

Neuritis óptica: relación con esclerosis múltiple

Optic neuritis: relation with multiple sclerosis

Gustavo A. Suárez Z, George J. Hutton, Victor M. Rivera

RESUMEN

La neuritis óptica (NO) es la inflamación primaria del nervio óptico asociada con frecuencia a desmielinización, y en muchos casos puede ser el primer episodio de un paciente que va a desarrollar esclerosis múltiple (EM) con el tiempo.

Es de naturaleza progresiva en pocas semanas, en su mayoría asociada a dolor retro-ocular, alteración de la sensibilidad al contraste y evidencia de defecto pupilar aferente. Casi siempre tiene buen pronóstico de recuperación.

La resonancia magnética (RM) cerebral es esencial para identificar a los pacientes en riesgo de EM y los potenciales evocados nos pueden ayudar en pacientes en que está cuestionado el diagnóstico de EM. El LCR puede mostrar anomalías leves con presencia de bandas oligoclonales aunque no se tiene claro el valor predictivo de este hallazgo en cuanto al desarrollo de EM especialmente si la RM es anormal.

El tratamiento del evento agudo se hace con metilprednisolona IV seguido de prednisolona oral y el manejo crónico en pacientes con alto riesgo de desarrollar EM se realiza con interferones.

Finalmente, siempre es importante tener en cuenta el diagnóstico de NMO, especialmente en pacientes con NO recurrentes y RM no sugestiva de EM. En estos casos el pronóstico y tratamiento de la enfermedad varía.

PALABRAS CLAVE: neuritis óptica, esclerosis múltiple, MRI

(Suárez GA., Hutton GJ, Rivera VM. *Neuritis óptica: relación con esclerosis múltiple. Acta Neurol Colomb* 2007;23:141-146).

SUMMARY

Optic neuritis (ON) is a primary inflammation of the optic nerve mainly associated to demyelination. This may be the first episode in a subject who will develop multiple sclerosis (MS) later.

The main clinical manifestations are progressive decrease in visual acuity over the course of few weeks, retroocular pain, contrast sensitivity loss and evidence of an afferent papillary defect. Generally has a good prognosis for recovery.

The brain MRI is essential to identify lesions suggestive of MS and the evoked potentials may play a role in the subjects with a questioned MS diagnosis. The CSF may show mild abnormalities and the presence of oligoclonal bands.

The treatment of choice for the acute episode is IV methylprednisolone followed by oral prednisolone and the chronic treatment for patients which a higher risk for developing MS is with interferons.

Finally, it is important to have in mind the diagnosis of NMO, mainly in patients with recurrent ON and MRI not suggestive of MS since the treatment and prognosis may be significantly different.

KEY WORDS: optic neuritis, multiple sclerosis, visual acuity, MRI.

(Suárez GA., Hutton GJ, Rivera VM. *Optic Neuritis: relation with multiple sclerosis. Acta Neurol Colomb* 2007;23:141-146).

INTRODUCCION

La neuritis óptica (NO) es una inflamación primaria y aguda del nervio óptico más frecuentemente asociada a desmielinización. El manejo

debe hacerse en conjunto entre el oftalmólogo y el neurólogo.

Una vez se ha evaluado un paciente con NO son múltiples las preguntas por resolver,

Recibido: 30/04/07. Revisado: 10/07/07. Aceptado: 30/07/07.

Gustavo A. Suárez Z., MD. Maxine Mesinger Multiple Sclerosis Clinic, Department of Neurology, Baylor College of Medicine. **George J. Hutton, MD.** Maxine Mesinger Multiple Sclerosis Clinic, Department of Neurology, Baylor College of Medicine. **Victor M. Rivera, MD, FAAN.** Maxine Mesinger Multiple Sclerosis Clinic, Department of Neurology, Baylor College of Medicine.

