

Neuropatía óptica tóxico-nutricional atípica

Atypical Toxic-Nutritional Optic Neuropathy

BERNAL L¹, RUIZ A², LOBOS C¹, TRUJILLO M², RODRÍGUEZ M¹, CARDONA P³

RESUMEN

Caso Clínico: Varón de 38 años presenta marcha atáxica y pérdida progresiva e indolora de visión bilateral de un mes de evolución en el contexto de abuso grave de alcohol y desnutrición. El deterioro visual se inició con discromatopsia, fotofobia y escotoma central que progresa hasta la no percepción de luz.

Discusión: Este caso de neuropatía óptica toxico-nutricional es una entidad rara y atípica por su evolución subaguda y debut con papiledema. Se trata de un diagnóstico clínico de exclusión.

Conclusión: Identificar los signos clínicos precoces y el entrenamiento del oftalmólogo en su manejo es clave para instaurar un tratamiento precoz y mejorar el pronóstico visual final.

Palabras Clave: Neuropatía óptica nutricional, neuropatía óptica tóxica, ambliopía tabaco-alcohol, escotoma.

ABSTRACT

Case Report: 38-year-old male presented with one-month history of ataxic gait and progressive, painless, bilateral vision loss in the setting of severe alcohol abuse and poor nutrition. The visual impairment started with dyschromatopsia, photophobia and a central scotoma that progressed to light perception only. There is not any significant improvement after vitamin supplementation and alcohol abstinence.

Discussion: This case of Toxic-Nutritional optic neuropathy is a rare and atypical disease due to its severe and irreversible visual impairment, which occurs despite establishing intensive nutritional treatment.

Conclusion: Identifying early clinical signs and training physicians in its management is the key to establish the treatment and improve the final visual prognosis.

Key words: Nutritional optic neuropathy, toxic optic neuropathy, scotoma, tobacco-alcohol amblyopia.

Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno Infantil de Las Palmas de Gran Canaria. Servicio de oftalmología.

¹ Licenciada en Medicina. Residente de oftalmología.

² Licenciada en Medicina. Adjunto FEA de oftalmología.

³ Doctor en Medicina y Cirugía. Jefe de servicio de oftalmología.

Correspondencia:

Laura Bernal Montesdeoca: laura_bernal15@hotmail.com

Hospital Universitario Materno Insular de Gran Canaria

Avda. Marítima del Sur, s/n. CP: 35016

INTRODUCCIÓN

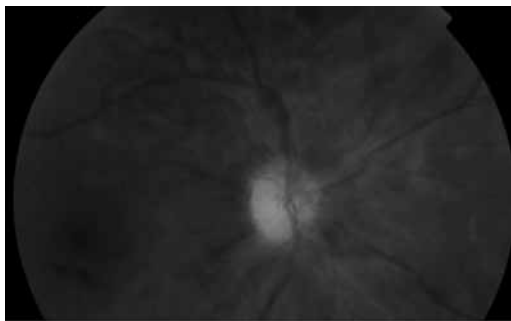
La neuropatía óptica tóxico-nutricional es una entidad poco frecuente cuya incidencia está en descenso. Ambos sexos y razas se afectan por igual, y todos los grupos de edad son susceptibles (1).

El término clásico de ambliopía tabaco-alcohol ha sido redefinido como neuropatía óptica tóxico nutricional (NOTN). Clínicamente se presenta con pérdida visual progresiva, bilateral e indolora (escotoma central y discromatopsia) debido al daño del nervio óptico por una toxina y/o déficit nutricional acompañante. **La papila puede ser normal, atrófica, edematosa (especialmente tras exposición a metanol o cloranfenicol) e incluso hiperémica.** Se trata de un diagnóstico clínico de exclusión, ya que no disponemos de marcadores de laboratorio de confirmación diagnóstica (2).

