.

En este sentido, disponemos de herramientas diagnósticas cada vez más eficientes y prácticas, así como de unas posibilidades terapéuticas muy interesantes, insospechadas hace apenas unos años.

Por lo tanto, se deben tener muy presentes estas premisas a la hora de afrontar los casos de ceguera súbita sin dolor que se manifiesten en nuestros pacientes caninos. □

Bibliografía

- Grozdanic S.D., Harper M., Kecova H. Antibody mediated retinopathies in canine patients - mechanism, diagnosis and treatment modalities. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2008. Department of Veterinary Clinical Sciences, College of Veterinary Medicine, Iowa State University.
- Carter RT., Bentley E., Oliver JW., et al. Elevations in adrenal sex hormones in canine sudden acquired retinal degeneration syndrome. *Proceedings 34th Annual Meet Am Coll Vet Ophthalmol.* 2004.
- Grozdanic S.D., Matic M., Sakaguchi D.S., et al. Evaluation of retinal status using chromatic pupil light reflex activity in healthy and diseased canine eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2007;48:5178-83.
- Ruby NF., et al. Role of melanopsin in circadian responses to light. *Science.* 2002;298:2211-3.
- Guy J., Aptsiauri N., Treatment of paraneoplastic visual loss with intravenous immunoglobulin: report of 3 cases. *Arch Ophthalmol.* 1999;117:471-7.
- Weleber RG., Watzke RC., Shults WT., et al. Clinical and electrophysiologic characterization of paraneoplastic and autoimmune retinopathies associated with anti-nolase antibodies. *Am J Ophthalmol.* 2005; 139:780-94.