



Degeneración transináptica anterógrada de la vía visual

Blanca Benito-Pascual MD¹, Federico Sáenz-Francés MD, PhD¹, David Llanos-Pérez MD², Enrique Santos-Bueso MD PhD¹

¹Servicio de Oftalmología, Unidad de Neurooftalmología. Hospital Clínico San Carlos. Madrid.

²Servicio de Radiología. Hospital Clínico San Carlos. Madrid.

RESUMEN

Objetivo. Demostrar la degeneración transináptica anterógrada (DTA) en pacientes eviscerados, enucleados, exenterados o con patología ocular terminal para la visión.

Material y métodos. Estudio observacional retrospectivo de 11 pacientes, enucleados, eviscerados, exenterados o amauroticos, con resonancia magnética nuclear cerebral posterior. Se clasificó la atrofia cerebral (lóbulo occipital, fisura calcarina y parietoccipital), mediante el mismo especialista en radiología, en: no atrofia, atrofia leve, atrofia moderada y atrofia grave. Se calculó el tiempo desde la amaurosis y desde la cirugía hasta la prueba, la edad del paciente a la amaurosis y a la cirugía y se calculó la correlación con el grado de atrofia.

Resultados. Se analizaron un total de 11 pacientes, 7 varones, mediana de edad 77 años (rango 24). Las causas de la pérdida de función visual fueron: traumatismo, desprendimiento de retina (DR), cáncer (melanoma y carcinoma epidermoide) y glaucoma. 9 pacientes fueron enucleados por ojo ciego doloroso y ptisis bulbi, otros 3 pacientes quedaron en amaurosis por DR crónico. El análisis de las pruebas de imagen mostró mayor grado de atrofia en el lado contralateral. Se demostró una relación entre el grado de atrofia y el tiempo desde la pérdida de función visual.

Conclusiones. Es posible determinar la existencia de repercusiones cerebrales debido a daño ocular, así como su cuantificación, y su relación temporal. Dado que un mayor porcentaje de fibras se decusan en el quiasma se halló mayor atrofia en el lado contralateral al globo ocular dañado.

PALABRAS CLAVE: Degeneración anterógrada; vía visual; enucleados; eviscerados; amaurosis.

INTRODUCCIÓN

Desde los inicios de la teoría neuronal, Santiago Ramón y Cajal (1852-1934)¹, había interés sobre los procesos de degeneración neuronales. El propio Ramón y Cajal estudió la degeneración y regeneración neural en su libro publicado en 1912². Este es un tema de creciente interés en nuestros días ya que permite conocer mejor enfermedades neurodegenerativas cada vez más prevalentes y con una alta morbilidad en como la esclerosis múltiple y el Alzheimer y así avanzar en un tratamiento eficaz para las mismas³.

El daño axonal secundario es debido a un insulto celular bien generado por una hemorragia, una cirugía,

una infección, un tumor, un traumatismo o por enfermedades desmielinizantes entre otros. Se produce una degeneración neuronal distal al mismo mediante procesos de desmielinización y de desintegración de la propia neurona afectada o del sistema neuronal en su conjunto, dando en este último caso una lesión a distancia del daño. Primeramente, se produce una desconexión funcional, disfunción o diasquisis de la neurona afectada por el daño y, secuencialmente, una serie de cambios morfológicos o degeneración axonal secundaria. Hay dos tipos de degeneraciones axonales secundarias, cuando afecta a una neurona (Walleriana) o cuando afecta secuencialmente a neuronas intactas conectadas sinápticamente con la que recibió el daño (transináptica o gliosis)⁴. A su vez pueden dividirse en anterógrada (en el sentido de la transmisión del impulso) o retrógrada (en sentido inverso a la transmisión del impulso)⁴. En la degeneración podemos diferenciar tres fases en función de los cambios anatomopatológicos. En la primera fase

Correspondence:

Blanca Benito-Pascual
Servicio de Oftalmología. Hospital Clínico San Carlos
C/ Prof Martín Lagos s/n
28040 Madrid
E-mail: blancabenito91@gmail.com

