

RETINA

1. Pruebas diagnósticas. Imagen multimodal

1.7

Tomografía de coherencia óptica. Correlación histopatológica

Isabel Pinilla Lozano¹, Henar Albertos-Arranz²,
Nicolás Cuenca Navarro²

¹ Servicio de Oftalmología. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza. Instituto de Investigación Sanitaria de Aragón.

² Departamento de Fisiología, Genética y Microbiología. Universidad de Alicante.



RESUMEN

La tomografía de coherencia óptica permite obtener imágenes *in vivo* no invasivas de secciones retinianas. Se observan bandas hiper e hiporreflectivas alternas siendo de alta reflectividad la capa de fibras nerviosas de la retina y las dos capas plexiformes, e hiporreflectivas las capas donde están los núcleos celulares. A nivel de la retina externa observamos cuatro bandas hiperreflectivas que corresponden a diversas partes de los fotorreceptores y del epitelio pigmentario. La correcta interpretación del estado de las bandas externas de la retina mediante OCT puede ayudar para hacer un correcto diagnóstico y pronóstico de las patologías retinianas.

La tomografía de coherencia óptica (OCT, del inglés *optical coherence tomography*) es una herramienta diagnóstica esencial en la práctica clínica habitual. Permite obtener imágenes de alta calidad, simulando un corte histológico de retina, y por eso se compara la OCT con una biopsia *in vivo* del tejido retiniano. Para obtener esta resolución, la OCT se basa en las diferencias ópticas de las estructuras atravesadas. El haz de luz infrarrojo atraviesa las distintas capas de la retina y se refleja por cada una generando la imagen multilamelar de la OCT.

Con los OCT de dominio espectral (SD-OCT, del inglés *spectral-domain OCT*) y de barrido (SS-OCT, del inglés *swept-source OCT*) podemos observar sin problema la interfase vítreo-retiniana, la membrana limitante interna (MLI) y externa (MLE), la capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR), la capa de células ganglionares (CCG) y las capas nucleares interna (CNI) y externa (CNE), las capas plexiformes interna (CPI) y externa (CPE) y la capa del epitelio pigmentario de la retina (EPR) (fig. 1). La resolución de la OCT permite también valorar capas sinápticas e incluso compartimentos celulares. Asimismo, gracias a mejoras tecnológicas (como el EDI -*enhanced depth imaging*- en SD-OCT) o al aumento de la longitud de onda del SS-OCT, la penetración del haz de luz dentro del ojo es mayor, observando la coriocapilar, la capa de los medianos y grandes vasos de la coroides, y el límite corioescleral.

El mantenimiento de una estructura anatómica correcta implica también una correcta función retiniana, aunque un daño neuronal en un momento inicial puede dar una buena imagen anatómica, aunque exista una falta de contacto sináptico y transmisión de información, que rápidamente se traducirá en un daño anatómico observable en la imagen de la OCT.

La correlación entre las líneas de hiper e hiporreflectancia de la OCT con las capas retinianas, desde la MLI hasta los segmentos externos de los fotorreceptores con la histología retiniana está bien establecida. Sin embargo, sigue siendo todavía controvertida la interpretación de las cuatro líneas hiperrefringentes que observamos en la retina externa, y que corresponderían a la unidad funcional de fotorreceptores y EPR, cuya correcta relación se correlaciona con una buena agudeza visual (AV). La salud de los conos es fundamental para mantener la visión al igual que el estado de los elipsoides, los segmentos externos o su interrelación con el EPR.

