

LIBRO PARA LA FORMACIÓN DE LOS RESIDENTES EN OFTALMOLOGÍA

NEUROFTALMOLOGÍA

13

Neuropatía óptica inflamatoria

Susana Noval Martín

Jefa de Sección de Oftalmología Infantil, Hospital Universitario La Paz.
Profesora Asociada Universidad Autónoma de Madrid.



SOCIEDAD ESPAÑOLA
DE OFTALMOLOGÍA

La inflamación del nervio óptico es una patología frecuente que puede tener múltiples causas como desmielinizante, autoinmune, infecciosa, enfermedades granulomatosas o síndromes paraneoplásicos. La patología subyacente más habitual en el adulto joven es la Esclerosis Múltiple (EM), por lo que el término Neuritis Óptica (NO) se suele emplear en las patologías desmielinizantes, ya sea como evento aislado (NO idiopática) o asociada a otras manifestaciones neurológicas. Para minimizar las secuelas visuales e identificar correctamente la causa, el primer paso es diagnosticar correctamente a los pacientes con pérdida visual de NO y posteriormente, solicitar las pruebas complementarias adecuadas y buscar la estrategia terapéutica más efectiva para cada caso (1). El estudio más influyente que se ha realizado sobre NO, por su diseño multicéntrico y prospectivo y su tiempo de seguimiento, fue el *Optic Neuritis Treatment Trial* (ONTT) (2-4). Las NO se tratan con corticoides, en bolos intravenosos en base a los resultados del ONTT. En los casos de pérdida visual severa sin respuesta precoz a los corticoides, se emplea la plasmaféresis o la infusión de inmunoglobulinas intravenosas. Si con las pruebas complementarias el paciente es diagnosticado de EM u otras enfermedades, el neurólogo pautará terapias modificadoras del curso de la enfermedad, específicas en función del diagnóstico final (5).

DIAGNÓSTICO DE NEURITIS ÓPTICA

El paciente que presenta una NO desmielinizante suele tratarse de un adulto joven, más habitual de sexo femenino, que acude por visión borrosa o pérdida de visión aguda unilateral. Un síntoma por el que debemos indagar es la presencia de dolor asociado. En la NO puede que el paciente no le haya dado importancia a la presencia de un dolor leve que se acentuaba con los movimientos oculares y que suele preceder en unos días a la pérdida visual. Debemos anotar la presencia y las características de este dolor, pues su ausencia o si es severo nos obliga a ampliar el diagnóstico diferencial. En el ONTT el 92% de los pacientes presentaban dolor retrorbitario que empeoraba con los movimientos (6).

La exploración oftalmológica debe ser completa y es fundamental que incluya:

- La función visual: El método más común es medir la agudeza visual (AV), que estará reducida en el 90% de los pacientes con NO. Pero existen otros métodos:
 - Campo visual:
Se puede realizar por confrontación en el Servicio de Urgencias pero es poco sensible salvo en defectos severos difusos o de uno o dos cuadrantes completos. Debemos procurar realizar una perimetría automatizada en los primeros días para confirmar la presencia de un defecto en el campo visual. Éste debe estar presente en todos los pacientes con NO para confirmar el diagnóstico, pero cualquier tipo de escotoma es compatible. Pueden aparecer defectos más leves en el ojo contralateral subclínicos (6).

