

Neuritis óptica en lupus eritematoso generalizado: serie de 12 casos

Francisco Cárdenas-Velázquez,* Gabriela Hernández-Molina**

*Servicio de Oftalmología, **Departamento de Inmunología y Reumatología.
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

Optic Neuritis in Systemic Lupus Erythematosus: report of 12 cases

ABSTRACT

Objective: To review the cases of optic neuritis in the population of patients with Systemic Lupus Erythematosus (SLE) who attends to the Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. **Material and methods.** We included 12 patients with optic neuritis who fulfilled the ACR SLE criteria. Age, gender, previous treatment, unilateral or bilateral involvement, recurrence, other concomitant neurologic symptoms, SLE activity, anticardiolipin antibodies and visual outcome were recorded. **Results.** The female: male ratio was 5:1. The mean age of the study group was 33 ± 13 years. In two patients the optic neuritis antedated the SLE diagnosis, in one the event presented at the same time of lupus onset, and in the rest of the patients the optic neuritis postdated the diagnosis of SLE. The median SLE duration was three years (1-12). At the optic neuritis onset, four of the patients also presented other lupus manifestations whereas the rest of them were in remission. The event was bilateral in 33% and recurrent in three patients (median two events 2-6). In three cases an event of transverse myelitis was also documented. Only one of the patients had an established diagnosis of antiphospholipid syndrome, however eight were positive for anticardiolipin antibodies. Besides treatment with steroids and in two cases with cyclophosphamide, five of the patients had blindness and only four regained normal visual acuity. **Conclusion.** Although optic neuritis is a rare manifestation in SLE patients, it is a cause of blindness.

Key words. Systemic lupus erythematosus. Optic neuritis. Optic neuromyelitis. Anticardiolipin antibodies.

INTRODUCCIÓN

El término neuritis óptica implica una neuropatía inflamatoria del nervio óptico, que afecta la porción posterior del globo ocular (neuritis retrobulbar) o la

RESUMEN

Objetivo. Revisar los casos de neuritis óptica en la población de pacientes con lupus eritematoso generalizado (LEG) que han sido atendidos en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. **Material y métodos.** Se incluyeron 12 pacientes con neuritis óptica y LEG de acuerdo a criterios del Colegio Americano de Reumatología. Se registró la edad, género, tratamiento previo, presentación uni o bilateral, recurrencias, síntomas neurológicos asociados, actividad del LEG, anticuerpos anticardiolipinas y recuperación de la agudeza visual (AV). **Resultados.** El género femenino predominó con una razón 5:1. La edad promedio fue de 33 ± 13 años. En dos pacientes se presentó la neuritis antes del diagnóstico de LEG, en un caso fue en forma concomitante y en el resto se presentó una vez establecido el diagnóstico de LEG. La mediana de evolución del LEG fue de tres años (1-12). Al momento de la neuritis, cuatro pacientes se encontraban activos del LEG y el resto en remisión. La neuritis fue bilateral en el 33 % y recurrente en tres pacientes con una mediana de dos eventos (2-6). En tres casos se documentó la presencia de mielitis transversa (previa, posterior o concomitante) al evento de neuritis. En sólo un paciente se contaba con el diagnóstico de síndrome antifosfolípido secundario, sin embargo ocho de ellos eran positivos para anticuerpos anticardiolipinas. A pesar de tratamiento con esteroides y en dos casos con ciclofosfamida, cinco pacientes finalizaron con ceguera total y sólo cuatro recuperaron AV en forma completa. **Conclusiones:** La neuritis óptica asociada a LEG a pesar de ser poco frecuente es una entidad grave que puede condicionar ceguera.

Palabras clave. Lupus eritematoso generalizado. Neuritis óptica. Neuromielitis óptica. Anticuerpos anticardiolipinas.

porción intraocular (papilitis).¹ Esta entidad forma parte del espectro de manifestaciones neuropsiquiátricas en pacientes con lupus eritematoso generalizado (LEG).² Su frecuencia en este grupo de pacientes es baja y se ha reportado alrededor de 1%,³ por lo

que la información con la que se cuenta en la literatura corresponde a casos aislados o series de casos de no más de seis pacientes.⁴⁻¹⁰ De hecho, el estudio más grande de neuritis óptica en el cual participaron 448 pacientes, no reportó ningún caso asociado a un diagnóstico establecido de LEG, aunque en 15 pacientes se evidenció la presencia de anticuerpos anti-nucleares positivos a títulos significativos.¹¹

El objetivo del presente trabajo es reportar los casos de neuritis óptica que se presentaron en la población de pacientes con LEG atendida en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Sal-

vador Zubirán, dicha población comprende a más de 2,000 pacientes en un periodo de 23 años.

