REVISTA
SOCIEDAD COLOMBIANA DE OFTALMOLOGÍA



Retinal vascular phenomena in multiple sclerosis. Case report and narrative review of the literatura

Fenómenos vasculares retinianos en esclerosis múltiple. Reporte de caso y revisión narrativa de la literatura

Juliana Muñoz-Ortiz, MD[1,2]; Juan Pablo Terreros-Dorado, MD[1,2]; León Andrés Facio-Lince, MD[1,2]; Natalia Camacho, MD[1]; Felipe Moreno, MD[1]; Alejandra De-La-Torre MD, PhD[1]

1 Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud. Universidad Del Rosario, Bogotá, Colombia.
2 Escuela Superior de Oftalmología - Instituto Barraquer de América, Bogotá, Colombia.

Autor de correspondencia: Alejandra de-la-Torre, MD, PhD, Grupo NeURos, Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad del Rosario. Dirección: Carrera 24 # 63 C 69, Bogotá, Colombia. Teléfono: (+57) 2970200 ext 3320. Mail: alejadelatorre@yahoo.com.

Conflictos de interés: Ninguno de los autores declara conflictos de interés.

Cómo citar este artículo: Muñoz J, Terreros JP, Faciolince LA, Camacho N, Moreno F, De-la-Torre A. Fenómenos vasculares retinianos en esclerosis múltiple. Reporte de caso y revisión narrativa de la literatura. Revista de la Sociedad Colombiana de Oftalmología. Vol.52(1):31-42

INFORMACIÓN ARTÍCULO

Recibido: 03/04/2019
Aceptado: 13/06/2019

Palabras clave:
Esclerosis múltiple; vasculitis retiniana; uveítis; neurología; Colombia

RESUMEN

Introducción: La esclerosis múltiple (EM) es la enfermedad inflamatoria desmielinizante del sistema nervioso central (SNC) más prevalente en el mundo. Puede presentar afectación a nivel ocular a través del compromiso inflamatorio de distinto tejidos.

Objetivo: Dar a conocer la importancia del enfoque temprano de la esclerosis múltiple por parte del médico oftalmólogo.

Diseño del estudio: Reporte de caso y revisión narrativa de la literatura.

Resumen del caso: Se reporta el caso de una paciente joven con signos de vasculitis retiniana (VR) asociada a neuritis óptica bilateral y uveítis anterior como debut de inusual de la EM.

Para la revisión narrativa se llevó a cabo la búsqueda avanzada en tres bases de datos electrónicas: PUBMED, LILACS y OVID. Por medio del gestor de referencias

Zotero se realizó la eliminación de duplicados y lectura crítica de título y resumen de 162 artículos por parte de dos investigadores.

Conclusión: La EM es una enfermedad crónica inflamatoria del SNC. Puede afectar las estructuras oculares de distintas maneras, una de ellas es la VR, que aunque se caracteriza por el compromiso de vasos venosos, hay que tener en cuenta presentaciones atípicas como hemorragias periarteriolares, aneurismas de grandes vasos, cierre capilar periférico, oclusión de arterial central de la retina, neovascularización del nervio óptico o aparición en etapas tempranas de la enfermedad. La fuerte asociación entre la VR y la actividad de la EM destaca la importancia del reconocimiento de patrones atípicos de una enfermedad que requiere del manejo y seguimiento oportuno por parte de neurología y oftalmología.

Keywords:
Multiple sclerosis; retinal vasculitis; uveitis; neurology; Colombia

A B S T R A C T

Background: Multiple sclerosis (MS) is the most prevalent inflammatory demyelinating disease of the central nervous system (CNS) in the world. It may present involvement at the ocular level through the inflammatory compromise of different tissues.

Objective: To provide knowledge on the importance of the early approach of multiple sclerosis by the ophthalmologist.

Study design: Case report and narrative review of the literature.

Case summary: We report the case of a young patient with signs of retinal vasculitis (RV) associated with bilateral optic neuritis and anterior uveitis as an unusual debut of MS.

For the narrative review, the advanced search was carried out in three electronic databases: PUBMED, LILACS and OVID. Through the Zotero reference manager, the elimination of duplicates and critical reading of the title and summary of 162 articles by two researchers was carried out.

Conclusion: MS is a chronic inflammatory disease of the CNS. It can affect the ocular structures in different ways, one of them is RV, which although it is characterized by the involvement of venous vessels, we must take into account atypical presentations such as periarteriolar hemorrhages, large vessel aneurysms, peripheral capillary closure, retinal artery occlusion, neovascularization of the optic nerve or appearance in the early stages of the disease. The strong association between RV and MS activity highlights the importance of recognizing atypical patterns of a disease that requires early management and follow-up by neurology and ophthalmology.

INTRODUCCIÓN

La esclerosis múltiple (EM) es la enfermedad inflamatoria desmielinizante del sistema nervioso central (SNC) más prevalente en el mundo [1]. En el 75% de los pacientes la presentación inicial de la EM implica un síntoma monofocal, del cual el 45% corresponde a un síntoma motor o sensorial y el 20% a un síntoma visual [2]. Las principales manifestaciones oculares descritas en EM incluyen la neuritis óptica (75%), la oftalmoplejía internuclear (30%) y la uveítis (1-2%). [3–5]

Ahora bien, la peri-flebitis retiniana es una manifestación de la enfermedad que comúnmente se incluye dentro de los signos clínicos de la uveítis,

con una prevalencia entre el 10 y 39%[6–10] determine the frequency of multiple sclerosis and/or optic neuritis in patients with this disorder, and calculate gene frequencies of human leukocyte antigen (HLA. En un estudio realizado en 1984 por Arnold y colaboradores[11], se evaluaron histopatológicamente los ojos de 47 casos de autopsias de esclerosis múltiple, los principales hallazgos descritos fueron peri-flebitis retiniana, retinitis linfocítica focal, neuritis, lepto-meningitis, esclerosis venosa retiniana y uveítis [11]. Actualmente y a través de la evolución en las imágenes diagnósticas oftalmológicas, estos hallazgos descritos microscópicamente pueden observarse *in vivo* en los pacientes con EM, lo que permite la evaluación temprana de signos que pueden ser marcadores de la actividad de la enfermedad sistémica [10].

