

Capítulo 4

Palidez papilar

4A. Introducción

B. Sánchez Dalmau, G. Rebolleda

TIPOS DE ATROFIA

ASPECTO OFTALMOSCÓPICO

- Palidez no patológica
- Evaluación de la papila pálida

4B. Palidez papilar unilateral

M. Saint-Gerons, B. F. Sánchez Dalmau, G. Rebolleda

ETIOLOGÍA

PREGUNTAS CLAVE EN LA HISTORIA CLÍNICA

- ¿Cómo empezó y cómo ha evolucionado?
- ¿Otros signos clínicos asociados o antecedentes clínicos relacionados?

EXPLORACIÓN

- Fondo de ojo
- Exploraciones complementarias

4C. Palidez papilar bilateral

4C-1. Introducción

B. F. Sánchez Dalmau

INVESTIGACIÓN

4C-2. Neuropatías ópticas hereditarias

B. F. Sánchez Dalmau, G. Rebolleda

CLASIFICACIÓN

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

NEUROPATÍAS ÓPTICAS AISLADAS

- Atrofia óptica dominante
- Neuropatía Óptica de Leber (NOHL)
- Atrofia óptica recesiva
- Atrofia óptica ligada al sexo

4C-3. Neuropatías ópticas tóxicas y nutricionales

P. García-Bru, S. Muñoz, J. Arruga

INTRODUCCIÓN

FISIOPATOLOGÍA

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

- Perimetría
- Potenciales evocados visuales

- Tomografía de Coherencia Óptica

NEUROPATÍA ÓPTICA NUTRICIONAL

- Vitamina B₁₂ (Cobalamina)
- Vitamina B₆ (Piridoxina), Vitamina B₁ (Tiamina), Acido fólico
- Etanol

NEUROPATÍA ÓPTICA TÓXICA

- Etambutol
- Linezolid
- Disulfiram
- Amiodarona
- Vincristina
- Metanol
- Monóxido de carbono
- Tabaco
- Tolueno
- Vigabatrina

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

- Maculopatías
- Atrofias ópticas heredo-degenerativas
- Neuropatías ópticas inflamatorias y desmielinizantes
- Afecciones quiasmáticas
- Pérdida visual no orgánica

PROTOCOLO DIAGNÓSTICO

4D. Papila excavada no glaucomatosa

G. Álvarez París, B.F. Sánchez Dalmau, G. Rebolleda, F. J. Muñoz-Negrete

CAUSAS DE PAPILA EXCAVADA NO GLAUCOMATOSA

PROTOCOLO DIAGNÓSTICO

- Anamnesis
- Agudeza visual (AV)
- Examen papilar
- Otros datos clínicos
- Exploraciones complementarias

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

- Macrodisco
- Coloboma-foseta de disco
- Leucomalacia periventricular
- Neuropatía óptica hereditaria
- Neuropatía óptica compresiva
- Neuropatías ópticas inflamatorias e isquémicas

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

Capítulo 4

Palidez papilar

4A. Introducción

B. F. Sánchez Dalmau, G. Rebolleda

La atrofia óptica o palidez papilar no es el fruto de una etiología concreta sino el resultado morfológico de una pléyade de trastornos que pueden afectar al nervio óptico o la vía óptica pregeniculada. Se manifiesta como cambios en el color y estructura de la papila asociados a afectación variable de la función visual.

TIPOS DE ATROFIA

Patológicamente existen 3 tipos de atrofia:

– *Degeneración anterógrada* (walleriana).

El proceso patológico lesiona las células ganglionares, la capa de fibras nerviosas de la retina o el nervio óptico y se produce una afectación distal del axón (p. ej. lesiones retinianas, glaucoma).

– *Degeneración retrógrada*.

Se produce independientemente de la distancia desde la lesión del axón al cuerpo de la célula ganglionar (p.ej. neuropatía compresiva por tumoración intracraneal).

– *Degeneración trans-sináptica*.

Es una reacción degenerativa secundaria que se presenta en algunas áreas cerebrales. La degeneración de una neurona en un lado de la sinapsis genera una pérdida neuronal en el otro lado de la sinapsis (p. ej. lesiones occipitales congénitas o precoces pueden producir pérdida neuronal de la vía pregeniculada).

ASPECTO OFTALMOSCÓPICO

El diagnóstico de palidez papilar se basa en el aspecto oftalmoscópico. Puede ser clasificada cualitativamente en *moderada*, *leve* y *severa*. La palidez puede ser uni o bilateral y sectorial o difusa.

Además del color se debe valorar la configuración de la papila, márgenes, aspecto del tejido neural, vascularización, excavación, aspecto de la capa de fibras nerviosas peripapilar y las características de la retina.

Palidez no patológica

– Hay que tener en consideración que habitualmente *el lado temporal de la papila suele ser algo más pálido* que el lado nasal.

– Hay situaciones que aunque no sean procesos patológicos nos pueden dar una falsa percepción. Serían las siguientes:

Miopía alta

Los pacientes miopes presentan una palidez temporal más marcada que pacientes emétopes, debido a la inserción oblicua del nervio óptico y al desplazamiento nasal de los vasos (fig. 1). La mayor palidez del anillo también dificulta delimitar el límite entre éste y la excavación (fig. 2).

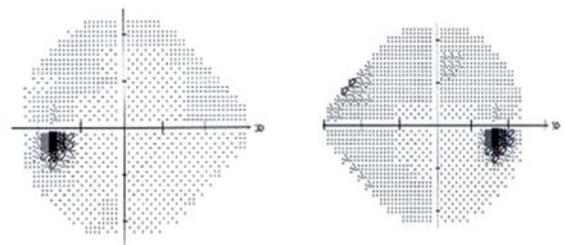
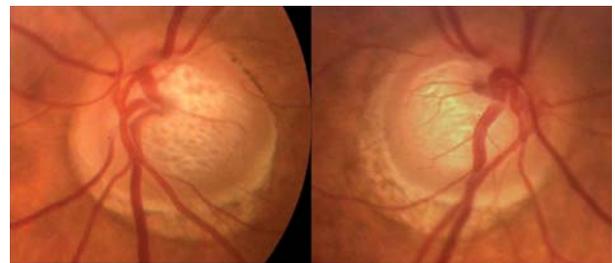


Fig. 1: Paciente míope magna con palidez del anillo neuroretiniano, aumento de la excavación papilar, y atrofia peripapilar OU. Se objetiva desplazamiento superonasal de los vasos. Imagen inferior: Examen perimétrico normal OU.

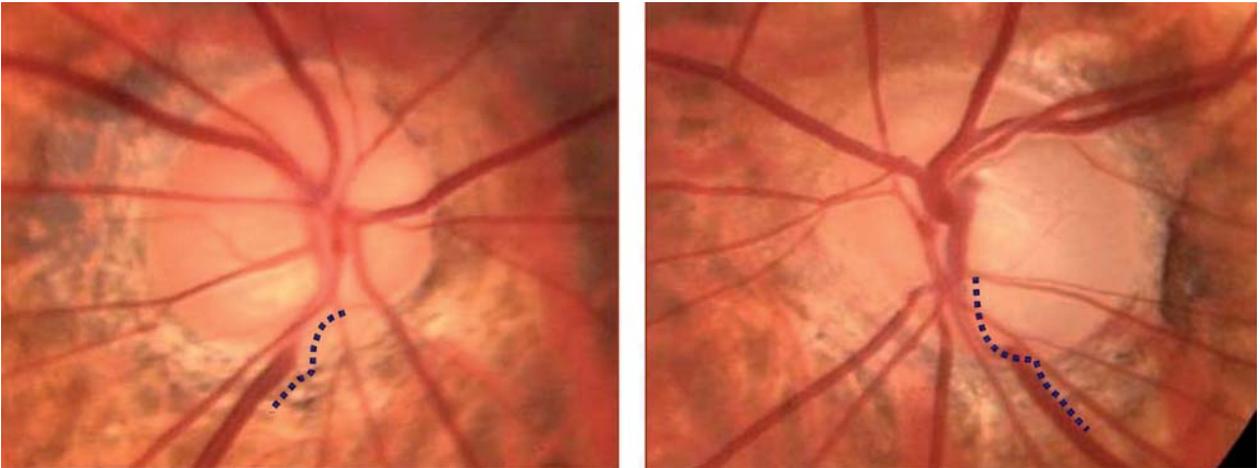


Fig. 2: Disco óptico en míope magno con glaucoma y excavación compleja de evaluar por la decoloración del anillo neuroretiniano. La pista para detectar patología nos la da la trayectoria de los vasos.

Hipoplasia papilar

En esta entidad la presencia del signo del doble anillo, puede confundir respecto a una falsa atrofia.

Otras causas

- En niños, ocasionalmente la papila puede parecer pálida.
- La compresión palpebral o del globo durante la exploración puede darnos una imagen aparente de palidez.
- Una luz intensa puede simular una falsa palidez papilar.
- La afaquia y pseudofaquia también pueden simular palidez del disco.

Evaluación de la papila pálida

Contorno papilar

Tradicionalmente, un disco pálido con bordes borrosos se ha considerado indicativo de edema papilar previo (*atrofia óptica secundaria*) (fig. 3). No siempre es así y muchos discos previamente edematosos evolucionan a una palidez con márgenes claros.

Vascularización

En la mayoría de los casos de atrofia óptica, las arterias retinianas están adelgazadas o atenuadas.

Cuando el daño es retrolaminar los vasos retinianos no se afectan.

En el caso de compresión crónica del nervio a nivel intracanalicular puede haber edema de papila seguido de atrofia y desarrollo de unos vasos anómalos en la papila, denominados *shunt óptico-ciliares*. Su presencia no es específica de tumores del nervio, habiéndose descrito en otros trastornos que dificultan el retorno venoso (trombosis venosa, papiledema crónico o glaucoma) (fig. 4).



Fig. 3: Palidez papilar con bordes papilares difuminados tras resolución de papiledema.

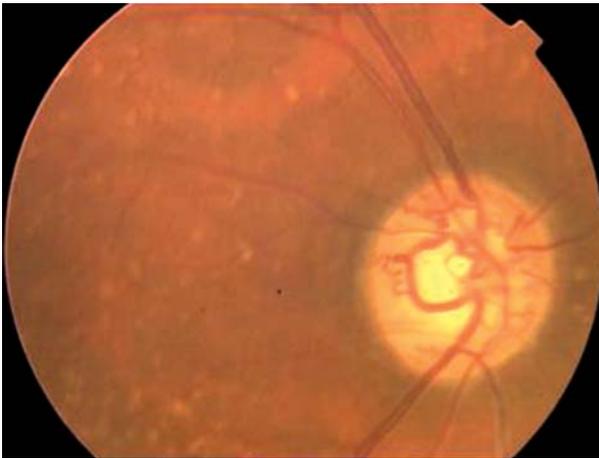


Fig. 4: Shunt optociliares tras oclusión de vena central retina OD.

Palidez y excavación

En las neuropatías ópticas no glaucomatosas, el anillo neuroretiniano residual suele ser pálido a diferencia de las neuropatías glaucomatosas en las cuales el anillo suele mantener la coloración normal (fig. 5).

Capa de fibras nerviosas

Cuando hay una pérdida focal de la capa de fibras aparece una banda o cuña más oscura en la capa de fibras peripapilar. Se identifica mejor cuando aparece en la región arciforme superior e inferior donde la capa de fibras es más gruesa.

Localización de la atrofia

Puede ser de predominio temporal (neuropatías tóxicas, hereditarias, neuritis óptica), difusa o de predominio sectorial/altitudinal, siendo esta última más característica de la NOIA (fig. 6).

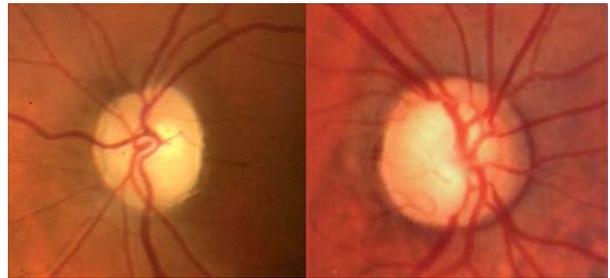


Fig. 5: Imagen izquierda: Anillo neuroretiniano pálido tras varios brotes de neuritis óptica. Imagen derecha: Glaucoma avanzado con coloración normal del anillo residual.

Nervio óptico contralateral

Se debe tener en cuenta el grado de simetría, si también está pálido, edematoso, si es un disco repleto, si está excavado o no, si hay microangiopatía telangiectásica, ...

La palidez papilar puede ser uni o bilateral, primaria (sin edema previo) o secundaria.

Presentaremos las pautas de actuación en las siguientes situaciones:

- I. Palidez papilar unilateral.
- II. Palidez papilar bilateral.
- III. Papila excavada no glaucomatosa.