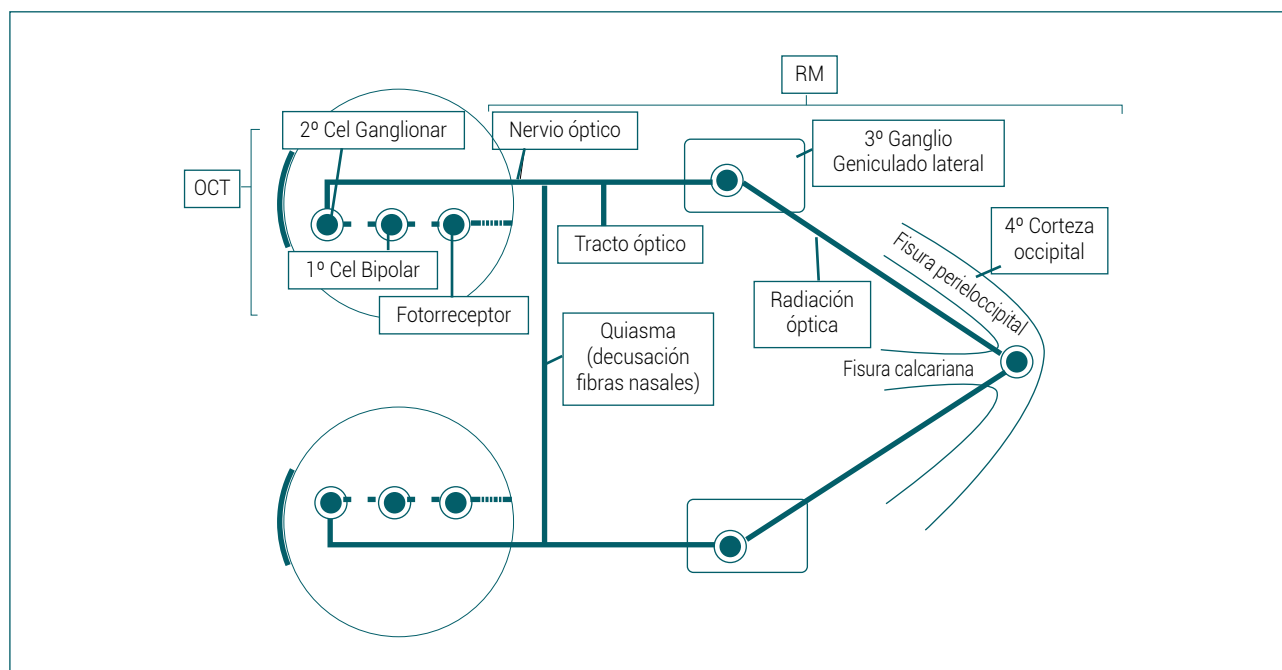


FIGURA 1. Esquema de la vía visual humana. OCT: tomografía de coherencia óptica, RM: resonancia magnética nuclear.

se produce la desintegración física del axón y la mielina y la aparición de lípidos como consecuencia de esa degradación⁵. En la segunda fase desaparece la mayor parte de la mielina fragmentada que durante los tres primeros meses se ha dividido en lípidos y grasas neutras que son fagocitados⁶. En la tercera fase se produce una gliosis generalizada afectándose la totalidad del área axonal⁵.

En el estudio de la degeneración neuronal el sistema ocular ha ocupado desde hace tiempo un lugar privilegiado ya que la vía visual constituye un magnífico ejemplo de un sistema neural que permite estudiar in vivo los procesos neurológicos. Los fotorreceptores convierten la energía luminosa en señales químicas mediante los pigmentos fotosensibles localizados en sus organelas y transmiten esa información a las primeras neuronas de este sistema que son las células bipolares localizadas en la capa nuclear interna de la retina. El impulso se modula mediante otras neuronas (células amacrinas y horizontales) hasta llegar a las segundas neuronas: las células ganglionares localizadas en la capa de células ganglionares de la retina. Los axones de estas células forman la capa de fibras nerviosas de la retina, conforman el nervio óptico, los haces nasales se decusan en el quiasma (entre los que se incluye el más voluminoso o haz papilo-macular) y tras sinaptar en el ganglio geniculado