A continuación, reportamos el caso de una paciente joven en quien la EM debuta con signos de vasculitis retiniana (VR) asociada a neuritis óptica bilateral y uveítis anterior, hallazgos documentados a través de imágenes multimodales.

Por medio del presente reporte y revisión narrativa de la literatura, se pretende recalcar la importancia del enfoque temprano por parte del médico oftalmólogo de una patología neurológica que puede debutar de distintas formas a nivel ocular, para así asegurar un tratamiento y seguimiento oportuno.

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Método

Para el reporte del caso se obtuvo consentimiento informado firmado por la paciente. El estudio se adhirió a la declaración del Helsinki de 1975, revisada en 2013. No se utilizan nombres de pacientes, iniciales, fechas o números de historia.

Para la revisión narrativa de la literatura se realizó una primera búsqueda en la base de datos PubMed para filtrar los términos MeSH y términos relacionados para la búsqueda avanzada.

Se llevó a cabo la búsqueda avanzada en tres bases de datos electrónicas de la siguiente manera: **PUBMED** ("retinal vasculitis"[MeSH Terms] OR ("retinal"[All Fields] AND "vasculitis"[All Fields]) OR "retinal vasculitis"[All Fields]) AND ("multiple sclerosis"[MeSH Terms] OR ("multiple"[All Fields] AND "sclerosis"[All Fields]) OR "multiple sclerosis"[All Fields]) encontrando 66 artículos, **LILACS** (vasculitis retiniana AND esclerosis multiple) AND (instance:"regional") AND (mh:("Vasculitis Retiniana") donde se hallaron 9 artículos y **OVID** (retinal vasculitis) AND (multiple sclerosis) encontrando 95 artículos.

Por medio del gestor de referencias Zotero se realizó la eliminación de 8 duplicados y se condujo a la lectura crítica de título y resumen de 162 artículos por parte de dos investigadores. De esta forma, se abstrajo la información pertinente de 12 artículos para abordar la temática a discutir: manifestaciones de la esclerosis múltiple en los vasos retinianos.

Descripción del caso

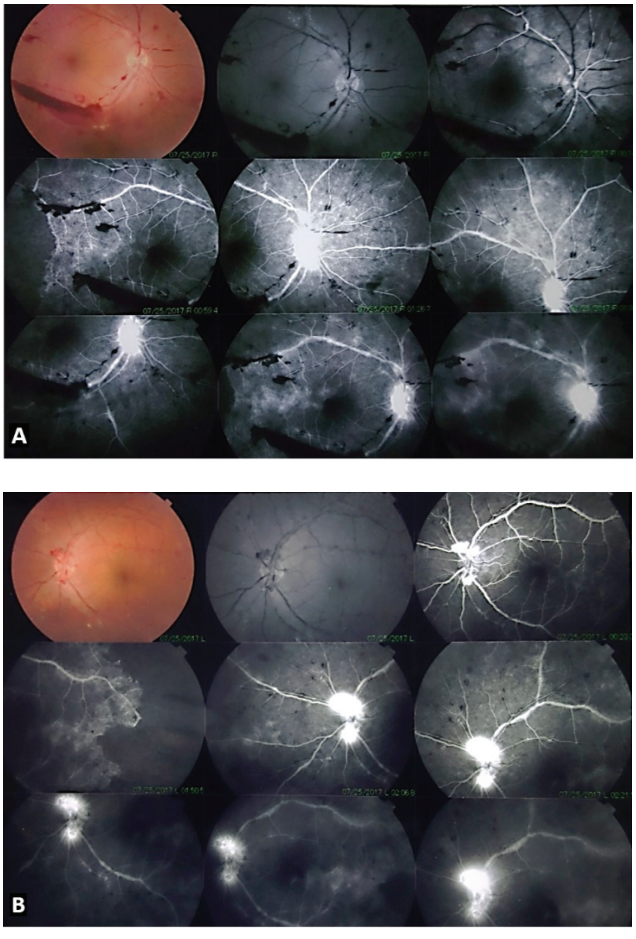
Paciente femenina de 31 años que consulta al servicio de Oftalmología, refiriendo "visualización de sombras" en OI hace 20 días. A la revisión por sistemas presenta cefalea opresiva frontal, fotofobia, fragilidad capilar y pérdida de cabello. No refiere antecedentes patológicos.

Al examen oftalmológico se valoró una agudeza visual en el OD de 20/40 y en el OI de 20/30. La motilidad y reflejos oculares estaban conservados en AO. El examen externo se encontraba normal. Se observó en la evaluación en la lámpara de hendidura en el OD, conjuntiva levemente hiperémica y 2+ de células en la cámara anterior, mientras que en el OI se apreció conjuntiva clara y 0.5+ de células en la cámara anterior. En la valoración de fondo de ojo del OD se encontró celularidad vítrea de 3+, hemorragia vítrea y subhialoidea en la arcada temporal inferior, palidez del II par, aneurismas en grandes vasos, vasos fantasmas temporales a la mácula y nasales a la papila llegando hasta la periferia y zonas amplias de isquemia; en el OI se encontró celularidad vítrea de 1+, palidez del II par, neovasos en papila, aneurismas de grandes vasos, vasos fantasmas temporales a la mácula y nasales a la papila hasta la periferia y zonas amplias de isquemia con presencia de pliegues maculares. La PIO se encontraba en 15 mmHg en ambos ojos. El resto del examen oftalmológico era normal.

Ante estos hallazgos se remitió para valoración por el especialista en retina, quien solicitó una angiografía

fluoresceinica retiniana, donde se corroboraron los signos de vasculitis y neuritis óptica, sin embargo, ya no se observan aneurismas descritos al examen de fondo de ojo (Figura 1). Se indicó manejo con fotocoagulación con láser PASCAL panretiniano en AO, seguimiento con OCT de mácula en AO (Figura 2) y valoración por el especialista en uveítis. A través del estudio del panel inmunológico e infeccioso completo se encontró únicamente, como hallazgo positivo, insuficiencia de vitamina D.