SERIE DE CASOS

Se documentaron 12 eventos de neuritis óptica en pacientes con diagnóstico de LEG quienes cumplían los criterios del ACR. El diagnóstico oftalmológico fue con base en las manifestaciones y hallazgos clínicos (Cuadro 1). En los pacientes estudiados, el género femenino predominó con una razón de 5:1, con una edad promedio al momento del evento de $33 \pm$

Cuadro 1. Pacientes con LEG y neuritis óptica

Caso	Género y edad	Tx al evento	No. Evento	Neuritis Presentación	óptica Hallazgos oftalmológicos	Manifestaciones Neurológicas	agregadas Otras	Desenlace	Anti aCL
1	F, 56	No	1	Unilateral	Pérdida visión Neuritis retrobulbar	No	No	Ve luz OI	+
2	F, 58	No	1	Unilateral	Asintomática FAG: papilitis Campo visual: escotoma central	No	No	20/20	-
3	F, 29	PDN y CFM	1	Unilateral	Dolor ocular, disminución AV, atrofia papilar	Mielitis transversa	Serositis	20/30	+
4	M, 21	PDN	1	Bilateral	Pérdida visión Exudados algodonosos maculares y papilitis	No	Artritis, fiebre	Ceguera	-
5	F, 40	No	6*	Bilateral	Disminución AV FAG normal CV: escotoma central Atrofia papilar	No	No	Ceguera	+
6	F, 19	PDN	1	Unilateral	Disminución AV Fallece	No	Renal	ND	-
7	F, 16	PDN	2**	Bilateral	Disminución AV, atrofia papilar	Mielitis	Artritis, fiebre	Ceguera OD	+
8	F, 33	PDN	1	Unilateral	Disminución AV, papiledema	No	No	20/150	+
9	F, 30	No	1	Unilateral	Disminución AV Neuritis retrobulbar	No	No	20/25	ND
10	F, 32	PDN	2***	Unilateral	Escotoma central Neuritis retrobulbar	No	No	Ceguera OD	+
11	F, 35	PDN	1	Unilateral	Pérdida visión Neuritis retrobulbar	No	No	20/20	+
12	M, 28	PDN	1	Bilateral	Disminución AV Palidez papilar	Mielitis transversa	No	Ceguera OI	+

ND: No disponible. aCL: anticardiolipinas. FAG: Fluoroangiografía. *Los eventos de neuritis fueron a los 3,6,7,7.5 y 8 años del primer evento. **El segundo evento de neuritis fue a 2 años del primero. *** El segundo evento de neuritis fue a 1 año del primero.

13 años. La neuritis precedió al diagnóstico de LEG en dos pacientes (uno y siete años, respectivamente), en un caso fue simultáneamente y en el resto de los pacientes el evento de neuritis se presentó posterior al diagnóstico de LEG (mediana de evolución de tres años, rango 1-12 años). Al momento de la neuritis, cuatro pacientes se encontraban activos del LEG; principalmente con manifestaciones articulares, serositis, fiebre y en un caso involucro renal. El resto de los pacientes se encontraban en remisión clínica y no recibían prednisona ni inmunosupresores. El evento de neuritis fue bilateral en el 33% y recurrente en tres pacientes (dos pacientes tuvieron dos eventos y uno de ellos seis eventos). Y en uno de los pacientes se documentó además de la neuritis óptica datos de vasculitis retiniana.

Aunque la presentación clínica habitual fue la disminución progresiva de la agudeza visual (AV), un paciente se encontraba asintomático, pero el defecto fue evidente durante la evaluación oftalmológica rutinaria.

Tres pacientes cursaron con mielitis transversa: en un paciente se presentó en forma concomitante a la neuritis, en otro paciente tres años posterior al evento oftalmológico y en el tercer paciente quien cursó con dos eventos de mielitis, uno fue previo a la neuritis y otro posterior.