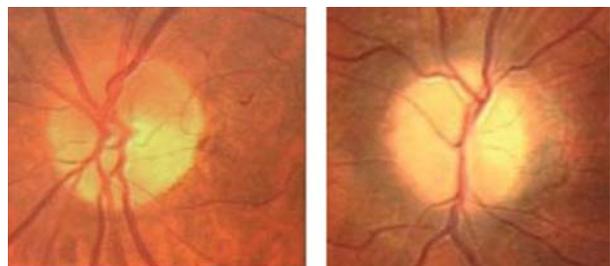


Fig. 6: Izquierda: Palidez altitudinal inferior tras NOIA-NA. Derecha: Atrofia óptica difusa por meningioma de vaina nervio óptico.

4B. Palidez papilar unilateral

M. Saint-Gerons, B. F. Sánchez Dalmau, G. Rebolleda

ETIOLOGÍA

El hallazgo de una papila atrófica unilateral es un problema relativamente frecuente. En muchos casos la historia y la exploración son suficientes para determinar la etiología (tabla 1), pero en otros será necesario realizar pruebas complementarias. La causa puede ser una neuropatía óptica crónica o una neuropatía óptica aguda cuyo inicio pasó desapercibido. Aunque en la fase inicial algunos de estos procesos pueden cursar con papila normal o elevada, desarrollarán palidez papilar como resultado final del proceso.

La presencia de atrofia óptica permite deducir una duración del proceso superior a 6 semanas.

Aunque algunos de estos procesos son habitualmente bilaterales pueden manifestarse de forma asimétrica o unilateral.

Los pacientes con *neuropatía óptica por radioterapia*, pueden tener afectación uni o bilateral según la zona irradiada y su dosimetría, habitualmente entre los 18 y 24 meses tras la radioterapia. En la RM se aprecia captación de contraste. Suele manifestarse con una pérdida de visión rápida y progresiva, y palidez papilar.

La *neuropatía óptica hereditaria de Leber*, inicialmente no cursa con palidez papilar, pero ésta aparece en el curso de la enfermedad. El segundo ojo se suele afectar semanas o meses más tarde.

Tabla 1. Papila pálida unilateral en adultos

1. Glaucoma*
2. Secundaria a patología retiniana
3. Neuropatía óptica isquémica
4. Neuropatía óptica compresiva
5. Neuropatía óptica infiltrativa
6. Neuropatía óptica inflamatoria
7. Neuropatía óptica traumática
8. Neuropatía óptica de Leber
9. Tumores del nervio óptico
10. Neuropatía óptica por radiación

* Usualmente hiperbárico

PREGUNTAS CLAVE EN LA HISTORIA CLÍNICA

¿Cómo empezó y cómo ha evolucionado?

Es fundamental documentar la forma de inicio (rápida o lenta) y la evolución (estable o progresiva).

Una pérdida unilateral y gradual de la visión por compromiso del nervio óptico es consecutiva la mayoría de las veces a una compresión o infiltración del nervio y más raramente a una enfermedad desmielinizante. En cambio una pérdida visual brusca puede deberse a una causa vascular o inflamatoria.

¿Otros signos clínicos asociados o antecedentes clínicos relacionados?

También nos pueden orientar otros signos clínicos asociados (por ej. la presencia de clínica característica de arteritis de la temporal en una NOIA arterítica) (fig. 7).

Más datos que nos puede orientar serían el antecedente de un traumatismo o radioterapia previa o la presencia de síntomas neurológicos asociados.



Fig. 7: Atrofia óptica unilateral tras neuropatía óptica isquémica arterítica.

EXPLORACIÓN

Debe realizarse una exploración neuro-oftalmológica completa con especial hincapié en la presencia de defecto pupilar aferente relativo (DPAR), visión cromática, motilidad ocular extrínseca, presencia de proptosis y presencia o no de otros signos neurológicos u oculares asociados.

Fondo de ojo

Nos ayudará a descartar patologías retinianas. Además, debemos buscar pistas que nos orienten a la etiología:

Alteraciones vasculares

La presencia de un *shunt óptico-ciliar* nos orienta hacia una causa compresiva crónica. Aunque típicamente asociado al meningioma, no es específico y se ve en otras patologías que comprometen el retorno venoso (fig. 8).

Localización de la palidez

La palidez *temporal* aparece en neuropatías que afectan a la visión central (neuropatía tóxica y nutricional, neuropatías ópticas hereditarias, neuritis óptica). Ocasionalmente podemos ver palidez de predominio temporal tras NOIA (fig. 9).

También aparece en lesiones retinianas que afectan al haz papilo-macular.

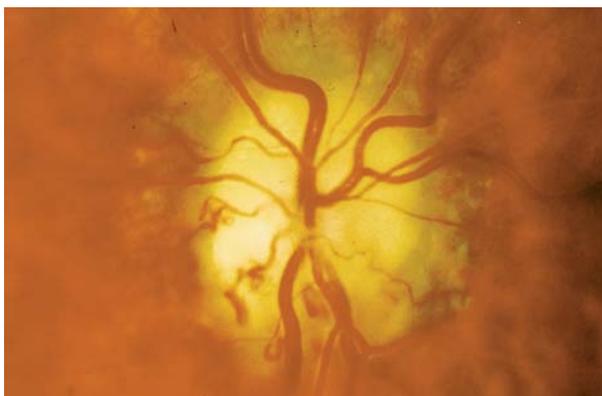


Fig. 8: Edema papilar crónico en fase atrófica con vasos óptico-ciliares, que comunican la circulación retiniana con la coroidea a nivel del disco óptico, en un meningioma de la vaina del nervio óptico.

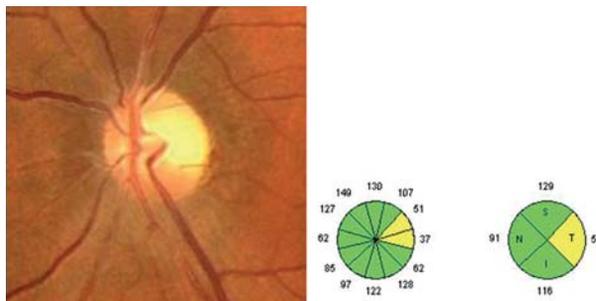


Fig. 9: Izquierda. Atrofia de predominio temporal tras NOIA-NA. Derecha: Adelgazamiento del cuadrante temporal en OCT.

La palidez *altitudinal* es más frecuente en etiologías isquémicas (fig. 9) (ver capítulo 2).

Aspecto del otro disco

- La presencia de edema papilar en el otro ojo nos obliga a descartar un síndrome de Foster-Kennedy (ver capítulo 2).
- Si la otra papila es un disco repleto y la palidez del afecto es sectorial pensar en una NOIA-NA (ver capítulo 2).
- Si en la papila contralateral encontramos microangiopatía teleangiectásica, tortuosidad vascular y tumefacción de la CFNR peripapilar es muy sugerente de neuropatía óptica hereditaria de Leber.

Exploraciones complementarias

Perimetría

- Ante un defecto central o centrocecal debemos pensar en una neuritis óptica retrobulbar, neuropatías compresivas o infiltrativas, y neuropatías hereditarias.
- Los defectos altitudinales son sugerentes de NOIA.

Tomografía de coherencia óptica (OCT)

Ayuda a objetivar, cuantificar y localizar el área atrófica. Permite hacer un control evolutivo y pronóstico, aunque no nos orienta hacia la etiología subyacente (fig. 10).

Retinografías seriadas

No son esenciales para el diagnóstico, pero nos permitirán controlar la evolución.

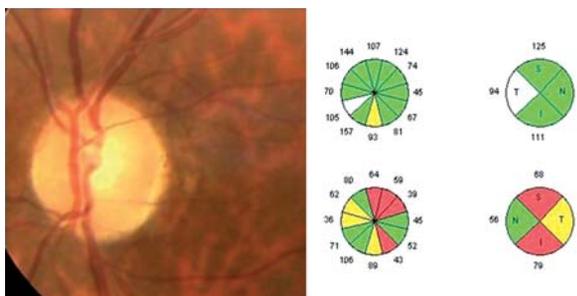


Fig. 10: Palidez de anillo neuroretiniano OS con adelgazamiento significativo de la CFNR OS en OCT. Ni el aspecto del fondo, ni los hallazgos en OCT nos permiten inferir la causa (aneurisma intracraneal).

Angiografía y electroretinografía

Pueden ser útiles en el caso de sospecha de patología retiniana.

Resonancia magnética (RM)

Es la prueba que nos suele aportar más información si no hay antecedentes o la historia es poco concluyente. En los casos unilaterales es necesario obtener una RM orbitaria con supresión grasa y una RM cerebral, ambas con contraste.

– De los datos clínicos y pruebas complementarias se puede extraer una sospecha diagnóstica. La papila pálida es el resultado final de una afectación del nervio de muy diversa índole y por tanto inespecífica.

– La RM de cráneo y órbitas con gadolinio y supresión grasa para estudio del nervio nos permitirá descartar *compresión, infiltración o inflamación* del nervio.

Si no hay antecedentes, inicialmente la prueba que nos puede aportar más información y permite descartar patología severa es la RM.

– Si el paciente presenta o ha presentado clínica sugestiva de neuritis óptica atípica habrá que realizar el estudio correspondiente (ver capítulo 2).

– El momento de realizar un estudio de líquido cefalorraquídeo (LCR) dependerá de la clínica, evolución y los resultados previos. En palidez papilar unilateral aislada raramente suele ser necesario.

– En mayores de 55 años, con RM normal y sin clínica sugerente de neuritis deberemos descartar una arteritis de Horton (ver capítulo 2).

– Si todas las exploraciones son normales y el paciente presentó una clínica, exploración y CV compatible con NOI no arterítica podemos asumir este diagnóstico. Si no hemos apreciado la fase aguda, puede ser prudente obtener una neuroimagen para descartar etiología compresiva / infiltrativa.

– La neuropatía óptica de Leber si bien es bilateral puede tener una afectación asimétrica, de modo que si hay datos clínicos de sospecha solicitaremos estudio de las mutaciones en el DNA mitocondrial.

– En el caso de una afectación generalizada del CV y amaurosis fugax podemos realizar una ecografía de troncos supraaórticos para descartar estenosis carotídea.

– Si todas las pruebas son normales, nos encontramos ante un caso difícil de filiar. En función de la clínica y evolución nos podemos plantear repetir algunas de ellas. Se han descrito alteraciones en la posición de la arteria carótida interna en su relación con las vías ópticas anteriores (fig. 54, capítulo 7), lo que podría explicar algunos casos de neuropatía óptica idiopática por compresión neuro-vascular (fig. 11).

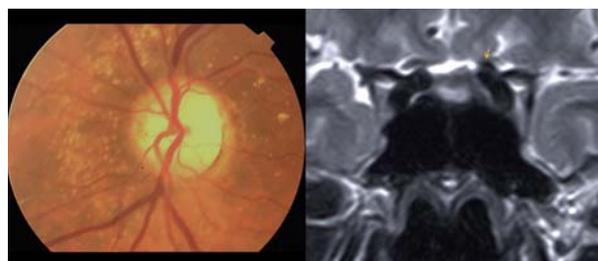
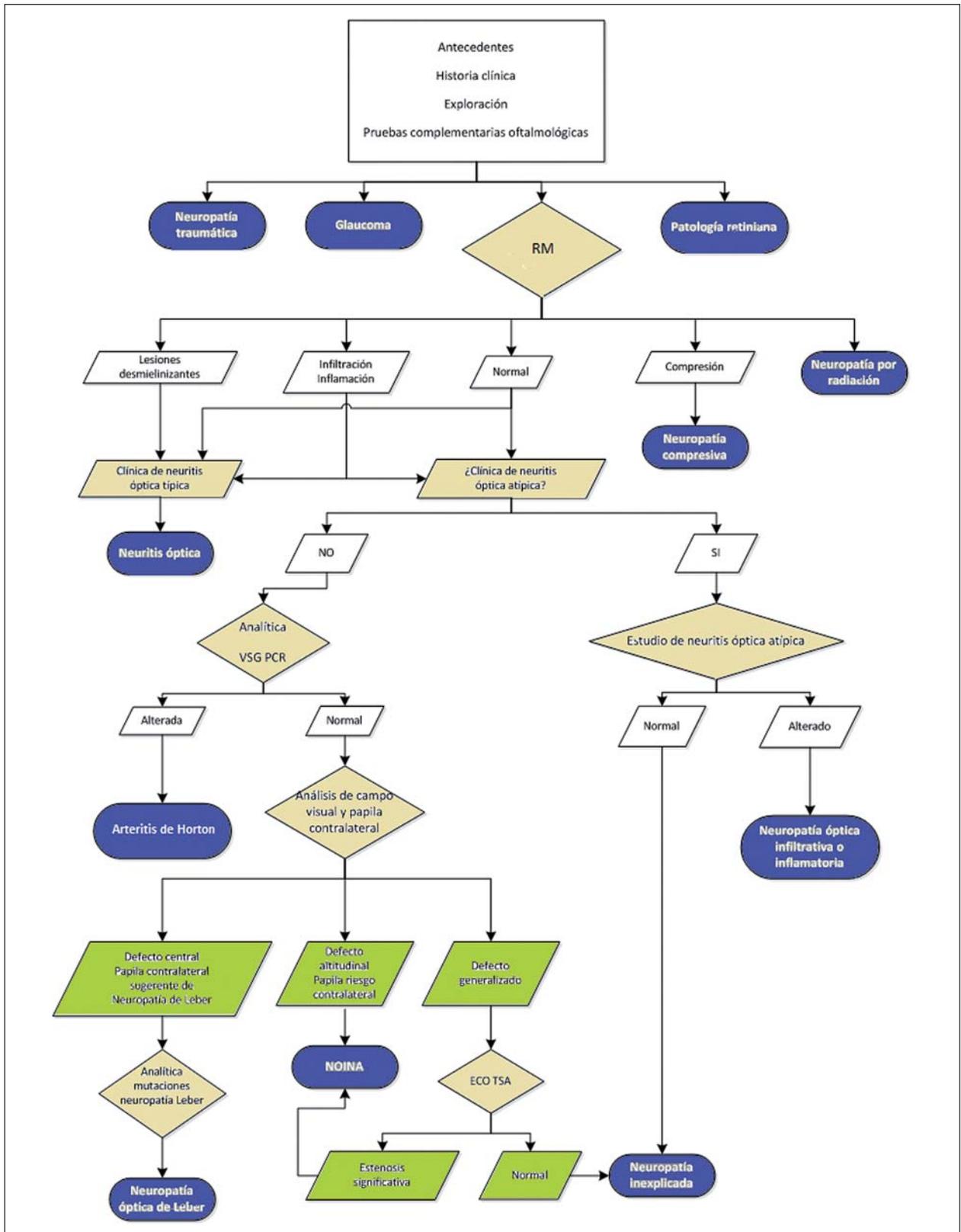