1.7. Tomografía de coherencia óptica. Correlación histopatológica

Isabel Pinilla Lozano, Henar Albertos-Arranz, Nicolás Cuenca Navarro

En la imagen tomográfica del corte macular (fig. 1), la capa más interna detectada corresponde a la CFNR, que aparece como hiperreflectiva, a nivel de la interfase vítreo-retiniana. Puede verse también en algunos sujetos, la hialoides posterior del vítreo hiperreflectiva. La CPI y CPE también las observamos como capas de alta reflectividad, mientras aquellas capas donde están situados los núcleos neuronales (CCG, CNI y CNE) tienen una menor reflectividad en la imagen tomográfica. Según el ángulo de la incidencia de la luz, a nivel foveal podemos observar también la capa de fibras de Henle (CFH), formada por los axones de los conos, bastones y de las células de Müller, que se extienden excéntricamente a la fovea permitiendo que a nivel foveal sólo tengamos conos y células de Müller, para conseguir la mejor AV. En histología, la CPE es una capa muy estrecha formada por las conexiones entre las terminaciones axónicas de los fotorreceptores con las células bipolares y horizontales por lo que resulta imposible de medir de forma aislada en las imágenes de OCT. Por lo tanto, la medida de esta banda hiperreflectiva en la OCT se corresponderá con una combinación de la CPE y la CFH. Los vasos retinianos también pueden verse en los cortes tomográficos a nivel de la retina interna, como una imagen hiperreflectiva, con una sombra posterior o que reduce la reflectividad de la retina subyacente (fig. 1).

En la parte externa de la fovea, las imágenes OCT identifican cuatro líneas de hiperreflectividad. La correlación de las líneas de hiperreflectividad externas con sus correspondientes estructuras anatómicas se basó en un modelo teórico descrito por Spaide y Curcio (1). Utilizando un modelo teórico a escala con los estudios histológicos, informaron las 4 bandas hiperreflectivas siendo la primera la MLE, la segunda correspondería a los elipsoides de los conos, la tercera a las extensiones de las células del EPR rodeando los segmentos externos de los fotorreceptores y la cuarta al EPR. Para unificar la terminología utilizada en la OCT, Staurenghi y un panel de expertos mundiales establecieron la nomenclatura utilizada hasta la actualidad (2). Sin embargo, existen muchas discrepancias entre autores, preferentemente en las líneas tercera y cuarta.

En 2018, Cuenca y cols. (3) realizaron un estudio inmunocitoquímico en ojos de donantes. Emplearon distintos anticuerpos para identificar las estructuras celulares. Entre ellos el anti-GNB3 (*guanine nucleotide binding protein β 3*) que tiñe los fotorreceptores y las células bipolares de tipo ON; anti-citocromo C (*CytC*) para identificar las mitocondrias, anti-CRALBP (*cellular retinaldehyde-binding protein*) para identificar tanto el EPR como las células de Müller y anti-arrestina de conos. La finalidad del trabajo era identificar las distintas capas de la retina y la localización de determinados orgánulos intracelulares, sobre todo las mitocondrias y correlacionarlas con los cortes tomográficos.

Utilizando estas tinciones se pudieron identificar las distintas bandas hiperreflectivas de la retina externa:

En la primera de las cuatro bandas se identificaban los procesos finales de las células de Müller rodeando a los conos, a nivel del límite entre los cuerpos celulares de los conos y el mioide, formando la MLE. Esta banda es la más fina de las cuatro observada en la OCT.

