

Manifestaciones neurooftalmológicas en enfermedades neuroendocrinas

Neurophthalmological findings in neuroendocrine diseases

Julio César González Gómez, Odelaís Hernández Echevarría, Yaimara Hernández Silva

Instituto Cubano de Oftalmología "Ramón Pando Ferrer". La Habana, Cuba.

RESUMEN

La neurooftalmología es considerada una "especialidad frontera" por su vínculo con otras múltiples especialidades médicas, clínicas y quirúrgicas. Los tumores de hipófisis son de tal importancia desde el punto de vista neurooftalmológico que son tratados separadamente en casi todos los textos de la especialidad. El objetivo de la presente revisión es aproximarnos, sobre la base de los conocimientos actuales, a los hallazgos neurooftalmológicos de algunas enfermedades neuroendocrinas, haciendo hincapié en dos temas fundamentales: los adenomas hipofisarios y el síndrome de neoplasias endocrinas múltiples, y demostrar además el importante papel del neurooftalmólogo en estas dos entidades. Quedan aquí evidenciadas las variadas manifestaciones neurooftalmológicas de estas entidades neuroendocrinas, el importante cometido del oftalmólogo en el diagnóstico y el ulterior seguimiento de los pacientes con adenomas hipofisarios, así como lo decisiva que puede resultar su actuación en la identificación de los hallazgos asociados al síndrome de neoplasias endocrinas múltiples tipo 2 B.

Palabras clave: adenomas de hipófisis; síndrome de neoplasias endocrinas múltiples; manifestaciones oftalmológicas; campo visual.

ABSTRACT

Neurophthalmology is considered "frontier speciality" because of their relationships with many other medical and surgical specialities. Pituitary tumors are so important from neuro-ophthalmological point of view that they appear as special chapter in text books. Our objective in the present review is to refer the neurophthalmological findings in two main entities: pituitary adenomas and multiple endocrine neoplasia syndromes and to establish the important role of neuro-ophthalmologist in those neuroendocrine conditions. It was proved the diversity of neurophthalmological

findings in neuroendocrine entities, the important role of ophthalmologist in diagnosis and pursuance of patients with pituitary adenomas and its preeminent role in screening finding associated to 2 B type multiple endocrine neoplasia syndrome.

Key words: pituitary adenomas; multiple endocrine neoplasia syndromes; ophthalmic manifestations; visual field.

INTRODUCCIÓN

La neurooftalmología es considerada una "especialidad frontera", por su vínculo con otras múltiples especialidades médicas, clínicas y quirúrgicas. Numerosas son las conexiones con la endocrinología. Nos referiremos en esta revisión a las relaciones con la neuroendocrinología, específicamente en dos entidades, los adenomas de hipófisis y el síndrome de neoplasias endocrinas múltiples.

Más del 50 % de los pacientes con tumores cerebrales primarios o secundarios desarrollan síntomas y signos neurooftalmológicos como manifestación inicial de la lesión, y un porcentaje aún mayor los presentan en algún momento del curso de su enfermedad.¹ Adicionalmente, tumores en sitios distantes del ojo o del sistema nervioso central pueden producir manifestaciones oculares, neurológicas o neurooftalmológicas como consecuencia de sus efectos inmunológicos sobre el cerebro o el sistema visual. Finalmente, el tratamiento de tumores benignos o malignos puede ocasionar complicaciones neurooftalmológicas.^{1,2} Estas afirmaciones son efectivamente verificadas cuando nos referimos a las lesiones de la región selar. Los tumores de hipófisis son de tal importancia desde el punto de vista neurooftalmológico que son tratados separadamente en casi todos los textos de la especialidad. El tumor característico de la hipófisis es el adenoma, el cual es infrecuente en la infancia. Su incidencia se incrementa con la edad y llega a alcanzar un 30 % entre los adultos. Estas lesiones constituyen entre el 6 y el 12 % de los tumores intracraneales sintomáticos. La mayoría son esporádicos, pero pueden presentarse como parte del síndrome de neoplasias endocrinas múltiples tipo 1,^{3,4} en el que el oftalmólogo también juega un papel importante.