lateral (tercera neurona) llegan a la cuarta neurona localizada en la corteza visual primaria (V1) situada alrededor de la cisura calcarina del lóbulo occipital del cerebro (Fig. 1). La señal visual descarga en el área V1, pero son necesarias las áreas de asociación dorsal (hacia el lóbulo parietal): encargada de la percepción del movimiento; y ventral (hacia el lóbulo temporal): encargada del reconocimiento de objetos; para poder ser conscientes de lo que vemos³. La lesión del córtex occipital primario produciría una ceguera cortical y la extensión a las áreas de asociación la ceguera de Anton-Babinski⁷. El órgano visual nos permite la exploración in vivo no invasiva de la primera y segunda neurona del sistema, mediante sistemas de adquisición de imágenes como es la tomografía de coherencia óptica que permite incluso la medición objetiva del grosor de dichas capas celulares y de esta forma detectar posibles atrofas. La tercera y cuarta neurona se pueden estudiar mediante pruebas de imagen como la resonancia magnética nuclear cerebral (RMNC)¹².

Dentro de las cirugías mutilantes de la órbita podemos encontrar la evisceración ocular (vaciamiento del globo ocular, manteniendo esclera, músculos extraoculares y nervio óptico), enucleación ocular (extirpación completa del globo ocular tras seccionar el nervio óptico y los músculos extraoculares),