1.7. Tomografía de coherencia óptica. Correlación histopatológica

Isabel Pinilla Lozano, Henar Albertos-Arranz, Nicolás Cuenca Navarro

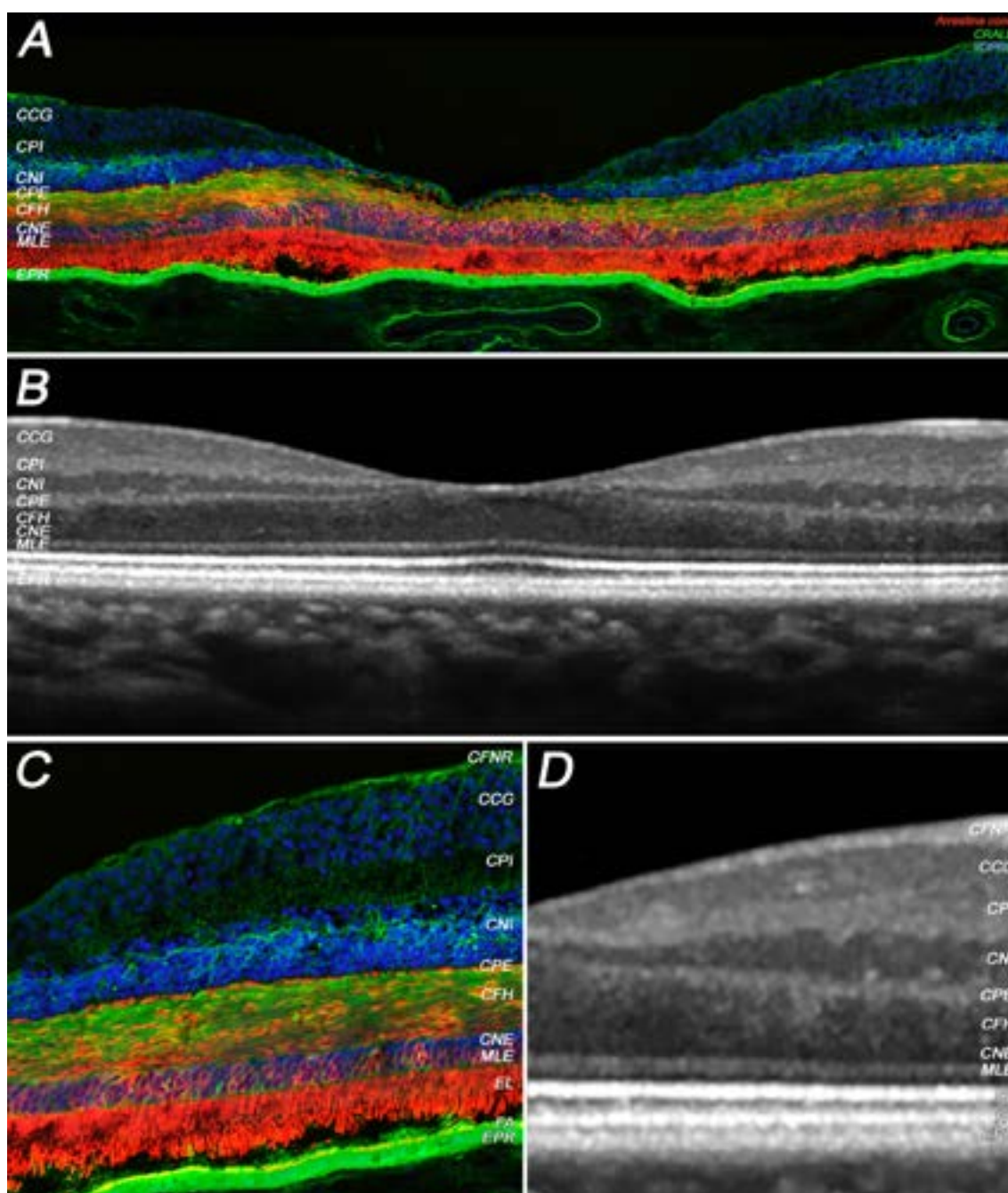


Figura 1: Correlación entre las imágenes de OCT y la histología de la retina humana. (A) Sección de una fovea de retina humana que muestra los conos en rojo, el EPR, la CFH y la CFNR en verde y los núcleos en azul. (B) Imagen de OCT a nivel foveal indicando las capas retinianas según histología. (C) Magnificación de la pendiente foveal de la imagen A. (D) Magnificación de la imagen B en un área similar. CFNR, capa de fibras nerviosas de la retina; CCG, capa de células ganglionares; CPI, capa plexiforme interna; CNI, capa nuclear interna; CPE, capa plexiforme externa; CFH, capa de fibras de Henle; CNE, capa nuclear externa; MLE, membrana limitante externa; EL, elipsoides de los fotorreceptores; FA, fagosomas; EPR, epitelio pigmentario de la retina. Escala A, B: 200 μ m.

La segunda banda de hiperreflectividad, como previamente se había descrito, correspondía a los elipsoides de los conos. Gracias a la tinción con CytC se veía el elevado número de mitocondrias localizadas en este compartimento celular. El espacio hiporre-

flectivo localizado entre la primera y la segunda banda serían los mioides de los conos. Durante un tiempo esta capa ha sido denominada como la unión de los segmentos externos con los internos o capa IS/OS.

La tercera banda es la que plantea mayores diferencias de identificación. En el trabajo de Staurenghi y cols. (2) se adjudicó a las interdigitaciones con las que las células del EPR rodean a los segmentos externos de los conos. Debido a que estas interdigitaciones rodean por completo el segmento externo y llegan hasta el nivel de los elipsoides, no se podría explicar la capa hiporreflectiva entre la banda 2 y 3, por lo que la opción que la banda 3 sean las interdigitaciones no parece muy plausible. Los discos de los segmentos externos de los fotorreceptores son diariamente fagocitados por las células del EPR. En las tinciones histológicas de CRALB que identifica el EPR y arrestina que tiñe por entero los conos han observado porciones de segmentos externos en la porción apical del EPR (4). La presencia de estos fragmentos en el interior del EPR y a su vez separadas de los segmentos externos, hace pensar que se trata de los fagosomas y que pueden corresponder con la tercera línea hiperreflectiva (4). Otros investigadores utilizando óptica adaptativa describen esta capa como la porción apical de los segmentos externos lo que puede coincidir con la interpretación de los fagosomas (5). La recuperación gradual de la banda 3 tras un tratamiento es muy importante pues nos indicaría el restablecimiento de la adecuada conexión e interrelación del epitelio pigmentario y los fotorreceptores que es imprescindible para un buen funcionamiento de la visión (6).