Los adenomas hipofisarios son clasificados arbitrariamente de acuerdo con su tamaño en microadenomas (menos de 10 mm en su diámetro mayor) y macroadenomas. También se clasifican según su función secretora, aunque un mismo tumor puede secretar más de una hormona. Muchos tumores que secretan hormonas se presentan como enfermedades endocrinas y como resultado se diagnostican frecuentemente mientras son todavía microadenomas. Los tumores no secretores usualmente se reconocen cuando han crecido lo suficiente para producir síntomas visuales o cefalea, por lo que tienden a presentarse como macroadenomas.¹

Con el desarrollo de la endocrinología y los estudios de neuroimágenes se reduce el número de adenomas de hipófisis con manifestaciones neurooftalmológicas primarias; la pérdida visual y la oftalmoplejia continúan siendo importantes manifestaciones de estos y otros tumores de la región selar y paraselar. El clásico dictamen de que una pérdida inexplicable de la visión requiere de la exploración del campo visual en busca de un defecto bitemporal continúa siendo válido y lleva a retraso en el diagnóstico de tumores de hipófisis y otros del quiasma cuando no se observa.^{1,2}

El objetivo de la presente revisión es aproximarnos, sobre la base de los conocimientos actuales, a los hallazgos neurooftalmológicos de algunas enfermedades neuroendocrinas, haciendo hincapié en dos temas fundamentales, los adenomas hipofisarios y el síndrome de neoplasias endocrinas múltiples, y demostrar el importante papel del neurooftalmólogo en estas dos entidades neuroendocrinas.

LOS ADENOMAS HIPOFISARIOS Y EL SÍNDROME DE NEOPLASIAS ENDOCRINAS MÚLTIPLES: MANIFESTACIONES OFTALMOLÓGICAS

Se realizó una búsqueda en las bases de datos PubMed, Medline y Clinical Key, de ELSEVIER, hasta octubre del año 2015, con los descriptores de MeSH: adenoma de hipófisis (*pituitary adenoma*), campo visual (*visual field*), síndrome de neoplasias endocrinas múltiples (*multiple endocrine neoplasia syndromes*) y manifestaciones oftalmológicas (*ophthalmic manifestations*) que incluyó artículos originales y revisiones.

EL QUIASMA

El quiasma óptico está formado por la unión de los nervios ópticos en su porción intracraneal. Los axones de las células ganglionares constituyen en su totalidad la llamada vía visual anterior o pregeniculada por lo que la lesión de esta lleva a la atrofia óptica. La mitad nasal de ambos nervios ópticos contiene un mayor número de fibras y representa áreas más extensas de la retina y el campo visual. La relación de fibras cruzadas y no cruzadas en el quiasma es de 53 y 47 % respectivamente con ligeras variaciones en algunos textos, siempre predominando las fibras cruzadas.^{1,5} El grupo de fibras no cruzadas, filogenéticamente más antiguas, son las responsables del fenómeno de esteriopsia. La superposición de los campos visuales hace que la pérdida de visión o campo, a niveles sorprendentes incluso, se detecte tarde en el curso de la enfermedad compresiva.

El quiasma yace por encima y ligeramente por detrás del tubérculo de la silla turca en la mayoría de las personas con variantes pre y posfijadas. El espacio de 10 mm entre el dorso de la silla turca y el quiasma permite el acomodamiento de los tumores que emergen del dorso de la silla antes que el crecimiento de estos comprima este último.¹

Las fibras maculares comprenden la gran mayoría de las fibras y ocupan una amplia porción no solo de los nervios ópticos, sino del quiasma y del tracto óptico. La importancia de este hecho es que casi cualquier lesión de la vía visual anterior producirá un defecto en los 30 grados centrales, detectable en la exploración del campo visual solo si se realiza en esta extensión.⁵ Las fibras nasales inferiores que se encuentran en el quiasma tienden a introducirse levemente en la unión del nervio óptico contralateral y el quiasma, en la llamada *rodilla de Wilbrand*, por lo que su compresión causa un defecto de campo visual denominado escotoma de la unión que compromete la visión central del lado de la compresión y se acompaña de un defecto del campo temporal superior contralateral.^{2,6}

MANIFESTACIONES OFTALMOLÓGICAS DE LOS TUMORES DE HIPÓFISIS

CAMPO VISUAL Y ESTRATEGIAS DE EXPLORACIÓN

No hace mucho tiempo la perimetría se realizaba con la pantalla tangente y el perímetro de Goldmann. Hoy la premura del tiempo y los recursos a nuestro alcance hacen cada vez más común el uso de la perimetría automatizada, que es una estrategia más rápida. Las técnicas de Goldmann y la pantalla tangente continúan siendo útiles especialmente en pacientes neurológicamente comprometidos o que se fatigan fácilmente. La perimetría automatizada tiene numerosas ventajas en cuanto a reproducibilidad, consistencia, facilidades para su documentación, análisis cuantitativo y seguimiento. El análisis impreso de la perimetría automatizada tiene, además de la escala de grises, datos adicionales, como respuestas falsas positivas y negativas, pérdidas de fijación y algunos análisis estadísticos de los datos.⁷