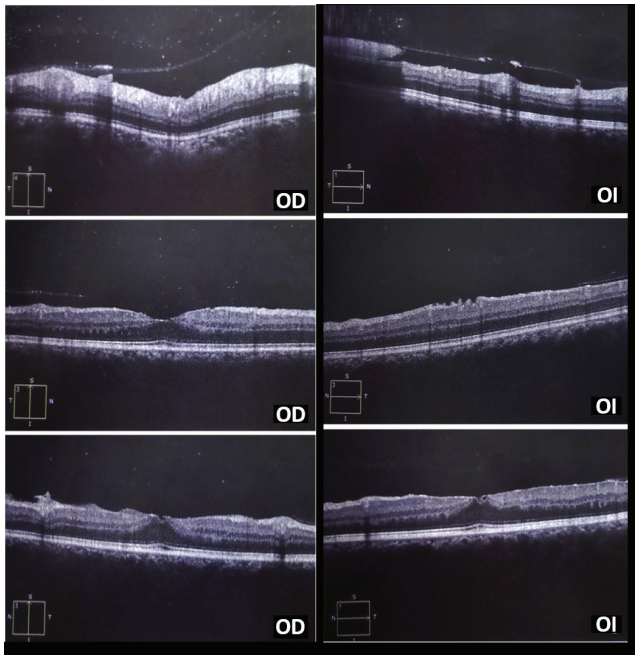
Figura 1. Fotografías de fondo de ojo y angiografía fluoresceínica retiniana de AO



A. OD: Disco óptico de bordes nítidos, bien definidos, con emergencia y distribución normal de la vasculatura retiniana y excavación fisiológica. Hemorragias en el trayecto de los vasos retinianos particularmente los arteriales. Los vasos venosos muestran adelgazamientos focales y envainamiento. La foto con luz aneritra y autofluorescencia muestra iguales hallazgos. Angiografía: las fotos muestran hiperfluorescencia con escape en la mitad del disco, fluorescencia vascular anormal con aumento de la fluorescencia perivascular, hemorragias en el trayecto de los vasos y edema macular.

B. OI: Disco óptico de bordes nítidos, bien definidos, con emergencia y distribución normal de la vasculatura retiniana y excavación fisiológica. Hemorragias en el trayecto de los vasos retinianos particularmente los arteriales. Los vasos venosos muestran adelgazamientos focales y envainamiento. La foto con luz aneritra y autofluorescencia muestra iguales hallazgos. Angiografía: las fotos muestran hiperfluorescencia con escape parapapilar superior e inferior, fluorescencia vascular anormal con aumento de la fluorescencia perivascular, hemorragias en el trayecto de los vasos y edema macular.

Figura 2. OCT de mácula AO



OD: Desprendimiento del vítreo inferior incipiente, celularidad vítrea. Engrosamiento de la hialoides posterior, con presencia de hemorragia subhialoidea con bloqueo de reflectividad. Preservación del contorneo foveal, con membrana epiretiniana adherida sin tracción, presencia de infiltrado hemorrágico pre retiniano hiperreflectivo que genera sombra. No hay presencia de líquido intraretiniano, preservación de los receptores subfoveales. Engrosamiento de células de la capa nerviosa y células ganglionares. Coroides: no valorable.

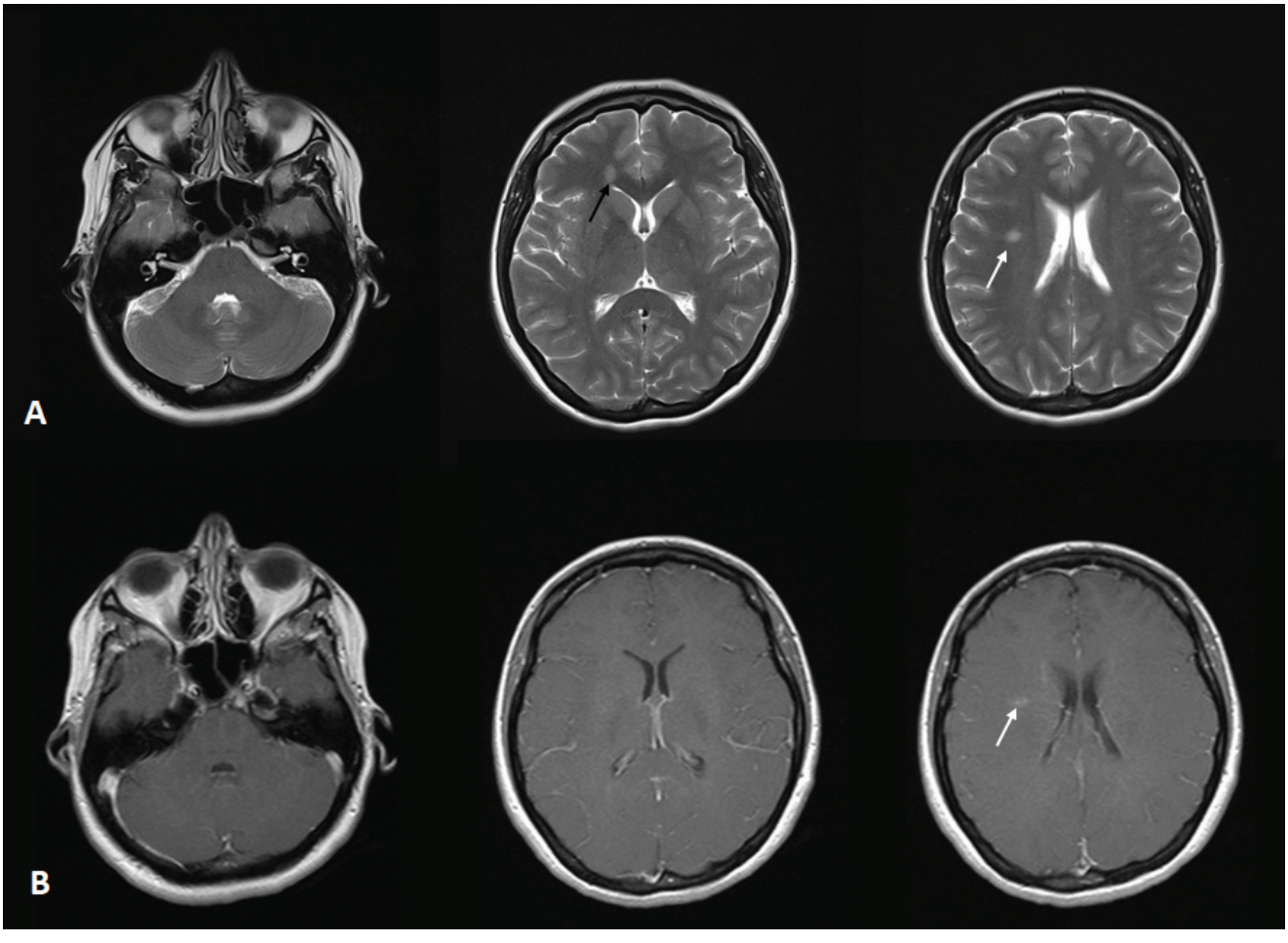
OI: Presencia de celularidad vítrea, hialoides adherida. Proliferación hiperreflectiva pre retiniana que podría corresponder a neovascularización retiniana. Membrana epiretiniana asociado a pliegues de la superficie retiniana que genera leve evaginación de la depresión foveal e irregularidad de la superficie. Coroides no valorable.