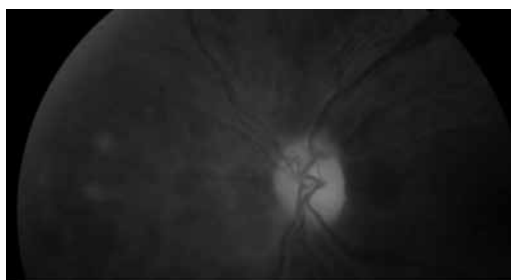
La fisiopatología es aún poco conocida y múltiples factores han sido implicados. Los factores tóxicos (alcohol, tabaco, fármacos) y nutricionales juegan un papel sinérgico en esta entidad que parece encontrar su punto común de acción final en el deterioro de la fosforilación mitocondrial oxidativa (1-4).

No se dispone de tratamiento específico para esta patología, aunque se ha visto que la terapia nutricional intensiva puede revertir en algunos casos el proceso (3,4).

*Fig. 1a:
Retinografía de
OD en el momento
del diagnóstico:
Borrosidad papilar,
tortuosidad de
vasos papilares
y hemorragias
peripapilares
en CFN que
alcanzan arcadas
vasculares.*



*Fig. 1b:
Retinografía de
OI en el momento
del diagnóstico:
Borrosidad
papilar leve y
hemorragias
peripapilares en
CFN.*



CASO CLÍNICO

Varón de 38 años con antecedente de abuso de alcohol en grado tóxico presenta pérdida de agudeza visual (AV) bilateral progresiva durante el último mes.

Se trata de un consumidor de alcohol en grado tóxico (225 gramos de alcohol/día) durante los dos últimos años. No fumador ni otras drogas conocidas. Carece de otros antecedentes médicos y oftalmológicos de interés.

El paciente describe una pérdida indolora de su visión central bilateral que se inició con discromatopsia, fotofobia y diplopía en todas las direcciones de la mirada. Las últimas 48 horas antes de la exploración oftalmológica había progresado hasta la no percepción de luz. Además, refiere debilidad proximal en miembros inferiores de 3 meses de evolución y un episodio de vómito hemático reciente.

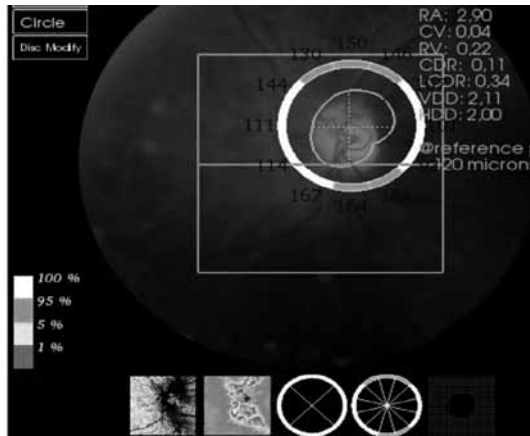
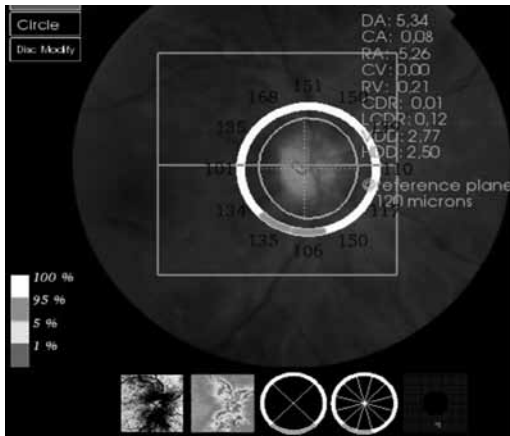
El examen físico mostró signos vitales estables. Consciente y orientado en tiempo y espacio, con bradilalia evidente. Ictericia conjuntival, hábito pícnico, abdomen globuloso con estrías cutáneas y flapping tremor. En la exploración neurológica se detecta claudicación de miembros inferiores con marcha en Mingazzini y una marcada ataxia cerebelosa sin asociar alteración sensitiva ni de pares craneales.

La exploración neurooftalmológica revela: agudeza visual de movimiento de manos (MM) en ambos ojos, mirada centrada con motilidad extraocular conservada, pupilas en midriasis media isocóricas, no reactivas a la luz. Presión intraocular y resto de polo anterior dentro de la normalidad.

En la funduscopia se objetiva edema de papila y afectación del haz papilomacular bilateral. En ambos ojos se aprecian hemorragias peripapilares que se extienden hasta arcadas vasculares en ojo derecho (figs. 1a y 1b). La OCT de nervio óptico muestra aumento del espesor de la CFNR AO (figs. 2a y 2b). La OCT de mácula es normal.