Sólo un paciente contaba también el diagnóstico de SAF secundario; sin embargo, ocho de ellos eran positivos para anticuerpos anticardiolipinas IgG y/o IgM. En cuanto al manejo, dos pacientes se manejaron con 1g de metilprednisolona por tres días y ciclofosfamida iv, una de ellas por recurrencia en cinco ocasiones y en la otra por neuritis recurrente y antecedente de mielitis transversa. El resto recibió prednisona 1 mg/kg. La recuperación de la AV fue completa en cuatro pacientes, parcial en dos, ceguera en cinco casos (donde se encontraban las recurrencias) y en un caso no hay información por fallecimiento por TEP masiva concomitante.

DISCUSIÓN

A pesar de que se ha reportado la presencia de manifestaciones neuropsiquiátricas hasta en 40% de pacientes con LEG,² la neuritis óptica que forma parte de este grupo de manifestaciones es un evento poco prevalente. Stafford al seguir por siete años a una cohorte de 550 pacientes con LEG evaluándolos cada tres meses con fundoscopia sólo documentó dos eventos de neuritis óptica.⁵ Por lo que al ser una manifestación infrecuente sólo ha sido analizada en serie de casos.⁴⁻¹⁰

En el presente estudio, la presentación de neuritis óptica como primera manifestación de LEG fue infrecuente, aunque este curso ha sido descrito en la literatura.¹⁰ Los eventos de neuritis se presentaron principalmente en pacientes con LEG de corta evolución y sin actividad de la enfermedad. En nuestra serie 33% de los eventos fueron bilaterales y 25% recurrentes. Las series de casos previamente publicadas también han reportado una edad similar de presentación, predominio en mujeres y una mayor frecuencia de recurrencias y de presentación bilateral.

En forma similar a reportes previos, la evolución de los pacientes es tórpida e incluso peor que a la reportada en la literatura para casos idiopáticos sin tratamiento, o en pacientes con retinopatía (exudados algodonosos y hemorragia) asociada a LEG^{5,12} o en pacientes con síntomas visuales transitorios como los observados en el Síndrome de PRES (leucoencefalopatía reversible posterior).⁴ De la misma manera en la serie de Jabs,⁷ la mayoría de los pacientes finalizaron con agudezas visuales iguales o menores a 20/200.

La presentación de neuritis óptica en asociación con otras manifestaciones neurológicas se ha reportado en la literatura. Dentro de estas manifestaciones se encuentran mielitis transversa, convulsiones, eventos isquémicos transitorios, paraparesia, pseudotumor cerebri, encefalopatía, mononeuritis múltiple y psicosis.^{8,13} En el presente trabajo sólo se identificó la presencia de mielitis transversa como manifestación asociado al evento de neuritis. Previamente la neuromielitis óptica y/o la neuritis óptica recurrente se ha asociado a la presencia de anticuerpos anti-NMO-IgG dirigidos contra la acuoporina-4 (AQP4).¹⁴ Pittock, *et al.*¹⁵ estudiaron estos anticuerpos en cinco pacientes con LEG con neuritis óptica y/o mielitis transversa y en 24 pacientes con LEG sin la manifestación neurológica encontrando anticuerpos positivos sólo en aquellos pacientes con el evento neurológico. Por lo que los autores sugirieron que los eventos de neuromielitis y el LEG eran dos entidades coexistentes pero independientes, y que la neuritis no era secundaria a daño vasculopático por el LEG. Sin embargo, dado a la ausencia de estudios inmunopatológicos a nivel de médula espinal de estos pacientes, no es posible corroborar esta hipótesis.

En el presente trabajo encontramos que la mayoría de los pacientes se encontraban inactivos del LEG al momento de la presentación del evento de neuritis. Este hallazgo contrasta con lo reportado en la literatura en relación con la presencia de reti-

nopatía lúpica, la cual se ha asociado a actividad de la enfermedad, con un buen pronóstico para la visión, pero un mal pronóstico para la sobrevivencia.⁵

En cuanto a la etiología de la neuritis óptica, ésta ha sido asociada a isquemia, necrosis y desmielinización axonal del nervio óptico.⁵ Sin embargo, debido al difícil acceso del tejido afectado no existen reportes histológicos. La presencia de anticuerpos anticardiolipina en estos pacientes, los cuales también han sido reportados en asociación al síndrome de Devic,¹³ podría apoyar la presencia del componente isquémico.