Fig. 11: Atrofia óptica OS secundaria a elongación de la arteria carótida interna supraclinoidea (dolicoectasia, flecha) que produce desplazamiento y compresión del nervio óptico izquierdo.



Algoritmo 1. Estudio de palidez papilar unilateral.

4C. Palidez papilar bilateral

4C-1. Introducción

B. F. Sánchez Dalmau

La palidez papilar bilateral puede verse de forma aislada, en el contexto de otras alteraciones neuro-

oftalmológicas, o ser el resultado final de otro proceso (ej: papiledema).

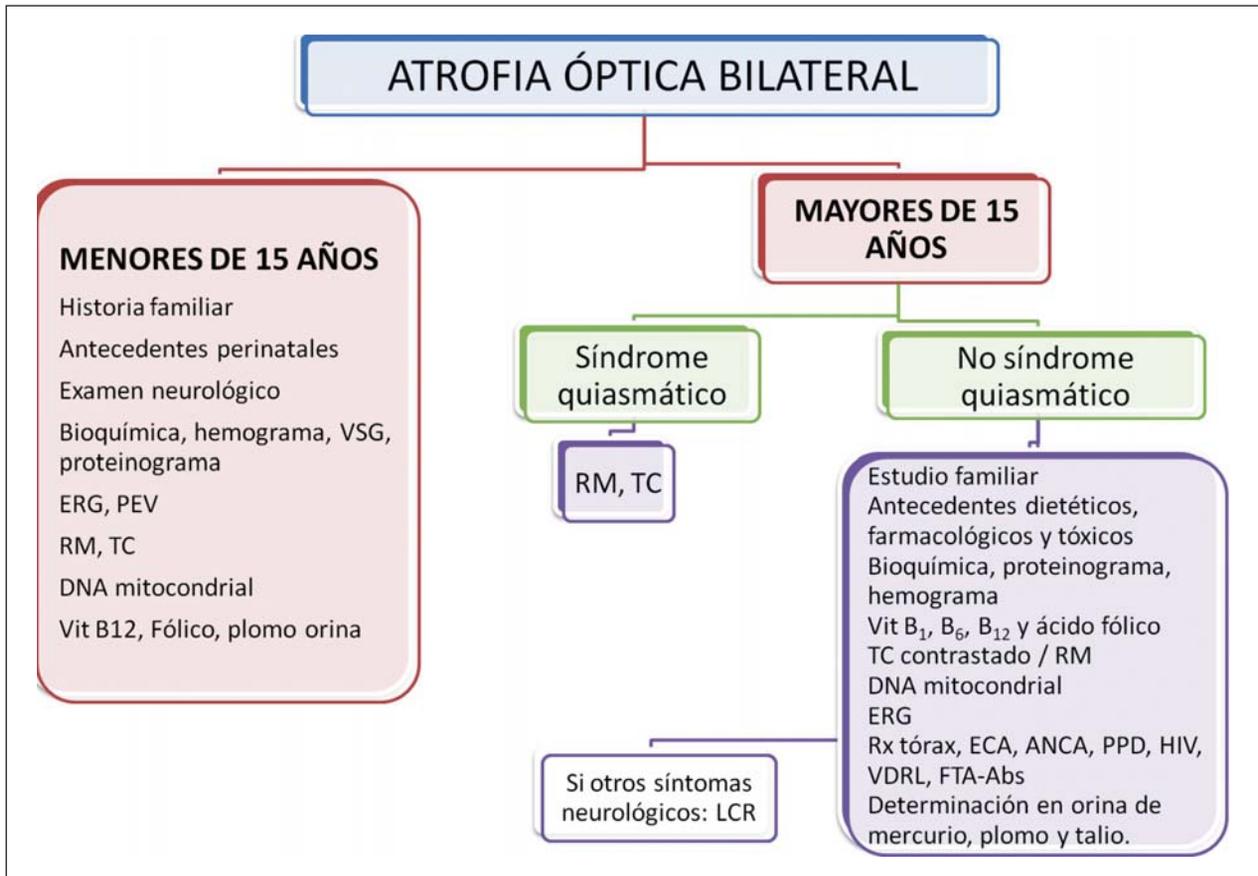
Existen diferencias etiológicas según las edades (tabla 2 y 3).

Tabla 2. Causas de palidez papilar bilateral en adultos

- Neuropatía óptica heredo-degenerativa.
- Neuropatía óptica nutricional.
- Neuropatía óptica tóxica.
- Compresiones/Glioma del quiasma óptico.
- Esclerosis múltiple/sarcoidosis.
- Anemia/uremia/hipertiroidismo.
- Distrofia de conos/retinopatía paraneoplásica.
- Infecciones/infiltraciones (sífilis, linfoma).
- Post-papiledema.
- Post-neuritis bilateral o consecutiva.
- Post- NOIA arterítica o no arterítica secuencial.

Tabla 3. Causas de palidez papilar bilateral en la infancia

- Craniofaringioma.
- Meningitis, neuritis.
- Traumatismos/hipoxia perinatales.
- Retinopatías/neuropatías heredodegenerativas.
- Glioma óptico (bilateral).
- Hidrocefalia, craneostenosis, osteopetrosis.
- Enfermedades neurodegenerativas (leucodistrofias).
- Tóxicos/metabolopatías.



Algoritmo 2.

Incidiremos en aquellas que debutan con palidez papilar, aunque en el protocolo de estudio también se incluyan otras causas cuyo inicio no fuera con palidez inicial.

INVESTIGACIÓN

– *Historia clínica*: Puede permitir extraer aquellos datos que nos sugieran que la atrofia o palidez bilateral es secundaria a algún proceso ya conocido (ej: neuritis óptica bilateral, arteritis de Horton con afectación bilateral, macroadenoma hipofisario, neoplasia maligna cerebral, papiledema,...)

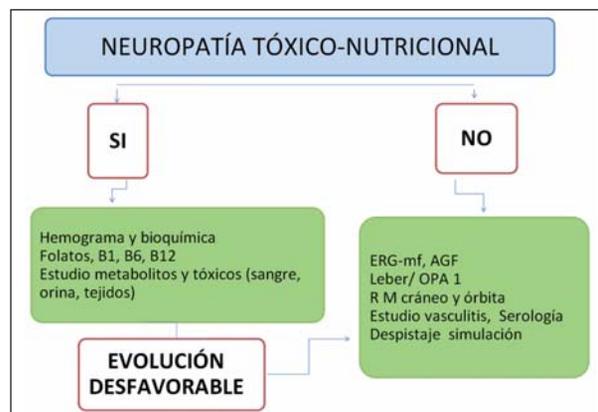
– *Exploración neurooftalmológica completa* teniendo en cuenta los detalles de ambas papilas y de la retina.

– *Campimetría computerizada*: La presencia de afectación bitemporal nos orienta hacia un síndrome quiasmático (ver capítulo 6).

– *OCT* de capa de fibras nerviosas y determinación del volumen macular.

– Para descartar causas retinianas en alguna ocasión puede ser necesario la realización de una angiografía fluorescénica o electroretinograma (ERG convencional o multifocal en el caso de patología focal macular).

Nuestro protocolo de actuación se describe en el Algoritmo 2 y 3.



Algoritmo 3: Esquema del protocolo diagnóstico para las neuropatías ópticas nutricionales.

4C-2. Neuropatías ópticas hereditarias

B. F. Sánchez Dalmau, G. Rebolleda

CLASIFICACIÓN

Las neuropatías ópticas hereditarias son un grupo heterogéneo de trastornos hereditarios (herencia sugerida por expresión familiar o demostrada por análisis genético), que suelen manifestarse de forma primaria como atrofia óptica bilateral.

Se clasifican en formas *primarias monosintomáticas*, formas *asociadas con otros trastornos neurológicos o sistémicos*, en los que la atrofia óptica es elemento predominante y formas *asociadas a enfermedades degenerativas* o del desarrollo (J Arruga, B Sánchez Dalmau, Ponencia SEO 2002).

Las formas primarias se caracterizan por una pérdida visual de predominio central, discromatopsia y defectos de CV centrales. Son bilaterales y simétricas, con la excepción de la neuropatía óptica de Leber, que puede presentarse con una latencia de tiempo entre un ojo y otro muy variable.

Existen otras formas de atrofia óptica hereditaria, que suelen acompañarse de trastornos neurológicos o sistémicos asociados, en los que la presencia de la atrofia óptica es uno de los signos predominantes (fig. 12), y finalmente existen aquellas formas de atrofia óptica que se integran en el contexto de enfermedades neurológicas hereditarias (ataxias, polineuropatías) o de enfermedades de depósito y degeneraciones cerebrales en la infancia.

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

– Cuando el *antecedente familiar* es claro, el diagnóstico no suele ofrecer dificultades, pero en muchas ocasiones no se conoce este antecedente o es imposible acceder a explorar a los familiares, lo que dificulta el diagnóstico.

– En primer lugar, se deben descartar otras alteraciones hereditarias, como las *degeneraciones retinianas primarias*, especialmente las *distrofias de conos*. Éstas cursan con un cuadro clínico similar, causando una ligera palidez papilar, y a veces las alteraciones retinianas no aparecen hasta fases más avanzadas, por lo que el diagnóstico se sospechará por la presencia de atenuación arteriolar retiniana y un ERG anómalo característico. Pese a ello, en ocasiones puede coexistir una neuropatía óptica heredo-degenerativa y una distrofia de conos.

– Existe un subtipo dentro de las atrofias ópticas hereditarias asociadas a ataxia espinocerebelosa (SCA), el **SCA 7** dónde la pérdida de visión y la palidez del disco está relacionada con una distrofia de conos y no con una neuropatía óptica hereditaria (fig. 13).

– También se deben descartar las causas *tóxicas-nutricionales* y *las compresivas*. En aquellos casos sin historia familiar y para eliminar la posibilidad de éstas últimas, a veces, es necesario la realización de exploraciones neuro-radiológicas (RM).

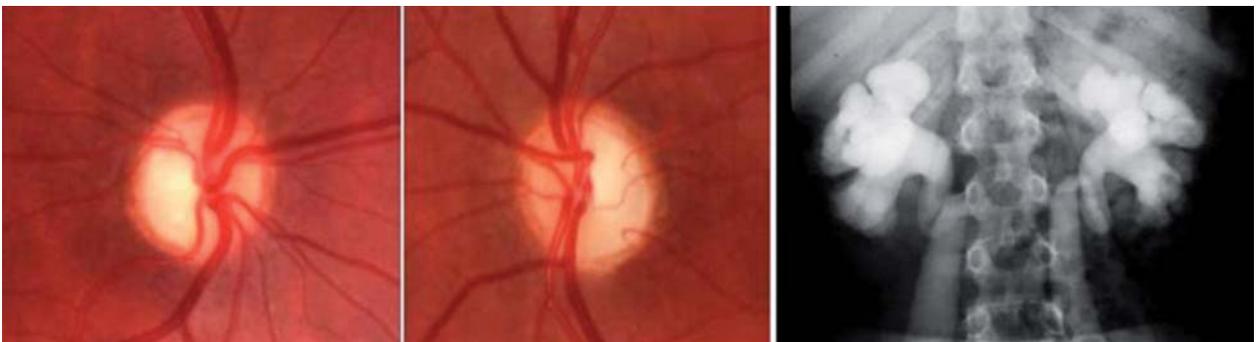


Fig. 12: Atrofia óptica bilateral en síndrome de DIDMOAD (diabetes insípida, diabetes mellitus y sordera). También puede asociarse a dilatación de las vías urinarias altas, como se observa en la urografía (imagen derecha).