Para este momento la etiología de la enfermedad estaba catalogada como idiopática, por lo cual se contempló el diagnostico de una Retinitis Idiopática con Vasculitis, Aneurismas y Neuroretinitis (IRVAN). El especialista en uveítis inició tratamiento con corticoesteroides sistémicos (Prednisolona 50mg/día) y tópicos (Prednisolona 1% 3 veces al día AO) en disminución gradual. Dado el aumento significativo de la presión intraocular durante el seguimiento fue necesario suspender la Prednisolona tópica e iniciar

un manejo hipotensor con Timolol + Brinzolamida. Después de cinco meses del primer evento inflamatorio ocular, con mejoría parcial del mismo, la paciente presentó un síndrome clínico caracterizado por parestesias en manos y en hemicara izquierda. Fue valorada por Neurología, ordenan una RMN cerebral (Figura 3) donde se encuentra una imagen hiperintensa intraparenquimatosa en la rodilla de cuerpo calloso en el lado derecho y otra en región de centro semioval del lado derecho. Tras recibir tratamiento con bolos de Metilprednisolona IV con posterior mejoría del cuadro clínico se da egreso hospitalario.

En la semana siguiente, la paciente asiste a control con el especialista de retina, donde presenta un nistagmus rotacional en su ojo izquierdo, razón por la cual es remitida al servicio de urgencias para valoración por Neurología. Se solicita una RMN cerebral (Figura 4), evidenciando una nueva lesión bien definida de aspecto ovalado en la en base de pedúnculo cerebelos medio izquierdo. Adicionalmente, se solicitó estudio de muestra de líquido cefalorraquideo (LCR) donde se detectaron bandas oligoclonales y niveles elevados de IgG.

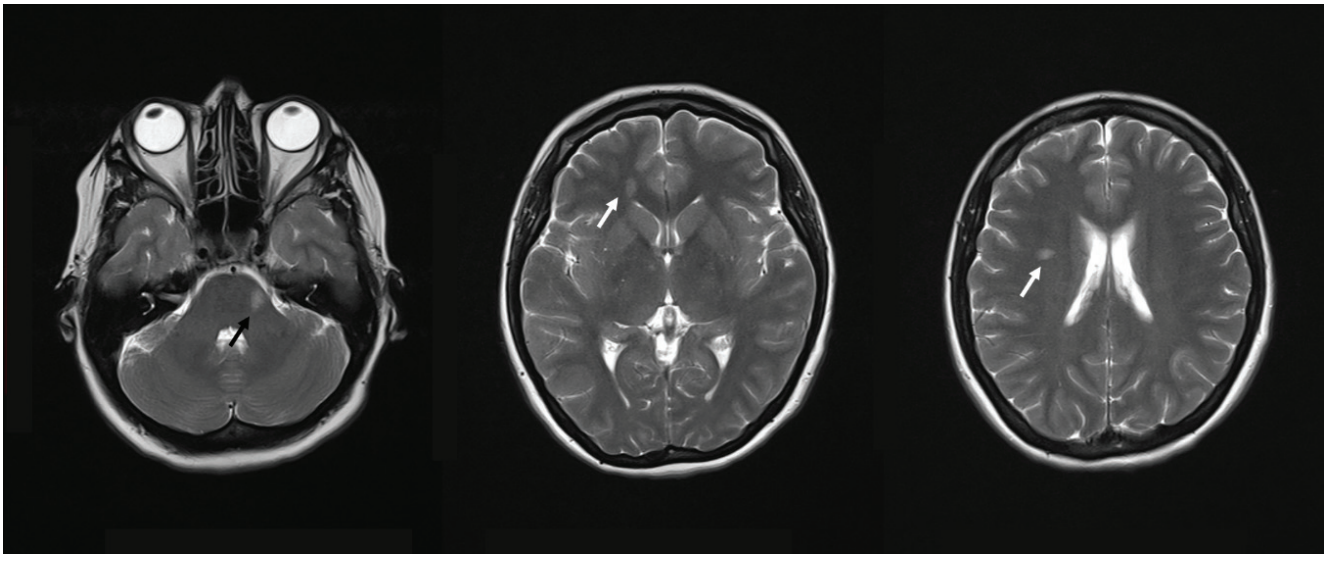
Figura 3. Neuroimagen



A. RMN cerebral T2 proyecciones axiales (diciembre 2017). Se observa imagen hiperintensa intraparenquimatosa en la rodilla de cuerpo calloso en el lado derecho (Flecha negra) y en región de centro semioval del lado derecho (Flecha blanca). No se observa lesión hiperintensa en región del pedúnculo cerebeloso medio izquierdo (Braquium pontis).

B. RMN cerebral T1 con contraste proyecciones axiales (diciembre 2017). Se observan imagen que realza tras la administración del contraste en centro semioval derecho. No hay realce en rodilla del cuerpo calloso ni en pedúnculo cerebeloso medio izquierdo.

Figura 4. Neuroimagen



RMN cerebral T2 proyecciones axiales (enero 2018). Se observa aparición de una lesión hiperintensa en base de pedúnculo cerebelos medio izquierdo (Braquium pontis) (Flecha negra) y persistencia de imágenes hiperintensas redondeadas en lado derecho de rodilla de cuerpo calloso y centro semioval izquierdo (Flechas blancas).

