

UVEÍTIS EN EL FELINO

Del Sole MJ^{1,2}, Sande PH¹, Rosenstein RE¹, Aba MA²

¹ Laboratorio Neuroquímica Retiniana y Oftalmología Experimental, Departamento Bioquímica Humana, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires

² Laboratorio Fisiología Sistema Nervioso y Endocrinología, Departamento Fisiopatología, Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad Nacional del Centro de la Provincia de Buenos Aires. Argentina

Resumen: La uveítis es un desorden oftálmico frecuente en los felinos, que en el 70% de los casos se asocia a enfermedades sistémicas fatales de alta prevalencia. Además, puede estar asociada a traumas penetrantes o contusos relacionados con peleas callejeras y accidentes automovilísticos, a los que esta especie se encuentra altamente expuesta. El proceso se inicia con una lesión tisular local que compromete la barrera hematoocular aumentando la permeabilidad vascular. Consecuentemente, los leucocitos infiltrados liberan citoquinas y otros mediadores, como metabolitos del ácido araquidónico y especies reactivas del oxígeno (ROS). Se ha demostrado que un exceso de ROS que supera la capacidad de defensa del sistema antioxidante endógeno produce daño irreversible a nivel de las distintas estructuras oculares. Actualmente, la terapéutica se basa en el uso de corticoides y antiinflamatorios no esteroides. Sin embargo, estudios recientes indican que sólo el 33% de los animales con uveítis asociadas a enfermedades sistémicas responden a estos tratamientos. El objetivo del presente trabajo es exponer el estado actual del conocimiento sobre los mecanismos fisiopatológicos de la uveítis felina y los tratamientos utilizados, así como orientar la búsqueda de nuevas alternativas terapéuticas.

Palabras clave: uveítis, felinos, fisiopatología, terapéutica

FELINE UVEITIS

Abstract: Uveitis is a frequent ophthalmic disorder in the domestic cat, often associated with mortal systemic diseases of high prevalence in this species. In addition, uveitis may be caused by perforating or blunt traumas provoked by fights or car accidents. The process starts with a local lesion in the haematoocular barrier which increases the vascular permeability. The infiltrated leukocytes release cytokines and other inflammatory chemical mediators, like arachidonic acid metabolites and reactive species of oxygen (ROS). The increased amount of ROS may overpass the capacity of the endogen antioxidant system and produces an irreversible lesion in the different ocular structures. At present, the therapy against uveitis is mainly directed towards pain reduction and to avoid lesions in visual tissues. In general, it is based on the use of corticoids and no steroid antiinflammatory drugs. However, in recent studies it has been shown that only 33% of animals affected by uveitis associated to systemic diseases respond to the treatment. The aim of the present revision is to present the current status of knowledge regarding the physiopathology of uveitis and to analyze available drugs for its treatment. In addition, possible alternative therapies will be suggested.

Key words: uveitis, feline, pathophysiology, therapy

Fecha de recepción: 13/05/05

Fecha de aprobación: 05/10/05

Dirección para correspondencia: Del Sole MJ, Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad Nacional del Centro de la Provincia de Buenos Aires. Campus Universitario, Tandil (7000), Buenos Aires, Argentina. Tel./Fax: 02293 42 6667 **E-mail:** mdelsole@vet.unicen.edu.ar

ANATOMÍA

La úvea, o tracto uveal, es la túnica media vascular del ojo. Consiste en una porción anterior, compuesta por el iris y el cuerpo ciliar, y una posterior, la coroides. La úvea es el principal componente de la barrera hematoocular, está implicada en la formación del humor acuoso (HA) y es una barrera inmunitaria para los componentes internos del ojo (1). La disfunción de su actividad como barrera que normalmente evita el ingreso de proteínas de alto peso molecular al fluido intraocular, puede provocar la reducción o pérdida de las funciones visuales (2).

El *iris* funciona como un diafragma móvil localizado frente al cristalino. Mediante los músculos lisos iridiales (esfinteriano y dilatador pupilar) regula el ingreso de luz a la retina a través del control del tamaño de la pupila. El *cuerpo ciliar*, a través de la producción de HA, aporta nutrientes a la córnea, al cristalino y a los tejidos adyacentes. Además, está implicado en el filtrado del HA a través del drenaje uveoescleral, en la reposición de glicosaminoglicanos al humor vítreo (HV), en la provisión de puntos de anclaje de las fibras zonulares del cristalino y, por consiguiente, en su acomodación dinámica que es considerablemente limitada en los animales (3). La *coroides* se ubica entre la retina y la esclerótica. Sus funciones son suministrar nutrientes a la parte externa de la retina y absorber el calor generado por la luz incidente, protegiendo a los fotorreceptores (3). El *tapetum* es una lámina reflectora contenida en la coroides superior que incrementa la sensibilidad visual porque refleja la luz a través de la capa fotorreceptora luego de su primer pasaje (1, 3).

FISIOPATOLOGÍA

La inflamación uveal está involucrada en diversas enfermedades oculares y sistémicas debido a la naturaleza altamente vascular e inmunosensible de la úvea. La íntima relación anatómica de esta estructura con el cristalino, la retina y el nervio óptico, componentes oculares fundamentales para el desarrollo de la función visual, hace crítico el diagnóstico temprano de la enfermedad.

La uveítis se clasifica en anterior, intermedia y posterior de acuerdo con las estructuras implicadas en el proceso inflamatorio. La uveítis anterior afecta primariamente al iris (*iritis*) o al iris y la parte anterior del cuerpo ciliar (*iridociclitis*). La uveítis intermedia afecta con mayor predominio la parte posterior del cuerpo ciliar (*pars planitis*) y la uveítis posterior involucra sobre todo a la coroides

(*coroiditis*), aunque, debido a su proximidad con la retina, es usual la inflamación de ambas estructuras (*retinocoroiditis* o *coriorretinitis*) (1, 4, 5, 6). Sin embargo, el límite entre estas entidades es difuso, pues las estructuras uveales son contiguas y usualmente se afectan en forma conjunta (1, 4, 5, 6).

La barrera hematoocular está compuesta por uniones estrechas entre las células epiteliales del cuerpo ciliar no pigmentado, células epiteliales pigmentarias retinianas y células endoteliales vasculares del iris y la retina (3). La uveítis se inicia con una lesión tisular local que compromete la barrera hematoocular (6). Al igual que la inflamación en otros tejidos, la respuesta aguda al daño uveal consiste en una breve vasoconstricción arteriolar, seguida por una prolongada dilatación de la unidad arteriola-capilar-vénula con concurrente alteración de la permeabilidad vascular. Si bien toda la vasculatura iridial posee una misma angioarquitectura, en la que el tipo de unión intercelular se corresponde con la de las arteriolas, es decir uniones menos predisuestas al aumento de la permeabilidad vascular como las de las vénulas (2), los felinos presentan una pared de células endoteliales discontinuas en los capilares del iris (3), característica que favorece el desarrollo de uveítis en gatos. Consecuentemente, proteínas, eritrocitos (*hifema*) y leucocitos (*hipopion*) abandonan el lumen vascular y se acumulan en el HA produciendo turbidez en la cámara anterior (Figura 1). El impacto de la de luz sobre estas partículas provoca su reflexión continua a través de la cámara anterior (fenómeno Tyndall) (5). En condiciones fisiológicas, el contenido proteico del HA en gatos se encuentra alrededor de 0,50 mg/ml (7), valores similares a los obtenidos recientemente en nuestro laboratorio (0,32 +/- 0,04 mg/ml). La proteína más abundante es la albúmina, seguida por globulinas de mayor tamaño. Además las proteínas, la fibrina y los pigmentos, estos últimos provenientes de los macrófagos cargados de pigmentos y de las células estromales pigmentadas del iris (5), pueden acumularse focalmente sobre el endotelio corneal (*precipitados queráticos*), gravitar en la cámara anterior ventral (*hipopion*) e infiltrar el iris hipervascularizado (*rubeosis iridial*), generando *tumefacción iridial* (6). Asimismo, si el sangrado fue inicialmente extensivo o es continuo puede ocurrir un llenado eritrocitario completo de la cámara anterior (2). También es posible que debido a la inflamación intraocular los *vasos ciliares anteriores*, e incluso los *conjuntivales*, se encuentren *hiperémicos* (2, 6).