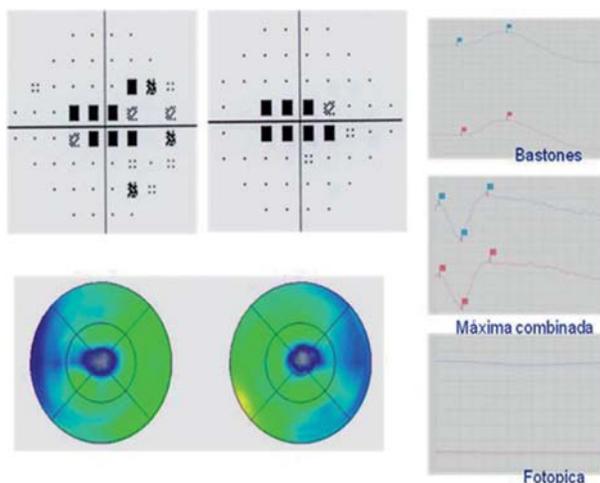


Fig. 13: Paciente con pérdida visión severa OU (0,1), escotomas centrales, aplanamiento foveal y parafoveal en OCT y patrón ERG característico de distrofia conos (respuesta fotópica abolida y escotópica normal) en el contexto de un SCA 7 (Reproducido con permiso de Arch Soc Esp Oftalm 2005; 80: 679-682).

Una vez diagnosticada la atrofia óptica hereditaria, se deberá realizar un diagnóstico diferencial entre sus diversas formas.

Únicamente comentaremos en este capítulo las formas aisladas, no siendo el objetivo describir en profundidad todos los tipos de atrofas heredodegenerativas, reflejadas en otros textos (J Arruga, B Sánchez Dalmau, Ponencia SEO 2002).

NEUROPATÍAS ÓPTICAS AISLADAS

Atrofia óptica dominante

Es la forma más frecuente de neuropatía óptica hereditaria, con una incidencia entre 1:50000 y 1:10000. Se han descrito dos formas: una *infantil* (o congénita) y otra *juvenil*, siendo la primera más severa y con nistagmus.

Clínica

Tiene un debut insidioso, aunque se puede presentar desde el año de edad, la edad de aparición más frecuente es entre los 4 y 8 años. Puede pasar desapercibida clínicamente hasta principio de la vida adulta y algunas veces se diagnostica en revisiones escolares o en la exploración de familiares de algún paciente afecto. La AV varía de 0,1 a 1 (media: 0,2), siendo superior

a 0,5 en el 15% de los casos. La visión puede ir reduciéndose lentamente con la edad en algunas familias y en otras no, aunque es raro que empeore de forma brusca, no habiéndose descrito casos de recuperación espontánea. El nistagmus sólo se aprecia en aquellos casos con afectación visual severa.

En la atrofia óptica dominante, la severidad de la pérdida visual en una generación no es predictiva de la misma gravedad en la generación siguiente del mismo árbol familiar.

Como en la mayoría de neuropatías ópticas hereditarias, con excepción de la neuropatía óptica hereditaria de Leber (NOHL), tanto la AV como el resto de exploración funcional visual son similares en ambos ojos.

Examen oftalmológico

Se aprecia una palidez del anillo neuroretiniano, más acusado en área temporal, pero puede afectar a todo el disco óptico (fig. 14).

La presencia de excavación triangular temporal se ha descrito como característica. Otros hallazgos incluyen atrofia peripapilar con un creciente grisáceo, ausencia de reflejo foveal, cambios pigmentarios maculares leves y atenuación arteriolar (fig. 15).

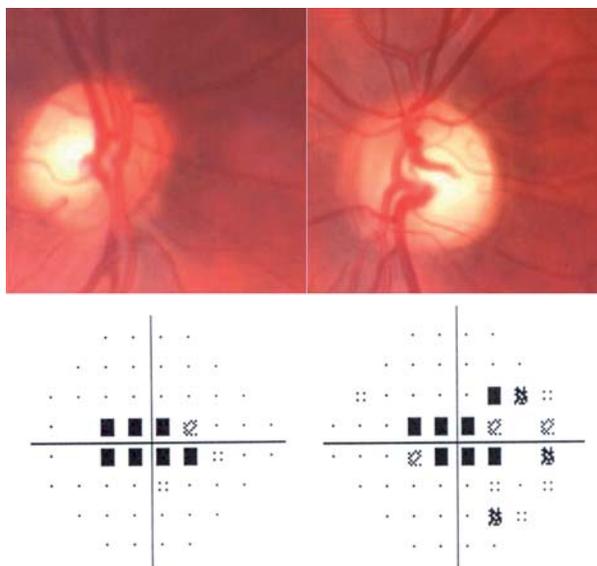


Fig. 14: Neuropatía óptica dominante. Imagen superior: Atrofia óptica bilateral con palidez temporal y excavación temporal. Imagen inferior: Escotoma central OS y cecocentral OD.

Exploraciones complementarias

Perimetría

El defecto típico es un escotoma centrocecal, central o paracentral, que puede ser muy sutil en pacientes con enfermedad leve y amplio en pacientes con enfermedad severa. Predominan los defectos campimétricos superotemporales.

La severidad de los defectos de CV hallados con perimetría convencional (blanco/blanco) típicamente aumentan cuando se evalúan con perimetría azul/amarillo (fig. 16).

La inversión perimétrica con test coloreados en estadios precoces y su intensificación en fases avanzadas (la desviación media puede deteriorarse 10-20 dB) es característica de esta entidad, que cursa con **tritanomalía**.

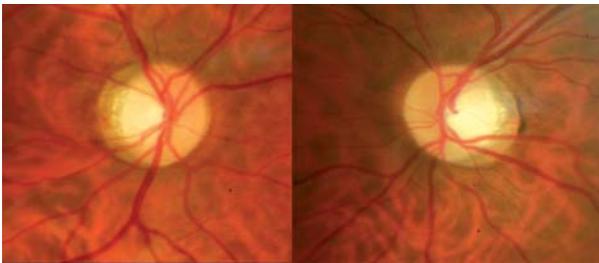


Fig. 15: Atrofia óptica dominante. Obsérvese la palidez papilar de predominio temporal, con una excavación papilar triangular o en cuña y creciente temporal grisáceo peripapilar.

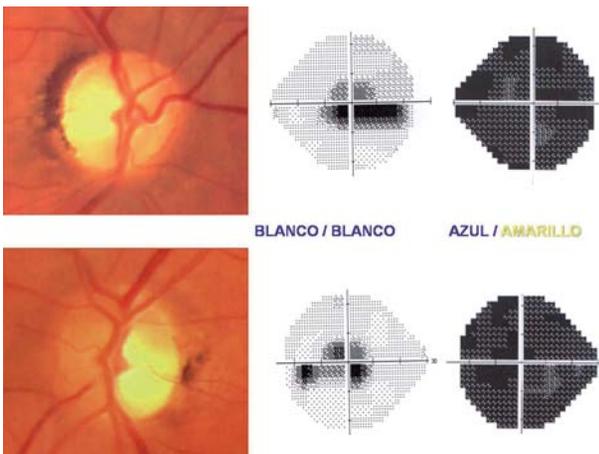


Fig. 16: Atrofia óptica hereditaria dominante, con palidez temporal severa, escotomas cecocentrales en perimetría convencional, AV 0,3 OU, con patrón de daño severo y difuso con perimetría azul/amarillo.

La excavación papilar triangular temporal y el empeoramiento de los defectos campimétricos con perimetría azul-amarillo son característicos de la atrofia óptica dominante.

OCT

Al igual que el resto de neuropatías hereditarias y tóxicas presenta adelgazamiento bilateral y simétrico del cuadrante temporal, con daño más difuso pero simétrico en estadios avanzados (fig. 17).

Neuroimagen

A diferencia de otras neuropatías ópticas, la RM muestra sólo una reducción del complejo vaina-nervio óptico sin anomalías de señal y con un espacio de LCR visible.

Genética

Existen dos loci conocidos, el más común (OPA1) en el cromosoma 3 en q28-q29 y uno mucho más raro que se mapea en 18q12.2-12.3. La penetrancia es del 98%, si bien la enfermedad tiene una expresión muy variable y muestra penetrancia incompleta en algunas familias. Asocia alteración en el metabolismo mitocondrial.

Aunque no está muy extendido su uso, y el diagnóstico de la atrofia óptica dominante es básicamente clínico. El diagnóstico definitivo se realiza mediante estudio genético del gen OPA1.

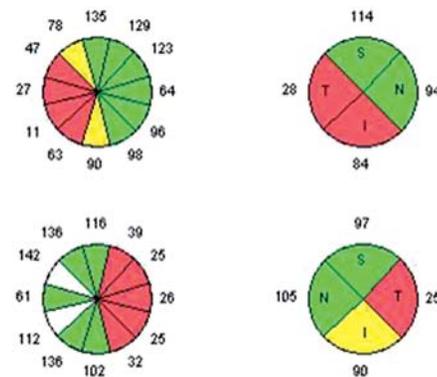


Fig. 17: OCT correspondiente al paciente de la figura 14. Adelgazamiento temporal e inferior, bilateral y simétrico.

Neuropatía Óptica de Leber (NOHL)

La NOHL afecta de forma predominante a varones (80-90%), entre los portadores de los cuales manifiestan la enfermedad un 20-60%, mientras que entre las mujeres portadoras, la enfermedad se presenta en un 8-32%. Suele debutar entre los 15 y 35 años, aunque se han descrito inicios entre los 1 y 80 años de edad.

Clínica

Se caracteriza por una pérdida visual central e indolora unilateral seguida de la del otro ojo en semanas o meses. Puede debutar de forma bilateral simultánea, secuencial y, más raramente, unilateral. La AV oscila entre amaurosis y 1,0, hallándose en la mayoría de pacientes por debajo de 0,1. El tiempo de latencia hasta llegar a la máxima pérdida de AV oscila entre algunos días y 2 años. La visión de los colores se afecta de forma severa, a menudo precozmente en el curso de la enfermedad y la exploración campimétrica revela escotomas centrales o centrocecales.

En la mayoría de pacientes estas alteraciones persisten, aunque no es infrecuente la recuperación parcial de la visión central, aunque suele estar restringida a unos pocos grados centrales dentro del escotoma central profundo. El pronóstico visual varía según la mutación, describiéndose la mutación 11778 y 14484 como la de peor y mejor pronóstico respectivamente.

Los pacientes cuyo debut se produce antes de los 15 años de edad tienen asimismo mejor pronóstico, sea cual sea la mutación causal.

Examen oftalmológico

Clásicamente se describe una triada patognomónica de signos especialmente en fase aguda, que incluye *microangiopatía telangiectásica circumpapilar*, edema de la CFNR peripapilar (*pseudoedema*) y ausencia de escape del disco o región peripapilar en la angiografía fluoresceínica (distinguiéndolo del verdadero edema de papila) (fig. 18).

La triada oftalmoscópica típica de la enfermedad de Leber consiste en microangiopatía telangiectásica circumpapilar, pseudoedema y ausencia de fuga en AGF.

Dicha triada está presente en aproximadamente el 60%. También puede apreciarse en aquellos casos

que aún no han iniciado la pérdida visual, y en un porcentaje significativo de familiares maternos. En éstos (portadores), también se ha descrito un engrosamiento de la CFNR con OCT. Una vez pasada la fase aguda se aprecia una atrofia óptica indistinguible de otras causas.

En cuanto a los signos y síntomas asociados, la mayoría de las veces la pérdida visual es la única manifestación de la enfermedad. No obstante, en algunas series, especialmente escandinavas, hay descripciones de anomalías de la conducción cardíaca. Existen casos con un cuadro desmielinizante indistinguible de la esclerosis múltiple.

Hay familias en las que se manifiestan además de la neuropatía óptica otras alteraciones neurológicas (trastornos motores, distonía, espasticidad, trastornos psiquiátricos, mielopatía, encefalopatía infantil), siendo referenciados como *síndromes Leber «plus»*.

Exploraciones complementarias

– Salvo las pruebas genéticas, las exploraciones complementarias tienen un rendimiento limitado.