Con estos hallazgos clínicos y paraclínicos se concluyó que la paciente cursaba con una recaída de EM (según los criterios de Mc Donald 2017) [12], debutando con las manifestaciones oculares de vasculitis, neuritis óptica y uveítis anterior. El servicio de neurología decide el inicio de tratamiento con Dimetil fumarato 240mg cada 12 horas y suplemento de vitamina D. Por parte de oftalmología, se continuó tratamiento con hipotensor triconjugado y AINEs tópicos.

DISCUSIÓN

Esclerosis múltiple

La EM es una enfermedad crónica inflamatoria del SNC que conduce a la desmielinización y la degeneración neuronal. [13] Es la principal causa de discapacidad en personas entre los 20 y 50 años de edad alrededor del mundo, su incidencia es mayor en mujeres (75%) que en hombres (25%) y se ha estipulado que hay al menos dos millones de personas alrededor del mundo con esta patología. [1]

Aunque su etiología no está bien esclarecida, actualmente se sabe que los factores ambientales y genéticos están involucrados en la patogénesis de la enfermedad. Estudios inmunológicos, genéticos e histopatológicos de pacientes con EM respaldan que el concepto de autoinmunidad desempeña un papel importante en la fisiopatología de esta condición [14].

Se ha descrito en personas con un familiar de primer grado afectado con EM un riesgo mayor de presentar la enfermedad en comparación con la población general (2 a 4% Vs 0,1%). Los estudios de asociación genómica en pacientes con EM y controles sanos han identificado más de 200 variantes genéticas que aumentan el riesgo de la enfermedad, de las cuales el más importante es el haplotipo HLA DRB1 * 1501 (OR = 3). Los factores de riesgo ambientales estudiado incluyen la latitud geográfica (con una mayor incidencia en climas más templados), la obesidad, el consumo de tabaco e infecciones previas con el virus del Epstein Barr. [15]

La fisiopatología de la EM inicia con la formación de lesiones inflamatorias agudas causadas por la ruptura de la barrera hematoencefálica, a menudo clínicamente "silenciosas". [16] La interrupción de la barrera hematoencefálica suele durar alrededor de un mes y luego se resuelve, dejando un área de daño que puede visualizarse mediante la Resonancia Magnética Nuclear convencional (RMN), [14] como se observó en el caso de la paciente reportada.

En cuanto a los mecanismos efectores inmunes, se ha aceptado que las lesiones en sistema nervioso central son desencadenadas por la presentación antigénica de

un epítope de varias proteínas de mielina. [17] Las células T de alta avidez reconocen estas moléculas por dos posibles razones, la primera es por el compromiso en la selección tímica negativa ya que son moléculas que probablemente no se expresen el timo. La segunda, la presentación del epítopo a través de HLA deficientes. [18]

Las células presentadoras de antígeno maduras son capaces de estimular la diferenciación de linfocitos T (LT) CD4+ a partir de la producción de distintas citoquinas como la IL4, 10, 12, 21, 23 y el TNFβ, las cuales permiten el paso del LT CD4+ inmaduros a LT Th 1, 2 y 17 y T reguladores. [14] A pesar del enfoque y la evidencia de la importancia de las células T CD4+ en la esclerosis múltiple, no se puede descartar la participación de las células T CD8+, [19] pues a través de estudios anatomopatológicos se ha observado la presencia de estas células en los bordes de las lesiones y en las regiones perivasculares, mientras que las células T CD4+ generalmente están presentes solo en el borde de las lesiones. [20] Gracias a estos hallazgos y diferentes estudios experimentales, se ha especulado sobre la hipótesis que afirma que la respuesta inmune en EM es iniciada por las células T CD4+, pero la amplificación y el daño están mediados por las células T CD8+. [14]

Clínicamente la EM se clasifica según el curso inicial de la enfermedad, ya sea como remitente o progresiva primaria. La remitente es la más frecuente y se caracteriza por recaídas (episodios de disfunción neurológica que duran al menos 24 horas en ausencia de fiebre o infección) seguidas de períodos de remisión, fenotipo presente en el caso presentado. [21] La progresiva (10-15% de los pacientes) se caracteriza por un aumento insidioso y lentamente progresivo de la discapacidad neurológica a lo largo del tiempo, generalmente sin recaídas. [22]

La esclerosis múltiple es una enfermedad que puede afectar diferentes partes del organismo, por lo que existen una gran variedad de manifestaciones clínicas descritas; las más frecuentes son la neuritis óptica unilateral aguda, visión doble debida a una parálisis internuclear, oftalmoplejía o parálisis del sexto par, pérdida sensorial facial o neuralgia del trigémino, ataxia y nistagmo cerebeloso, mielopatía parcial, incontinencia urinaria y disfunción eréctil. [23]

El diagnóstico de la EM requiere evidencia objetiva de lesiones del SNC diseminadas en el tiempo y el espacio, hallazgos clínicos y de laboratorio. Los criterios actuales para el diagnóstico de la EM son los criterios de Mc Donald, los cuales fueron actualizados en el año 2017 (Tabla 1). [12] La paciente del presente reporte fue diagnosticada por la ocurrencia de dos ataques clínicos documentados con RMN cerebral y asociado a la positividad de bandas oligoclonales en muestra de LCR.

Tabla 1. Criterios diagnósticos de Mc Donald 2017[12]

Ataques clínicos	Números de lesiones en RNM con evidencia clínica objetiva	Datos adicionales necesarios para un diagnóstico de esclerosis múltiple
≥2	≥2	Ninguno
≥2	1 (así como evidencias históricas bien definidas de un ataque previo que involucró una lesión en una ubicación anatómica distinta)	Ninguno
≥2	1	Diseminación en el espacio demostrada por un ataque clínico adicional que implica un sitio del SNC diferente, o por RNM.
1	≥2	Diseminación en el tiempo demostrada por un ataque clínico adicional o por RNM, o bandas oligoclonales específicas en LCR
1	1	Diseminación en el espacio demostrada por un ataque clínico adicional que implica un sitio del SNC diferente por RNM (+), diseminación en el tiempo demostrada por un ataque clínico adicional o por RNM o demostración de bandas oligoclonales en LCR

En cuanto al tratamiento, existe una gran variedad de medicamentos aprobados por la FDA (*Food and drugs administration*) capaces de modificar el curso de la enfermedad, sin embargo, no existe en el momento alguno que revierta los daños del SNC. [24] En la Tabla 2 se resumen las terapias vigentes con su mecanismo de acción.