Tradicionalmente el tratamiento convencional de la neuritis óptica ha sido el uso de dosis altas de esteroides vía oral o intravenosa; y en casos refractarios pulsos de ciclofosfamida con respuesta variable.¹⁶⁻¹⁷ Se ha sugerido que un tratamiento temprano (dentro de los primeros 10 días) logrará una mejor recuperación visual.¹ Si bien es difícil extrapolar los resultados a pacientes con LEG, los hallazgos del Grupo de Estudio de Neuritis Óptica mostraron que el uso de metilprednisolona intravenosa da una recuperación más rápida y reduce el riesgo de recurrencia al compararlo contra placebo o prednisona.¹⁸

En conclusión, la neuritis óptica a pesar de ser una manifestación poco frecuente en LEG puede condicionar ceguera, por lo que la instauración de un tratamiento rápido y agresivo impactará en la evolución de estos pacientes. Nuestra serie de casos representa la más grande reportada en la literatura hasta el momento actual.

REFERENCIAS

- Balcer L. Optic neuritis. *N Engl J Med* 2006; 354: 1273-80.
- Fragoso-Loyo H, Sánchez-Guerrero J. Effect of severe neuropsychiatric manifestations on short-term damage in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2007; 34: 76-80.
- Sivaraj RR, Durrani OM, Denniston AK, Murray PI, Gordon C. Ocular manifestations of systemic lupus erythematosus. *Rheumatology* 2007; 46: 1757-62.
- Lateef A, Lim AY. Case reports of transient loss of vision and systemic lupus erythematosus. *Ann Acad Med Singapore* 2007; 36: 146-9.
- Stafford-Brady FJ, Urowitz MB, Gladman DD, Easterbrook M. Lupus retinopathy. Patterns, associations, and prognosis. *Arthritis Rheum* 1988; 31: 1105-10.
- Smith C, Pinals R. Optic neuritis in Systemic Lupus Erythematosus. *J Rheumatol* 1982; 9: 963-6.
- Jabs DA, Miller NR, Newman SA, Johnson MA, Stevens MB. Optic neuropathy in systemic lupus erythematosus. *Arch Ophthalmol* 1986; 104: 564-8.
- Giorgi D, Balacco C. Optic neuropathy in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome (APS): Clinical features, pathogenesis, review of the literature and proposed ophthalmological criteria for APS diagnosis. *Clin Rheumatol* 1999; 18: 124-31.
- Lin YC, Wang AG, Yen MY. Systemic lupus erythematosus-associated optic neuritis: clinical experience and literature review. *Acta Ophthalmol* 2009; 87: 204-10.
- Fernández FJ, Fernández JR, Pérez S, Rodríguez M, Mardomingo P. Neuritis óptica como primera manifestación de LES. *An Med Interna* 2004; 21(7): 366.
- Optic Neuritis Study Group. The 5-year risk of MS after optic neuritis. Experience of the optic neuritis treatment trial. *Neurology* 1997; 49: 1404-13.
- Barkeh H, Muhaya M. Optic neuritis and retinal vasculitis as primary manifestations of SLE. *Med J Malaysia* 2002; 57: 490-2.
- Mok C, Lau C, Chan E, Wong R. Acute transverse myelopathy in systemic lupus erythematosus: clinical presentation, treatment and outcome. *J Rheumatol* 1998; 25: 467-73.
- Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Rujihara K, et al. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Lancet* 2004; 364: 2106-12.
- Pittock S, Lennon V, De Seze J, Vermersch P, Homburger H, et al. Neuromyelitis optica and nonorgan-specific autoimmunity. *Arch Neurol* 2008; 65(1): 78-83.
- Galindo-Rodríguez G, Avina-Zubieta A, Pizarro S, Diaz de Leon V, Saucedo N, Fuentes M, Lavalle C. Cyclophosphamide pulse therapy in optic neuritis due to systemic lupus erythematosus: a open trial. *Am J Med* 1999; 106(1): 65-9.
- Rosenbaum J, Simpson J, Neuwelt C. Successful treatment of optic neuropathy in association with SLE using iv cyclophosphamide. *Br J Ophthalmol* 1997; 81: 130-2.
- Beck R, Cleary P, Anderson M, Keltner J, Sults W, Kaufman D, et al. A randomized, controlled trial of corticosteroids in the treatment of acute optic neuritis. *N Engl J Med* 1992; 326: 581-8.

Reimpresos:

Dr. Francisco Cárdenas-Velázquez

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y
Nutrición Salvador Zubirán
Vasco de Quiroga 15
Col. Sección XVI,
14080, México, D.F.
Tel. : (52-55)5487-0900, Ext.: 5042
Fax: (52-55) 5655.0997
Correo electrónico: francarvel@gmail.com

Recibido el 6 de abril de 2009.

Aceptado el 16 de marzo de 2010.