- Prueba de visión de colores:
La discromatopsia en la NO es típicamente más intensa que la pérdida de AV y suele persistir como secuela.
- Sensibilidad al contraste:
Se suele cuantificar más en los estudios de investigación que en la práctica clínica, pero es una variable importante en el seguimiento de los pacientes con EM una vez superado el evento agudo.
- Potenciales evocados visuales:
En la NO desmielinizante se produce típicamente un retraso en la latencia del componente P100, mientras la pérdida de amplitud sugiere daño axonal concurrente. Sin embargo, es una prueba poco específica y que no aporta datos pronósticos, por lo que se puede reservar para casos dudosos (1).
- Motilidad ocular intrínseca: La NO típica es unilateral y en tal caso el signo más importante en la exploración es la presencia de un defecto pupilar aferente relativo (DPAR). Dos tercios de los casos presentan un fondo de ojo normal por lo que este DPAR puede ser el único dato objetivo que tengamos, por lo que no debemos dilatar las pupilas a ningún paciente sin haber explorado la reactividad pupilar antes. Podemos no detectar DPAR en los casos bilaterales y simétricos o en pacientes que hayan sufrido brotes previos en el ojo contralateral.
- Motilidad ocular extrínseca: Debemos explorar los movimientos oculares en todas las posiciones diagnósticas y preguntar al paciente si nota dolor con los movimientos o si ve doble. La presencia de restricciones nos obliga a replantear la orientación diagnóstica a un cuadro, por ejemplo, orbitario con implicación de varios pares craneales.
- Fundoscopia: La NO desmielinizante típica presenta edema de papila, leve y difuso en un tercio de los casos, por lo que en la mayoría de los pacientes el fondo de ojo será normal. Para ver en detalle la papila es recomendable hacerlo en la lámpara de hendidura, pero sin olvidar el resto del polo posterior o la periferia retiniana pues cuadros como las uveítis o los síndromes de puntos blancos pueden cursar con edema de papila; así como la periflebitis periférica es típica de la EM.

No diagnosticaremos la mayoría de las neuropatías ópticas si no las sospechamos y no realizamos una exploración oftalmológica concienzuda.

NEURITIS ÓPTICA TÍPICA

Proceso inflamatorio que el nervio óptico puede sufrir de forma idiopática o en el contexto de una EM. Se trata de la neuropatía óptica más frecuente en los adultos jóvenes, con una incidencia de casos unilaterales que varía entre 0,94 a 2,18 por 100.000 personas al año.

El cuadro clínico típico consiste en dolor ocular leve que aumenta con los movimientos oculares, pérdida de visión monocular subaguda que progresa durante dos semanas y discromatopsia.

El pronóstico visual en general es bueno, incluso en los casos más severos. La recuperación comienza en unas semanas y puede continuar durante el primer año, con una AV final de al menos 0,5 en el 90% de los pacientes. A pesar del buen pronóstico en términos de agudeza visual, es frecuente las secuelas a nivel de la sensibilidad al contraste, visión de colores, escotomas, reacción pupilar o aumento de la latencia en los PEV, así como palidez papilar sobre todo temporal.

En la siguiente tabla vemos los hallazgos que nos deben hacer replantear el diagnóstico de neuritis óptica típica y la necesidad de un estudio etiológico más amplio (7):

TIPO	TÍPICA	ATÍPICA
Raza	Blanca	Africana, asiática
Edad	Adulto joven	> 50 años Prepúberes
Lateralidad	Unilateral	Bilateral
Comienzo	Brusco	Insidioso
Dolor	Leve que aumenta con los movimientos	Dolor severo Ausencia de dolor Persistente
Visión	Pérdida de visión unilateral con recuperación espontánea	Pérdida severa (<0,1) No recuperación a las tres semanas Progresión durante más de dos semanas
Papila	Normal o leve edema difuso	Edema moderado – severo Estrella macular Hemorragias Otros signos inflamatorios
EVOLUCIÓN		
Edema de papila	Desaparece antes de los 2 meses	Edema persistente tras el segundo mes
Función visual	Mejoría espontánea	Progresión tras dos semanas No recuperación de al menos 2 líneas Respuesta cortico-dependiente

Teniendo en cuenta el buen pronóstico visual, debemos ser cautos a la hora de diagnosticar una NO si no estamos seguros. Es preferible repetir y completar la exploración en 24-48 horas para confirmarlo, puesto que la NO es la forma de presentación del 25% de las EM, y esta posibilidad nos obliga a pruebas complementarias a lo largo de muchos años con la ansiedad que puede generar en el paciente y su entorno.