Tabla 2. Tratamientos aprobados para EM

Tipo	Mecanismo de acción	Alteración oftalmológica
Corticoesteroides	Uso en recaídas de la EM. Regula al alza la expresión de proteínas antiinflamatorias, regula a la baja la expresión de proteínas proinflamatorias y desempeña un papel en el desarrollo y la homeostasis de los linfocitos T.	Catarata, aumento de presión intraocular y coroidopatía central serosa. Hallazgos poco probables en pacientes que reciben tratamiento para la EM, pero los médicos que formulan deben estar conscientes de estos efectos secundarios debido al potencial efecto acumulativo. [25,26]
Primera línea de terapias inyectables		
Interferon beta 1 a y 1b	Acción antivírica, antiproliferativa e inmunomoduladora.	Retinopatía asociada a signos isquémicos como manchas de algodón, oclusiones de venas y arterias retinianas (la mayoría descritas en pacientes en tratamiento para hepatitis C). [27,28]
Peginterferón beta-1a	Regulación al alza de las citoquinas antiinflamatorias, la regulación a la baja de las citoquinas proinflamatorias y la inhibición de la migración de los linfocitos T activados a través de la barrera hematoencefálica.	Trastornos vasculares de la retina (manchas de algodón u obstrucción de la arteria o vena de la retina). [29]
Glatirámero acetato	Inmunomodulación	Ninguna reportada.
Terapia oral inmunomoduladora		
Dimetil fumarato	Se piensa que los efectos son mediados por la interacción con glutatión intracelular reducido que ayuda a regular la alteración de la actividad transcripcional del factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas.	Ninguna reportada.
Teriflunomida	Inhibe de forma selectiva y reversible la enzima mitocondrial dehidroorotato-deshidrogenasa. Necesaria para la síntesis de novo de la pirimidina. Como consecuencia, bloquea la proliferación de linfocitos B y T activados que necesitan la síntesis de novo de la pirimidina para expandirse.	Ninguna reportada.

Fingolimod	Actúa como un antagonista funcional del receptor S1P, bloquea la capacidad de los linfocitos de salir de los ganglios linfáticos.	Edema macular, la presentación es a menudo unilateral y se asocia con disminución de la visión y dolor ocular. [30]
Terapia intravenosa inmunosupresora		
Natalizumab	Inhibidor selectivo de las moléculas de adhesión y se une a la subunidad alfa-4 de las integrinas humanas, profusamente expresada en la superficie de todos los leucocitos.	Ceguera cortical secundaria a leucoencefalopatía multifocal progresiva. [31]
Ocrelizumab	Anticuerpo monoclonal humanizado recombinante que actúa selectivamente en los linfocitos B que expresan el CD20.	Ninguna reportada.

**Tomado y modificado de Dobson R y Giovannoni G 2019 [24]*

Fenómenos vasculares retinianos en esclerosis múltiple.

La EM puede afectar las estructuras oculares de distintas maneras, produciendo una amplia diversidad de anomalías que comprometen tanto las vías visuales aferentes como a las eferentes. Las manifestaciones más frecuentemente enumeradas son la neuritis óptica, neuropatía óptica crónica, defectos del campo visual, diplopia, nistagmus, uveítis, glaucoma y cataratas. Condiciones que pueden tener un efecto aditivo para alterar la visión. [4]

Múltiples grupos han investigado la frecuencia de uveítis en pacientes con esclerosis múltiple, sin embargo, las estimaciones varían ampliamente de 0,4% a 28,5% según la localización del estudio, así mismo, desde el punto de vista ocular diferentes artículos reportan que de un 2,3 a 33,3% de los pacientes con uveítis intermedia tienen un diagnóstico de EM o la desarrollarán en algún punto de su vida. [32]

En el presente artículo se describe el caso de una paciente en quien debutó la esclerosis múltiple con signos de vasculitis retiniana, neuritis óptica y uveítis anterior no granulomatosa. Dicha asociación ha sido descrita en estadios tardíos de la EM. En nuestro conocimiento, este es el segundo caso reportado en el mundo con hallazgos similares de vasculitis y uveítis al inicio de la enfermedad. [33]

Comúnmente la vasculitis retiniana se ha asociado como un hallazgo oftalmológico dentro del espectro de signos de la uveítis en EM. Los hallazgos oftálmicos de este fenotipo Uveítis-EM son: uveítis anterior (81%), 56% granulomatosa, cataratas (38%), uveítis posterior o intermedia (94%), exudados vasculares de la retina (56%), exudados inflamatorios o bandas de colágeno en la pars plana (81%), edema macular cistoide (31%) y atrofia óptica (19%). [8] En el caso específico de la uveítis intermedia, se ha descrito la presencia de vasculitis retiniana en el 28,3% de los pacientes. [34]

La vasculitis retiniana en pacientes con EM fue descrita por primera vez en 1945 por Rucker, quien caracterizó el hallazgo clínico en algunos casos como un "*engrosamiento de las paredes de las venas, especialmente en sus ramas periféricas*", y en otros casos como *"placas blancas que recubren las venas con ocasional constricción en el calibre de la luz"*. [35] Estos hallazgos han sido corroborados en estudios anatomopatológicos *post-mortem* de personas con diagnóstico de EM, demostrando la presencia de peri-flebitis retiniana linfocítica o granulomatosa en el 7,5% de los ojos estudiados. [11]

Predominantemente la vasculitis retiniana en EM afecta los vasos venosos y se presenta de forma tardía en el curso de la enfermedad. Se pueden observar signos de escape post capilar y en vénulas de gran tamaño[36,37], y en raras ocasiones cierre capilar periférico [37], oclusión

de arterial central de la retina [38] y neovascularización del nervio óptico. [39] Los estudios imagenológicos pueden ayudar a corroborar los distintos hallazgos y brindan nueva información sobre la fisiopatología de la enfermedad. Los estudios con OCT han establecido firmemente la presencia de atrofia de la capa de fibras nerviosas de la retina en la esclerosis múltiple. Estos cambios ocurren a pesar del hecho de que la capa de fibras nerviosas no está mielinizada. Una hipótesis sugiere que la atrofia se debe a una degeneración retrógrada secundaria a una neuropatía óptica; sin embargo, también se ha observado evidencia de adelgazamiento de la capa nuclear interna y externa. [40]

En el caso de nuestra paciente, además de presentar un debut atípico de la enfermedad, los hallazgos de vasculitis no corresponden a lo habitualmente descrito. Al examen clínico inicial se apreciaron aneurismas de grandes vasos, zonas de isquemia. Posteriormente, en la angiografía, se observaron hemorragias en el trayecto de los vasos retinianos particularmente los arteriales, con regresión de los aneurismas observados en el examen clínico. La regresión de este hallazgo se ha reportado anteriormente, pero en periodos más largos de tiempo [41].