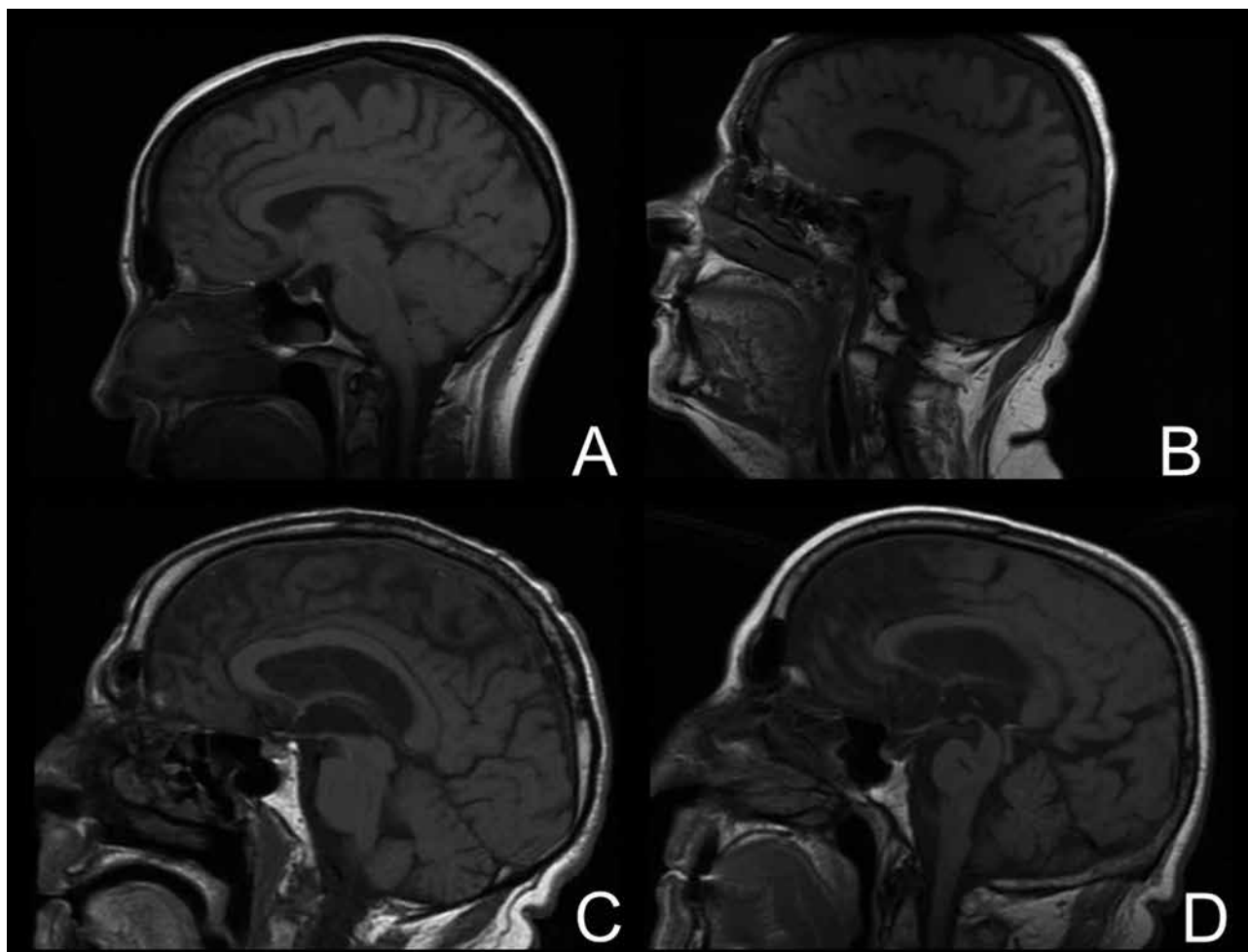


FIGURA 2. Imágenes de atrofia grado 0 (A), grado 1 (B), grado 2 (C) y grado 3 (D).

exenteración orbitaria (extirpación quirúrgica de la cavidad orbitaria, es infrecuente su realización, pero puede ser necesaria en patología neoplásica grave o en infecciones agresivas). Existen muchas causas de evisceración, suelen ser ojos amauroticos dolorosos debidos a glaucoma, patología de retina (desprendimientos de retina (DR) crónicos en su mayoría) o patología corneal no susceptible de queratoplastia, pero también debidos a tumores, infecciones graves o traumatismos. Cuando la afectación, en su mayoría tumoral o infecciosa, incluye esclera es necesario recurrir a la enucleación y solo en casos graves se recurre a la evisceración⁸⁻¹⁰.

Los primeros en estudiar la degeneración transináptica anterógrada (DTA) en el sistema visual fueron Goldby et al. en 1957 que analizaron los cambios cerebrales postmortem de un paciente enucleado años atrás observando disminución celular en el ganglio geniculado lateral¹¹. Estudios realizados posteriormen-

te en primates corroboraron sus hallazgos^{12, 13}. En la literatura podemos encontrar ejemplos del estudio de este proceso en diferentes patologías: glaucoma^{14, 15}, neuritis óptica¹⁶⁻¹⁹ o degeneración macular^{20, 21}, pero ningún estudio que comprenda varias enfermedades juntas ni que estudie posibles factores que relacionen el daño y la pérdida celular.

En este trabajo pretendemos demostrar la DTA en el sistema visual, su gradación y su posible correlación con el tiempo desde la pérdida de funcionalidad visual.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio observacional retrospectivo. Se reclutó, mediante codificación intrahospitalaria, pacientes con "enucleación o evisceración o exenteración" desde 2010 hasta 2019. Se incluyeron todos los pacientes con RMNC posterior al cese de función visual (amaurosis), aunque ésta no fuera debida en

TABLA I. CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS DE LOS PACIENTES EN EL ESTUDIO

PACIENTE	SEXO	EDAD	OJO	CAUSA AMAUROSIS	EDAD AMAUROSIS (AÑOS)	EDAD CIRUGÍA (AÑOS)
1	Hombre	83	Izquierdo	Traumatismo	73	73
2	Hombre	77	Izquierdo	Ptisis por DR	63	–
3	Mujer	76	Izquierdo	Carcinoma epidermoide	–	67
4	Mujer	64	Derecho	Ptisis por DR	54	55
5	Hombre	84	Izquierdo	Melanoma coroideo	76	76
6	Hombre	67	Izquierdo	Glaucoma neovascular	55	60
7	Hombre	88	Izquierdo	Carcinoma epidermoide	–	83
8	Hombre	88	Izquierdo	Traumatismo	83	83
9	Mujer	68	Izquierdo	DR crónico	58	–
10	Mujer	87	Izquierdo	Panuveítis	84	–
11	Hombre	68	Derecho	Traumatismo	39	39

DR: desprendimiento de retina; Cirugía: evisceración, enucleación o exenteración; –: no se conoce momento de amaurosis o finalmente el paciente no fue enucleado, eviscerado o exenterado.