El riesgo de conversión a EM en un paciente con NO típica es de un 34-75% según las series, siendo el principal factor pronóstico los hallazgos en la Resonancia Magnética (RM) cerebral inicial, pues varía del 72% a los 15 años si presentaba lesiones desmielinizantes al 25% si el estudio era normal. Ante un brote de NO típico se puede ofrecer al paciente la posibilidad de acelerar la recuperación visual con corticoides intravenosos. El manejo terapéutico debe realizarse multidisciplinariamente en colaboración con los neu-

rólogos, quienes valorarán con el paciente la necesidad de terapias modificadoras de la enfermedad en los casos de alto riesgo de EM (5).

NEUROPATÍAS ÓPTICAS INFLAMATORIAS

En la última década ha evolucionado mucho el conocimiento sobre los procesos inflamatorios que puede sufrir el nervio óptico, especialmente en el área de la inmunidad. Debemos prestar especial atención a dos autoanticuerpos gliales (8):

- Anti-AQP4: Autoanticuerpo IgG1 que se une a los canales de agua de los atrociotos en el SNC llamados acuaporina-4 (AQP4).
- Anti-MOG Autoanticuerpos IgG antiglicoproteína de la mielina del oligodendrocito.

Ambos anticuerpos han revolucionado la clasificación de las neuropatías ópticas inflamatorias, pues el pronóstico de las mismas pueden variar sensiblemente en función de su positividad, ocurran en el contexto o no de procesos inflamatorios más amplios del sistema nervioso central (SNC).

La **Neuromielitis Óptica (NMO)** es una enfermedad inflamatoria que afecta sobre todo a la médula espinal y los nervios ópticos, ya sea de forma aislada o en el contexto de otras enfermedades como el Lupus Eritematoso Sistémico (9). La evolución de la enfermedad es típicamente recurrente (80%) y entre los brotes de mielitis longitudinal trasversa extensa y de NO puede transcurrir de meses a años; aunque la afectación del nervio óptico suele ocurrir primero. Se trata de una enfermedad muy discapacitante pues tras los brotes suelen quedar secuelas, con frecuencia severas.

Inicialmente se definieron criterios muy concretos para poder alcanzar el diagnóstico NMO (se deben cumplir dos de tres criterios): Lesión en la médula espinal de al menos tres segmentos vertebrales, RM craneal con menos de 4 lesiones en sustancia blanca o de 3, si una de ellas está localizada periventricular o positividad para los anticuerpos AQP4-IgG.

Sin embargo el cuadro se ha ampliado bajo el término **Trastorno de Espectro Neuromielitis Óptica (NOSD, de Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder)** para recoger a aquellos pacientes con mielitis transversa longitudinal o NO en los que la presencia de AQP4-Ig en suero predice el riesgo de nuevos ataques en el futuro (10). Un abordaje terapéutico ajustado a este perfil de alto riesgo es fundamental para evitar nuevos ataques y secuelas graves en el futuro (11).

Los anticuerpos MOG-IgG son un biomarcador reproducible de un subgrupo de pacientes con NO, mielitis transversa, encefalitis aguda diseminada y trastornos desmielinizantes del SNC seronegativos para AQP4-Ig; que algunos autores han agrupado bajo el término **Trastornos asociados a MOG-IgG (MOGAD, de MOG- IgG-associated disorder)**. Esto cobra sentido si tenemos en cuenta que no suelen ser positivos en pacientes con EM o NOSD y que van asociados a un perfil demográfico y clínico distinto. Chen JJ y Bhatti

MT los describen en un artículo muy interesante (8), y en la siguiente tabla se resumen las características para las NO:

	EM	AQP4-IgG	MOG-IgG
Demografía	♀ > ♂ 2ª década	♀ >> ♂ 4ª década	♀ ≈ ♂ 3ª década y niños
Frecuencia de aparición de características clínica de las NO			
Dolor	+++	++	+++
Pérdida severa AV inicial	++	+++	+++
Bilateral	+	++	++
Pronóstico de las NO			
Riesgo recurrencia	++	+++	+++
Riesgo AV final < 0,1	+	+++	+
Cortico-respondedor	Raro	Raro	++
Hallazgos del realce en los estudios de RM de la vía visual anterior			
Localización y extensión	Corta	Extensa y posterior	Extensa y anterior
Realce perineural	Raro	Raro	++
Afectación quiasma	Raro	++	+

Las **neuropatías ópticas cortico-dependientes** son cuadros inflamatorios del nervio óptico con una respuesta inmediata o intensa a corticoides y que pueden recidivar al retirarlos. La **Neuropatía óptica inflamatoria crónica recurrente (CRION)** se puede confundir inicialmente con una NO típica, pues aparece típicamente en mujeres entre la tercera y quinta década de la vida con pérdida de visión aguda con dolor asociado. Sin embargo hay dos datos clave, en primer lugar la severidad: La AV inicial fue $\leq 0,1$ en el 36% de las NO en el ONTT, frente a 68% de los casos de CRION (12). Como vemos una NO típica puede ser severa, pero es un dato que nos debe alertar porque incrementa el riesgo de diagnósticos alternativos como NOSD, MOGAD o CRION. En las formas aisladas de NO recurrente es importante la determinación de MOG-IgG, pues muchos casos han sido diagnosticados erróneamente de CRION (13). Otra circunstancia a la que hay que prestar atención es a la respuesta clínica al tratamiento con corticoides. Es típico de las neuropatías ópticas cortico-dependientes, como el CRION, que la recuperación visual sea rápida, pero que al retirar los corticoides, se produzca una reaparición del dolor o recurrencia de la pérdida de visión.

Esta corticodependencia se puede observar en otros cuadros inflamatorios del nervio óptico:

- Neurosarcoidosis: Enfermedad granulomatosa en adultos jóvenes.
- Enfermedad de Bechet: Vasculitis típica de varones jóvenes.
- Perineuritis exudativa óptica: Enfermedad inflamatoria orbitaria que afecta a la vaina en mujeres adultas, que cursa con pérdida de visión aguda y/o dolor con edema de papila. El realce en RM se limita a la vaina.

NEURITIS ÓPTICAS EN NIÑOS

La incidencia de NO en niños (0,15-0,57 por 100 000 personas-año) es muy inferior a la de adultos (5,1 por 100 000 personas-año). Esta incidencia es superior en adolescentes, con un perfil clínico también más similar al del adulto (13).

La frecuencia no es la única diferencia con respecto al adulto (13,14):

	NO niños	NO adultos
Bilateral	32 – 50%	Raro salvo AQP4-IgG and MOG-IgG
Edema de papila	50 – 74%	35%
Dolor orbitario	43 – 49%	92%
AV inicial <20/200	>50%	36%
AV final 20/20 al año	71 – 81%	50%

La causa de edema de papila bilateral más frecuente en los es el aumento de la presión intracraneal, pero en el papiledema no se suele producir una pérdida de visión tan severa. El diagnóstico diferencial de las NO en la infancia además incluye las neuritis post-infecciosas o vacunal, neurorretinitis, infiltrativa por leucemia o sarcoidosis (13).

Al igual que ocurre en el adulto, la NO puede ser un evento idiopático monofásico, recurrente, ocurrir como primer brote o en el contexto de una enfermedad desmielinizante como la encefalitis aguda diseminada, la EM, NOSD, MOGAD. Como vemos en la tabla las NO en la infancia suelen ser más severas que en el adulto por lo que debemos solicitar los anti- AQP4 en todos los casos, ya que el 60% de niños con NOSD debutan con NO. Aunque en los niños tampoco se produce una buena recuperación y en la RM es típico el realce de la parte posterior del nervio óptico o el quiasma.