La baja agudeza visual impide realizar campo visual. Los potenciales evocados logran identificar una onda P-100 de latencia aumentada y amplitud reducida (fig. 3). El estudio es compatible con afectación axonal bilateral.

Las pruebas de neuroimagen (TC y RM cerebral con Gadolinio) descartan procesos



Figs. 2a y 2b: OCT de NO que objetiva aumento del grosor generalizado bilateral en todos los cuadrantes de la CFNR, con mayor afectación en OD.

vasculares, tumorales, desmielinizantes o inflamatorios. El estudio del paciente incluye también niveles séricos de B12 y folato, (por debajo de límites de la normalidad), pancitopenia macrocítica con reticulocitosis (Hb: 3,7 gr/dL, VCM: 139.6 fL, Leucocitos: 4,3. 10³/μL, plaquetas: 36. 10³/μL), hipertransaminemia marcada, hipoalbuminemia. ECA, ANAS, VSG y PCR dentro de valores normales. Test de metanol: negativo. Se realizó la siguiente batería serológica que resultó negativa: Sífilis (VDRL y FTA-ABS), VHZ, CMV, VIH, Toxoplasma gondii y cani, Bartonella Henselae. Dada su afectación hepática se solicitó serología para VHB y VHC que resultaron negativas. La endoscopia digestiva alta muestra síndrome de Mallory-Weiss. Se descartó la punción lumbar por el bajo índice de Quick.

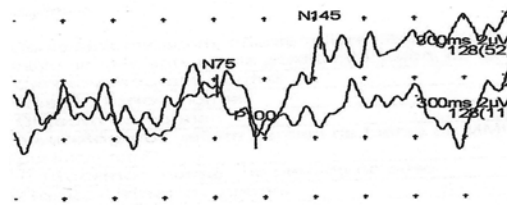


Fig. 3: PEV: onda P-100 de latencia aumentada y amplitud reducida.

Se ingresa al paciente con sospecha diagnóstica de neuropatía óptica tóxico-nutricional, encefalopatía de Wernicke, hepatopatía alcohólica descompensada y anemia perniciosa. Se pautan múltiples transfusiones de sangre durante el ingreso así como reposición de tiamina, cianocobalamina y ácido fólico durante 6 meses.

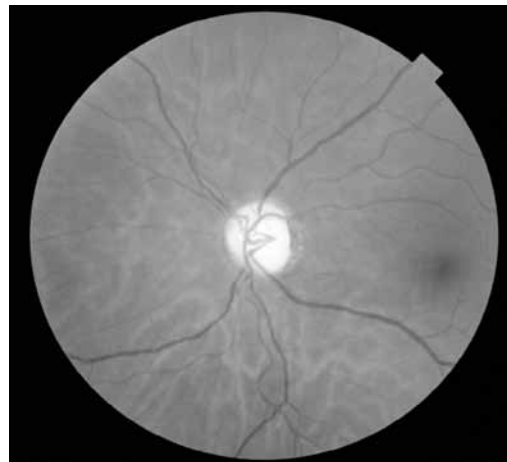


Fig. 4a: Retinografía de OI a los 6 meses del diagnóstico que muestra marcada palidez papilar.

Su agudeza visual a los 6 meses del ingreso es de NPL/ MM con persistencia de midriasis media arreactiva. Las papilas son pálidas con resolución del edema y de las hemorragias peripapilares (fig. 4a). La OCT de NO (fig. 4b) confirma su evolución hacia la atrofia óptica.

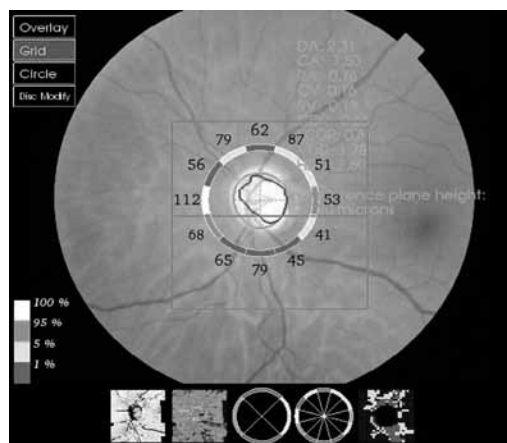


Fig. 4b: OCT de NO de OI a los 6 meses del diagnóstico que revela su evolución hacia la atrofia de la CFNR (sectores superior e inferior).