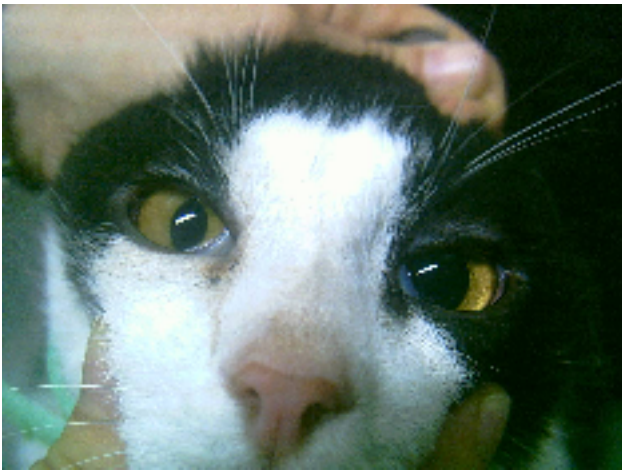


Figura 1. Gato de 8 años de edad con uveítis unilateral derecha. Nótese la anisocoria y la turbidez en el humor acuoso producto de la infiltración celular y proteica. También se observa dolor puesto de manifiesto por epífora y leve enoftalmo con protrusión pasiva del tercer párpado.

Figure 1. Male cat, 8 years old, with unilateral right uveitis. See the anisocoria and the flare in anterior camera due to cellular and protein infiltration. Pain is manifested by epiphora and soft enophthalmos with third eyelid protrusion.

La inflamación aguda de la úvea anterior provoca dolor que se manifiesta por *blefarospasmo*, *fotofobia*, *lagrimeo* excesivo y retracción del globo ocular (*enoftalmos*), con protrusión pasiva o activa del tercer párpado (6) (Figura 2).

La disminución de la presión intraocular (PIO), indicador temprano de uveítis (2), es característica del proceso patológico y se origina como consecuencia de la reducción en la producción de HA por la inflamación de los cuerpos ciliares (*ciclitis*) (6), o bien por un aumento del flujo uveoescleral mediado por prostaglandinas (PGs) (2). Asimismo, en procesos crónicos, la fibrosis o atrofia (o ambos) del cuerpo ciliar contribuyen a la disminución de la función secretoria e hipotonía ocular (2). La PIO normal oscila en un rango de 15 a 20 mm Hg (6).

La constricción pupilar, o *miosis*, es una respuesta a las PGs y a otros mediadores de la inflamación, por acción directa sobre el músculo esfinteriano. El reflejo tapetal permite evaluar la simetría pupilar (Figura 1) (5). Aunque la miosis puede no estar presente en todos los casos; pues en procesos tempranos, o bien cuando las *sinequias anteriores* o *posteriores* mantienen pupilas contraídas o medianamente dilatadas, el resultado es una pupila fija o distorsionada (2).



Figura 2. Gata de 8 meses de edad con uveítis unilateral pos traumática. Se observa dolor puesto de manifiesto mediante blefarospasmo, epífora y enoftalmo, con consecuente protrusión del tercer párpado.

Figure 2. Kitten with unilateral posttraumatic uveitis. The blepharospasm, epiphora and enophthalmos with consequent third eyelid protrusion are signs of pain.

El *edema corneal* observado en algunos casos es el resultado de una disfunción de las células endoteliales de la córnea inducida por mediadores de la inflamación presentes en el HA (5). Estas células son una de las estructuras implicadas en mantener la condición anhidra de la córnea a través del funcionamiento de una bomba Na-K ATPasa (3). En los casos crónicos, el edema se produce por la extravasación de líquido desde los vasos sanguíneos perilímbicos profundos que invaden la córnea hacia el estroma como consecuencia de la prolongación de la inflamación de las estructuras contiguas (6).

La *coriorretinitis activa* se caracteriza por infiltración celular y edema, que en el examen oftalmoscópico se presentan como focos grisáceos. La alteración de la barrera hematorretiniana produce edema y desprendimiento retinianos, manguitos perivasculares y hemorragia. En la *coriorretinitis inactiva* los signos oftalmoscópicos son: alteración de la coloración tapetal, hiperpigmentación o hipopigmentación del epitelio pigmentario retiniano e hiperreflectividad tapetal por adelgazamiento de la retina (6).

Mediadores químicos

Una de las posibles causas de la pérdida visual asociada a uveítis es el consecuente daño provocado por la infiltración de células

inflamatorias, que una vez activadas liberan citoquinas y otros mediadores, como metabolitos del ácido araquidónico (AA), óxido nítrico (NO), anión superóxido (O_2^-), peróxido de hidrógeno (H_2O_2) y radical hidroxilo ($HO\cdot$) (8). Las citoquinas, así como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α), la interleuquina 1 (IL-1), la interleuquina 6 (IL-6), la interleuquina 12 (IL-12), amplifican la respuesta inflamatoria por activar y reclutar más células inflamatorias en el sitio de la inflamación (9).

Los metabolitos del AA regulan la permeabilidad vascular, la quimiotaxis y la amplificación de la uveítis (10). Si bien se desconoce el principal destino metabólico del AA (vía de la ciclooxigenasa (COX), lipooxigenasa u oxidación), y por consiguiente el tipo de mediadores inflamatorios predominantes en los ojos de animales con uveítis, se ha demostrado que en la cámara anterior de conejos y humanos, el AA liberado desde las células dañadas por la acción de fosfolipasas se transforma más rápidamente en derivados de la COX (PGs, tromboxano y prostaciclina) que en los derivados de la lipooxigenasa (leucotrienos, ácidos hidroperóxidos e hidroxieicosatetraenoico) (5). De todos ellos, las PGs han sido las más estudiadas y podrían estar involucradas en la miosis, hiperemia, aumento de la permeabilidad vascular y, dependiendo de la especie, en el descenso de la PIO (5).

Los leucotrienos son sustancias vasoactivas con efectos similares a los de las PGs. Si bien su acción a nivel ocular no ha sido estudiada en detalle, es conocida su actividad quimiotáctica, humoral y celular mayor que la de las PGs (5). El leucotrieno B_4 detectado en el HA de perros con uveítis inducida por el cristalino (UIC) (8), facilita la adherencia de leucocitos al endotelio vascular.

Las células inflamatorias acumuladas en el tracto uveal, principalmente fagocitos polimorfonucleares (PMNs) y mononucleares pueden generar especies reactivas del oxígeno (ROS) (9). Los ROS, (incluyendo el H_2O_2 , el $HO\cdot$ y el O_2^-) cumplen un rol central en el desarrollo de la uveítis (5). En este sentido, se ha descrito un aumento significativo en la peroxidación lipídica en modelos experimentales de uveítis (11, 12) y que la perfusión de ojos de caninos *in vitro* con H_2O_2 provoca miosis, ruptura de la barrera hematoacuosa, disminución de la PIO y edema conjuntival (13).

El O_2^- se produce en relación con el proceso de fagocitosis en el que existe un alto consumo de O_2 y glucosa. Aunque por si mis-

mo es poco reactivo, los productos secundarios asociados, tales como H_2O_2 , el ácido hipocloroso y el $HO\cdot$ provocan daño tisular (9).

El H_2O_2 es un oxidante fuerte pero su reacción con compuestos orgánicos es baja (8). En presencia de H_2O_2 , la mieloperoxidasa liberada por los fagocitos cataliza la transformación de halidas, incluyendo cloridas, en ácido hipocloroso. Este ácido reacciona con otros metabolitos derivados de O_2^- para formar $HO\cdot$, que puede inducir toxicidad directa, incluyendo peroxidación de lípidos de membrana (8). Estudios efectuados en modelos experimentales de uveítis demostraron producción de O_2^- y H_2O_2 por fagocitos activados que infiltran la úvea y la retina (9, 14).

Por otro lado, se ha demostrado que los fagocitos activados sintetizan cantidades considerables de NO a partir de L-arginina en una reacción catalizada por la isoforma inducible de la NOS (iNOS) cuya expresión está transcripcionalmente regulada y es incrementada por la presencia de lipopolisacárido, citoquinas y H_2O_2 , entre otros (8). El NO reacciona con proteínas y el ADN celular y participa en la inducción de distintos procesos de toxicidad irreversible directamente o luego de su oxidación a peroxinitritos (ONOO \cdot) (15), el oxidante biológico más potente obtenido a partir de NO y O_2^- (11).