última instancia a la extirpación quirúrgica del globo ocular a pesar de estar codificados como tal en el sistema. Se excluyeron aquellos pacientes con otras patologías neurodegenerativas que pudieran interferir con la interpretación de la RMNC como patologías neurodegenerativas que cursan con atrofia cerebral como enfermedad de Parkinson, Alzheimer, demencias, etc.

Se analizaron las pruebas de imagen mediante el mismo especialista radiólogo que determinó el grado de atrofia occipital, de la fisura calcarina y de la fisura parietooccipital. Se clasificó dicha atrofia en 4 niveles: 0 o no atrofia, 1 o atrofia leve, 2 o atrofia moderada y 3 o atrofia grave.

La clasificación se realizó mediante comparación del volumen de las fisuras con el de la fisura menos afectada en la prueba del paciente (por la edad o por otras enfermedades concomitantes), siendo leve cuando el aumento de la fisura estudiada era de aproximadamente un cuarto de la de referencia, moderada cuando el aumento era de la mitad y grave cuando era más de la mitad (Fig. 2).

Se calcularon los tiempos desde amaurosis o cirugía hasta la prueba de imagen y las edades a la

amaurosis y a la enucleación y se realizaron análisis de correlación con el grado de atrofia mediante el paquete estadístico SPSS versión 21.0 para MacOS.

RESULTADOS

Tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión se obtuvo una muestra de 11 pacientes, 7 eran hombres y 4 eran mujeres, la mediana de edad resultó ser 77 años (rango 24). y respecto de la lateralidad del ojo patológico se obtuvo 2 ojo derechos y 9 ojos izquierdos. 8 de los pacientes fueron enucleados, 3 no fueron enucleados antes de la RMNC, pero eran ojos amauroticos, los 3 debidos a DR crónicos (Tabla I).

La mediana del tiempo desde amaurosis hasta la prueba fue de 8 meses (rango 239) y la mediana del tiempo desde enucleación hasta la prueba fue de 9,5 meses (rango 239). Se calcularon las edades a la enucleación (mediana 70 años, rango 44) y a la amaurosis (mediana 63 años, rango 45). La mediana de atrofia occipital ipsilateral fue de 0, con un rango de 2, mientras que la contralateral fue de 1, con un rango de 3 (Tabla II).

A la hora de analizar la atrofia occipital de los pacientes nos encontramos mayor grado de atrofia

TABLA II. TIEMPOS DESDE LA RESONANCIA MAGNÉTICA HASTA LA AMAUROSIS O HASTA LA ENUCLEACIÓN DE LOS PACIENTES ESTUDIADOS

PACIENTE	TIEMPO DESDE AMAUROSIS (MESES)	TIEMPO DESDE CIRUGÍA (MESES)	ATROFIA OCCIPITAL IPSILATERAL	ATROFIA OCCIPITAL CONTRALATERAL
1	8	8	2	3
2	6	-	0	1
3	-	1	0	1
4	83	71	0	1
5	7	7	1	2
6	132	36	2	3
7	11	11	1	2
8	4	4	0	1
9	48	-	0	1
10	1	-	0	0
11	240	240	2	3

Grados de atrofia 0-4. Cirugía: evisceración, enucleación o exenteración. -: se desconoce momento de amaurosis o finalmente el paciente no fue enucleado.

TABLA III. RESULTADOS DEL ANÁLISIS DE REGRESIÓN LINEAL

	ATROFIA OCCIPITAL IPSILATERAL			ATROFIA OCCIPITAL CONTRALATERAL		
	B	IC95%	R ²	B	IC95%	R ²
Tiempo desde enucleación a RM	0,004	-0,006 0,015	0,16	0,004	-0,006 0,015	0,16
Tiempo desde amaurosis a RM	0,007	-0,002 0,015	0,31	0,008	-0,002 0,018	0,32
Edad a la amaurosis	-0,025	-0,078 0,028	0,15	-0,035	-0,093- 0,023	0,23
Edad a la enucleación	-0,021	-0,078 0,037	0,11	-0,21	-0,078 0,037	0,11

Grados de atrofia 0-4. Cirugía: evisceración, enucleación o exenteración. -: se desconoce momento de amaurosis o finalmente el paciente no fue enucleado.

en el lado contralateral al ojo afectado. La atrofia es visiblemente mayor y más evidente en los pacientes con mayor tiempo desde enucleación o amaurosis.