DISCUSIÓN

La neuropatía óptica tóxico-nutricional es una entidad rara de etiología incierta que

Tabla 1. Causas habituales de neuropatía óptica tóxica

Causas habituales de neuropatía tóxica óptica
- Alcohol: metanol, etilenglicol (anticongelante)
- Antibióticos: cloranfenicol, sulfonamidas, linezolid
- Antipalúdicos: cloroquina, quinina
- Fármacos antituberculosos: Isoniacida, etambutol estreptomycinina
- Antiarrítmicos: digitálicos, amiodarona
- Quimioterápicos: 5-Fluorouracilo, cisplatino, carboplatino, paclitaxel, vincristina
- Metales pesados: mercurio, talio
- Tabaco, monóxido de carbono

describe la afectación visual debida al daño del nervio óptico por una toxina asociado generalmente a déficits nutricionales.

Sin embargo todavía no se ha podido localizar la lesión primaria en el nervio óptico por lo que se cree que el efecto tóxico-nutricional podría afectar de manera difusa a la retina, quiasma e, incluso, a los tractos ópticos (1).

Diversos fármacos (tabla 1) (1,5), alcohol y tabaco actúan sinérgicamente junto con la malnutrición (hipoproteinemia, déficit de vitamina B1o tiamina B12 y ácido fólico). La acumulación de cianida procede de la metabolización del tabaco y el ácido fórmico resulta del déficit de vitamina B12 y/o fólico (1,6). Ambos compuestos, cianida y ácido fórmico, inhiben a nivel celular la oxidación mitocondrial y la producción de ATP que daña en última instancia el transporte axonal dependiente de ATP (1,3,4). El trastorno en la síntesis de ácidos grasos puede desembocar en la producción de mielina alterada (3). Se postula que esta disrupción mitocondrial es el mecanismo fisiopatogénico subyacente común de esta entidad. Se concluye por tanto hoy día que las NOTN son neuropatías ópticas mitocondriales adquiridas con comportamiento clínico y fisiopatogénico similar entre sí. Este cuadro clínico es extrapolable a neuropatías ópticas mitocondriales genéticas (pej: N.O.hereditaria de Leber).

La discromatopsia y la pérdida de nitidez del color rojo unilateral suelen ser síntomas precoces. A continuación evoluciona hacia un escotoma central y disminución progresiva e indolora de agudeza visual (AV) que se bilateraliza y que raramente cae por debajo de 0,05, salvo en casos de ingestión de metanol en los que es habitual manejar AV de NPL (1).

Las pupilas suelen mantener una respuesta normal a la luz y a la estimulación próxima. En casos atípicos de ceguera como el

que presentamos, podemos encontrar pupilas dilatadas con débil o nula respuesta a la luz. **Característicamente el defecto pupilar aferente relativo está ausente (5).** El disco óptico puede presentarse normal, hiperémico en fases precoces (1) o más frecuentemente atrófico. En fases subagudas como en nuestro caso, podemos identificar edema de papila.

El edema de papila es un signo atípico en las NOTN que por el contrario podemos encontrar presente en prácticamente todas las neuropatías ópticas isquémicas y neuritis infecciosas. Sin embargo, la batería de pruebas serológicas, analíticas y de imagen descartaron ambas opciones.

No disponemos de marcadores de laboratorio diagnósticos de confirmación, aunque **niveles elevados de cianida y niveles de vitamina B12 por debajo de 100 pg/mL** orientan, respectivamente, a un probable origen tóxico (tabaco) y a déficit nutricional severo (asociado a abuso de alcohol) (1,3).

Por tanto, el diagnóstico es clínico y debe garantizar la exclusión de las siguientes entidades: infarto isquémico, tumor intracraneal, trastornos desmielinizantes y trastornos neurodegenerativos. Otras entidades oftalmológicas a considerar son: degeneración macular, neuromielitis óptica y neuropatía óptica isquémica (2,4).