La úvea, aún en condiciones normales, posee una alta actividad metabólica aeróbica con consecuente producción de O_2^- y H_2O_2 . Sin embargo, diversos sistemas enzimáticos intracelulares previenen la acumulación de desechos metabólicos altamente tóxicos para el ojo (5).

La retina es una estructura particularmente susceptible al daño oxidativo debido a su alto consumo de O_2 , su alta proporción de ácidos grasos polinsaturados y su exposición directa a la luz (8). Recientemente, se ha dedicado especial atención a los ROS como factores iniciadores de la degeneración retiniana inducida por la inflamación. De hecho en uveítis experimentales se han identificado todos los productos de peroxidación lipídica (conjugados diana, malonildialdehído (MDA), hidroperóxido de ácido docosahexanoico y productos de reacción entre el MDA y el grupo amino de las proteínas) (8), así como una elevada concentración de peroxinitritos (ONOO \cdot). Los hidroperóxidos pueden inducir la infiltración de más fagocitos lo que provoca la producción de mayor cantidad de O_2^- (16).

Sistema antioxidante endógeno

Diversos sistemas antioxidantes hidro y liposolubles, así como enzimas con actividad antioxidante protegen al ojo del daño causado por estas especies reactivas (17). Además, diversas metaloproteínas con propiedades neutralizantes de radicales libres tales como la transferrina, la ceruloplasmina y la albúmina participan de este sistema de defensa endógeno (17). Entre los antioxidantes hidrosolubles se encuentran la vitamina C, el glutatión, el ácido úrico, la cisteína, el piruvato y la tirosina y entre los liposolubles el tocoferol y los retinoides (17). Las enzimas antioxidantes son la superóxido dismutasa (SOD), la catalasa, la glutatión peroxidasa y la glutatión transferasa, entre otras (9). Estas enzimas fueron detectadas en el epitelio y endotelio corneal, en la región apical del epitelio posterior del iris, en el epitelio ciliar interno y lenticular y en los segmentos internos de los fotorreceptores y epitelio pigmentario de la retina (RPE). La catalasa y la glutatión peroxidasa fueron también identificadas en la coroides (9, 18, 19). Un exceso de oxidantes puede producir daño a nivel de la retina, el nervio óptico, el cristalino y el segmento anterior (20, 21). Varios estudios experimentales han demostrado que la administración de enzimas antioxidantes, antioxidantes liposolubles y *scavengers* de HO \cdot contribuye a la preservación de las estructuras oculares durante la uveítis (9). Estos hallazgos sugieren que la capacidad del sistema antioxidante endógeno no es suficiente para contrarrestar situaciones de estrés oxidativo como la uveítis. Además, la distribución esencialmente intracelular de las enzimas con actividad antioxidante deja al descubierto el espacio extracelular donde resulta relevante la presencia de antioxidantes lipo e hidrosolubles (9).

ETIOLOGÍA

La uveítis felina puede ser producida por causas exógenas o endógenas (Tabla 1) (22). Si bien el avance de las técnicas diagnósticas ha permitido reducir el porcentaje de uveítis de origen idiopático, la mayoría de las uveítis no pueden diferenciarse y se clasifican como tales (2).

Los agentes infecciosos comúnmente implicados en el desarrollo de uveítis en animales expuestos a condiciones naturales son el parásito intracelular *Toxoplasma gondii*, el virus de la leucemia felina (ViLeF), el virus de la inmunodeficiencia felina (VIF), el virus de la peritonitis infecciosa felina (VPIF) y las micosis, dentro de las cuales se encuentran las provocadas por *Cryptococcus neoformans*,

Histoplasma capsulatum, *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis* y *Candida albicans* (1, 2, 6, 22, 23, 24). Asimismo, la *Bartonella henselae* (25), el herpesvirus felino 1 (HV1) (22), los hongos dematiáceos (26), la *Cuterebra* spp (27, 28), el *Mycobacterium bovis* y, ocasionalmente, el *M. tuberculosis* y el *M. avium* (29), e incluso un nematodo de la familia *Metastrongylidae* (2) se han asociado a uveítis en el gato.

De acuerdo con estudios realizados en EE.UU., la frecuencia de presentación de cada uno de los agentes implicados es muy variable. Por un lado, mediante estudios serológicos se determinó que el 74% de los gatos con uveítis anterior y/o retinocoroiditis analizados era positivos a *T. gondii*, el 13% a VIF, el 12% a ViLeF y el 6% a VPIF (24). Por el otro, en un estudio histológico de 158 globos oculares de gatos con diagnóstico histopatológico de uveítis, el 32% de los ojos analizados presentó un infiltrado linfocítico-plasmocítico focal o difuso en iris y cuerpo ciliar; el 20% neoplasias sólidas o difusas; el 19% inflamación exudativa mixta con fibrina y otras proteínas compatibles con VPIF; el 9% de los casos fueron UIC; el 2% infiltración uveal difusa de macrófagos cargados con *Histoplasma* spp; otro 2% se correspondió con *Cryptococcus neoformans* y sólo un caso fue compatible con *Toxoplasma gondii*, aunque la presencia del organismo no fue demostrada (23). En un estudio donde se analizaron los posibles agentes infecciosos implicados en la uveítis de 45 gatos, el 70% no presentó causa conocida y fueron clasificados como idiopáticos (30).

Si bien en todas ellas, excepto las UIC y las neoplásicas, no existen cambios oftalmológicos clínicos patognomónicos, particularmente en el caso en que sólo la úvea anterior está afectada (22), algunos signos ocurren más frecuentemente ante ciertas causas (2). Los precipitados queráticos en forma de "grasa de carnero" se presentan con mayor frecuencia en las uveítis por VPIF y ViLeF, y aquellas provocadas por VPIF incluyen hemorragia con células inflamatorias (2). El VIF y el ViLeF se asocian con la presencia de nódulos iridiales, de la misma manera que este último se vincula a la presencia de masas blancas a rosadas en la cámara anterior o adheridas a la porción anterior del iris (2). Los infiltrados celulares en el HV anterior ocurren más frecuentemente con VIF, así como la formación de sinequias posteriores, cataratas corticales y glaucoma en uveítis crónicas (2). En general, las uveítis por VPIF evolucionan a una panuveítis/panoftalmítis con edema corneal severo y di-

fuso, uveítis anterior marcada, vitritis, coriorretinitis y desprendimientos retinianos inflamatorios (2). Asimismo, la uveítis anterior provocada por ViLeF puede progresar a una inflamación difusa de todo el globo ocular o a una formación tumoral (2).

El *Toxoplasma gondii* es un parásito protozoario intracelular obligado de distribución mundial que produce uveítis secundaria como producto de la replicación de los taquizoitos en los tejidos oculares (31) o bien por la deposición de complejos inmunes en el tejido uveal (32) en asociación con estrés, debilidad, dosis inmunosupresoras de corticoides (33, 34), infecciones virales o enfermedades parasitarias concurrentes (6). Aunque se han descrito casos de panuveítis congénitas (31), la infección se presenta regularmente en animales mayores de 3 años de edad (23). A diferencia de lo que ocurre en humanos, en los que los casos se caracterizan por una retinocoroiditis (31, 35), en los felinos la lesión más común es la iridociclocoroiditis con máxima afectación del cuerpo ciliar (31). Los componentes celulares inflamatorios consisten en macrófagos, linfocitos y unas pocas células plasmáticas perivasculares, distribución que sugiere un modo de infección hematógeno (31). Las ma-

nifestaciones clínicas, la evidencia serológica de la infección (títulos IgM mayores a 1:256, títulos de IgG crecientes o antígeno circulante sin anticuerpos) y la respuesta al tratamiento son de utilidad para orientar el diagnóstico, que sólo puede confirmarse mediante la histopatología del material *postmortem* (22, 31). Sin embargo, se han diseñado pruebas más sensibles para identificar ADN de *T. gondii* en HA (36, 37).