– La AGF nos permite documentar la ausencia de fuga del disco y diferenciarlo de un verdadero edema de papila

– Se aconseja pedir un ECG para buscar anomalías de la conducción cardíaca.

– La RM suele ser normal en fase aguda, aunque puede mostrar un aumento de la señal en T2 de los nervios ópticos, e incluso se ha descrito en un caso la captación de gadolinio en fase aguda.

La NOHL fue la primera enfermedad que se asoció a mutaciones puntuales en el DNA mitocondrial (DNAm). Las mutaciones Leber se clasifican en *primarias* y *secundarias*. Las primarias (G11778A, G3460A y T14484C) son causa suficiente para provocar NOHL por sí mismas y no se detectan en controles normales. Las secundarias se han encontrado también en controles normales y se asume que actúan sinérgicamente en el desarrollo de la enfermedad, aumentando la probabilidad de expresar el fenotipo.

Tratamiento

No existe un tratamiento efectivo. Se han postulado múltiples tratamientos, desde corticoides hasta cirugía descompresiva, pero todos ellos son ineficaces.

Se desconocen los motivos de la variabilidad de expresión clínica dentro de una misma familia. Parece

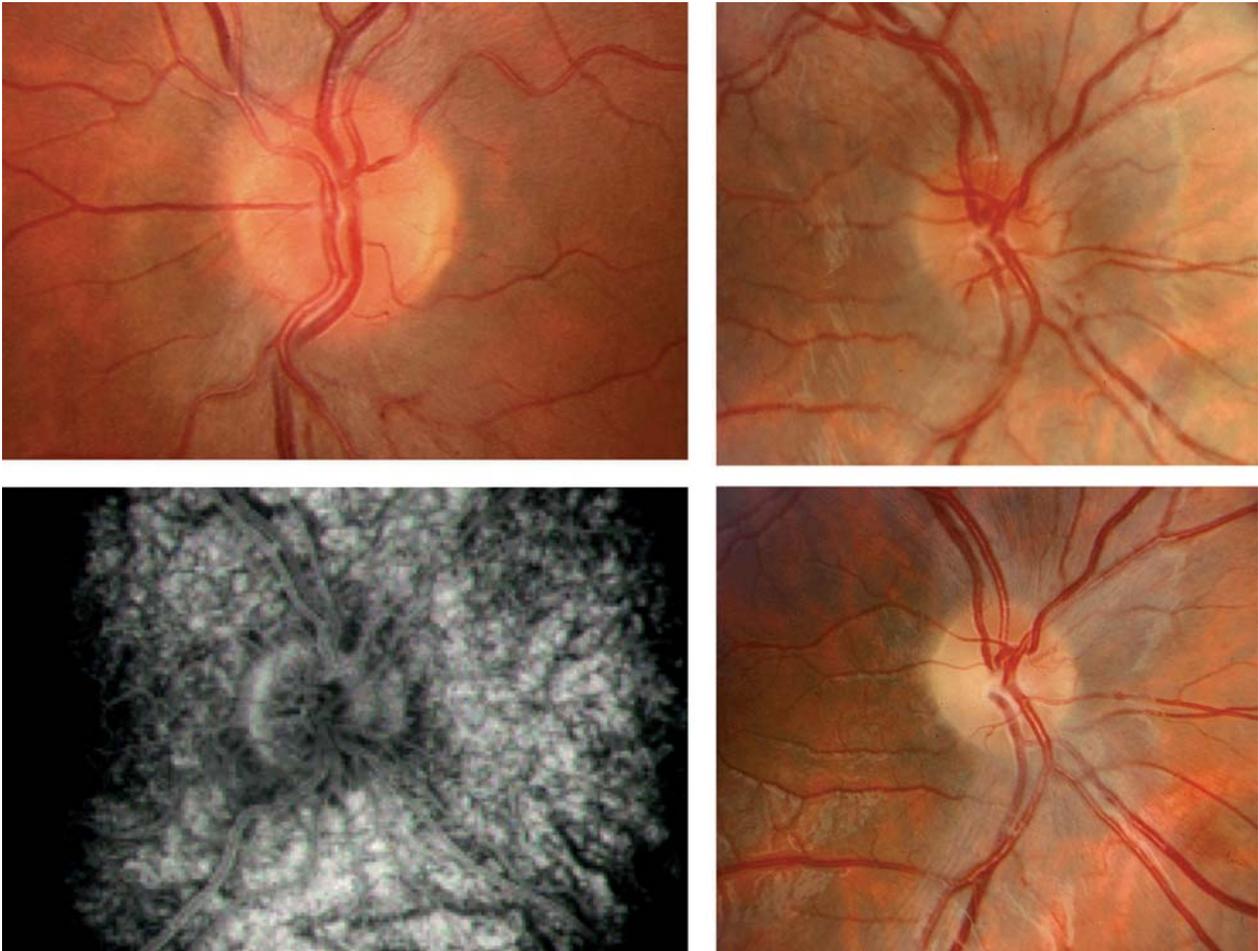


Fig. 18: En las imágenes de la izquierda, triada clásica de la neuropatía óptica hereditaria de Leber. Telangiectasia peripapilar, pseudoedema y ausencia de escape en la AGF. A la derecha, en la imagen superior en el momento del debut y abajo en la evolución posterior a la atrofia.

que el estrés oxidativo generado por diversos agentes externos como fármacos (etambutol, antiretrovirales), tabaco, alcohol, traumatismos, etc., puede ser un factor desencadenante o empeorar la evolución clínica en aquellos pacientes portadores de las mutaciones.

En lo referente al consejo genético la manifestación fenotípica de la enfermedad varía. En líneas generales, los varones no transmitirán la mutación a sus hijos, al contrario que las mujeres afectas o portadoras, aunque no todas aquellas personas con la mutación manifestarán clínicamente la enfermedad.

Atrofia óptica recesiva

Es muy rara, suele estar presente al nacer o se desarrolla de forma precoz en la infancia y suele asociarse a consanguinidad entre los padres. La AV se afecta

de forma muy severa, por lo que siempre hay nistagmus. En la campimetría se aprecia una retracción variable de campo periférico asociado a la presencia de escotomas paracentrales. No se acompaña de ningún otro tipo de trastorno neurológico o sistémico.

El ERG es normal en la atrofia óptica recesiva, lo que nos permite diferenciarla de las degeneraciones tapetoretinianas.

Atrofia óptica ligada al sexo

Es extremadamente rara y en las familias afectas se producen saltos hereditarios originados por la presencia de mujeres portadoras no afectas. Al contrario que en la forma recesiva, suele acompañarse de anomalías neurológicas y retinianas.

4C-3. Neuropatías ópticas tóxicas y nutricionales

P. García-Bru, S. Muñoz, J. Arruga

INTRODUCCIÓN

Se estudian conjuntamente las neuropatías ópticas consecutivas a agentes tóxicos y a carencias nutricionales porque ambos procesos presentan características clínicas y exploratorias muy similares, y porque muchas de ellas tienen una etiología mixta.

Las neuropatías ópticas secundarias exclusivamente a carencias nutricionales son muy poco frecuentes, si bien la existencia de un déficit nutricional puede ser el factor desencadenante o predisponente de lesión en el nervio óptico en presencia de tóxicos o enfermedades genéticas, respectivamente.

La exposición a agentes tóxicos se produce en diversos contextos: en el ámbito laboral, durante su uso terapéutico, o por abuso de sustancias tóxicas o fármacos.

FISIOPATOLOGÍA

Las neuropatías ópticas tóxicas, nutricionales y hereditarias afectan la vía óptica anterior con características clínicas similares, lo que sugiere la existencia de un mecanismo común subyacente. Los estudios más recientes apuntan a la disrupción de los mecanismos correctores del estrés oxidativo de las células ganglionares de la retina. Las enfermedades mitocondriales de base genética y las sustancias tóxicas que interfieren en la función de la cadena respiratoria mitocondrial pueden manifestarse en aquellos tejidos que precisan una elevada cantidad de energía, como el haz papilomacular. La porción prelaminar de las células ganglionares de la retina, no mielinizada, presenta una acumulación de mitocondrias, en función del mayor requerimiento energético, respecto a la porción mielinizada retrolaminar. Esta marcada asimetría en la distribución de las mitocondrias explica la especial susceptibilidad a los procesos patológicos arriba mencionados.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La pérdida visual es *indolora, bilateral y simultánea*, aunque en fases iniciales puede haber cierta asimetría. Lo más frecuente es que se inicie de una manera subaguda o crónica y evolucione durante semanas o

meses. El paciente refiere inicialmente una borrosidad o niebla central, que evoluciona a una disminución de agudeza visual, raramente por debajo de 0,05.

La única excepción dentro de las neuropatías tóxicas que cursa con debut agudo, edema de papila y déficit visual profundo es la intoxicación por metanol

La discromatopsia aparece de forma precoz, en ocasiones es más acusada para el rojo, pero otras veces se afecta de manera generalizada.

El DPAR es un hallazgo infrecuente debido a la bilateralidad de la afectación visual.

En fases iniciales la papila puede tener un aspecto normal o aparecer hiperémica y ocasionalmente se observa edema papilar o hemorragias retinianas (fig. 19).

Tras un intervalo variable de tiempo se establece la palidez del disco óptico, que suele iniciarse y predominar en el cuadrante temporal (fig. 20), pero en casos graves llega a ser difusa (fig. 21).

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

Perimetría

Los defectos característicos son de tipo central o centrocecal (fig. 21).



Fig. 19: Hiperemia del disco óptico y hemorragias retinianas en el fondo de ojo de un paciente afecto de neuropatía óptica nutricional asociada a anemia macrocítica.

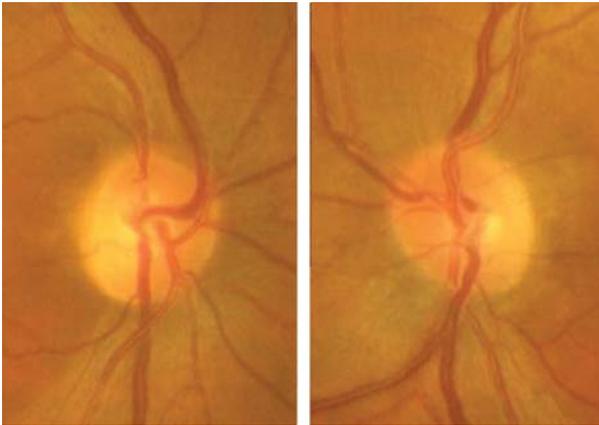


Fig. 20: Palidez del cuadrante temporal de ambos discos ópticos en una paciente afecta de anemia perniciosa con pérdida de visión crónica.

El estudio 24-2 ó 30-2 con el campímetro Humphrey, uno de los más utilizados en la práctica clínica, puede obviar o subestimar pequeños defectos del campo central, por el reducido número de puntos que examina y por la gran separación que existe entre ellos. Por este motivo puede ser de utilidad examinar a estos pacientes con el programa 10-2, que estudia más puntos en los 10° centrales y más próximos entre sí (cada 2°).

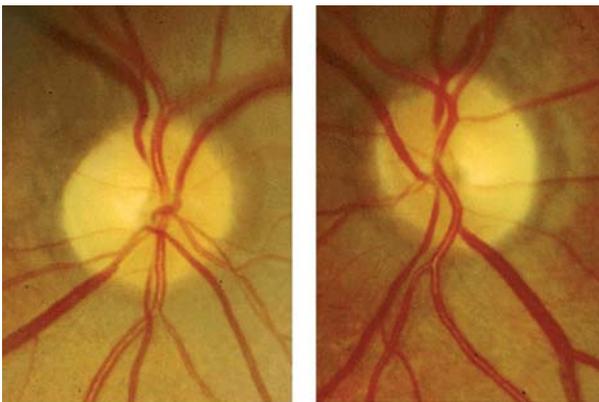


Fig. 21: Ejemplos de neuropatía óptica por etambutol. Arriba: Palidez difusa ambos discos ópticos. Abajo: Escotoma centrocecal con extensión temporal superior bilateral en el campo visual.

Potenciales evocados visuales

Los potenciales evocados visuales (PEV) no muestran retraso de la onda P100 a diferencia de las enfermedades desmielinizantes, excepto en la anemia perniciosa. Se han publicado alteraciones del electroretinograma multifocal (ERG-mf) en la toxicidad por etambutol, lo que sugiere que hay afectación de otras poblaciones además de las células ganglionares de la retina.

Tomografía de Coherencia Óptica

El adelgazamiento objetivado en la CFNR es simétrico y predomina en los cuadrantes temporales, de modo equivalente a las formas hereditarias.

NEUROPATÍA ÓPTICA NUTRICIONAL

El papel de los factores nutricionales como responsables de la neuropatía óptica nutricional es bien conocido tras la aparición de unos brotes epidémicos en prisioneros de la segunda guerra mundial y en Cuba a principios de los años 90 del siglo pasado.

