

# *Neuropatía óptica asociada a vasculitis p-ANCA (+). Reporte de dos casos clínicos*

**Dr. Marcelo Unda<sup>1</sup>, Dra. Natalia Urquiola<sup>2</sup>, Dra. Nadia Barría<sup>3</sup>,  
Dr. Raúl Maureira<sup>4</sup>, Dr. Pablo Herrera<sup>5</sup>**

## **Resumen**

*Introducción: Las vasculitis con anticuerpos citoplasmáticos antineutrófilos positivos, patrón perinuclear (p-ANCA +) corresponden a entidades de manifestación multisistémica caracterizadas por cambios inflamatorios de pequeños vasos. Existen escasos reportes de compromiso de nervio óptico asociado a estas vasculitis. El presente trabajo tiene como propósito reportar dos casos de Neuropatía óptica asociada a vasculitis p-ANCA (+). Caso Clínico 1: Mujer de 66 años de edad con disminución progresiva y severa de visión monocular, seguido al cabo de meses por compromiso del otro ojo. Caso clínico 2: Mujer de 56 años de edad con disminución progresiva de visión monocular hasta cuentadedos. Ambas con manifestaciones sistémicas y diagnóstico previo de vasculitis p-ANCA (+). Campo visual con escotoma centrocecal. Proteína C reactiva (PCR), velocidad de hemosedimentación (VHS) y ANCA en valores elevados, con patrón perinuclear (p-ANCA +) MPO(+). En ambos casos se diagnosticó Neuropatía óptica asociada a vasculitis ANCA (+). Se trataron con corticoides a altas dosis e inmunosupresores, permaneciendo sin cambios sus defectos visuales. Discusión: Los presentes casos clínicos corresponden a una*

---

<sup>1</sup> Profesor Asistente. Facultad de Medicina, Universidad de Chile. [mundach@yahoo.es](mailto:mundach@yahoo.es)

<sup>2</sup> Residentes de Oftalmología. Hospital Barros Luco Trudeau, Universidad de Chile

<sup>3</sup> Residentes de Oftalmología. Hospital Barros Luco Trudeau, Universidad de Chile

<sup>4</sup> Residentes de Oftalmología. Hospital Barros Luco Trudeau, Universidad de Chile

<sup>5</sup> Inmunólogo Hospital Barros Luco Trudeau.

*neuropatía óptica asociada a vasculitis p-ANCA (+). Muestra similitudes con los casos previamente informados de neuropatía óptica isquémica (NOI) y vasculitis p-ANCA (+), en cuanto a clínica, manifestaciones sistémicas, déficit visual y parámetros inflamatorios elevados. Conclusiones: La Neuropatía óptica puede ser manifestación de una vasculitis de pequeños vasos y probablemente los ANCA sean responsables de su patogénesis. Futuros estudios sobre la asociación entre neuropatía óptica y vasculitis ANCA (+) deben ser realizados a fin de establecer un tratamiento efectivo que permita un mejor resultado visual.*