Correspondencia: Gustavo A. Suárez Z, MD. 6501 Fannin st, NB 100. Houston, Texas 77054 USA Tel: 713-798-6296 Fax: 713-798-0115.

por ejemplo: cual es la historia natural de la enfermedad?, la severidad inicial de la agudeza visual (AV) afecta el pronóstico a largo plazo?, es importante la RM en el manejo inicial del paciente?, los corticoides mejoran la historia natural de la enfermedad?, que tan importante es la ruta de administración?, qué riesgo se corre de desarrollar esclerosis múltiple (EM) en el futuro?, hay manifestaciones clínicas durante el episodio de NO que pueden influir en el riesgo de tener EM en el futuro? y se puede reducir el riesgo de desarrollar EM luego de un ataque?.

En un paciente con NO, lo importante es el manejo inicial del episodio, hacer un adecuado diagnóstico diferencial y brindar la información mas exacta sobre el riesgo de EM y como prevenirla si ello es posible.

EPIDEMIOLOGÍA

Tiene una incidencia de 1-5/100.000 habitantes por año, es más frecuente en personas de raza blanca, entre la tercera y cuarta década de la vida, que viven en latitudes altas y en la época de primavera. Puede afectar cualquier ojo y tiene un amplio diagnóstico diferencial (1-3).

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico diferencial es amplio (Tabla 1) y se basa en la historia clínica y ciertos estudios paraclínicos esenciales.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La NO es la manifestación inicial en el 15-20 por ciento de los pacientes con EM incluso en pacientes de raza diferente a la caucásica (4,5). Típicamente se presenta como disminución de la agudeza visual (AV) en el 90 por ciento de los pacientes, esta es generalmente unilateral y progresiva durante siete a 10 días luego de iniciado el cuadro. La mayoría de veces se asocia a dolor retrocular (90 por ciento) que puede preceder o iniciar al tiempo con la pérdida de la AV.

La visión de color (desaturación al rojo) está alterada en el 88 por ciento de los casos y puede darse incluso en casos que no presentan alteración de la AV. La alteración de la sensibilidad

TABLA 1. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE NEURITIS ÓPTICA.

Neuropatía óptica que responde a corticoides	EM, sarcoidosis, LES, NMO, Bechet, post-infecciosa, post-vacunación.
Infecciosas	Sífilis, tuberculosis, Lyme, viral.
Hereditarias	Leber.
Vasculares	Neuropatía isquémica anterior, CADASIL, Arteritis de células gigantes, DM.
Tóxicas y nutricionales	Deficit de Vitamina B 12, metanol, Etambutol
Compresivas	Tumores, metástasis, tuberculomas, oftalmopatía tiroidea, aneurismas.
Causas oculares	Escleritis posterior, retinopatías, maculopatías.

al contraste es altamente sensible y se presenta en el 99 por ciento de los pacientes con alteraciones de la AV aunque es poco específica.

El fondo de ojo es normal en la gran mayoría de los pacientes o anormal con papiledema o hemorragias lo cual es infrecuente y se ve en un tercio de los pacientes; se puede ver atrofia del nervio óptico si el episodio es antiguo o sucedió 4-6 semanas antes de la evaluación del paciente. Hay alteración de la reacción pupilar a la luz, 68 por ciento presenta algún tipo de escotoma, principalmente central (6). Estas manifestaciones clínicas nos pueden ayudar a diferenciar otras causas de NO (7) (Tabla 2).

31 por ciento de los pacientes tienen riesgo de recurrencia a 10 años, 48 por ciento de los pacientes con EM y 24 por ciento de pacientes sin EM. 14 por ciento es en el mismo ojo, 64 por ciento en ojos diferentes y en 14 por ciento es bilateral (8,9). El riesgo de EM o neuromielitis óptica (NMO) aumenta si hay episodios muy seguidos tempranamente en el curso de la enfermedad.

NEUROIMÁGENES

Se debe hacer una RM cerebral y de órbitas durante las primeras dos semanas de iniciados los síntomas. Se puede ver realce del nervio óptico en el 90 por ciento de los pacientes

TABLA 2. MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIFERENCIACION ETIOLÓGICA.