Vitamina B₁₂ (Cobalamina)

La causa más frecuente de déficit de vitamina B₁₂ es la anemia perniciosa. Se caracteriza por ser una *anemia megaloblástica*, que se desarrolla lentamente y puede llegar a ser severa. El déficit de vitamina B₁₂ puede causar neuropatía óptica, a veces como manifestación inicial y puede acompañarse o no de otras alteraciones neurológicas (fig. 22). La respuesta al tratamiento con hidroxicobalamina intramuscular es buena, si no ha llegado a instaurarse la atrofia óptica

Vitamina B₆ (Piridoxina), Vitamina B₁ (Tiamina), Acido fólico

– Aunque se han descrito casos de neuropatía óptica atribuidos a déficit de vitamina B₆, la relación no está clara. Algunos fármacos (isoniacida, cloramfenicol, penicilamina) afectan a los requerimientos de la vitamina.

– Del mismo modo es controvertida la relación causal de la pérdida de visión con un déficit de vitamina B₁.

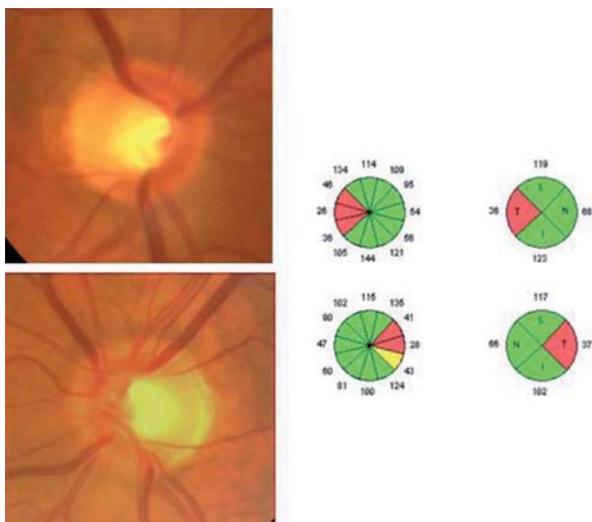


Fig. 22: Neuropatía óptica bilateral con palidez papilar, adelgazamiento temporal bilateral simétrico en OCT en paciente com déficit severo de B₁₂ (cortesía de Dra.G Rebolleda).

– Al igual que en los déficits vitamínicos, es difícil atribuir una neuropatía óptica al déficit de ácido fólico, ya que suele ir asociado a otras deficiencias nutricionales. Los niveles séricos de ácido fólico se afectan transitoriamente por el aporte en la dieta, por este motivo el nivel de ácido fólico intraeritrocitario es la determinación más útil.

Etanol

El consumo de alcohol etílico, no siempre reconocido por el paciente, es un factor a reseñar, siendo cuestionable su efecto tóxico directo sobre el nervio óptico. Además, está asociado a un déficit de ingesta alimentaria, que origina un déficit de vitaminas del complejo B, especialmente B₁ o tiamina. Por otra parte, el alcohol, el tabaco y algunos fármacos generan estrés oxidativo, pudiendo desencadenar la manifestación de neuropatías de origen mitocondrial en los pacientes portadores de mutaciones causales (fig. 24, capítulo 7).

NEUROPATÍA ÓPTICA TÓXICA

Etambutol

El mecanismo de toxicidad ocular no ha sido aún dilucidado. La toxicidad es dosis y duración-dependiente y se estima que por encima de 25 mg/kg/día

la incidencia de toxicidad es del 6%. La insuficiencia renal, la diabetes, la presencia de hepatopatía, la malnutrición, el consumo de otros tóxicos (alcohol, tabaco), la edad avanzada y un tiempo prolongado de exposición, son factores que aumentan el riesgo de toxicidad.

Los trastornos visuales pueden no iniciarse hasta semanas o meses después de haber iniciado el tratamiento, y la recuperación visual tras la retirada del fármaco es lenta, completándose en varias semanas o meses. A pesar de que es habitual una estabilización o cierta recuperación, también se han descrito casos de afectación visual progresiva tras la supresión precoz del fármaco.

La OCT permite detectar cambios del grosor de la CFNR peripapilar que pueden pasar desapercibidos en el examen convencional de fondo del ojo.

Se aconseja realizar controles trimestrales en pacientes sometidos a este tratamiento e informar sobre la necesidad de consultar urgentemente en caso de observar algún deterioro en su visión.

Linezolid

La FDA aprobó el tratamiento con este antibiótico en períodos de hasta 28 días de duración. Su uso prolongado se ha asociado con neuropatía óptica reversible y periférica irreversible. La AV y los defectos de CV se normalizan después de suspender el fármaco.

Disulfiram

Se ha utilizado en el tratamiento del alcoholismo crónico, ya que interfiere en el metabolismo hepático del etanol. A veces produce una neuropatía óptica de mecanismo desconocido. En un paciente con antecedentes de dependencia al alcohol y en tratamiento de deshabitación es importante diferenciar entre la pérdida visual por recaída en el hábito, y la producida por la propia terapia de deshabitación.

Amiodarona (ver capítulo 2)

Vincristina

Algunos agentes quimioterápicos o inmunosupresores se han asociado con neuropatía óptica (ciclosporina A, tacrolimus, 5-fluorouracilo), aunque el mejor documentado es la vincristina. En la mayoría

de los casos ocasiona una disfunción neuronal dosis-dependiente y reversible tras la suspensión del fármaco. Su neurotoxicidad se manifiesta sobre todo por neuropatía periférica, y menos frecuentemente por ptosis, oftalmoplejía o parálisis de otros nervios craneales, como el facial.

La atrofia óptica es la complicación potencial más grave del tratamiento con vincristina y parece afectar especialmente a pacientes sometidos a radioterapia craneal o que reciben terapia concomitante.

Al contrario que la neuropatía periférica, la neuropatía óptica asociada a vincristina es independiente de la dosis administrada y no completamente reversible.

Metanol

La toxicidad por alcohol metílico es una causa grave y frecuente de ceguera. Suele producirse por consumo de vinos y licores en los que se ha sustituido el etanol por metanol, bien sea de forma completa o en mezcla. Se inicia con náuseas y vómitos, y en 18-36 horas aparece insuficiencia respiratoria, cefalea y pérdida de visión. Suele cursar con dolor abdominal, debilidad generalizada y confusión, pudiendo evolucionar al coma y a la muerte por fallo respiratorio. En estos casos se produce una acidosis metabólica cuya severidad es orientativa respecto a la importancia de la intoxicación.

La pérdida visual suele ser muy grave, pudiendo llegar hasta la amaurosis, y una pobre respuesta pupilar es indicativa de mal pronóstico visual. La papila aparece *hiperémica* y *edematosa*, con cierto grado de edema retiniano peripapilar (fig. 23), y posteriormente evoluciona a palidez, acompañada incluso de adelgazamiento arteriolar. El mecanismo de acción es desconocido, aunque se postula que se debe a desmielinización progresiva, con necrosis central axonal.

El diagnóstico de la intoxicación por metanol se basa en la historia clínica, y se confirma con la determinación de un nivel de metanol sérico superior a 20 mg/dl.

El tratamiento se debe instaurar de inmediato y consiste en la administración de etanol, ya que interfiere con el metabolismo del metanol por un mecanismo competitivo. La acidosis se trata mediante administración de bicarbonato. La hemodiálisis también forma parte del arsenal terapéutico, facilitando la eliminación del tóxico.

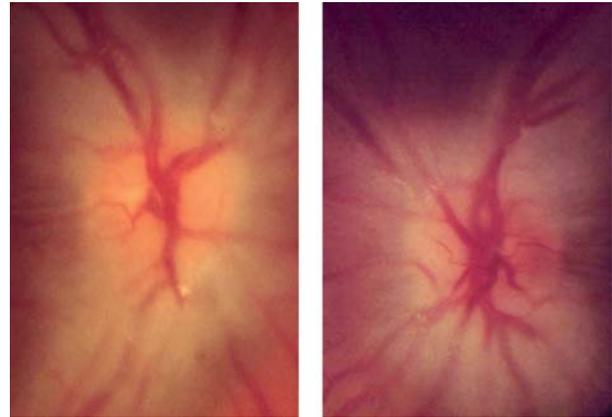


Fig. 23: Edema papilar y peripapilar bilateral en un paciente afecto de intoxicación aguda por alcohol metílico.

Monóxido de carbono

La inhalación accidental o voluntaria de monóxido de carbono produce *ceguera cortical* por afectación de la corteza occipital. Recientemente se han descrito diversos casos de neuropatía óptica tóxica típica que evolucionan a la atrofia óptica. Se ha descrito algún caso con respuesta parcial a la administración de vitamina B₁₂ administrada precozmente.

Tabaco

En los últimos años se ha cuestionado su existencia. El mecanismo causal es desconocido, aunque se ha descrito que actúan como factores predisponentes la malnutrición, el déficit de vitamina B₁₂ y el consumo de alcohol.

Generalmente se presenta en pacientes mayores de 40 años, sobre todo varones, y en mayor medida en fumadores de pipa o de puros. Presenta todas las características clínicas de la neuropatía óptica tóxica y con la suspensión del consumo se produce una mejoría lenta, a la que puede contribuir también la administración de vitamina B₁₂.

Tolueno

El tolueno o metilbenceno es un disolvente orgánico muy extendido en la industria. Se añade a los combustibles por su propiedad antidetonante y como disolvente para pinturas, revestimientos, caucho, resinas, diluyente en lacas y en adhesivos. Su intoxicación estaba limitada al ámbito laboral, pero en los últimos años se han detectado casos en adictos a la inhalación de vapores de cola.

Vigabatrina

Antiepiléptico antagonista GABA (ácido gamma-aminobutírico) utilizado hasta que se documentó la toxicidad ocular asociada. Aunque es controvertido si la toxicidad es a nivel de fotorreceptores o células ganglionares (se encuentran alteraciones tanto en el ERG como en la OCT), a diferencia de las neuropatías ópticas tóxicas la visión está preservada hasta estadios finales de la enfermedad y produce una restricción periférica del campo bilateral (fig. 8, capítulo 9) recordando en el patrón perimétrico a una neuropatía óptica glaucomatosa (fig. 24).

Existen más fármacos y sustancias asociados a neuropatía óptica tóxica que los mencionados y que exceden el objetivo de este capítulo (*J Arruga, B Sánchez Dalmau, Ponencia SEO 2002*).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico de la neuropatía óptica tóxica o nutricional se basa en el antecedente tóxico y los hallazgos clínicos característicos.

- Historia de exposición a tóxicos o anomalía alimentaria.
- Ausencia de antecedente de atrofia óptica familiar.
- Pérdida visual indolora.
- Instauración gradual*.

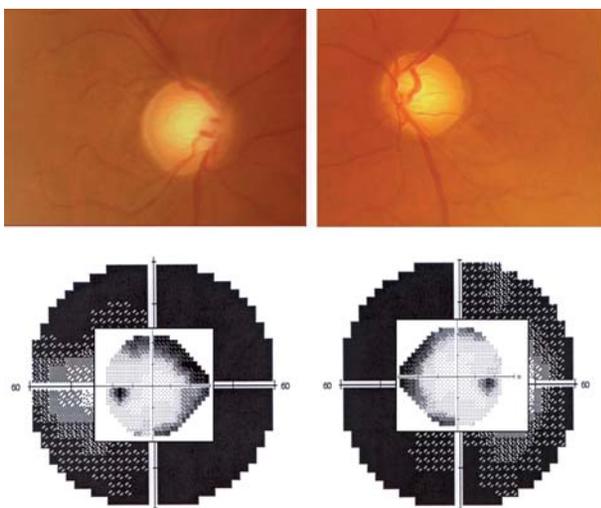


Fig. 24: Toxicidad por vigabatrina. Imagen superior: Aumento adquirido de la excavación. Imagen inferior: Restricción concéntrica del CV que predomina en los 30-60° periféricos (cortesía Dra. G. Rebolleda).

- Bilateralidad y simetría de la afectación del nervio óptico.
- Ausencia de metamorfopsia y otros síntomas maculares.
- Ausencia de alucinaciones visuales, simples o complejas.
- Visión igual o superior a movimientos de mano*.
- Discromatopsia, incluso con leve afectación de agudeza visual.
- Escotomas centrales o centrocecales.
- Papilas normales en fases iniciales*.

* excepto intoxicación metanol

En la fase aguda o inicial la exploración oftalmológica objetiva puede ser normal por lo que es preciso excluir los siguientes procesos:

Maculopatías

Especialmente las formas iniciales o las *maculopatías «ocultas»*. Se aconseja el estudio de la mácula con lentes de magnificación (78 ó 90 dioptrías) o la lente de contacto Goldmann, ya que trastornos incipientes pueden pasar desapercibidos. Los escotomas centrales son inespecíficos para diferenciar entre maculopatía o neuropatía, pero la presencia de metamorfopsia, y de cambios maculares en la AGF y/o en la OCT orientan hacia maculopatía.