El porcentaje de niños con NO anti-MOG positivos es alto, entre 17-57 % según las series, siendo distinta la expresión clínica en función de la edad, pues predominan las encefalitis en los niños más pequeños, mientras que en los adolescentes son más habituales las NO; lo cual sugiere que la expresión de MOG varía con la edad. Los pacientes con NO anti-MOG positivos, tienden a ser más jóvenes que los anti- AQP4 (13). Las NO anti-MOG positivos suelen presentar edema de papila con mayor frecuencia que el resto y aunque la pérdida visual inicial es muy severa, la recuperación es mucho mejor, con más del 90% de los pacientes alcanzando una visión de al menos 20/25 en 6 meses. Las NO anti-MOG positivos suelen ser monofásicas en dos tercios de los niños, mientras que en el otro tercio el curso es recurrente, con nuevos brotes de NO como manifestación más frecuente especialmente después de los 9 años (13).

NEURITIS ÓPTICAS INFECCIOSAS

Las neuropatías ópticas infecciosas son menos frecuentes en los adultos que las desmielinizantes o isquémicas y la forma de expresión más habitual es la neurorretinitis, en

la que encontramos en el fondo de ojos edema de papila y una estrella macular (edema macular con exudados lipídicos en el polo posterior que se desarrolla a partir de la primera semana de evolución). La causa más típica es la enfermedad por arañazo de gato, pero debemos solicitar serología por Bartonella, sífilis, toxoplasmosis, tuberculosis, VIH, hepatitis y Enfermedad de Lyme. El pronóstico visual en paciente inmunocompetentes es bueno incluso en ausencia de tratamiento (7).

BIBLIOGRAFÍA

1. Bennett JL. Optic Neuritis. *Contin (Minneapolis)*. 2019; 25: 1236-1264.
2. Arnold AC. Visual field defects in the Optic Neuritis Treatment Trial: Central vs peripheral, focal vs global. Vol. 128, *American Journal of Ophthalmology*. 1999. p. 632-4.
3. Beck RW. The Optic Neuritis Treatment Trial. *Arch Ophthalmol*. 1988; 106(8): 1051-3.
4. Newman NJ. The Optic Neuritis Treatment Trial. Vol. 127, *Ophthalmology*. Elsevier Inc.; 2020. p. S172-3.
5. Hart FM, Bainbridge J. Current and emerging treatment of multiple sclerosis. Vol. 22, *The American journal of managed care*. 2016. p. s159-70.
6. Beck RW, Sellers BJ, Cleary PA, Backlund JYC, Becker D, Kenny D, et al. The Clinical Profile of Optic Neuritis: Experience of the Optic Neuritis Treatment Trial. *Arch Ophthalmol* [Internet]. 1991 Dec 1 [cited 2020 Dec 31]; 109(12): 1673-8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1841573/>
7. Rebolleda G, Muñoz-Negrete FJ. *Protocolos en Neuro-oftalmología*. Oftalmología SE de, editor. 2010.
8. Chen JJ, Tariq Bhatti M. Clinical phenotype, radiological features, and treatment of myelin oligodendrocyte glycoprotein-immunoglobulin G (MOG-IgG) optic neuritis [Internet]. Vol. 33, *Current Opinion in Neurology*. Lippincott Williams and Wilkins; 2020 [cited 2021 Jan 3]. p. 47-54. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31743235/>
9. Noval S, Oreja-Guevara C, Contreras I. Monitoring neuromyelitis optica activity. *Expert Rev Neurother* [Internet]. 2013 Sep [cited 2016 Oct 8]; 13(9): 989-99. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24053343>
10. Wu Y, Zhong L, Geng J. Neuromyelitis optica spectrum disorder: Pathogenesis, treatment, and experimental models. *Mult Scler Relat Disord* [Internet]. 2019; 27(May 2018): 412-8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.msard.2018.12.002>
11. Levy M, Fujihara K, Palace J. New therapies for neuromyelitis optica spectrum disorder. *Lancet Neurol* [Internet]. 2020 Nov [cited 2020 Dec 31]; 20(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33186537/>
12. Petzold A, Plant GT. Chronic relapsing inflammatory optic neuropathy: A systematic review of 122 cases reported [Internet]. Vol. 261, *Journal of Neurology*. 2014 [cited 2020 Feb 29]. p. 17-26. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23700317>
13. Lock JH, Newman NJ, Biousse V, Peragallo JH. Update on pediatric optic neuritis. *Curr Opin Ophthalmol* [Internet]. 2019 Nov 1 [cited 2020 Jun 20]; 30(6): 418-25. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31433309/>
14. Kang H, Liu Z, Li H, Chen T, Ai N, Xu Q, et al. Simultaneous bilateral optic neuritis in China: clinical, serological and prognostic characteristics. *Acta Ophthalmol* [Internet]. 2019 May 1 [cited 2021 Jan 13]; 97(3): e426-34. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30632682/>