En cuanto al tratamiento de las vasculitis retinianas en el espectro de la EM, primero hay que entender que es una condición que generalmente remite con el tiempo y el manejo general debe tener como objetivo mantener la agudeza visual óptima hasta que la enfermedad se vuelva inactiva. El uso de corticoesteroides sigue siendo el pilar del tratamiento de la vasculitis retiniana, su administración puede ser sistémica o local. La evidencia actual sugiere que hasta el 80% de los pacientes con vasculitis retiniana tratados con corticoesteroide periocular presentan mejoría. Los efectos de la inyección generalmente se ven dentro de las 3 semanas y pueden durar hasta 3 meses. Recientemente se ha reportado un cambio de vía de aplicación hacia la inyección intravítrea de esteroides, particularmente en casos refractarios. Esto puede eliminar rápidamente el edema de la mácula; sin embargo, el riesgo de glaucoma inducido por esteroides aumenta. [37]

En un estudio realizado en pacientes con EM (n = 58) y controles sanos sin antecedentes de enfermedad ocular o neurológica (n = 13), se encontró una reducción en el diámetro total y el número de vasos retinianos peripapilares. El grado de reducción de ambos aspectos se correlacionó directamente con el grado de discapacidad de la EM, la razón dada por los investigadores para explicar este fenómeno es la pérdida de células ganglionares que lleva a menores demandas metabólicas en la circulación retiniana. [42] De igual manera, en un estudio que incluyó 110 pacientes con EM, se realizó una evaluación oftalmológica completa, encontrando una prevalencia de vasculitis retiniana del 36%, siendo significativamente mayor en pacientes en fase activa de la enfermedad en comparación con pacientes en fases estacionarias de la enfermedad. [10]

Los oftalmólogos deben tener un alto índice de sospecha de EM en pacientes con pars planitis. De hecho, la pars planitis, junto con manifestaciones clínicas sugestivas de enfermedad desmielinizante, son una indicación para la realización de resonancia magnética, especialmente en mujeres jóvenes blancas, en quienes se han encontrado lesiones desmielinizantes del sistema nervioso en un 48% de los casos. Se podrían considerar las pruebas HLA-DR15 o -DR2 en caso de alta sospecha clínica. [40]

Por último, el oftalmólogo debe tener en cuenta que, al evaluar a un paciente con EM, además de las diferentes manifestaciones oftalmológicas observadas por la enfermedad de base, los tratamientos pueden llegar a tener efectos a nivel ocular, como se documenta en la Tabla 2.

RECOMENDACIÓN

La vasculitis retiniana es una manifestación ocular de la esclerosis múltiple y en la mayoría de los casos se encuentra asociada a un proceso de uveítis; sin embargo, en etapas tempranas de la enfermedad esta presentación es poco usual. Se caracteriza por comprometer vasos venosos, aunque en casos atípicos pueden observarse hemorragias periarteriolares y aneurismas de grandes vasos. La fuerte asociación entre la vasculitis y la actividad de la esclerosis múltiple destaca la importancia de la remisión oportuna a neurología y el manejo interdisciplinario. El médico oftalmólogo debe apoyarse en el uso de imágenes diagnósticas para hacer un adecuado seguimiento a los pacientes con EM.

AGRADECIMIENTOS

Le agradecemos al Dr Humberto Madriñan Navia por la lectura de las resonancias magnéticas cerebrales y enfoque neurológico del caso y al Dr Fernando Velandia, por la recuperación de información esencial para el caso clínico.