Los estudios de regresión lineal simple analizaron las relaciones de la atrofia respecto al tiempo desde enucleación, tiempo desde amaurosis, edad a la enu-

cleación y edad a la amaurosis sin hallarse relaciones significativas para ningún parámetro (Tabla III).

DISCUSIÓN

Los estudios publicados hasta la fecha sobre degeneración transináptica secundaria a eviscera-

ción, enucleación o exenteración se remontan al siglo XX. Dichos estudios se centran en el estudio histopatológico de los cambios cerebrales en autopsias de pacientes con evisceración previa. Los estudios publicados se centran principalmente en el ganglio geniculado, aunque hay otros que analizan también el córtex visual primario. Son estudios de 1-5 pacientes, limitados a describir los hallazgos histológicos⁷⁻⁹.

Los estudios sobre degeneración transináptica más actuales (siglo XXI) se centran en el estudio de patología neurodegenerativa como el glaucoma y la neuritis óptica, debida a esclerosis múltiple u otras patologías, en busca de datos que ofrezcan un tratamiento preventivo para dicha degeneración. Son series de pocos casos (n=10-30) donde no se estudian posibles factores predisponentes a la atrofia¹².

Nuestro estudio, sin embargo, se centra en demostrar la existencia de atrofia en el córtex visual primario e intentar relacionarla con posibles factores que puedan afectarla como es el paso del tiempo o la edad del paciente.

Los hallazgos en nuestro estudio muestran un mayor grado de atrofia en el córtex occipital contralateral al ojo afectado. Esto puede ser debido a que en el quiasma óptico se decusa un mayor porcentaje de fibras que las que siguen la vía ipsilateral. Entre las fibras que se decusan está el haz papilomacular, que transmite la gran mayoría de información visual^{12,13-20}.

En los estudios publicados hasta fecha se habla de una degeneración progresiva, que aumenta con el tiempo hasta la destrucción celular total^{12,13-20}. En nuestro estudio al rededor de un 16% de las variaciones en la atrofia se explican con el tiempo desde la enucleación, evisceración o exenteración y al rededor de un 31% se explica con el tiempo desde la amaurosis (Tabla III). Sin embargo, no se logró la significación estadística, probablemente debido al escaso número de pacientes y a la dispersión de los datos de los mismos.

Se podría pensar de manera hipotética que el daño cortical secundario a la evisceración pudiera variar dependiendo de la edad del paciente en el momento de la lesión, un 20% de los cambios ipsilaterales pueden ser explicados por el tiempo a la amaurosis y un 11% por el tiempo a la enucleación, con pendientes negativas que indicarían que a menor edad en el momento de la amaurosis mayor grado de atrofia (Tabla III).

Como conclusión, podemos decir que el daño en primera y/o segunda neurona se traduce en una atro-

fía que llegaría hasta por lo menos la cuarta neurona en la vía óptica. Fue posible observar una tendencia entre el grado de atrofia y el tiempo transcurrido desde la enucleación, evisceración, exenteración o la amaurosis. La no positividad en las pruebas estadísticas podría ser debido probablemente al escaso número de pacientes y a la dispersión de los datos. Esta relación podría ser de utilidad a la hora de cuantificar el daño subclínico de las patologías oculares. Además, podría servir de factor pronóstico en patología neurooftalmológica. Es una información a tener en cuenta para realizar diagnóstico diferencial con otras patologías cerebrales a la hora de interpretar una prueba de imagen, así como para considerar la extensión al sistema nervioso central de las patologías oculares al estar íntimamente relacionadas por la vía visual.