CASO CLÍNICO

CASO CLÍNICO NEUROPATÍAS
INFLAMATORIAS

SUSANA NOVAL

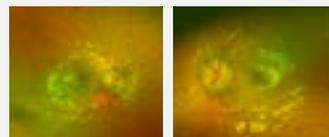
NIÑA DE 4 AÑOS DE EDAD

- MC URGENCIAS: Pérdida de visión brusca desde que se ha despertado.
 - En centro privado, detectan edema de papila bilateral con reflejos pupilares "ausentes"
 - Asocia cefalea leve de reciente aparición.
 - Niegan episodios febriles, ni cuadros gripales recientes.
 - No otra sintomatología asociada.
 - AP: No refiere. Parto a término sin alteraciones
 - AF: s/i

Iº EXPLORACIÓN OFTALMOLÓGICA

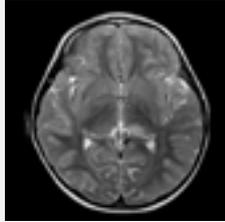
- AV sc No F y S, no responde a tambor optoquinético, dudosa PL, no MM.
- MOI: Midriasis farmacológica.
- MOE: No colabora
- BMC: Sin alteraciones.
- FO: Borramiento papilar ambos ojos, 2 finas hemorragias peripapilares inferiores en el OI. Tortuosidad vascular en AO.
- OCTp: no valorable. No se puede tomar la imagen.

TC cerebral Urgente: Normal



INGRESO A CARGO DE NRL INFANTIL

- PL: 30 cmH₂O, con paciente llorando
- Pulsos de Metilprednisolona IV (30 mg/kg) durante 5 días
- RM:



“Área de hiperseñal en secuencia T2 y FLAIR en la región posterior del tálamo izquierdo, sin efecto de masa significativo, comportamiento expansivo o restricción a la difusión. El hallazgo orienta a etiología inflamatoria / desmielinizante como primera posibilidad.”

EVOLUCIÓN

- RM espinal: Normal
- Estudio anticuerpos:
 - Anti-AQP4 negativos
 - Anti-MOG positivos
- AV a los 2 meses: OD 0,7 OI 0,8

“Trastorno asociado a MOG-IgG”

PREGUNTA TIPO TEST

(pulse en la flecha para comprobar las respuestas)

1. Con respecto a las neuropatías ópticas inflamatorias:

- a) Para confirmar el diagnóstico de neuritis óptica debe constatar el realce del nervio óptico en la RM o aumento de latencia en los PEV.
- b) Detectar un defecto pupilar aferente relativo y un defecto en el campo visual son claves en el diagnóstico de neuritis óptica unilateral.
- c) Las neuritis ópticas son bilaterales con mayor frecuencia en los niños y en pacientes con anti-MOG positivos.
- d) Las lesiones desmielinizantes periventriculares son patognomónicas de EM.
- e) El pronóstico visual es malo si la agudeza visual inicial es inferior a 0,1.