	NO aguda desmielinizante	Neuropatía isquémica anterior	Neuropatía óptica de Leber
Edad	20-50	>50	26-37
Sexo Masculino	33 por ciento	50 por ciento	80-90 por ciento
Dolor	90 por ciento mejora en primera semana	Menos del 10 por ciento	No es lo usual
Pérdida de visión	Progresiva hasta por 10d. unilateral. Exacerbación con el calor.	Súbita. Generalmente unilateral.	Progresiva en semanas y meses, bilateral
Disco óptico	1/3: Edema. Hemorragia o exudados son raros	Edema, pueden ver hemorragias	Pálido o hipéremico. Frec. Telangiectasias.
Campo Visual	Típico: central. Cualquier tipo.	Altitudinal	Escotoma central o cecocentral.
Recuperación AV	Empieza entre 2-4 semanas. 75 por ciento recupera a normal o 20/20.	40 por ciento hay mejoría de 3 líneas en el Snellen Chart.	33 por ciento: algún grado

y en cerca del 50 al 70 por ciento se pueden ver lesiones periventriculares consistentes con desmielinización (ovoides y mayores de 3mm), lo que podría indicar alto riesgo de desarrollar EM en el futuro y la necesidad de iniciar terapias modificadoras de enfermedad (10).

Técnicas nuevas de RM como las imágenes de difusión y espectroscopia pueden ayudar en detectar más alteraciones.

POTENCIALES EVOCADOS VISUALES

Pueden ayudar en los pacientes en que está cuestionado el diagnóstico de EM evidenciando anomalías entre el 60 al 100 por ciento de los pacientes. También se pueden ver anormales en enfermedades que comprimen el nervio óptico o en enfermedades no desmielinizantes.

Ultimamente se están empezando a usar los potenciales evocados visuales multifocales, los cuales muestran una sensibilidad del 97 por ciento para detectar daño del nervio óptico en pacientes con historia de NO (11).

LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO (LCR)

Se ven niveles normales de glucosa, leve

aumento de las proteínas en el 9 por ciento de los pacientes, pleocitosis mayor de seis células en el 30 por ciento de los casos y presencia de bandas oligoclonales en el 26 por ciento de los casos si la RM cerebral es normal y en el 73 por ciento de los pacientes con RM anormal. No hay diferencias significativas en cuanto al aumento de síntesis de IgG en el LCR.

El único hallazgo que se puede relacionar al riesgo de EM en el futuro en la presencia de bandas oligoclonales pero éstas también están asociadas a la presencia de lesiones en la RM cerebral lo que cuestiona ese valor predictivo aunque si son negativas menos del 4 por ciento de los pacientes desarrollarán EM a cinco años (12-14).

TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA

Estudio *in vivo*, no invasivo con imágenes infrarrojas. Puede mostrar adelgazamiento o edema de la retina incluso cuando no hay evidencia de alteraciones de AV al examen físico. Útil para seguir la progresión de la enfermedad o en el estudio de medicamentos potencialmente útiles para la EM (15).

RIESGO DE EM LUEGO DE NEURITIS ÓPTICA Y TRATAMIENTO AGUDO

Desde 1988 se han llevado a cabo múltiples estudios respecto a este tópico (Tabla 3). La mayoría de los estudios son observacionales y prospectivos unos han evidenciado mayor riesgo de EM en mujeres con NO, pero la gran mayoría relacionan la presencia de RM cerebral anormal con el desarrollo posterior de EM (16). El único estudio aleatorizado, prospectivo, doble ciego con el que contamos es el realizado por el Optic Neuritis Study Group (ONSG) desde 1988, grupo que inicialmente trato de ver la diferencia en cuanto al tratamiento administrado a los pacientes con NO aguda y el riesgo posterior de EM. Este grupo ha seguido los pacientes por un período aproximado a 15 años y ha encontrado los siguientes hallazgos:

1. Mejor pronóstico a dos años respecto al desarrollo de EM en pacientes que recibieron metilprednisolona IV por tres días seguido de prednisolona oral por 11 días en comparación con el grupo de pacientes que recibieron únicamente prednisolona oral por 14 días o placebo (17).
2. El uso de metilprednisolona IV acelera el tiempo de recuperación pero no influye en el pronóstico de AV a un año (18).
3. La mayoría de los pacientes inician mejoría de la AV tres semanas después del inicio de los síntomas. La AV a cinco años en más del 80 por ciento de los pacientes es mayor o igual a 20/40(19).
4. El 72 por ciento de los pacientes con NO que desarrollarán EM en el futuro se diagnostican en los primeros cinco años luego del evento inicial (20).
5. El riesgo de EM a 10 años en pacientes con RM cerebral anormal es cercano al 60 por ciento en comparación con los pacientes con RM normal que es solo del 22 por ciento (21).
6. Es mayor el riesgo de EM a cinco años en pacientes con historia previa de síntomas neurológicos inespecíficos (19).
7. 10 años después del episodio inicial de NO, el 75 por ciento de los pacientes que desarrollaron EM tienen un EDSS menor de 3 (22).

TABLA 3. RIESGO DE EM EN PACIENTES CON NEURITIS ÓPTICA. TOMADO DE ATKINS EJ, ET AL. 2006

Autores	Tiempo	Tipo Estudio	Métodos	Seguimiento	# ptes	Esclerosis Múltiple
Rizo 1988	1973-88	Observ. Prospectivo	Ptes NO, no RM	15a	60	74 % mujeres, 34 % hombres
Suecia 1998	1990-95	Observ. Prospectivo	Ptes NO, RM	2.1a	116	RM NL:6 % ANL: 34.5 % (>=3 lesiones)
Milán 1999	1982-93	Observ. Prospectivo	Seg. Uso de RM	8-10a	102	RM NL:0 % ANL: 52% >=1 lesión
Qsquare 2002	1998-2002	Observ. Prospectivo	NO 36/71 ptes.	14a	35/71	RM NL:19 % ANL: 88 % >= 1 lesión.
Tintoré 2005	1995-2004	Observ. Prospectivo	Síndrome Clínico Aislado	2-3a	RM	NL: 5.9 % ANL: 55 %
ONTT* 1992	1988-1991	Aleatorizado, doble ciego	NO	12a	388	RM NL: 22 % ANL: 56 %

*Optic Neuritis Treatment Trial. Ptes: pacientes. RM: resonancia magnética. Observ: observacional

8. Hay signos y síntomas al inicio del episodio de NO que indican muy bajo riesgo para el desarrollo de EM en el futuro. Estos son: ausencia de dolor, papiledema, hemorragias retinianas, RM cerebral normal y sexo masculino. La edad al momento de instauración del cuadro no es factor predictivo.

En conclusión, durante el episodio agudo de NO es adecuado el uso de corticoides IV seguidos por prednisolona oral, el porcentaje de recuperación de la AV después de un episodio es alto, la mayoría de los pacientes que van a desarrollar EM la desarrollan durante los primeros cinco años del episodio y el mayor riesgo de EM esta dado en pacientes con alteración de la RM cerebral durante el episodio y con antecedentes de cuadros neurológicos inespecíficos previos.

TRATAMIENTO CRÓNICO

Se recomienda el uso de terapias modificadoras de la enfermedad (TME=interferones) en pacientes con diagnóstico de síndrome clínico aislado, es decir, pacientes con evidencia de un evento neurológico que involucra el nervio óptico, tallo o médula espinal y en los que la RM muestra evidencia de al menos dos lesiones, de 3mm o más en tamaño, al menos una ovoide y periventriculares (23-25).

Los estudios de NO y riesgo de EM reportan que los pacientes con una lesión o más en la RM están en riesgo de EM, por consiguiente aquellos sujetos con una sola lesión en RM cerebral sugestiva de EM requieren inicio temprano de tratamiento con TMEs.

Los estudios con interferones muestran disminución significativa del riesgo de conversión a EM aunque solamente el estudio CHAMPS menciona disminución del riesgo específicamente en los pacientes con NO (26).

