

## ASPECTOS CLÍNICOS DA ATROFIA PROGRESSIVA GENERALIZADA DA RETINA EM CÃES

Dayara Inês Passos<sup>1</sup>; Patrícia de Fátima Fermino<sup>1</sup>; Maria Lúcia Marcucci Torres<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Discente do curso de Medicina Veterinária do Centro Universitário Octávio Bastos- UNIFEOB.

<sup>2</sup>Docente da disciplina de clínica animal do curso de Medicina Veterinária do Centro Universitário Octávio Bastos- UNIFEOB

### RESUMO

As doenças hereditárias de retina acometem tanto o homem como animal. A atrofia progressiva generalizada da retina (APGR) consiste em uma prolongada e progressiva degeneração da retina em decorrência de mutações hereditárias autossômicas recessivas em genes expressos em fotorreceptores e no epitélio pigmentado da retina. Clinicamente observa-se midríase bilateral, cegueira noturna, diminuição ou ausência do reflexo pupilar. O diagnóstico se baseia na história clínica, exame oftalmológico, ultrassonografia e eletrorretinografia como exames complementares. Por estes fatos, faz-se a importância da ciência desta patologia para sua identificação, afim de evitar sua multiplicação.

**Palavras-chave:** retina, oftalmopatia hereditária, terapia gênica.

### INTRODUÇÃO

As degenerações retinianas no cão incluem: atrofia progressiva generalizada da retina (APGR), atrofia progressiva central da retina (ARPC), hemeralopia, displasia retinal, síndrome do olho do Collie e síndrome do olho do Sheltie (SEVERIN, 1991). Atrofia progressiva generalizada da retina (APGR) é uma desordem bilateral e hereditária autossômica recessiva (GOMES et al, 2013).

É mais frequentemente herdado como um traço mendeliano simples, mas grande heterogeneidade genética foi demonstrada dentro e entre raças (KARLSKOV- MORTENSEN et al, 2018).

Clinicamente observa-se midríase bilateral, cegueira noturna, diminuição ou ausência do reflexo pupilar. O diagnóstico se baseia na história clínica completa, exame oftalmológico minucioso e a eletrorretinografia como exame complementar (GOMES et al, 2013).

Em relação a terapêutica ainda não há um tratamento efetivo, utilizando-se apenas remédios paliativos como antioxidantes e ômega 3 com a finalidade de evitar piora do quadro degenerativo. Entretanto, estudos recentes ainda em fase experimental demonstram-se promissores para instituição de terapias genéticas baseadas no gene o RPE65 com o uso de injeção subretiniana de adenovírus recombinante o tipo 2 (FREITAS; FERREIRA et al, 2019).

Com base nessas informações, o presente estudo teve como objetivo fazer uma revisão de literatura abordando os aspectos clínicos da doença em cães.

### REVISÃO DE LITERATURA

#### Retina

A retina é a membrana sensorial que recobre a face interna do segmento posterior do bulbo do olho. Constitui-se de 10 camadas, sendo nove as que formam a retina neuronal ou fotorreceptora e uma última composta de células retangulares, conhecida como epitélio pigmentar da retina (SANTOS, ALESSI, 2017).

A porção sensitiva da retina é formada pelas seguintes camadas: (1) epitélio pigmentar da retina, (2) camada de bastonetes e cones, (3) membrana limitante externa, (4) camada nuclear externa, (5) camada plexiforme externa, (6) camada nuclear interna, (7) camada plexiforme interna, (8) camada celular ganglionar, (9) camada de fibras nervosas e (10) membrana limitante interna. (EURELL, FRAPPIER, 2012).

A túnica neuroepitelial, ou retina é a estrutura mais complexa do olho, ela converte a energia luminosa em energia química para gerar o sinal elétrico que é conduzido até o cérebro. Ela é o tecido metabolicamente mais ativo do corpo (por unidade de peso), como indicado pelo consumo

de oxigênio, e a circulação, o coroidal supre toda a retina periférica e as camadas retinianas nas proximidades do disco óptico (BROOKS, 2005 apud LEITE; OLIVEIRA; BARALDI-ARTONI, 2013). Os vasos sanguíneos retinianos são visíveis através de um oftalmoscópio na superfície da retina. Eles são uma rede de artérias e veias que penetram na retina, através do disco óptico, e proporcionam uma maior nutrição retiniana (CUNNINGHAM, 2004 apud LEITE, OLIVEIRA, BARALDI-ARTONI, 2013).