REFERENCIAS

1. Feigin VL, Abajobir AA, Abate KH, Abd-Allah F, Abdulle AM, Abera SF, et al. Global, regional, and national burden of neurological disorders during 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. The Lancet Neurology. 2017;16(11):877-97.
2. Tsang BK, Macdonell R. Multiple sclerosis: diagnosis, management and prognosis. Australian family physician. 2011;40(12):948.
3. Miller D, Barkhof F, Montalban X, Thompson A, Filippi M. Clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis, part I: natural history, pathogenesis, diagnosis, and prognosis. Lancet Neurol. mayo de 2005;4(5):281-8.
4. Chen L, Gordon LK. Ocular manifestations of multiple sclerosis. Current opinion in ophthalmology. 2005;16(5): 315-20.
5. Davis EA, Rizzo JF. Ocular manifestations of multiple sclerosis. Int Ophthalmol Clin. Winter de 1998;38(1):129-39.
6. Biousse V, Trichet C, Bloch-Michel E, Roullet E. Multiple sclerosis associated with uveitis in two large clinic-based series. Neurology. 1999;52(1):179-179.
7. Raja SC, Jabs DA, Dunn JP, Fekrat S, Machan CH, Marsh MJ, et al. Pars planitis: clinical features and class II HLA associations. Ophthalmology. marzo de 1999;106(3):594-9.
8. Zein G, Berta A, Foster S. Multiple sclerosis-associated uveitis. Ocular immunology and inflammation. 2004;12(2):137-42.
9. Towler HM, Lightman S. Symptomatic intraocular inflammation in multiple sclerosis. Clin Exp Ophthalmol. abril de 2000;28(2):97-102.
10. Tola M, Granieri E, Casetta I, Monari P, Scorrano R, Mazzeo V, et al. Retinal periphlebitis in multiple sclerosis: a marker of disease activity? European neurology. 1993;33(2):93-6.
11. Arnold AC, Pepose JS, Hepler RS, Foos RY. Retinal periphlebitis and retinitis in multiple sclerosis: I. Pathologic characteristics. Ophthalmology. 1984;91(3):255-62.
12. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. The Lancet Neurology. 2018;17(2):162-73.
13. Correale J, Gaitán MI, Ysrraelit MC, Fiol MP. Progressive multiple sclerosis: from pathogenic mechanisms to treatment. Brain. 2016;140(3):527–546.
14. McFarland HF, Martin R. Multiple sclerosis: a complicated picture of autoimmunity. Nature immunology. 2007;8(9):913.
15. Reich DS, Lucchinetti CF, Calabresi PA. Multiple Sclerosis. N Engl J Med. 11 de enero de 2018;378(2):169-80.
16. Stone L, Smith M, Albert P, Bash C, Maloni H, Frank J, et al. Blood-brain barrier disruption on contrast-enhanced MRI in patients with mild relapsing-remitting multiple sclerosis: relationship to course, gender, and age. Neurology. 1995;45(6):1122-6.
17. Sospedra M, Martin R. Immunology of multiple sclerosis. Annu Rev Immunol. 2005;23:683-747.
18. Bielekova B, Sung M-H, Kadom N, Simon R, McFarland H, Martin R. Expansion and functional relevance of high-avidity myelin-specific CD4+ T cells in multiple sclerosis. The Journal of Immunology. 2004;172(6):3893-904.
19. Traugott U, Reinherz EL, Raine CS. Multiple sclerosis: distribution of T cell subsets within active chronic lesions. Science. 1983;219(4582):308-10.
20. Crawford MP, Yan SX, Ortega SB, Mehta RS, Hewitt RE, Price DA, et al. High prevalence of autoreactive, neuroantigen-specific CD8+ T cells in multiple sclerosis revealed by novel flow cytometric assay. Blood. 2004;103(11):4222-31.
21. Hirst C, Ingram G, Pickersgill T, Swingler R, Compston DAS, Robertson NP. Increasing prevalence and incidence of multiple sclerosis in South East Wales. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry. 2009;80(4):386–391.
22. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sørensen PS, Thompson AJ, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. Neurology. 2014;83(3):278-86.
23. Brownlee WJ, Hardy TA, Fazekas F, Miller DH. Diagnosis of multiple sclerosis: progress and challenges. The Lancet. 2017;389(10076):1336-46.
24. Dobson R, Giovannoni G. Multiple sclerosis–a review. European journal of neurology. 2019;26(1):27-40.
25. Beck RW, Cleary PA, Trobe JD, Kaufman DI, Kupersmith MJ, Paty DW, et al. The effect of corticosteroids for acute optic neuritis on the subsequent development of multiple sclerosis. New England Journal of Medicine. 1993;329(24):1764-9.
26. Nicholson B, Noble J, Forooghian F, Meyerle C. Central serous chorioretinopathy: update on pathophysiology and treatment. Survey of ophthalmology. 2013;58(2):103-26.
27. d'Alteroche L, Majzoub S, Lecuyer A-I, Delplace M-P, Bacq Y. Ophthalmologic side effects during alpha-interferon therapy for viral hepatitis. Journal of hepatology. 2006;44(1):56-61.
28. Heath G, Airody A, Gale RP. The ocular manifestations of drugs used to treat multiple sclerosis. Drugs. 2017;77(3): 303-11.
29. Panitch H, Goodin D, Francis G ft, Chang P, Coyle P, O'connor P, et al. Randomized, comparative study of interferon β-1a treatment regimens in MS: the EVIDENCE trial. Neurology. 2002;59(10):1496-506.
30. Zarbin MA, Jampol LM, Jager RD, Reder AT, Francis G, Collins W, et al. Ophthalmic evaluations in clinical studies of fingolimod (FTY720) in multiple sclerosis. Ophthalmology. 2013;120(7):1432-9.
31. Pula JH, Javed A. Multiple sclerosis. Part 2: ophthalmic issues in MS therapy. Current opinion in ophthalmology. 2009;20(6):476-81.
32. Gordon LK, Goldstein DA. Gender and uveitis in patients with multiple sclerosis. Journal of ophthalmology. 2014;2014.
33. Friedman SM. Retinal vasculitis as the initial presentation of multiple sclerosis. Retina. 2005;25(2):218-9.
34. Khairallah M, Hmidi K, Attia S, Jelliti B, Hasnaoui W, Zaouali

S, et al. Clinical characteristics of intermediate uveitis in Tunisian patients. Int Ophthalmol. octubre de 2010;30(5): 531-7.

35. RUCKER W. Sheathing of the retinal veins in multiple sclerosis. Journal of the American Medical Association. 1945;127(15):970-3.
36. Bhaleeya S, Davis J. Imaging Retinal Vascular Changes in Uveitis. Int Ophthalmol Clin. 2012;52(4):83-96.
37. Stanford M, Verity D. Diagnostic and Therapeutic Approach to Patients With Retinal Vasculitis. Int Ophthalmol Clin. 2000;40(2):69-83.
38. Galvez-Ruiz A, Nowilaty SR. Unusual presentation of a multiple sclerosis case involving central retinal artery occlusion. Saudi Journal of Ophthalmology. 2015;29(2): 160-4.
39. Karagiannis DA, Ladas ID. An unusual optic disc neovascularization in a case of intermediate uveitis associated with multiple sclerosis. Eur J Ophthalmol. diciembre de 2008;18(6):1020-2.
40. Pantanelli S, MD M, Khalifa Y. Retinal Manifestations of Autoimmune and Inflammatory Disease. Int Ophthalmol Clin. 2012;52(1):25-46.
41. Sashihara H, Hayashi H, Oshima K. Regression of retinal arterial aneurysms in a case of idiopathic retinal vasculitis, aneurysms, and neuroretinitis (IRVAN). Retina. 1999;19(3):250-1.
42. Bhaduri B, Nolan RM, Shelton RL, Pilutti LA, Motl RW, Moss HE, et al. Detection of retinal blood vessel changes in multiple sclerosis with optical coherence tomography. Biomed Opt Express. 1 de junio de 2016;7(6):2321-30.