El estudio de ERG-mf explora los 40°-50° centrales del CV de manera topográfica, y puede detectar precozmente las enfermedades de los fotorreceptores maculares (fig. 7, capítulo 9).

Atrofias ópticas heredo-degenerativas

Las neuropatías hereditarias pueden simular neuropatías nutricionales o tóxicas en los casos esporádicos y en los que se desconoce la historia familiar.

En la atrofia óptica dominante, como ya se ha comentado, la palidez del disco óptico ya es evidente cuando se produce la pérdida visual.

Los portadores de las mutaciones de esta enfermedad o de la neuropatía óptica de Leber, tras un estado carencial, anemia o exposición a tóxicos, pueden presentar pérdida visual que es más profunda y no experimenta mejoría tras la corrección de la causa tóxico-nutricional. Por ello, el estudio de las mutaciones del DNA mitocondrial o del gen OPA1 puede ser de interés en aquellos pacientes que evolucionan de forma desfavorable.

Neuropatías ópticas inflamatorias y desmielinizantes

Este tipo de trastornos suelen tener una presentación aguda, muchas veces con edema papilar (papilitis). Existen no obstante formas retrobulbares crónicas y bilaterales casi siempre con signos neurológicos asociados (ver capítulo 3).

La resonancia magnética (RM), tests serológicos específicos, junto con una exploración neurológica completa, son los elementos fundamentales para el diagnóstico.

Afecciones quiasmáticas

Las compresiones del quiasma óptico pueden producir una pérdida visual bilateral crónica, e incluso pueden simular un escotoma central bilateral, con fondo del ojo normal en fases iniciales. En caso de sospecha de enfermedad compresiva en preciso la realización de RM.

Pérdida visual no orgánica (capítulo 9)

PROTOCOLO DIAGNÓSTICO

- *Anamnesis dirigida y detallada* sobre hábitos dietéticos, tóxicos, laborales y medio-ambientales.
- *Estimación de las proteínas ingeridas*, el número de comidas efectuadas al día, y si existe algún tipo de restricción dietética.

- El excesivo consumo de alcohol suele asociarse a dietas pobres en proteínas, y el paciente por lo general niega o estima a la baja el consumo real.

- Realizar una discreta *inspección* de la higiene corporal (vestimenta, cabello, uñas, etc.), para apoyar algunos hallazgos clínicos.

- Para considerar que una neuropatía óptica es secundaria a un déficit nutricional hay que demostrar que existe una *carencia nutricional suficientemente prolongada*, capaz de producir una depleción de los depósitos de vitaminas, junto con alguna alteración como pérdida de peso, neuropatía periférica o estigmas cutáneos y en mucosas.

- La alteración de la función visual nutricional debe recuperarse o mejorar tras administrar una dieta completa y corregir los déficits carenciales. En la mayoría de las ocasiones, se acepta que los déficits nutricionales son múltiples y de origen dietético, excepto en el caso de la anemia perniciosa.

Los signos y síntomas deben ser compatibles con las manifestaciones clínicas características del déficit y se habrán descartado otras alteraciones del nervio óptico con los estudios apropiados.

En cuanto a la neuropatía óptica de origen tóxico, debe documentarse la *exposición a un tóxico* de manera aguda o crónica (laboral, medio-ambiental, autolisis).

Establecer la relación causal del proceso, es decir, los síntomas típicos deben aparecer tras la exposición al tóxico. Es precisa la detección del tóxico en los diferentes productos o tejidos del sujeto (sangre, orina, cabello) para confirmar el diagnóstico.

4D. Papila excavada no glaucomatosa

G. Álvarez París, B.F. Sánchez Dalmau, G. Rebolleda, F. J. Muñoz-Negrete

CAUSAS DE PAPILA EXCAVADA NO GLAUCOMATOSA

La presencia de un disco óptico excavado con presión intraocular (PIO) dentro de la normalidad plantea el diagnóstico diferencial con el glaucoma normotensivo (GNT). Al margen de las variantes fisiológicas, ciertas malformaciones papilares congénitas, y muchas neuropatías adquiridas de diversa patogenia pueden asociar un aumento de la excavación de la papila (tabla 4).

Un aumento en la excavación papilar no es sinónimo de glaucoma.

Tabla 4. Causas de aumento de excavación papilar de origen no glaucomatoso

Macrodisco

Neuropatías ópticas congénitas

- Coloboma
- Síndrome de morning-glory
- Foseta óptica
- Estafiloma peripapilar
- Disco hipoplásico asociado a leucomalacia periventricular

Neuropatías ópticas hereditarias

- Neuropatía óptica de Leber (en fase atrófica)
- Atrofia óptica autosómica dominante

NOIA (fase atrófica)

- NOIA arterítica
- NOIA-NA (menor afectación)

Neuropatía óptica compresiva

- Tumores (adenomas de hipófisis, meningiomas, linfomas, craneofaringioma, disgerminomas...)
- Aneurismas intracraneales

Otras neuropatías

- Neuropatía óptica traumática
- Intoxicación por metanol
- Toxicidad por vigabatrina
- Neuropatía inflamatoria
- Neuropatía por radiación

PROTOCOLO DIAGNÓSTICO

Existen varios datos que nos ayudaran a diferenciar la excavación por glaucoma de la no glaucomatosa (antecedentes personales y clínicos, edad de comienzo, AV, aspecto de la papila y hallazgos campimétricos).

Anamnesis

Debemos indagar y recoger adecuadamente cualquier posible antecedente que pudiera explicar una excavación patológica (historia de neuropatía traumática, infección previa –sífilis–, vasculitis, intoxicación por metanol, antecedentes familiares o trastornos visuales desde la infancia que pudieran señalar una posible neuropatía hereditaria). También deben investigarse posibles síntomas/signos neurológicos acompañantes y la cronicidad y patrón de la pérdida visual.

Agudeza visual (AV)

En las neuropatías ópticas no-glaucomatosas es característica la pérdida de visión y es de mayor magnitud que en el glaucoma; de modo que una AV por debajo de 20/40 es un dato relativamente específico de trastorno no glaucomatoso.

En términos generales la AV suele estar preservada en el glaucoma hasta estadios avanzados de la enfermedad.

Examen papilar

El examen fundoscópico aislado puede ser insuficiente para poder diferenciar la neuropatía glaucomatosa de la papila excavada no glaucomatosa; de hecho observadores expertos etiquetan erróneamente como papilas glaucomatosas, papilas excavadas con otro origen en un 20-44% de los casos. No obstante, existen algunos hallazgos muy específicos que pueden ser muy útiles cuando están presentes.

Signos específicos

Existen signos altamente específicos de glaucoma como las *hemorragias papilares* (sin edema papilar) o la *obliteración del anillo neuroretiniano (ANR)* (especificidad del 99% y 87% respectivamente), que pueden verse de forma aislada o combinada; no siendo excepcional observar las hemorragias próximas a la zona de adelgazamiento del ANR (fig. 25).

El estrechamiento del ANR predomina en los polos verticales (sobre todo inferotemporal), de ahí que en el glaucoma se produzca una *elongación vertical* de la excavación (fig. 26).

La presencia de hemorragias papilares y las muescas el ANR son hallazgos muy específicos pero poco sensibles; de modo que su presencia nos orienta al diagnóstico de glaucoma, pero su ausencia no descarta el glaucoma.



Fig. 25: Signos papilares específicos de glaucoma. Imagen superior: Hemorragia en anillo neuroretiniano inferior asociada a defecto de CFNR inferotemporal. Imagen inferior: Izquierda- Glaucoma Terminal con hemorragia epipapilar inferior. Derecha- Hemorragia peripapilar junto a muesca del anillo inferior.

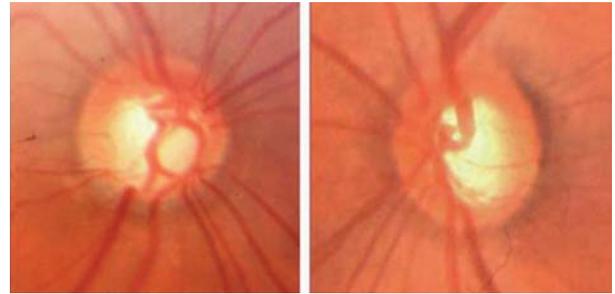


Fig. 26: Excavación elongada vertical en glaucoma, con coloración normal del anillo residual.

Del mismo modo, la *palidez del anillo neuroretiniano* es un dato altamente específico de las neuropatías de origen no glaucomatoso, ya que el ANR típicamente mantiene su coloración en el glaucoma incluso en casos de adelgazamiento importante (figs. 26 y 27). El inconveniente de la palidez es que su interpretación es subjetiva, difícilmente cuantificable, poco reproducible y desde luego menos valorable en trastornos bilaterales. Además varía según la fuente de luz y tecnología exploratoria, por lo que la reproducibilidad es limitada.

En la excavación no-glaucomatosa la palidez rebasa la zona de excavación, es decir predomina la palidez sobre el adelgazamiento del ANR. En el glaucoma la palidez no excede el límite de la excavación.

Aunque la presencia de *atrofia peripapilar* (alfa y beta) es común en el glaucoma, también acompaña a otras neuropatías (p ej. atrofia óptica dominante).

Asimetría: Una excavación del disco unilateral no es criterio específico de patología no-glaucomatosa, de hecho en el glaucoma normotensivo (GNT), al igual que en el glaucoma primario de ángulo abierto (GPAA) hipertensivo, puede ser marcadamente asimétrico en su evolución (fig. 28).

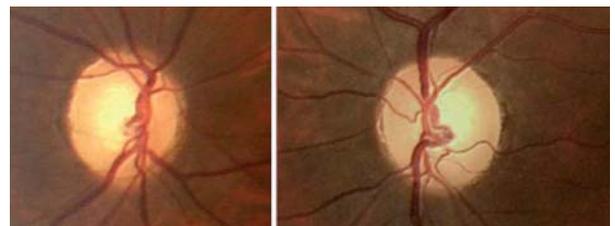


Fig. 27: Palidez difusa anillo neuroretiniano em paciente com esclerose múltiple y varios brotes de neuritis óptica.

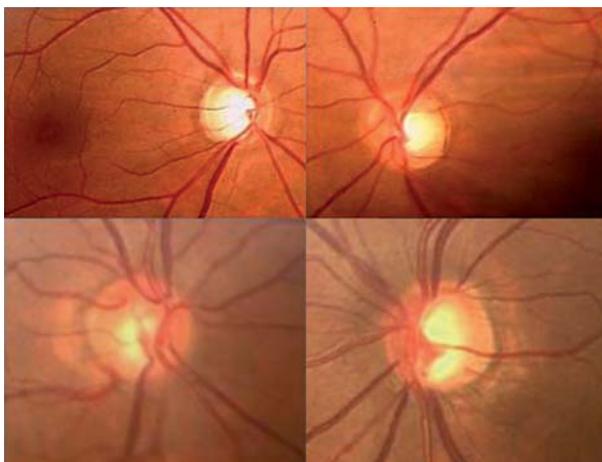


Fig. 28: Asimetría papilar. Imagen superior: GNT asimétrico con mayor afectación OD. Imagen inferior: Asimetría en excavación en paciente varón VIH seropositivo tras meningitis TBC, con mayor daño OS.

Otros datos clínicos

Una papila excavada en paciente menor de 50 años es altamente específico de etiología no glaucomatosa (93%).

En el glaucoma tampoco suele haber discromatopsia ni DPAR, típico de neuropatías ópticas monoculares, salvo en casos de glaucoma marcadamente asimétricos.

Exploraciones complementarias

Perimetría

En el GNT podemos encontrar escotomas más densos, profundos y próximos a la mancha ciega que en el GPAA, pero con tendencia a predominar en un hemisferio (fig. 29). La presencia de un defecto arciforme que respeta el meridiano horizontal-

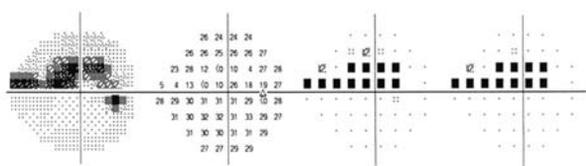


Fig. 29: Defectos característicos del GNT, escotomas para-centrales densos, con predominio en hemisferio visual superior y respeto del rafe horizontal (correspondientes al OD de fig. 28, hilera superior).

tal es muy específico de glaucoma (84%), si bien es cierto que se han descrito defectos típicos glaucomatosos producidos por lesiones compresivas pre-quiásmaticas.

La presencia de *escotoma central* (máxime si bilateral y simétrico) y sobre todo el *respeto del meridiano vertical* es muy específico de otras neuropatías (81%) (fig. 30).