Las pruebas de imagen deben incluir RM con Gadolinio de los nervios ópticos y quiasma. El campo visual debe realizarse siempre que la AV lo permita y mostrará un escotoma central o cecocentral con una característica preservación del campo periférico (5). En casos muy avanzados mostrará una afectación generalizada.

En los potenciales evocados, típicamente la amplitud de la onda P100 se encuentra marcadamente disminuida con latencia normal o elevada en casos por abuso de alcohol y/o tabaco. Estas pruebas difícilmente son capaces de detectar estadios subclínicos de toxicidad, por lo que ante una sospecha clínica precoz se recomienda realizar **campos visuales y PEV periódicos.**

El caso que presentamos es **atípico por su presentación subaguda** con pérdida de agudeza visual de 1 mes de evolución y **papiledema** a la exploración. Habitualmente diagnosticamos a estos pacientes en fase de atrofia óptica tras consultar por una pérdida progresiva y paulatina de la AV. Su marcada

disminución de AV y su irreversibilidad tras reposición vitamínica intensa y abstinencia de alcohol orientan a un intenso y prolongado hábito tóxico previo. La hipótesis de déficit nutricional es reforzada por el diagnóstico concomitante de encefalopatía de Wernicke y anemia perniciosa.

El primer paso en el manejo será la suspensión de cualquier agente tóxico. No disponemos de tratamiento específico, pero se ha visto que la reposición multivitamínica durante al menos 6 meses (100 mgr/día de tiamina, 1 mgr/día de ácido fólico, 1 gr/día de vit. B12) se asocia a recuperación visual así como disminución de la incidencia y severidad de la NOTN (3,7).

En general, la AV puede recuperarse a lo largo de semanas, incluso meses. La AV se restaura antes que la visión de colores, al contrario de lo que sucede en el debut. Un paciente con atrofia óptica o intensa y prolongada exposición al tóxico, es mucho menos probable que recupere su función visual (1).

CONCLUSIÓN

Actualmente se considera que las NOTN son neuropatías ópticas mitocondriales adquiridas con comportamiento clínico y fisiopatológico similar entre sí. Su pronóstico es variable y depende de la naturaleza del tóxico, exposición total previa a su eliminación y del grado de pérdida visual en el momento del diagnóstico.

El descenso de la incidencia en las últimas décadas de esta patología hace que hoy en día sea infradiagnosticada o identificada en etapas muy avanzadas con poca posibilidad de reversibilidad. Es fundamental identificar los signos clínicos y sistémicos precoces y el entrenamiento del oftalmólogo en su manejo para instaurar un tratamiento precoz.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lee E, Srinivasan S. Toxic optic neuropathy. *Indian J Ophthalmol.* 2012. Mar-Apr; 60(2): 159.
2. Syed S, Lioutas V. Tobacco-alcohol amblyopia: a diagnostic dilemma. *J Neurol Sci.* 2013 Apr 15; 327 (1-2):41-5. doi: 10.1016/j.jns.2013.02.004. Epub 2013 Mar 7.
3. Kesler A, Pianka P. Toxic optic neuropathy. *CurrNeurolNeurosci Rep.* 2003 Sep; 3(5): 410-4. Review.
4. Paparrigopoulos T, Tzavellas E, Karaïskos D, Liappas I. Alcoholic optic neuropathy: another complication of alcohol abuse. *J Neuropsychiatry ClinNeurosci.* 2008 Summer; 20(3): 368-9. doi: 10.1176/appi.neuropsych.20.3.368-a.
5. Kerrison JB. Optic neuropathies caused by toxins and adverse drug reactions. *Ophthalmol-Clin North Am.* 2004 Sep; 17(3): 481-8; viii. Review.
6. Golnik KC, Schaible ER. Folate-responsive optic neuropathy. *J Neuroophthalmol.* 1994 Sep; 14(3): 163-9.
7. Woon C, Tang RA, Pardo G. Nutrition and optic nerve disease. *Semin Ophthalmol.* 1995 Sep; 10(3): 195-202. Review. PubMed PMID: 10159744.