### **Atrofia Progressiva Generalizada de Retina (APR)**

Segundo Freitas e Ferreira (2019) as doenças hereditárias de retina afetam tanto humanos como animais. As degenerações retinianas no cão incluem: atrofia progressiva central da retina (ARPC), hemeralopia, displasia retinal, síndrome do olho do Collie, síndrome do olho do Sheltie e atrofia progressiva generalizada da retina (APGR) (SEVERIN, 1991), sendo esta última uma desordem bilateral e hereditária autossômica recessiva (MELLERSH, 2012 apud GOMES et al, 2013).

A atrofia progressiva de retina compõem um grupo de doenças degenerativas primárias dos fotorreceptores, que se manifestam prematuramente na forma de displasias e tardiamente na forma de distrofias, resultando em sinais clínicos similares e posteriormente em cegueira (PETERSEN-JONES, 1998; GELATT, 2003 apud GOMES et al, 2013). Existem dois tipos principais de APR, de início precoce ocorrendo a displasia de fotorreceptores, sendo observada em cães com menos de oito semanas de idade, e de início tardio consistindo na degeneração de fotorreceptores, onde a cegueira é observada em cães adultos de meia idade (LÓES, 2016). Em Poodles miniatura, a APR é uma progressão da degeneração do cone, já em Cocker Spaniels Americano e Inglês apesar de ser causada também por uma mutação no locus do gene *prcd*, existem diferenças significativas na manifestação da doença entre estas três raças (PARSHALL et al, 1991). Karlskov- Mortensen et al. (2018) afirmam que a presença da mutação em uma variedade tão diversa de raças indica uma origem que precede a criação de raças modernas de cães. A mutação genética ocorre no segundo códon onde a base nitrogenada guanina é substituída por adenina (Tiamina-Guanina-Citosina - TGC para Tiamina- Adenina-Citosina - TAC) (GOMES et al., 2013).

Segundo Santos e Alessi (2017), nas fases iniciais da doença, identificam-se áreas de hiper-reflexia na periferia do fundo tapetal. Apresenta como sinais clínicos redução da visão quando há pouca luminosidade denominada cegueira noturna, bem como midríase, diminuição ou ausência do reflexo pupilar (MOREIRA, 2016).

Tardiamente, identificam-se alterações do nervo óptico, que variam da atrofia à mudança de coloração. Pode-se observar ainda catarata secundária a degeneração de retina com início no córtex posterior, com progressão para opacidade lenticular completa (SANTOS, ALESSI, 2017). Visualiza-se os vasos sanguíneos quase desaparecidos, a zona tapetal se torna mais clara com manchas de grânulos de pigmento negro, as pupilas encontram-se dilatadas onde o animal apresenta cegueira completa antes da abolição dos reflexos fotomotores (SEVERIN, 1991).

### **Diagnóstico**

O diagnóstico se baseia na história clínica completa e exame oftalmológico minucioso. No exame oftalmológico, são avaliados os reflexos pupilares diretos e consensuais, reflexo de ofuscamento, teste de ameaça e o segmento posterior é examinado com auxílio de oftalmoscopia direta (GOMES et al, 2013).

A APR pode ser classificada segundo as estruturas comprometidas. Entre elas, elencam-se displasia dos bastonetes em Elkhound norueguês, displasia de bastonetes e cones nos Setter Irlandês e em Collies, displasia de cones em Malamutes do Alasca e degeneração de bastonetes e cones em Poodles Miniatura (SANTOS, ALESSI, 2017).

Alterações oftalmoscópicas e fundoscópicas incluem hiperreflexão e descoloração da área do tapete, atenuação acentuada dos vasos da retina, despigmentação na área não-tapetal e atrofia do disco óptico com bordas recortadas (KELAWALA et al., 2017).