NEUROMIELITIS ÓPTICA

Síndrome desmielinizante severo caracterizado por episodios recurrentes de NO y mielitis transversa (MT), que afecta principalmente a mujeres, de inicio más tardío en comparación con EM, más frecuente en razas diferentes a la caucásica.

Siempre tener en mente en los casos de NO recurrente y RM cerebral normal.

Los criterios diagnósticos publicados en el 2006 requieren la presencia de (27):

- Neritis óptica aguda
- Mielitis transversa

Y dos de los siguientes tres:

- Lesión medular mayor o igual en longitud a tres segmentos vertebrales.
- RM cerebral que no reúne criterios para EM.
- Anticuerpo IgG para NMO positivo.

El tratamiento de las exacerbaciones se hace con metilprednisolona IV por cinco días aunque si continúa el empeoramiento clínico se puede usar plasmaféresis (28,29). En cuanto al tratamiento crónico, no hay buena respuesta con interferones o acetato de glatiramer; se puede usar azatioprina a dosis de 2-3 mg/kg asociada o no a prednisolona. retuximab, mitoxantrone, plasmaféresis y ciclofosfamida son siempre una alternativa en casos de recaídas severas frecuentes o cuadros progresivos. Todas estas recomendaciones estan basadas en pequeñas series de casos (3-32).

CONCLUSIONES

No todos los pacientes con NO van a sufrir de EM en el futuro, además de tener en cuenta el amplio diagnostico diferencial, hay que evaluar las manifestaciones clínicas, hallazgos al examen físico y a la RM. Estos son los que nos hacen sospechar que pacientes serán los mas propensos a desarrollar EM y a darles tratamiento crónico con interferones. No olvidar tener siempre en cuenta la NMO como diagnóstico diferencial especialmente en pacientes con NO recurrente y RMN cerebral normal.

REFERENCIAS

1. Ya-Ping J, Cuesta JP, Soderstrom M, Stawiarz L, Link H. Incidence of Optic Neuritis in Stockholm, Sweden 1990-1995: I. Age, sex, birth and ethnic group related patterns. *J Neurol Sciences* 1998;159:107-114.
2. Ya-Ping J, Cuesta JP, Soderstrom M, Link H. Incidence of Optic Neuritis in Stockholm, Sweden 1990-1995: II. Time and space patterns. *Arch Neurol* 1999;56:975-980.