BIBLIOGRAFÍA

1. López-Muñoz F, Boya J, Alamo C. Neuron theory, the cornerstone of neuroscience, on the centenary of the Nobel Prize award to Santiago Ramón y Cajal. *Brain Research Bulletin* 70: 391-405.
2. Estudios sobre la degeneración y regeneración del sistema nervioso Ramón y Cajal, Santiago 1913.
3. Lawlor M, Danesh-Meyer H, Levin LA, Davagnanam I, De Vita E, Plant GT. Glaucoma and the brain: Trans-synaptic degeneration, structural change, and implications for neuroprotection. *Surv Ophthalmol*. 2018;63:296-306.
4. Waller A. Experiments on the section of the glossopharyngeal and hypoglossal nerves of the frog and observations of the alterations produced there by in the structure of their primitive fibers. *Philos Trans R Soc Lond, Biol*. 1840.
5. Kuhn MJ, Mikulis DJ, Ayoub DM, et al. Wallerian degeneration after cerebral infarction: evaluation with sequential MR imaging. *Radiology* 1989;172:179-82.
6. Inoue Y, Matsumura Y, Fukuda T, et al. MR imaging of Wallerian degeneration in the brain stem: temporal relationships. *AJNR Am J Neuroradiol* 1990;11:897-902.
7. Martín Juan A, Madrigal R, Porta Etessam J, Sáenz-Francés San Baldomero F, Santos Bueso E. Anton-Babinski syndrome, case report. *Arch Soc Esp Ophthalmol*. 2018;93:555-557.
8. Beatty RM, Sadun AA, Smith LEH, Vonsattel JP, Richardson EP, Jr. Direct demonstration of transsynaptic degeneration in the human visual system: a comparison of retrograde and anterograde changes. *Br J Ophthalmol*. 1971; 55: 233-242.
9. Kurz GH, Ogata J, Gross EM. Traumatic optic pathway degeneration. Antegrade and retrograde. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1982; 45: 143-146.
10. Kupfer C. The distribution of cell size in the lateral geniculate nucleus of man following transneuronal cell atrophy. *J Neuropathol Exp Neurol* 1965; 24: 653-661.
11. Goldby F. A note on transneuronal atrophy in the human lateral geniculate body. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1957;20:202-7.
12. Matthews M, Cowan WM, Powell TP. Transneuronal cell degeneration in the lateral geniculate nucleus of the macaque monkey. *J Anat*. 1960;94:145-69.

13. Ghetti B, Horoupian DS, Wiśniewski HM. Transsynaptic response of the lateral geniculate nucleus and the pattern of degeneration of the nerve terminals in the rhesus monkey after eye enucleation. *Brain Res.* 1972;45:31-48.
14. Dai H, Mu KT, Qi JP, Wang CY, Zhu WZ, Xia LM, et al. Assessment of lateral geniculate nucleus atrophy with 3TMR imaging and correlation with clinical stage of glaucoma. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2011;32:1347-53.
15. Yücel Y, Gupta N. Glaucoma of the brain: a disease model for the study of transsynaptic neural degeneration. *Prog Brain Res.* 2008;173:465-78.
16. Tur C, Goodkin O, Altmann DR, et al. Longitudinal evidence for anterograde trans-synaptic degeneration after optic neuritis. *Brain.* 2016;139:816-28.
17. Audoin B, Fernando KTM, Swanton JK, et al. Selective magnetization transfer ratio decrease in the visual cortex following optic neuritis. *Brain.* 2006;129:1031-9.
18. Barcella V, Rocca MA, Bianchi-Marzoli S, et al. Evidence for retrochiasmatic tissue loss in Leber's hereditary optic neuropathy. *Hum Brain Mapp.* 2010;31:1900-6.
19. Shannon P, Becker L, Deck J. Evidence of widespread axonal pathology in Wolfram syndrome. *Acta Neuropathol.* 1999;98:304-8.
20. Boucard CC, Hernowo AT, Maguire RP, et al. Changes in cortical grey matter density associated with long-standing retinal visual field defects. *Brain.* 2009;132:1898-906.
21. Kitajima M, Korogi Y, Hirai T, et al. MR changes in the calcarine area resulting from retinal degeneration. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1997;18:1291-5.