### **Eletrorretinografia**

A eletrorretinografia é a avaliação da atividade eletrofisiológica na retina em resposta a estimulação da luz (OFRI, 2006). O exame registra onda elétrica que corresponde à diferença de potencial capturado pelos eletrodos ativo monopolar e de referência (GOMES et al, 2013). É indicado quando o animal apresentar concomitantemente a catarata com opacidade completa dificultando a observação do fundo de olho ou quando os sinais forem inconclusivos (SEVERIN, 1991), devido ser um meio de diagnóstico mais preciso para avaliar a função da retina (KOMAROMY et al, 1988 apud SAFATLE et al, 2010).

É eficaz no diagnóstico de degeneração retiniana, uma vez que este procedimento é mais sensível que outras técnicas diagnósticas como oftalmoscopia, principalmente quando a lesão é sutil (SAFATLE et al, 2010). Animais portadores de atrofia progressiva de retina no exame de eletrorretinografia apresentaram baixa amplitude e atraso no tempo de culminação em respostas testadas, podendo também observar ausência completa de ondas de resposta (SAFATLE et al, 2010).

### **Ultrassonografia**

A ultrassonografia consiste como emissão de ondas sonoras de alta frequência. É um método diagnóstico não invasivo, não emite radiação (SANTOS, 2009). Sugere-se a realização do ultrassom ocular, afim de excluir o descolamento total de retina, caso se observe assimetria importante dos valores obtidos no eletrorretinograma entre os olhos (SAFATLE et al, 2010).

### **Teste genético**

Pelo fato de ser uma doença autossômica recessiva e de alguns portadores assintomáticos, o teste genético permite a detecção precoce de portadores e doentes através da determinação do gene APR-PRCD (ELGUERO et al, 2014). Tal gene é predominantemente expresso na retina e mutações neste gene são a causa de degeneração da retina autossômica recessiva em humanos e cães (ZANGERL et al, 2006). Segundo Merllesh (2012) citado por Gomes et. al (2013) o exame é feito com uma pequena amostra de sangue do cão enviada para laboratório especializado em doenças oftalmológicas hereditárias.

### **Tratamento**

Atualmente estudos demonstram que a terapia com suplemento vitamínico possa prevenir ou retardar a progressão da degeneração retiniana, mas não pode reverter danos já ocorridos. Recomenda-se a utilização de alimentos com antioxidantes, ômega 3 e zinco (GOMES et al, 2013). Segundo Côco (2009), pesquisas envolvendo a base molecular e genética dessas doenças está continuamente em expansão e ampliam as perspectivas para novas formas de tratamento, onde a terapia gênica tem se mostrado eficaz no tratamento de defeitos gênicos em modelos animais.

A terapia gênica consiste na inserção de material genético exógeno em células de um indivíduo com finalidade de correção de um defeito no gene que causa doenças oculares onde o gene pode ser introduzido na retina por injeção intravítrea, sub-retiniana e intracameral. A utilização de vetores virais para a transferência gênica é o método mais comum, outras formas incluem princípios físicos ou químicos. A eletroporação e a biobalística ou “gene gun” são métodos físicos nos quais através de sistemas diferentes carregam o DNA e promovem a entrada de material genético no interior das células- alvo. Nos mecanismos químicos, há interação entre um lipídeo ou polímero catiônico e o DNA, onde a carga positiva do complexo interage com o grupamento fosfato do DNA e através da endocitose e o vetor é degradado no citoplasma acessando o núcleo (Lehninger et al, 2002 apud CÔCO et al, 2009).

Um dos genes mais estudados é o RPE65, responsável pela tradução de uma proteína presente no epitélio pigmentar da retina responsável direta pelo metabolismo da vitamina A. A injeção subretiniana de adenovírus recombinante o tipo 2 na região tapetal da retina de cães da raça Briard possibilitou a recuperação visual e funcional da retina em todos os cães em um período de 12 meses após uma única aplicação do vetor. Sabe-se que anteriormente a este momento não existia tratamento eficiente tanto em cães quanto humanos (FREITAS; FERREIRA et al, 2019).

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Como a atrofia progressiva de retina é uma doença de cunho genético a melhor forma de tratá-la é com a prevenção através da seleção dos animais para reprodução podendo ser feito teste genético e não colocar em reprodução animais com parentesco direto com animais afetados se não avaliados.