La mera exploración del campo visual es ya más importante que el método que se use; pero es importante tener en cuenta que la estrategia debe incluir la comparación de los hemisferios nasal y temporal en los 20 a 30 grados desde la fijación. La estrategia umbral estática cumple con estos requerimientos; puede ser no más sensible que la dinámica (Goldmann) hecha por técnicos bien entrenados. La variabilidad en las habilidades de los exploradores del Goldman es la mayor precisión y el menor tiempo de la prueba automatizada estática, que son los hechos que han desplazado a la perimetría de Goldmann como el estándar; a esto se suma la posibilidad que brinda la perimetría automatizada de la precisión en exámenes seriados que permite la comparación y la evaluación de la progresión o la mejoría.⁸

LOS DEFECTOS CAMPIMÉTRICOS DEL QUIASMA

Los adenomas hipofisarios comprimen el quiasma desde abajo, por lo que los defectos que producen son superiores, bitemporales y mayores, cercanos a la fijación. Si bien la mácula representa una pequeña parte de la retina, los axones de las células ganglionares de la región macular ocupan importantes proporciones de los nervios ópticos, el quiasma y los tractos ópticos. En consecuencia, la compresión de estos reduce la agudeza visual y deprime el campo visual central. En ocasiones, la pérdida de la esteriopsia es el primer síntoma de la compresión.^{1,5,9} Los síndromes del quiasma medial producen predominantemente defectos bitemporales del campo visual, mientras los laterales producen defectos temporales del lado del tumor y otro tipo de defecto en el ojo contralateral.¹

Defectos de campos monoculares

Aunque esta representa un porcentaje bajo de la forma de presentación de los adenomas hipofisarios debe ser tenida en cuenta, pues muchas veces se interpreta como neuritis retrobulbar y se diagnostica erróneamente. La pérdida aguda de la visión monocular puede ser la presentación de la apoplejía hipofisaria y cuando estos pacientes se evalúan de urgencia no se suele explorar el campo visual del ojo adelfo.^{1,2}

Defecto junctional o de la unión

Aunque aún en discusión, la existencia de la llamada rodilla de Wilbrand (grupo de fibras que provenientes del nervio óptico contralateral se introducen en el opuesto antes de decusarse en el quiasma) sería el sustrato anatómico del defecto junctional o de la unión (escotoma central de un ojo y defecto temporal del otro). La presencia de

este es indicativo de lesión en el nervio óptico posterior en su unión con el quiasma. Esta manifestación es poco frecuente en los adenomas de hipófisis y sí en otras lesiones como meningiomas, aneurismas e inflamaciones.^{1,2,10,11}

OFTALMOPLEJIA

La paresia aislada o combinada de tercer, cuarto y sexto nervio craneales, aunque menos frecuente que las visuales, no deja de ser importante manifestación de los adenomas hipofisarios. De las paresias aisladas, la del tercer nervio craneal es la más frecuente.¹²⁻¹⁶

Aplopejía hipofisaria

El aumento súbito del volumen de un adenoma hipofisario como consecuencia de hemorragia o infarto en su interior —cuadro conocido como apoplejía hipofisaria— suele presentarse con cefalea, oftalmoplejia con o sin pérdida de la visión y alteraciones del nivel de conciencia. También puede presentarse con solo pérdida visual y síndrome de Horner.^{1,2,17,18}

No todos los infartos hemorrágicos de los adenomas hipofisarios producen síntomas y signos dramáticos; algunos de ellos son incluso terapéuticos y producen la resolución del cuadro endocrino.¹⁹ De cualquier manera, el neurooftalmólogo juega un papel importante en el reconocimiento temprano de este cuadro cuando la presentación atañe a su campo de acción.