El VIF, descrito por primera vez en 1987, es un lentivirus que produce un síndrome de inmunodeficiencia en gatos (38) de alta prevalencia a nivel mundial (39) y muchas veces asociado a uveítis (40). Probablemente como consecuencia del principal modo de transmisión (contacto sangre-sangre por mordeduras de animales infectados con lesiones gingivales) la enfermedad se presenta principalmente en machos mayores de 5 años (23, 24, 41). Si bien la relación entre la inflamación intraocular y la infección por VIF es aún desconocida, este virus podría causar uveítis por daño viral directo del tracto uveal, por un fenómeno inmune secundario en el ojo (42) o por permitir infecciones oportunistas (41). En este sentido, los títulos de anticuerpos para *T. gondii* son más frecuentes en gatos VIF-positivos

Tabla 1. Causas de uveítis felina

Table 1. Causes feline uveitis

Exógenas	Endógenas
Trauma	Infecciosas
Úlcera corneal	Virus de la inmunodeficiencia felina (VIF)
Heridas penetrantes	Virus de la leucemia felina (ViLeF)
	Virus de la peritonitis infecciosa felina (VPIF)
	Herpesvirus felino 1 (HVF 1)
	<i>Cryptococcus neoformans</i>
	<i>Histoplasma capsulatum</i>
	<i>Coccidioides immitis</i>
	<i>Blastomyces dermatitidis</i>
	<i>Candida albicans</i>
	Hongos dematiáceos
	<i>Bartonella henselae</i>
	<i>Micobacterium</i> spp
	Parasitarias
	<i>Toxoplasma gondii</i>
	Oftalmomiasis <i>Cuterebra</i> spp
	Uveítis inducida por el cristalino (UIC)
	Idiopáticas
	Neoplásicas

que en VIF-negativos (6, 43). El VIF puede producir tres entidades clínicas distintas, que en orden de frecuencia son: uveítis anterior leve a moderada, *pars planitis* y glaucoma. Sin embargo, también se observa coriorretinitis, hemorragias y desprendimientos retinianos (6, 41). En el examen oftalmológico puede observarse un infiltrado blanco y punteado en vítreo anterior cuyos puntos coalescen y dan el aspecto típico de "banco de nieve" (6, 41), presumiblemente constituido por un infiltrado difuso linfocítico-plasmocítico (41). El diagnóstico serológico sólo tiene valor para resultados positivos y las técnicas de PCR aún dan resultados controvertidos (44).

La *VPIF* provoca una enfermedad invariablemente fatal que afecta, en general, a gatos menores de 3 años (23, 24, 45), de linajes puros y mantenidos en residencias con varios ejemplares (46). Mientras que la forma efusiva de la enfermedad consiste en colectas pleurales y/o peritoneales de un fluido rico en fibrina, la no efusiva, o seca, cursa con manifestaciones, principalmente oculares y neurológicas (45). La uveítis anterior granulomatosa, con o sin signos de enfermedad sistémica (2), consiste en exudados fibrinocelulares en la cámara anterior y precipitados queráticos en forma de "grasa de carnero", así como coriorretinitis (46, 47). Otros hallazgos relacionados con la enfermedad son hemorragia y desprendimiento retinianos y neuritis óptica (46). La inflamación puede ser bilateral, aunque no simétrica y consiste en un patrón piogranulomatoso perivascular comprendido por neutrófilos, linfocitos, células plasmáticas e histiocitos en forma de *spindle* en úvea, retina y meninges del nervio óptico (6, 46). El diagnóstico de *VPIF* es muy difícilmente comprobable en animales vivos (48). Sin embargo, la combinación de un título de anticuerpos para coronavirus mayor a 1:1600, linfopenia e hipergamaglobulinemia tiene un valor predictivo en el 88,9% de los casos con sospecha de *VPIF* sistémica (22). Si bien actualmente se está desarrollando una técnica de PCR que permite determinar infección por *VPIF* (46, 49, 50), debido a la aún escasa especificidad, la biopsia del tejido afectado es el único medio diagnóstico confirmatorio de la enfermedad (46).

El *ViLeF* es un retrovirus que se transmite horizontal y verticalmente (51, 52) que tiene particular selectividad por el tejido uveal. Posiblemente la enfermedad es consecuencia de la invasión linfosarcomatosa y la anemia pronunciada (53), en este sentido el tracto uveal es un sitio común de metástasis de lin-

focitos neoplásicos diseminados por vía hematológica. Los gatos con linfosarcoma pueden presentar signos de uveítis media, incluyendo miosis, efecto Tyndall y precipitados queráticos, así como sutiles masas iridiales por infiltración de células tumorales (54). Asimismo, el glaucoma secundario es consecuencia de la obstrucción del ángulo de drenaje por estas células neoplásicas (51). La afectación ocular del *ViLeF* es controvertida. Por un lado, en un estudio realizado en gatos positivos a *ViLeF* los signos fueron predominantemente neurológicos (63%) y sólo el 11,3% presentó enfermedad ocular. La degeneración y hemorragia retinianas observadas en el 27% de los casos fueron relacionadas con la profunda anemia secundaria a *ViLeF* y sólo un gato manifestó uveítis anterior. Por el otro, el 89% de los gatos infectados experimentalmente presentaron lesiones en la retina y el humor vítreo (53). El diagnóstico se confirma por inmunofluorescencia o ELISA (53, 54). Mediante la citología del HA se evidencian cantidades variables de linfocitos y, ocasionalmente, plasmocitos y neutrófilos, aunque rara vez se observan linfocitos atípicos (2). Asimismo, los análisis histopatológicos de aspirados medulares, biopsia de nódulos linfáticos y de la misma masa intraocular pueden incluirse en el diagnóstico (2).

Uveítis micótica. Si bien las enfermedades fúngicas sistémicas son menos frecuentes en el gato que en el perro, deben ser consideradas en felinos que manifiesten síntomas oculares (6). El microorganismo, en general, ingresa por vía respiratoria y se disemina por vía hematológica (6). Las lesiones oculares pueden acompañar a la enfermedad o bien ser el único signo presente (54). De ellas, la más frecuente es la coroiditis; sin embargo a veces se presenta uveítis anterior que es secundaria a la inflamación del tracto posterior (55).

La infección con *Cryptococcus neoformans* es la más común de las micosis (6, 54, 56). Si bien los sitios más frecuentes en los que se desarrolla la enfermedad son la piel, la nariz y el sistema nervioso central (SNC) (54, 56), la coriorretinitis granulomatosa o exudativa, con hemorragia y desprendimiento de retina, puede originarse a partir de la diseminación hematológica o la invasión directa desde los senos paranasales, cavidad nasal o meninges ópticas (6, 23, 24, 57). Por medio de la vitreocentesis e identificación del organismo por citología, histopatología o aislamiento en cultivo se puede confirmar el diagnóstico (6, 58).

La coriorretinitis granulomatosa focal con desprendimiento retiniano, uveítis anterior y neuritis óptica son las lesiones oculares observadas en los animales con diseminación sistémica de células mononucleares infectadas por *Histoplasma capsulatum* desde el foco infeccioso primario (pulmones y linfonódulos relacionados) (6, 23, 59, 60, 61). El agente ha sido detectado en cortes histológicos oculares (59).

La infección por *Blastomyces dermatitidis* es mucho menos frecuente que en perros (54, 60). Genera granulomas coroidales blanco-grisáceos, en ocasiones con desprendimiento retiniano y panofalmitis, aunque también se ha descrito la uveítis anterior granulomatosa crónica (6, 54).

Candida albicans es un hongo dimórfico que durante la fase de levadura habita la mucosa de los tractos alimentario, respiratorio superior y genital. La depresión de la inmunidad mediada por células es un factor importante en el desarrollo de inflamación piogranulomatosa de retina y cuerpo vítreo (62).

Finalmente, en EE.UU. se han detectado gatos con *Coccidioides immitis*. En un estudio retrospectivo de 48 gatos afectados, el 19% manifestó signos oculares que incluyeron desprendimiento de retina, uveítis e iritis (63).

La UIC se origina por el escape proteico producido por injurias penetrantes o fuga a través de la cápsula cristalina en los estadios avanzados de cataratas hiper maduras (1, 6). Las proteínas internas, alejadas del sistema inmune tiempo antes del nacimiento, ingresan en el HA y son expuestas al sistema inmune de la úvea, lo que promueve uveítis aguda y crónica y generalmente endoftalmitis, en general, menos intensa que en los caninos (2). El proceso se caracteriza por una inflamación anterior neutrofílica en la fase aguda y granulomatosa en la fase crónica, con rara afección del tracto posterior (23).