En el glaucoma suele existir cierta concordancia entre el defecto perimétrico (daño funcional) y el aspecto de la papila (daño estructural), y en caso de no hallarse dicha relación se debería indagar otra posible causa.

Otros defectos perimétricos como la depresión difusa, constricción generalizada, agrandamiento de la mancha ciega y depresión central, deben evaluarse e interpretarse muy cuidadosamente debido a su poca especificidad y su falta de valor localizador.

Neuroimagen

La realización de una prueba de imagen, preferiblemente RM con el uso de gadolinio y complementada con técnicas de supresión de tejido graso de forma rutinaria y universal ante una neuropatía óptica excavada es poco conveniente, y por tanto las indicaciones se deben protocolizar (tabla 5).

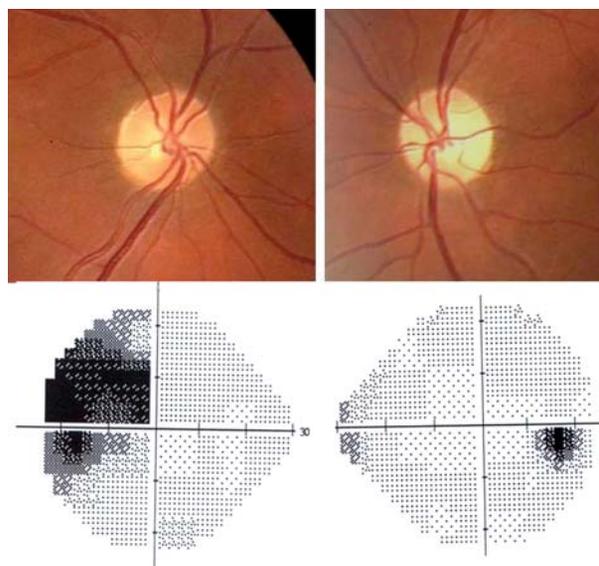


Fig. 30: Imagen superior: Neuropatía óptica izqda con palidez y excavación papilar secundaria a crecimiento asimétrico de macroadenoma hipofisario. Imagen inferior.

Tabla 5. Indicaciones de neuroimagen ante una papila excavada

- Edad de presentación inferior a 50 años.
- Agudeza visual < 0,5.
- Palidez del disco mayor que el área de excavación.
- Defectos campimétricos que respeten el meridiano vertical.
- Defecto pupilar aferente relativo*.
- Pérdida de AV no congruente con el grado de excavación y alteración campimétrica.
- Falta de correspondencia anatómica-funcional.
- Alteraciones campimétricas con rasgos glaucomatosos en un paciente con un disco óptico hipoplásico o anómalo que no permita un buen análisis clínico de su excavación.
- Síntomas de disfunción endocrina o neurológicos asociados.

* Se puede ver en glaucomas muy asimétricos.

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Macrodisco

El tamaño del disco y de la excavación se correlacionan, de modo que es común encontrar grandes excavaciones fisiológicas en discos de gran tamaño. La excavación en el macrodisco es típicamente redonda y oval horizontal o excéntrica (fig. 31).

Coloboma-foseta de disco

Los colobomas aislados del disco son raros. Pistas útiles para el diagnóstico diferencial son la edad de aparición, ambliopía asociada, localización de

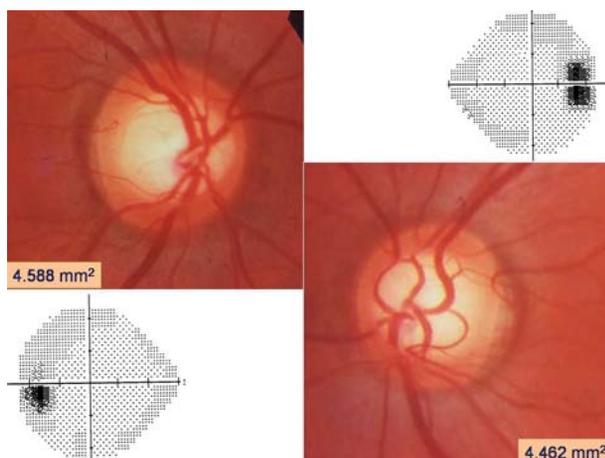


Fig. 31: Papilas excavadas, con excavación oval de predominio horizontal en macrodiscos.

la excavación (más pronunciada a nivel inferior) y aunque hay excepciones no suele haber progresión. Los colobomas y fosetas pueden verse asociados (fig. 32).

Un diagnóstico diferencial clásico dentro de las malformaciones congénitas es la foseta congénita frente a las *pseudofosetas* asociadas a glaucomas con adelgazamientos focales. Al margen de la edad, hay varios datos que nos ayudan en la diferenciación, como son la localización (temporal en las fosetas y en los polos verticales en las muescas), la coloración grisácea de la foseta y la presencia de arterias cilio-retinianas asociadas. También es orientativo que el tamaño de la papila con la foseta es mayor y por supuesto que existan complicaciones asociadas (desprendimiento retina) (fig. 33).

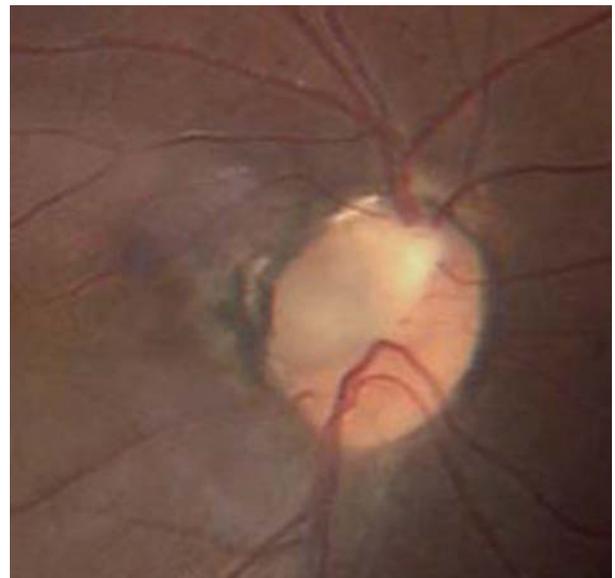


Fig. 32: Coloboma de disco OD con foseta óptica asociada.

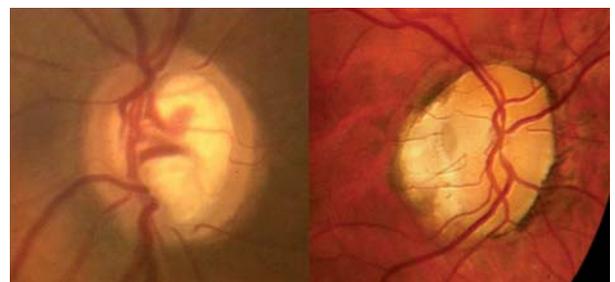


Fig. 33: Izquierda: Pseudofoseta en glaucoma focal con muesca inferior. Derecha: Foseta congénita localizada a nivel temporal y de color grisáceo.

Leucomalacia periventricular

Aunque menos común, se ha descrito hipoplasia del nervio óptico en la leucomalacia periventricular; así como en la anoxia entre 29-34 semanas de gestación en niños prematuros. Asocian defectos perimétricos inferiores bilaterales y un aumento de la excavación horizontal y oval.

Neuropatía óptica hereditaria

Se ha descrito un aumento de la excavación papilar en la neuropatía óptica de Leber y en la atrofia óptica dominante. La edad, forma de instauración, severidad de la pérdida visión y la historia familiar orientan al diagnóstico.

La atrofia óptica dominante presenta varias características papilares que pueden solaparse con el GNT (aumento de la excavación, atrofia peripapilar). Por otro lado, comparten algunas similitudes genéticas;



Fig. 34: Aumento de excavación papilar adquirida bilateral, más pronunciada en OS secundaria a meningioma selar con palidez simétrica del ANR.

pero a diferencia del glaucoma debuta en la infancia con pérdida de visión bilateral y simétrica. La excavación se localiza a nivel temporal asociado a palidez temporal del anillo y son típicos los escotomas centrales o cecocentrales. La OCT muestra un patrón característico de adelgazamiento bilateral y simétrico de predominio temporal (fig. 17).

Neuropatía óptica compresiva

En la mayoría de casos, la lesión compresiva (tumor, aneurisma) se sitúa a nivel de la región selar (figs. 34 y 35).

Neuropatías ópticas inflamatorias e isquémicas

Una vez en fase de atrofia pueden ser complejas de diferenciar, por lo que la historia clínica será de gran utilidad (ver capítulo 2).

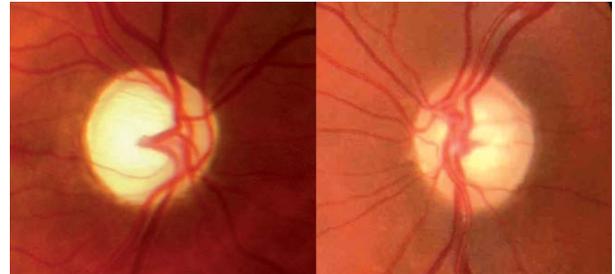


Fig. 35: Excavación del disco óptico en paciente afecto de adenoma hipofisario.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. Arruga J, Sánchez B, Roig C et al. Protocolos diagnósticos en las neuropatías ópticas. En: *Neuropatías ópticas: diagnóstico y tratamiento*. LXXVIII Ponencia Sociedad Española de Oftalmología. Madrid: MacLine 2002; 299-300.
2. Brodsky MC. Normal-tension glaucoma or PVL? *Ophthalmology* 2010; 117: 640.
3. Fraunfelder FW, Sadun A, Wood T. Update on ethambutol optic neuropathy. *Expert Opin Drug Saf* 2006; 5: 615-618.
4. Golnik KC, Hund PW, Stroman GA. Magnetic resonance imaging in patients with unexplained optic neuropathy. *Ophthalmology* 1996; 103: 515-20.
5. Grenfield DS. Glaucomatous vs nonglaucomatous optic disc cupping: clinical differentiation. *Seminars in Ophthalmology* 1999; 14: 95-108.
6. Lai TYY, Chan WM, Lai RYK et al. The clinical applications of multifocal electroretinography: a systematic review. *Surv Ophthalmol* 2007; 52: 61-96.
7. Lee AG. Differentiating glaucomatous from non-glaucomatous optic nerve atrophy. *Ophthalmology* 1998; 105: 1866-74.
8. Lee AG, Brazis P. Optic neuritis. In: *Clinical Pathways in Neuro-Ophthalmology An Evidence-Based Approach*. 2nd edition. Thieme; 2003; 35-61.
9. Lee AG., Chau F., Golnik KC. et al. The diagnostic yield of the evaluation for isolated unexplained optic atrophy. *Ophthalmology* 2005; 112: 757-758.
10. Menov V, Jain D, Saxena R et al. Prospective evaluation of visual function for early detection of ethambutol toxicity. *Br J Ophthalmol* 2009; 93: 1251-1254.
11. Orssaud C, Roche O, Dufier JL. Nutritional optic neuropathies. *J Neurol Sci* 2007; 262: 158-164.
12. Phillips PH. Toxic and deficiency optic neuropathies. En Miller NR, Newman NJ, eds. *Walsh and Hoyt's Clinical Neuro-Ophthalmology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2005; 447-459.
13. Piette SD, Sergott RC. Pathological optic-disc cupping. *Curr Opin Ophthalmol* 2006; 17: 1-6.
14. Rebolleda G, García Pérez JL, Muñoz Negrete FJ, Tang RA. Vigabatrin toxicity in children. *Ophthalmology* 2005; 112: 1322-3.
15. Sadun A, Agarwal M. Topical Diagnosis of Acquired Optic Nerve Disorders. In: Miller NR, Newman NJ, Walsh and Hoyt's *Clinical Neuro-Ophthalmology*. 6th edition: Lippincott Williams and Wilkins; 2005. p. 208-218.
16. Sánchez B, Nunes V. Neuropatías ópticas heredodegenerativas. En *Neuropatías ópticas: diagnóstico y tratamiento*. LXXVIII Ponencia Sociedad Española de Oftalmología. Madrid: MacLine 2002; 135-154.
17. Sánchez Dalmau B, Vela D. Neuropatías ópticas nutricionales y tóxicas. En *Neuropatías ópticas: diagnóstico y tratamiento*. LXXVIII Ponencia Sociedad Española de Oftalmología. Madrid: MacLine 2002; 265-277.
18. Trobe JD, Glaser JS, Cassady J, Herschler J, Anderson DR. Nonglaucomatous excavation of the optic disc. *Arch Ophthalmol* 1980; 98: 1046-50.
19. Walters JW, Gaume A, Pate L. Short wavelength-automated perimetry compared with standard achromatic perimetry in autosomal dominant optic atrophy. *Br J Ophthalmol* 2006; 90: 1267-70.