La cuarta línea correspondería a la zona basal de EPR, donde están situadas las mitocondrias del EPR. La banda hiporreflectiva entre la tercera y la cuarta correspondería a los núcleos del EPR y a los melanosomas. Otros autores incluyen en esta banda a la membrana de Bruch. La importancia de las mitocondrias como generadoras de energía para la célula representadas en estas líneas externas y cuyo mantenimiento es necesario para una correcta visión, nos habla de esta correlación entre la AV y las líneas externas (7).

Conclusión

La correcta interpretación de estas cuatro capas hiperreflectivas y su relación con las distintas partes de los fotorreceptores nos puede indicar la salud de éstos y su desaparición y posible recuperación temporal nos indicaría una recuperación funcional tras un tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Spaide RF, Curcio CA. Anatomical correlates to the bands seen in the outer retina by optical coherence tomography: literature review and model. *Retina* 2011; 31: 1609-1619.
2. Staurengi G, Sadda S, Chakravarthy U, Spaide RF. Proposed lexicon for anatomic landmarks in normal posterior segment spectral-domain optical coherence tomography: the IN\$OCT consensus. *Ophthalmology* 2014; 121: 1572-1578.
3. Cuenca N, Ortuño-Lizarán I, Pinilla I. Cellular Characterization of OCT and Outer Retinal Bands Using Specific Immunohistochemistry Markers and Clinical Implications. *Ophthalmology* 2018; 125(3): 407-422.
4. Cuenca N, Ortuño-Lizarán I, Sánchez-Sáez X, Kutsyr O, Albertos-Arranz H, Fernández-Sánchez L, et al. Interpretation of OCT and OCTA images from a histological approach: Clinical and experimental implications. *Prog Retin Eye Res* 2020; 77: 100828.
5. Jonnal RS, Gorczynska I, Migacz JV, Azimipour M, Zawadzki RJ, Werner JS. The Properties of Outer Retinal Band Three Investigated With Adaptive-Optics Optical Coherence Tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2017; 58: 4559-4568.
6. Kominami A, Ueno S, Kominami T, Nakanishi A, Piao CH, Ra E, et al. Restoration of cone interdigitation zone associated with improvement of focal macular ERG after fovea-off rhegmatogenous retinal reattachment. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2016; 57: 1604-11.
7. dell' Omo R, Viggiano D, Giorgio D, Filippelli M, Di Iorio R, Calo R, et al. Restoration of foveal thickness and architecture after macula-off retinal detachment repair. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015; 56: 1040-50.

PREGUNTA TIPO TEST

(pulse en la flecha para comprobar las respuestas)

1. La primera línea de las 4 bandas hiperrefringentes en la OCT macular situadas en la retina externa corresponde:

- a) Capa plexiforme externa. FALSO
- b) Capa nuclear externa. FALSO
- c) Membrana limitante externa VERDADERO
- d) Elipsoides de los conos. FALSO
- e) Membrana de Bruch. FALSO

2. La segunda banda de las 4 bandas hiperrefringentes en la OCT situadas en la retina externa corresponde:

- a) Membrana limitante externa. FALSO
- b) Capa plexiforme externa. FALSO
- c) Capa nuclear externa. FALSO
- d) Elipsoides de los conos. VERDADERO
- e) Membrana de Bruch. FALSO

3. Qué estructura de los fotorreceptores justificaría que exista una banda hiporreflectiva entre la primera y segunda banda hiperreflectivas de la retina externa en la OCT macular:

- a) Segmentos externos. FALSO
- b) Núcleos de los fotorreceptores. FALSO
- c) Membrana limitante externa. FALSO
- d) Elipsoides de los conos. FALSO
- e) Mioides de los conos. VERDADERO