La uveítis idiopática se caracteriza por un infiltrado linfocítico-plasmocítico focal o difuso del iris y el cuerpo ciliar. En un estudio histopatológico, la forma difusa se presentó en gatos de mediana edad, en forma bilateral y asociada a glaucoma, mientras que la nodular se observó en gatos de edad avanzada, en forma unilateral y se asoció a glaucoma en 4 de 5 casos como consecuencia de la obliteración de la hendidura ciliar y la invasión de la red trabecular con láminas de linfocitos (23). Como la respuesta linfocítica-plasmocítica no

es inusual en gatos con enfermedad crónica, es posible que este tipo de uveítis refleje la escasa sensibilidad de las pruebas diagnósticas corrientes para VIF y toxoplasmosis (6). Esta hipótesis es avalada por el único caso sospechoso de toxoplasmosis encontrado en el estudio citado (23).

Uveítis traumática. La naturaleza altamente vascular de la úvea y el escaso desarrollo de una túnica muscular en estos vasos predispone al sangrado, generalmente en relación con procesos traumáticos originados por accidentes automovilísticos (64) o arañazos provocados durante peleas callejeras. Los signos clínicos incluyen aquellos de la uveítis anterior aguda más hífema, con cantidad variable de fibrina. Cuando las injurias romas son pequeñas, el hífema se resuelve en 7-10 días (64), pero con traumas considerables, el trauma o la uveítis anterior resultante pueden producir daño en el iris, luxación lenticular y cataratas. Los traumas penetrantes pueden afectar la córnea, el cristalino y el segmento posterior (2).

Otros. Recientemente se describió un caso de uveítis producida por *Bartonella henselae* (25), en el que se observó producción local de IgG específica. Asimismo, información reciente sugiere que el herpesvirus felino 1 (HVF 1) puede inducir inflamación intraocular (22). *Mycobacterium bovis* y, ocasionalmente, *M. tuberculosis* y *M. avium* pueden producir coroiditis granulomatosa asociada con hemorragia y desprendimiento retiniano (29). En cortes histológicos de un globo ocular de un gato con uveítis supuestamente generada por inoculación directa del agente (26) se han hallado hongos dematiáceos, mohos saprófitos que regularmente se encuentran en el suelo y material vegetal. Además, se han descrito casos de oftalmomiasis internas en gatos, dos de ellas anteriores y el agente identificado fue *Cuterebra* spp (27, 28).

En un caso de periarteritis nodosa, enfermedad rara en los gatos y caracterizada por necrosis fibrinoide de arterias medianas y pequeñas (54), se han encontrado exudados proteicos en la cámara anterior, infiltración de linfocitos y células plasmáticas del iris y los procesos ciliares, como así también focos de necrosis.

La uveítis felina también se indujo experimentalmente por inoculación de ViLeF (51), ViLeF-VSFe (virus del sarcoma felino) (65), *T. gondii* (66) y *Cryptococcus neoformans* (57), así como de VIF y VPIF (22).

COMPLICACIONES

Diversas complicaciones pueden originarse en los gatos a partir de la uveítis anterior o posterior que generalmente están relacionadas directamente con la duración y la causa de la inflamación uveal (2).

El *glaucoma* puede ser el resultado de las sinequias anteriores periféricas, el cierre del ángulo de drenaje iridocorneal y de la hendidura esclerociliar, la sinequia posterior completa con iris bombé y el desarrollo de membranas preiridiales. El estado final puede resultar en *buftalmia* o atrofia del globo ocular (*pthisis bulbis*) (2). Los gatos uveíticos también pueden desarrollar *cataratas* con sinequias posteriores múltiples (Figura 3).

Cabe destacar, que las uveítis asociadas a enfermedades sistémicas presentan peor pronóstico que las demás. De acuerdo con estudios recientes, el 50% de los casos de uveítis con enfermedad sistémica concurrente pueden desarrollar glaucoma secundario, mientras que sólo el 28% de las uveítis sin manifestaciones sistémicas de enfermedad lo padecen (2).

TRATAMIENTO

Un tratamiento apropiado de la uveítis felina es esencial para evitar la luxación lenticular, la formación de cataratas, el glaucoma, el desprendimiento de retina y la ceguera, secuelas frecuentes de la inflamación intraocular (4, 22). El tratamiento de la uveítis consiste en una terapia específica, deter-

minado por la etiología de la inflamación y en un tratamiento inespecífico, destinado a disminuir la inflamación, el dolor y las posibles secuelas.

Al presente, los *corticoides* son la base del tratamiento de la uveítis. Estos fármacos inhiben las reacciones inmunes mediadas por células, reducen la producción de anticuerpos y estabilizan las membranas lisosomales disminuyendo la liberación de enzimas proteolíticas intracelulares (1). Entre sus efectos benéficos primarios, también se incluyen la inhibición de la quimiotaxis de leucocitos y liberación de mediadores proinflamatorios, supresión de la formación de fibroblastos e inhibición de la producción de PGs y leucotrienos (67). Los corticoides *tópicos* están indicados en el tratamiento de la uveítis anterior, incluso de aquella asociada a enfermedades infecciosas sistémicas, cuando no existe queratitis ulcerosa (6, 22). Se utilizan tanto acetato de prednisolona 1% como dexametasona 0,1% o fosfato sódico de betametasona 0,1% 3-4 veces al día (1, 4, 6). La eficacia de estos fármacos se puede incrementar aplicando preparados de corticoides de depósito en forma subconjuntival (acetona de triamcinolona 4-20 mg) (1, 6). Los corticoides sistémicos están indicados para el tratamiento de uveítis intermedias o posteriores; en forma conjunta con los tópicos en uveítis anteriores graves; en procesos inmunomediados o cuando la ulceración corneal impide su uso en forma tópica (1, 4, 6). Inicialmente se utiliza prednisolona oral 1 mg/kg cada 12 h y la terapia se reduce en forma gradual después de 5-14 días (6). También está indicada la dexametasona 0,1-0,5 mg/kg/día por vía intramuscular (1).

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) reducen la liberación de proteínas desde los vasos uveales mediada por PGs, amortiguando la cantidad de anticuerpos presentes que favorecen reacciones inmunológicas y de fibrina que genera sinequias (4, 6). Además, reducen la miosis mediada por productos de inflamación (2). Se indican cuando el uso de corticoides no es recomendable, ya sea en forma tópica, por ulceración corneal (no parecen potenciar la actividad de colagenasa (2)), o sistémica (3, 6). En forma tópica se recomienda el uso de flurbiprofeno sódico 0,03% y diclofenac sódico 0,1% (2). Con cautela se puede utilizar ácido acetilsalicílico oral en dosis total de 80 mg cada 48-72 h (6). También está indicado el uso de meglumina flunixin de 0,5 a 1 mg/kg endovenosa en la terapia inicial y por no más de 5 días (1, 2).



Figura 3. Catarata hipermadura pigmentaria secundaria a uveítis asociada a VIF en un gato adulto pelocorto.

Figure 3. Hypermature and pigmentary secondary cataract in an adult shorthair cat with uveitis produced by VIF.

El ungüento de atropina al 1%, aunque sin efecto antiinflamatorio, es el fármaco de elección para el tratamiento de las inflamaciones del segmento anterior del ojo. La uveítis anterior provoca dolor como resultado de la inflamación y posterior espasmo del músculo ciliar. La atropina relaja estos músculos y alivia el dolor, mejora la actitud del paciente y permite aplicar otros medicamentos. Asimismo, reduce las posibilidades de producir sinequias al dilatar la pupila. Se administra según sea necesario hasta lograr la dilatación pupilar, con una frecuencia máxima de 4 veces al día, y luego en las cantidades requeridas para mantenerla (4). El monitoreo constante de la PIO y la turbidez del HA son los parámetros utilizados para determinar la frecuencia, dosificación y duración del tratamiento (2).