3. **Rodriguez M, Siva A, Cross SA, O'Brien P, Kurland L.** Optic Neuritis: A population-based study in Olmsted county, Minnesota. *Neurology* 1995;45:244-250.
4. **Paty D, Studney D, Redekoop K, Lublin F.** MS COSTAR: A computerized patient record adapted for clinical research purposes. *Ann Neurol* 1994; 36 Suppl:S134-S135.
5. **Suarez GA, Landero S, Jafree I, Hutton GJ, Rivera VM.** Multiple Sclerosis in the African American population in the South USA. CMSC, abstract;2007.
6. **Foroozan R, Buono LM, Savino PJ, Sergott RC.** Acute Demyelinating optic neuritis. *Curr Opin Ophthalmol* 2002;13:375-380.
7. **Balcer L.** Optic Neuritis. *N Engl J Med* 2006; 354: 1273-1280.
8. The Optic Neuritis Study Group. *Am J Ophthalmol* 2004;137:77-83.
9. **Pirko I, Blauwet L, Lesnick T, Weinshenker B.** The natural history of recurrent optic neuritis. *Arch Neurol* 2004;61:1401-1405.
10. **Frohman EM, Frohman TC, Zee D, McColl R, Galetta S.** The neuro-ophthalmology of Multiple Sclerosis. *Lancet Neurol* 2005;4:111-121.
11. **Fraser C, Kristorner A, Graham S, Garrick R, Billson F, Grigg J.** Multifocal visual evoked analysis of inflammatory or demyelinating optic neuritis. *Ophthalmol* 2006;113:315-323.
12. **Rolak LA, Beck RW, Paty DW, Tourtellote WW, Whitaker JN, Rudick PA.** Cerebrospinal fluid on acute Optic Neuritis: Experience of the Optic Neuritis Study Group. *Neurology* 1996;46(2):368-372.
13. **Cole SR, Beck RW, Moke PS, Kaufman DI, Tourtellote WW.** The predictive value of CSF oligoclonal banding for MS 5 years after optic neuritis. *Neurology* 1998;51(3):885-887.
14. **Ghezzi A, Martinelli V, Rodegher M, Zaffaroni M, Comi G.** The prognosis of idiopathic optic neuritis. *Neurol Scien* 2000;21:S865-S869.
15. **Fisher J, Jacobs D, Markowitz C, et al.** Relation of visual function to retinal nerve fiber layer thickness in Multiple Sclerosis. *Ophthalmology* 2006;113:324-332.
16. **Atkins EJ, Biousse V, Newman NJ.** The natural history of Optic Neuritis. *Rev Neurol Dis* 2006;3(2):45-56.
17. **Beck RW, Cleary P, Trobe J, et al.** The effect of corticosteroids for Acute Optic Neuritis on development of Multiple Sclerosis. *N Engl J Med* 1993;329:1764-1769.
18. **Beck RW, Cleary P, Anderson MM, et al.** A randomized-control trial of corticosteroids in the treatment of acute optic neuritis. *N Engl J Med* 1992;326:581-588.
19. ONSG. The 5-year risk of Multiple Sclerosis after acute optic neuritis: Experience of the ONTT. *Neurology* 1997;49:1404-1413.
20. Optic Neuritis Study Group. High and low risk profiles for the development of Multiple Sclerosis within 10 years after optic neuritis: Experience of the ONTT. *Arch Ophthalmol* 2003;121:944-949.
21. ONSG. The 5-year risk of Multiple Sclerosis after acute optic neuritis: Experience of the ONTT. *Neurology* 1997;49:1404-1413.
22. ONSG. Neurologic impairment 10 years after optic neuritis. *Arch Neurol* 2004;61:1386-1389.
23. **Jacobs L, Beck RW, Simon J, et al.** Intramuscular Interferon Beta-1a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2000;343:898-904.
24. **Fillippi M, Rovartis M, Inglese M, et al.** Interferon Beta-1a for brain tissue loss in patients at presentation with syndromes suggestive of multiple sclerosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:1489-1496.
25. **Kappos L, Polman CH, Freedman MS, et al.** Treatment with Interferon Beta-1b delays conversion to clinically definite and McDonald MS in patients with Clinically Isolated syndromes. *Neurology* 2006;67:1242-1249.
26. Interferon B-1a for optic neuritis patients at high risk for multiple sclerosis. CHAMPS study group. *Am J Ophthalmol* 2001;132:463-471.
27. **Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ, Luchinetti CF, Weinshenker BG.** Revised diagnostic criteria for Neuromyelitis Optica. *Neurology* 2000;66:1485-1489.
28. **Weinshenker BG, O'Brien P, Petterson T, et al.** A randomized trial of plasma exchange in acute central nervous system inflammatory demyelinating disease. *Ann Neurol* 1999;46:878-886.
29. **Keegan M, Pineda A, McClelland RL, Darby CH, Rodriguez M, Weinshenker BG.** Plasma exchange for severe attacks of CNS demyelination: Predictors of response. *Neurology* 2002;58:143-146.
30. **Mandler R, Ahmed W, Dencoff J.** Devic's neuromyelitis optica: A prospective study of seven patients treated with prednisone and azathioprine. *Neurology* 1998;51:1219-1220.
31. **Cree BA, Lamb RN, Morgan K, Chen A, Waubant E, Genain C.** An open label study of the effects of Retuximab in neuromyelitis optica. *Neurology* 2006;64:1270-1272.
32. Study of Mitoxantrone for the treatment of recurrent neuromyelitis optica (Devic's disease). Weinstock B, Ramathan M, Lincoff N, et al. *Arch Neurol* 2006;63:957-963.