## REFERÊNCIAS

CÔCO, M., HAN, S.W., SALLUM, J.M.F. Terapia gênica em distrofias hereditárias de retina. **Arq Bras Oftalmol**, v.72, n.4, p.550-566, 2009.

ELGUERO, B., MARTINEZ, M., GÓMEZ, N.V. Atrofia progressiva de retina associada a mutação no gene PRCD – método de detecção genética em cães. **Vetindex**, v. 19, n. 113, p. 44-50, 2014.

EURELL, J.A., FRAPPIER, B.L. **Histologia veterinária de Dellmann**. São Paulo: Manole, p.358, 2012.

FREITAS, H.M., FERREIRA, F.M. Distrofias hereditárias da retina e principais avanços no estudo da atrofia progressiva de retina – Um modelo para a retinose pigmentar dos seres humanos. **Ciência Animal**, n.1, v.17, p. 1981-4178, 2019.

GOMES, D., OTSUKI, D.A., LISAK, R., SAFATLE, A.M.V. Atrofia progressiva generalizada da retina em cães da raça Cocker Spaniel. **Ciência Rural**, v.43, n.8, p.1405-1414, 2013.

KARLSKOV- MORTENSEN, P., PROSCHWSKY, H.F., GAO, F., FREDHOLM M. Identification of the mutation causing progressive retinal atrophy in Old Danish Pointing Dog. **PubMed**, n.49, v.3, p.237-241, 2018.

KELAWALA D.N., PATIL, D.B., PARIKH, P.V., JOSHI, C.G., REDDY, B. Clinical studies on progressive retinal atrophy in 31 dogs. **PubMed**, v.18, n.2, p. 119-123, 2017.

LEITE, A.G.B., OLIVEIRA, D., BARALDI-ARTONI, S.M. Morfologia do sistema ocular dos animais domésticos. **Ars Veterinária**, v.29, n.1, p. 042-051, 2013.

MOREIRA, M.V.L. Frequência e aspectos patológicos das doenças oculares em animais (Mestrado) Belo Horizonte: Escola de Veterinária-UFMG, 2016, p.17.

OFRI, R. Blindness in veterinary ophthalmology: examination, causes and treatment. Rimini, **International Congress of the Italian Association of Companion Animal Veterinarians- Scivac**, Rimini p. 67-68, 2006.

PARSHALL, C. J., WYMAN, M., NITROY, S., M. ACLAND, G., D. AGUIRRE, G. Photoreceptor Dysplasia: An Inherited Progressive Retinal Atrophy of Miniature Schnauzer Dogs. **Progress in Veterinary & Comparative Ophthalmology**, v.1, n.3, p. 187-203, 1991.

SAFATLE A.M.V., HVENEGAARD A.P., GOMES D., LEANDRO D.C., OTSUKI D., LISAK R. Importância do eletrorretinograma de campo total (Full field ERG) em cães da raça Cocker Spaniel Inglês portadores de catarata. **Pesquisa Veterinária Brasileira**. v.30, n2, p.149-154, fev. 2010.

SANTOS, L, R.D., ALESSI, C.A. **Patologia Veterinária** 2ed. Rio de Janeiro: Roca, 2017. p. 573.

SANTOS, I.F.C. **Ultrassonografia Abdominal de Cães e Gatos Hígidos, Adultos e Filhotes**. (Tese de Pós-graduação) Botucatu: Universidade Estadual Paulista “Júlio De Mesquita Filho” Faculdade De Medicina Veterinária E Zootecnia, 2009, p. 10.

SEVERIN, G.A. **Manual de oftalmología veterinária**. Buenos Aires: Hemisfério Sur, 1991, p.176.

ZANGERL, B., GOLDSTEIN, O., PHILP, A.R., LINDAUER, S.J., PEARCEKELLING, S.E., MULLINS, R.F., GRAPHODATSKY, A.S., RIPOLL, D., FELIX, J.S., STONE, E.M., ACLAND, G.M., AGUIRRE, G.D. Identical mutation in a novel retinal gene causes progressive rod-cone degeneration in dogs and retinitis pigmentosa in humans. **PubMed**, v. 88, n. 5, p. 551-63, 2006.