Para el tratamiento de la infección con *Toxoplasma gondii* se utiliza clindamicina (12 mg/kg cada 12 h) con o sin esteroides (22, 68, 69). La adición de corticoides incrementa la respuesta al tratamiento de 42,9 a 86,7% (2). Los casos de uveítis fúngicas deben ser tratados mediante el suministro de antifúngicos durante meses. El fluconazol (50 mg oral cada 12-24 h) es la droga de mayor penetración ocular (70). Sin embargo, por una cuestión de costos, la Criptococosis de los gatos ha sido tratada con éxito mediante el suministro de ketoconazol oral (10 mg/kg/día durante 60 días). La flucitocina (2) (250 mg cada 3,1 kg por día durante 28 días) y el itraconazol (71, 72) (10 mg/kg cada 24 h durante al menos 1 mes después de la resolución clínica) son otras alternativas. La Histoplasmosis ha sido exitosamente tratada mediante el suministro de ketoconazol (15 mg/kg/día durante meses) (59) e itraconazol (5 mg/kg cada 12 h) (73). Finalmente, mediante una combinación de doxiciclina (5 mg/kg cada 12 h) y glucocorticoides durante 21 días se resolvió una uveítis por *Bartonella henselae* (25).

En síntesis, entre las alternativas terapéuticas actuales para el tratamiento de la uveítis felina de cualquier origen, los corticoides son los fármacos más utilizados (22, 74). Sin embargo, el reconocido efecto inmunosupresor de estos compuestos puede agravar el desarrollo de la enfermedad sistémica y su uso crónico a nivel ocular podría desencadenar un glaucoma cortisónico (75, 76). Aunque muchas veces considerados inocuos, los corticoides tópicos se absorben y, aunque en menor medida, provocan las mismas alteraciones que los sistémicos sobre las funciones adrenales y la regulación de la diabetes mellitus (4). Por

otro lado, los AINEs, también indicados para el tratamiento de esta enfermedad, pueden retrasar el proceso de cicatrización o bien generar insuficiencia o necrosis papilar renal agudas, hemorragia gastrointestinal y ulceración e inhibición de la agregación plaquetaria; estas últimas exacerbadas con el uso simultáneo de corticoides (4, 6).

La injuria oxidativa como factor causal de la uveítis experimental está avalada por evidencias experimentales recientes que demuestran una considerable reducción del cuadro clínico por tratamiento con diversos antioxidantes naturales o sintéticos e inhibidores de la NOS (77, 78). Evidencias recientes indican que los carotenoides u otros antioxidantes e inhibidores de la NOS revierten la uveítis inducida por endotoxina en ratas (77, 79, 80).

PRONÓSTICO

El pronóstico de la uveítis, intrínsecamente ligado al desarrollo de un diagnóstico precoz e implementación de una terapéutica adecuada, es desalentador. En un estudio retrospectivo realizado en EE.UU., se determinó que el 56% de los gatos con uveítis idiopática y sólo el 33% de los animales que presentan uveítis asociadas a enfermedades sistémicas responden a la terapéutica. De esta forma, el 72% de los gatos que padecen uveítis culminan en ceguera o déficit visual significativo (2).

DISCUSIÓN

La uveítis es un desorden oftálmico frecuente en la población felina doméstica. Generalmente se encuentra asociada a una variedad considerable de enfermedades sistémicas y de alta prevalencia a nivel mundial, que a menudo se manifiestan únicamente como uveítis anterior y que, además de las posibles consecuencias sobre la función visual, pueden implicar un riesgo significativo para la vida del animal (1, 2, 4, 5, 6).

La asociación de esta enfermedad con diversas enfermedades oculares y sistémicas se debe a la naturaleza altamente vascular e inmunosensible de la úvea. En este sentido, también se reconoce la susceptibilidad particular de esta especie al desarrollo de la enfermedad debido a que la discontinuidad de las células endoteliales de los vasos iridiales es una condición particular de los felinos (3).

De acuerdo con estudios realizados en EE.UU., la frecuencia de presentación de cada

uno de los agentes implicados es muy variable con importantes diferencias entre los resultados de estudios serológicos (24) e histopatológicos (23). Además, si bien el avance en el desarrollo de técnicas apropiadas para la identificación de factores causales de la enfermedad ha permitido reducir el porcentaje de uveítis de origen desconocido, la mayoría de ellas aún no pueden diferenciarse y se clasifican como idiopáticas (2, 30).

Debido a sus indudables implicancias terapéuticas, la identificación de los mediadores químicos de la inflamación ocular despierta gran interés. Si bien la mayoría de los autores coinciden en señalar a las PGs como mediadores centrales para varios de los signos asociados con la enfermedad (5), es posible que los estudios realizados hasta el presente se hubieran centrado específicamente en estos autacoides y no puede descartarse la posibilidad de que otros mediadores participen en este proceso inflamatorio en forma tan o más activa. Recientemente, debido a la susceptibilidad de la retina al daño oxidativo (8), se ha comenzado a prestar especial atención a los ROS (incluyendo el H_2O_2 , el $HO\cdot$ y el $O_2\cdot^-$) (5, 11, 12, 13), así como a especies reactivas de nitrógeno (NO , y peroxinitritos, entre otros) (8, 11, 15), como factores iniciadores de la degeneración retiniana inducida por la inflamación. Evidencias experimentales recientes demuestran que el tratamiento con diversos antioxidantes naturales o sintéticos e inhibidores de la NOS (9, 77, 78, 79, 80) provoca una considerable reducción del cuadro clínico en modelos animales. Estos hallazgos podrían sugerir que en la uveítis la capacidad del sistema antioxidante endógeno no es suficiente para contrarrestar el estrés oxidativo.

Entre las alternativas terapéuticas actuales para el tratamiento de la uveítis felina de cualquier origen, los corticoides son los fármacos más utilizados (22, 74). Sin embargo, como ya se mencionara, su efecto inmunosupresor agrava el desarrollo de la enfermedad sistémica y su uso crónico a nivel ocular podría desencadenar un glaucoma cortisónico (75, 76). Asimismo, los corticoides tópicos se absorben y, aunque en menor medida, provocan alteraciones similares a las producidas luego de su administración sistémica (4). En este mismo sentido, los AINEs, también indicados para el tratamiento de esta enfermedad, pueden retrasar el proceso de cicatrización o bien provocar sus reconocidos efectos adversos a nivel renal, gastrointestinal y sobre los mecanismos de coagulación (4, 6).

En cuanto al pronóstico de la enfermedad, se carece de estudios nacionales que avalen los resultados descriptos en la bibliografía, en los que se reconoce un peor pronóstico en las uveítis asociadas a enfermedades sistémicas debido a la escasa respuesta a la terapéutica que se observa en estos casos (2).

En síntesis, las terapéuticas actualmente disponibles distan de ser satisfactorias. La alta prevalencia de la enfermedad, la falta de respuesta al tratamiento y los efectos colaterales de los fármacos de uso actual fundamentan la búsqueda de nuevas alternativas terapéuticas efectivas en el control de la enfermedad y sin efectos adversos sistémicos o locales que afecten la salud del animal. En este contexto, la identificación del complejo conjunto de mecanismos bioquímicos involucrados en el desarrollo de la enfermedad, que aún no han sido completamente elucidados, podría constituir una avenida fértil para el desarrollo de terapias de nueva generación. No se dispone al presente de antecedentes clínicos sobre el uso de compuestos que eviten o disminuyan el estrés oxidativo o inhiban la síntesis de NO para el tratamiento de la uveítis felina. Sobre la base del conjunto de evidencias aquí presentadas, se sugiere que la incorporación de fármacos con estas propiedades, podrían contribuir en forma significativa al desafío terapéutico que enfrentan los veterinarios frente a esta amenaza a la calidad de las funciones visuales de los felinos.