Diploia sin oftalmoplejia

Aunque la mayoría de los pacientes con adenomas que aquejan diploia tienen paresia de pares craneales, algunos tienen motilidad ocular normal. Este fenómeno, conocido como diploia no parética, se presenta cuando el grado de pérdida de campo visual temporal hace que se pierda el efecto de estabilización que produce la superposición con el campo nasal contralateral. Así podría producirse una exotropía y una superposición de imágenes, una esotropía, y el paciente referirá no ver ciertas letras de palabras largas o palabras completas de una oración o una hipertropía, y entonces el hemicampo nasal se separa verticalmente y el paciente verá separación de letras, palabras o imágenes.¹

NISTAGMO EN SEESAW

Esta rara oscilación ocular en que los ojos parecen estar en un cachumbambé sobre la nariz, un ojo se eleva e inciclotorsiona mientras el otro sincrónicamente desciende y exciclotorsiona, ciclo que luego se invierte. Es el resultado de la pérdida de la aferencia visual. Está descrito en tumores extensos de región paraselar incluidos los adenomas hipofisarios en raras ocasiones, siempre con defectos hemianópticos bitemporales extensos.^{20,21}

Fotofobia

La intolerancia a la luz es un síntoma de múltiples trastornos desde la superficie ocular hasta la migraña. La fotofobia es un síntoma común de la neuralgia trigeminal y también en la compresión del quiasma. Muchas teorías se postulan para explicar este síntoma, incluido daño del tálamo, hecho sustentado en el hallazgo de infarto talámico bilateral aislado en paciente con fotofobia unilateral; no obstante, el mecanismo de la fotofobia en la compresión quiasmática continúa incierto.^{22,23}

SÍNDROME DE NEOPLASIAS ENDOCRINAS MÚLTIPLES

Son síndromes hereditarios raros de neoplasias endocrinas malignas y benignas. Existen dos síndromes, ambos autosómicos dominantes, MEN 1 y MEN 2; este último se subdivide, a su vez, en tipo 2A y 2B. Los hallazgos más frecuentes del MEN 1 son tumores de las paratiroides, enteropancreáticos y de la hipófisis. Los MEN 2A y 2B se caracterizan por cáncer medular del tiroides que se presenta en un 90 a 100 % de los casos y que es la principal causa de muerte. El feocromocitoma se presenta en un 50 % de los casos.^{3,4} En el MEN 2B los ganglioneuromas son muy característicos pues se ven en el 95 % de los pacientes, están presentes en los labios, los párpados o la lengua. Los márgenes de los párpados tienen un aspecto nodular por la presencia de múltiples pequeños tumores. Los neuromas se han descrito incluso subconjuntivales.²⁴ Quizás el hallazgo oftalmológico más notable es la presencia de nervios corneales prominentes en un estroma claro, reportado en el 100 % de los casos.² Teniendo en cuenta que el cáncer medular del tiroides no se hace evidente hasta la segunda o tercera década de la vida, las manifestaciones oftalmológicas pueden ser la indicación de que el paciente tiene un MEN 2B, lo que constituye para el oftalmólogo un instrumento diagnóstico potencial en esta enfermedad.

Los genes causantes de los tipos de MEN han sido identificados y las pruebas genéticas pueden reconocer pacientes en riesgo. La determinación de miembros de familias afectados es particularmente útil en el MEN 2 porque la tiroidectomía profiláctica puede disminuir el riesgo de muerte por cáncer medular del tiroides. El pesquijaje para el feocromocitoma en estos pacientes evita las complicaciones tales como la hipertensión arterial.^{3,4} El oftalmólogo tiene, por tanto, un papel crucial en la identificación de los hallazgos asociados al MEN 2B, pues el diagnóstico temprano del síndrome puede salvar la vida del paciente.

Quedan demostrados los variados síntomas neurooftalmológicos de estas dos entidades neuroendocrinas y el importante cometido del oftalmólogo en el diagnóstico de los pacientes con adenomas hipofisarios, por la gran cantidad de manifestaciones de nuestra especialidad que estos presentan como expresión inicial de la enfermedad y en el ulterior seguimiento para la evaluación de la efectividad del tratamiento. Decisiva resulta la actuación en la identificación de los hallazgos asociados al MEN 2B, pues el diagnóstico temprano del síndrome puede salvar la vida del paciente.

Conflicto de intereses

El equipo de investigación declara no tener conflicto de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Miller NR, Newman NJ. Tumors of the pituitary gland. In: Walsh & Hoyt's Clinical Neuro-Ophthalmology. Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p. 1532-43.
2. American Academy of Ophthalmology. Neurophthalmology. EE.UU.: American Academy of Ophthalmology; 2015.
3. Henderson KE, Baranski TJ, Bickel PE, Restrepo LM, Serna CA, Kovacs K et al. The Washington Manual Endocrinology Subspecialty Consult. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008.

4. Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, eds. Williams Textbook of Endocrinology. Philadelphia: Elsevier/Saunders; 2008.
5. Kupfer C, Chumbly L, Downer JC. Quantitative histology of optic nerve, optic tract and lateral geniculate nucleus of man. *J Anat.* 1967;101:393-401.
6. Karanjia N, Jacobson DM. Compression of the prechiasmatic optic nerve produces a junctional scotoma. *Am J Ophthalmol.* 2013;128(3):256-8.
7. Szatmari G, Biousse V, Newman NJ. Can Swedish interactive thresholding algorithm fast perimetry be used as an alternative to Goldmann perimetry in neuro-ophthalmic practice? *Arch Ophthalmol.* 2002;120(4):1162-73.
8. Grochowicki M, Vighetto A, Berquet S, Syro LV, Rotondo F, Ramírez A, et al. Pituitary adenoma: Automatic static perimetry and Goldmann perimetry. A comparative study of 345 visual field charts. *Br J Ophthalmol.* 2011;75(6):219-21.
9. Fujiimoto N, Saeki N, Miyauchi O, Hiroyuki K, Masahito K, Shunsuke T, et al. Criteria for early detection of temporal hemianopia in asymptomatic pituitary tumor. *Eye.* 2012;16:731-8.
10. Mojon DS, Odel JG, Rios RJ, Di Ieva A, Sav MA, Restrepo LM, et al. Pituitary adenoma revealed by paracentral junctional scotoma of Traquair. *Ophthalmologica.* 1997;211(5):104-8.
11. Milea D, LeHoang P. An unusual junctional scotoma. *Surv Ophthalmol.* 2012;47(4):594-7.
12. Lau KKW, Joshi SM, Ellamushi H, Afshar F. Isolated bilateral oculomotor nerve palsy in pituitary apoplexy: case report and review. *Brit J Neurosurg.* 2007;21(4):399-402.
13. Mayson SE, Snyder PJ. Silent pituitary adenomas. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2015;44(1):79-87.
14. Kim SH, Lee KCH, Kim SH. Cranial nerve palsies accompanying pituitary tumor. *J Clin Neurosc.* 2007;34(14):1158-62.
15. Zoli M, Mazzatenta D, Pasquini E, Ambrosetto P. Cavernous sinus apoplexy presenting isolated sixth cranial nerve palsy: case report. *J Clin Neurosc.* 2011;22(2):312-5.
16. Bresson D, Herman P, Polivka M, Froelich S. Sellar lesion/Pathology. *Otolaryngol Clin North Am.* 2015;49(1):63-93.
17. Oldfield EH, Merrill MJ. Apoplexy of pituitary adenomas: the perfect storm. *J Neurosurg.* 2015;122(6):1444-9.
18. Glezer A, Bronstein MD. Pituitary apoplexy: pathophysiology, diagnosis and management. *Arch Endocrinol Metab.* 2015;59(3):259-64.
19. Schat NJ, Job OM, Glaser JS. Spontaneous resolution of pituitary adenoma after apoplexy. *J Neuroophthalmol.* 2000;20(5):42-4.

20. Nakada T, Kwee IL. Seesaw nystagmus; role of visuovestibular interaction in its pathogenesis. J Clin Neuroophthalmol. 2013;8(4):171-7.
21. Wong Agnes MF. Nystagmus. In: Wong Agnes MF. Eye Movement Disorders. Oxford University Press; 2007. p. 99-100.
22. Kawasake A, Purvin VA. Photophobia as the presenting visual symptom of chiasmal compression. J Neuroophthalmol. 2002;22(3):3-38.
23. Trobe JD. Photophobia in anterior visual pathway disease. J Neuro-ophthalmol. 2012;22(1):1-2.
24. Jacobs JM, Hawes MJ. From eyelid bumps to thyroid lumps: report of a MEN type IIB family and review of the literature. Ophthal Plast Reconstr Surg. 2001;17(3):195-201.

Recibido: 9 de enero de 2016.

Aprobado: 7 de marzo de 2016.

Julio César González Gómez. Instituto Cubano de Oftalmología "Ramón Pando Ferrer".
Ave. 76 No. 3104 entre 31 y 41 Marianao, La Habana, Cuba. Correo electrónico:
juliocgg@infomed.sld.cu