REFERENCIAS

1. Slatter D. Fundamentos de Oftalmología Veterinaria, Segunda Edición, Ed. Intermédica. Buenos Aires. (Argentina), 1992; p. 357-95
2. Glaze MB, Gelatt KN. Feline Ophthalmology. En: Gelatt KN. Veterinary Ophthalmology, Tercera Edición, Ed. Lippincott Williams Wilkins. Philadelphia (Estados Unidos), 1999; p. 1018-25
3. Gum GG, Gelatt KN, Ofri R. Physiology of the Eye. En: Gelatt KN. Veterinary Ophthalmology, Tercera Edición, Ed. Lippincott Williams Wilkins. Philadelphia (Estados Unidos), 1999; p. 151-81
4. Wilkie DA. Trastornos de la úvea. En: Kirk RW, Bonagura JD. Terapéutica veterinaria de pequeños animales XI. Ed. Mc Graw-Hill Interamericana. Madrid (España), 1994; p. 1233-40
5. Collins BK, Moore CP. Disease and surgery of the canine anterior uvea. En: Gelatt KN. Veterinary Ophthalmology, Tercera Edición, Ed. Lippincott Williams Wilkins. Philadelphia (Estados Unidos), 1999; p. 151-81
6. Barnett KC, Crispin SM. Oftalmología Felina Atlas & Texto, Ed. Intermédica. Buenos Aires. (Argentina), 2000; p. 118-39
7. Gray HE, Willis AM, Morgan RV. Effects of topi-

- cal administration of 1% brinzolamide on normal cat eyes. *Vet Ophthalmol* 2003; 6 (4):285-90
8. Rao N. Role of oxygen free radicals in retinal damage associated with experimental uveitis. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1990; 88:797-850
 9. Rao NA, Wu GS. Free Radical Mediated Photoreceptor damage in uveitis. *Prog Retin Eye Res* 2000; 19 (1):41-68
 10. Rao NA, Patchett R, Fernandez MA, Sevanian A, Kunkel SL, Marak GE Jr. Treatment of experimental granulomatous uveitis by lipoxygenase and cyclo-oxygenase inhibitors. *Arch Ophthalmol* 1987; 105 (3):413-5
 11. Wu GS, Sevanian A, Rao NA. Detection of retinal lipid hydroperoxides in experimental uveitis. *Free Radic Biol Med* 1992; 12 (1):19-27
 12. Bosch-Morell F, Roma J, Puertas FJ, Marin N, Díaz-Llopis M, Romero FJ. Efficacy of the antioxidant ebselen in experimental uveitis. *Free Radic Biol Med* 1999; 27 (3-4):388-91
 13. Shiels IA, Sanderson SD, Taylor SM. Arterially perfused eye model of uveitis. *Aust Vet J* 1999; 77 (2):100-4
 14. Wu GS, Zhang J, Rao NA. Peroxynitrite and oxidative damage in experimental autoimmune uveitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997; 38 (7):1333-9
 15. Yermilov V, Rubio J, Ohshima H. Formation of 8-nitroguanine in DNA treated with peroxynitrite in vitro and its rapid removal from DNA by depurination. *FEBS Lett* 1995; 376 (3):207-10
 16. Wu GS, Rao NA. Activation of NADPH oxidase by docosahexaenoic acid hydroperoxide and its inhibition by a novel retinal pigment epithelial protein. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999; 40 (5):831-9
 17. Rose RC, Richer SP, Bode AM. Ocular oxidants and antioxidant protection. *Proc Soc Exp Biol Med* 1998; 217 (4):397-407
 18. Rao NA, Thaete LG, Delmage JM, Sevanian A. Superoxide dismutase in ocular structures. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1985; 26 (12):1778-81
 19. Atalla LR, Sevanian A, Rao NA. Immunohistochemical localization of glutathione peroxidase in ocular tissue. *Curr Eye Res* 1988, 7 (10):1023-7
 20. Guy J, Ellis EA, Mames R, Rao NA. Role of hydrogen peroxide in experimental optic neuritis. A serial quantitative ultrastructural study. *Ophthalmic Res* 1993; 25 (4):253-64
 21. Ishimoto S, Wu GS, Hayashi S, Zhang J, Rao NA. Free radical tissue damages in the anterior segment of the eye in experimental autoimmune uveitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1996; 37 (4):630-6
 22. Lappin MR. Feline infectious uveitis. *J Feline Med Surg* 2000; 2:159-63
 23. Peiffer RL, Wilcock BP. Histopathologic study of uveitis in cats: 139 cases (1978-1988). *J Am Vet Med Assoc* 1991; 198 (1):135-8
 24. Lappin MR, Marks A, Greene CE, Collins JK, Reif JS, Powell CC. Serologic prevalence of selected infectious diseases in cats with uveitis. *J Am Vet Med Assoc* 1992; 201 (7):1005-9
 25. Lappin MR, Black JC. *Bartonella* spp infection as a possible cause of uveitis in a cat. *J Am Vet Med Assoc* 1999; 214 (8):1205-7
 26. Bernays ME, Peiffer RL Jr. Ocular infections with dematiaceous fungi in two cats and a dog. *J Am Vet Med Assoc* 1998; 213 (4):507-9
 27. Johnson BW, Helper LC, Szajerski ME. Intraocular *Cuterebra* in a cat. *J Am Vet Med Assoc* 1988; 193 (7):829-30
 28. Harris BP, Miller PE, Bloss JR, Pellitteri PJ. Ophthalmomyiasis interna anterior associated with *Cuterebra* spp in a cat. *J Am Vet Med Assoc* 2000; 216 (3):352-5
 29. Gunn-Moore DA, Jenkins PA, Lucke VM. Feline tuberculosis: a literature review and discussion of 19 cases caused by an unusual mycobacterial variant. *Vet Rec* 1996; 138 (3):53-8
 30. Davidson MG, Nasisse MP, English RV, et al. Feline anterior uveitis: a study of 53 cases. *J Am Anim Hosp Assoc* 1991; 27:77
 31. Dubey JP, Carpenter JL. Histologically confirmed clinical toxoplasmosis in cats: 100 cases (1952-1990). *J Am Vet Med Assoc* 1993; 203 (11):1556-66
 32. Dernouchamps JP, Vaerman JP, Michiels J, Masson PL. Immune complexes in the aqueous humor and serum. *Am J Ophthalmol* 1977; 84 (1):24-31
 33. Dubey JP, Frenkel JK. Immunity to feline toxoplasmosis: modification by administration of corticosteroids. *Vet Pathol* 1974; 11 (4):350-79
 34. Lappin MR, Dawe DL, Lindl PA. The effect of glucocorticoid administration on oocyst shedding serology, and cell-mediated immune responses of cats with recent or chronic toxoplasmosis. *J Am Anim Hosp Assoc* 1991; 27:625-32
 35. Dubey JP. *Toxoplasmosis of animal and man*. Boca Rton, Fla: CRC Press Inc; 1988. p. 1-220.
 36. Aouizerate F, Cazenave J, Poirier L, Verin P, Cheyrou A, Begueret J, Lagoutte F. Detection of *Toxoplasma gondii* in aqueous humor by the polymerase chain reaction. *Brit J Ophthalmol* 1993; 77 (2):107-9
 37. Burney DP, Chavkin MJ, Dow SW, Potter TA, Lappin MR. Polymerase chain reaction for the detection of *Toxoplasma gondii* within aqueous humor of experimentally-inoculated cats. *Vet Parasitol* 1998; 79:181-6
 38. Pedersen NC, Ho EW, Brown ML, Yamamoto JK. Isolation of a T-lymphotropic virus from domestic cats with an immunodeficiency-like syndrome. *Science* 1987; 13; 235 (4790):790-3
 39. Yamamoto JK, Hansen H, Ho EW, Morishita TY, Okuda T, Sawa TR, Nakamura RM, Pedersen NC. Epidemiologic and clinical aspects of feline immunodeficiency virus infection in cats from the conti-

- mental United States and Canada and possible mode of transmission. J Am Vet Med Assoc 1989; 15; 194 (2):213-20
40. Callanan JJ, Thompson H, Toth SR, O'Neil B, Lawrence CE, Willett B, Jarrett O. Clinical and pathological findings in feline immunodeficiency virus experimental infection. Vet Immunol Immunopathol 1992; 35 (1-2):3-13
41. English RV, Davidson MG, Nasisse MP, Jamieson VE, Lappin MR. Intraocular disease associated with feline immunodeficiency virus infection in cats. J Am Vet Med Assoc 1990; 196 (7):1116-9
42. Loesenbeck G, Drommer W, Egberink HF, Heider HJ. Immunohistochemical findings in eyes of cats serologically positive for feline immunodeficiency virus (FIV). Zentralbl Veterinarmed 1996; 43 (5):305-11
43. Witt CJ, Moench TR, Gittelsohn AM, Bishop BD, Childs JE. Epidemiologic observations on feline immunodeficiency virus and *Toxoplasma gondii* coinfection in cats in Baltimore, Md. J Am Vet Med Assoc 1989; 15; 194 (2):229-33
44. Bienzle D, Reggeti F, Wen X, Little S, Hobson J, Kruth S. The variability of serological and molecular diagnosis of feline immunodeficiency virus infection. Can Vet J 2004; 45 (9):753-7
45. Addie DD, Toth S, Murray GD, Jarrett O. Risk of feline infectious peritonitis in cats naturally infected with feline coronavirus. Am J Vet Res 1995; 56 (4):429-34
46. Hoskins JD. Actualización sobre la enfermedad coronaviral felina. En: August J. Consultas en Medicina Interna Felina, Tercera Edición, Ed. Intermédica. Buenos Aires (Argentina), 1999; p. 43-9
47. Andrew SE. Feline infectious peritonitis. Vet Clin North Am Small Anim Pract 2000; 30 (5):987-1000
48. Sparkes AH, Gruffydd-Jones TJ, Harbour DA. Feline infectious peritonitis: a review of clinicopathological changes in 65 cases, and a critical assessment of their diagnostic value. Vet Rec 1991; 7; 129 (10):209-12
49. Addie DD, Jarrett O. Use of a reverse-transcriptase polymerase chain reaction for monitoring the shedding of feline coronavirus by healthy cats. Vet Rec 2001; 148 (21):649-53
50. Herrewegh AAPM, De Groot RJ, Cepica A, Egberink HF, Horzinek MC, Rottier PJM. Detection of feline coronavirus RNA in feces, tissues, and body fluids of naturally infected cats by reverse transcriptase PCR. J Clin Microbiol 1995; 33 (3):684-9
51. Shelton GH, McKim KD, Cooley PL, Dice PF, Russell RG, Grant CK. Feline leukemia virus and feline immunodeficiency virus infections in a cat with lymphoma. J Am Vet Med Assoc 1989; 194 (2):249-52
52. Albert DM, Lahav M, Colby ED, Shaddock JA, Sang DN. Retinal neoplasia and dysplasia. I. Induction by feline leukemia virus. Invest Ophthalmol Vis Sci 1977; 16 (4):325-37
53. Brightman II AH, Ogilvie GK, Tompkins M. Ocular disease in FeLV-positive cats: 11 cases (1981-1986). J Am Vet Med Assoc 1991; 198 (6):1049-51
54. Stiles J. Ocular Manifestations of Systemic Disease: The cat. En: Gelatt KN. Veterinary Ophthalmology, Tercera Edición, Ed. Lippincott Williams Wilkins. Philadelphia (Estados Unidos), 1999; p. 1448-73
55. Gionfriddo JR. Feline systemic fungal infections. Vet Clin North Am Small Anim Pract 2000; 30 (5):1029-50
56. Gerds-Grogan S, Dayrell-Hart B. Feline cryptococcosis: a retrospective evaluation. J Am Anim Hosp Assoc 1997; 33 (2):118-22
57. Blouin P, Cello RM. Experimental ocular cryptococcosis. Preliminary studies in cats and mice. Invest Ophthalmol Vis Sci 1980; 19 (1):21-30
58. Flatland B, Greene RT, Lappin MR. Clinical and serologic evaluation of cats with cryptococcosis. J Am Vet Med Assoc 1996; 209 (6):1110-3
59. Clinkenbeard KD, Cowell RL, Tyler RD. Disseminated histoplasmosis in cats: 12 cases (1981-1986). J Am Vet Med Assoc 1987; 190 (11):1445-8
60. Percy DH. Feline histoplasmosis with ocular involvement. Vet Pathol 1981; 18 (2):163-9
61. Gwin RM, Makley TA Jr., Wyman M, Werling K. Multifocal ocular histoplasmosis in a dog and cat. J Am Vet Med Assoc 1980; 176 (7):638-42
62. Gerding PA Jr., Morton LD, Dye JA. Ocular and disseminated candidiasis in an immunosuppressed cat. J Am Vet Med Assoc 1994; 204 (10):1635-8
63. Greene RT, Troy GC. Coccidioidomycosis in 48 cats: a retrospective study (1984-1993) J Vet Int Med 1995; 9 (2):86-91
64. Bistner S, Shaw D, Riis RC. Diseases of the uveal tract (Parte III). En: Ophthalmology in Small Animal Practice. Veterinary Learning System Schering. (Estados Unidos); p. 177-85
65. Lubin JR, Albert DM, Essex M, de Noronha F, Riis R. Experimental anterior uveitis after subcutaneous injection of feline sarcoma virus. Invest Ophthalmol Vis Sci 1983; 24 (8):1055-62
66. Davidson MG, Lappin MR, English RV, Tompkins MB. A feline model of ocular toxoplasmosis. Invest Ophthalmol Vis Sci 1993; 34 (13):3653-60
67. Chavkin MJ, Severin GA. Uveítis felina. En: Bonagura JD. Terapéutica veterinaria de pequeños animales XII, Ed. Mc Graw-Hill Interamericana. Philadelphia (Estados Unidos), 1995; p. 1352-6
68. Lappin MR, Greene CE, Winston S, Toll SL, Epstein ME. Clinical feline toxoplasmosis. Serologic diagnosis and therapeutic management of 15 cases. J Vet Int Med / Am Coll Vet Int Med 1989; 3 (3):139-43

69. Chavkin MJ, Lappin MR, Powell CC, Cooper CM, Muñana KR, Howard LH. *Toxoplasma gondii*-specific antibodies in the aqueous humor of cats with toxoplasmosis. *Am J Vet Res* 1994; 55 (9):1244-9
70. Malik R, Wigney DI, Muir DB, Gregory DJ, Love DN. Cryptococcosis in cats: clinical and mycological assessment of 29 cases and evaluation of treatment using orally administered fluconazole. *J Med Vet Micol* 1992; 30 (2):133-44
71. Medleau L, Greene CE, Rakich PM. Evaluation of ketoconazole and itraconazole for treatment of disseminated cryptococcosis in cats. *Am J Vet Res* 1990; 51 (9):1454-8
72. Medleau L, Jacobs GJ, Marks MA. Itraconazole for the treatment of cryptococcosis in cats. *J Vet Int Med* 1995; 9 (1):39-42
73. Hodges RD, Legendre AM, Adams LG, Willard MD, Pitts RP, Monce K, Needels CC, Ward H. Itraconazole for the treatment of histoplasmosis in cats. *J Vet Int Med* 1994; 8 (6):409-13
74. Mancianti F, Giannelli C, Bendinelli M, Poli A. Mycological findings in feline immunodeficiency virus-infected cats. *J Med Vet Mycol* 1992; 30 (3):257-9
75. Zhan GL, Miranda OC, Bito LZ. Steroid glaucoma: corticosteroid-induced ocular hypertension in cats. *Exp Eye Res* 1992; 54 (2):211-8
76. Bhattacharjee P, Paterson CA, Spellman JM, Graff G, Yanni JM. Pharmacological validation of a feline model of steroid-induced ocular hypertension. *Arch Ophthalmol* 1999; 117 (3):361-4
77. Ohgami K, Shiratori K, Kotake S, Nishida T, Mizuki N, Yazawa K, Ohno S. Effects of Astaxanthin on lipopolysaccharide-induced inflammation *in vitro* and *in vivo*. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003; 44:2694-701
78. Koch FH, Augustin AJ, Grus FH, Spitznas M. Effects of different antioxidants on lens-induced uveitis. *Ger J Ophthalmol* 1996; 5 (4):185-8
79. Kamata K, Inazu M, Takeda H, Goto H, Matsumiya T, Usui M. Effect of a selective inducible nitric oxide synthase inhibitor on intraocular nitric oxide production in endotoxin-induced uveitis rabbits: *in vivo* intraocular microdialysis study. *Pharmacol Res* 2003; 47 (6):485-91
80. Ohta K, Nakayama K, Kurokawa T, Kikuchi T, Yoshimura N. Inhibitory effects of pyrrolidine dithiocarbamate on endotoxin-induced uveitis in Lewis rats. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002; 43:744-50.