**Palabras Clave:** *Vasculitis p-ANCA (+), MPO-ANCA, Neuropatía óptica.*

### **Abstract**

*Introduction: Vasculitis with positive neutrophil cytoplasmic antibody, perinuclear pattern (p-ANCA +) correspond to entities multisystem manifestation characterized by inflammatory changes in small vessels. There are few reports of optic nerve commitment associated with these vasculitis. This paper aims to report two cases of optic neuropathy associated with p-ANCA vasculitis (+). Case 1: A 66-year-old with progressive and severe vision monocular decline, followed within months by engagement of the other eye. Clinical Case 2: Female of 56 years with progressive decrease of monocular vision to cuentadedos. Both with systemic manifestations and previous diagnosis of vasculitis p-ANCA (+). Visual field showed centrocecal scotoma. C-reactive protein (PCR), erythrocyte sedimentation rate (VHS) and ANCA at high levels, with perinuclear pattern (p-ANCA +) MPO (+). In both cases optic neuropathy associated with ANCA vasculitis (+) was diagnosed. They were treated with high-dose corticosteroids and immunosuppressants, remaining unchanged its visual defects. Discussion: These clinical cases correspond to an optical neuropathy associated with p-ANCA vasculitis (+). It shows similarities to those previously reported cases of ischemic optic neuropathy (NOI) and p-ANCA vasculitis (+), for clinical, systemic manifestations, visual impairment and elevated inflammatory parameters. Conclusions: Optic Neuropathy can be manifestation of a small vessel vasculitis and ANCA are probably responsible for their pathogenesis. Future studies on the association between optic neuropathy and vasculitis ANCA (+) must be performed in order to establish an effective treatment that allows a better visual result.*

**Keywords:** *Vasculitis p-ANCA (+), MPO-ANCA, optic neuropathy*

## **Introducción**

La Neuropatía óptica isquémica (anterior (NOIA) o posterior (NOIP)), con deterioro visual severo, ocurre frecuentemente como una complicación de vasculitis sistémicas obliterativas, siendo la arteritis de la temporal (vasculitis de grandes vasos) la expresión clásica responsable de la patogénesis subyacente a la Neuropatía óptica isquémica arterítica (1,2).

Dentro de las vasculitis existen tres entidades clínicas caracterizadas por cambios inflamatorios necrotizantes de pequeños vasos, de carácter multisistémico y asociadas a serología positiva para anticuerpos citoplasmáticos antineutrófilos (ANCA+), correspondiendo a Granulomatosis con poliangeitis, Poliangeitis microscópica y Granulomatosis eosinofílica con poliangeitis (3). Si bien las vasculitis ANCA+ pueden comprometer el sistema nervioso periférico y central, los casos reportados en la literatura oftalmológica de compromiso de nervio óptico son escasos (4,5,6,7) y no existen reportes al respecto en publicaciones oftalmológicas chilenas.

El presente trabajo tiene como propósito reportar un caso de Neuropatía de I par craneano, asociada a vasculitis p-ANCA (+).

## **Caso Clínico**

Mujer de 66 años de edad, nacionalidad chilena, derivada por inmunólogo tratante, en agosto de 2015, a evaluación en Oftalmología del Servicio de oftalmología, Complejo Asistencial Barros Luco Trudeau (CABL) por cuadro de disminución progresiva de agudeza visual (AV) del ojo derecho (OD) de 1 mes de evolución.

Dentro de sus antecedentes mórbidos contaban: Hipertensión arterial (HTA) y Vasculitis p-ANCA(+) MPO (+), diagnóstico realizado en el año 2008, luego de presentar un cuadro de sensación febril asociada a poliartralgias, rigidez matinal, fotosensibilidad, Raynaud + y baja de peso. Se diagnosticó mononeuritis múltiple de extremidades inferiores secundaria a vasculitis p-ANCA(+) MPO(+). Inició tratamiento con prednisona y metotrexato hasta el año 2011, en que lo suspende por intolerancia gástrica y deja de asistir a controles con inmunólogo.

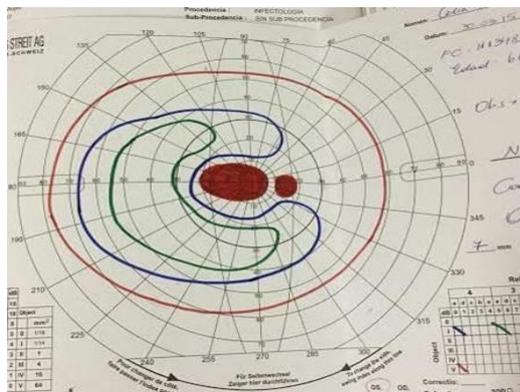
En diciembre de 2014 cursa con reactivación de vasculitis p-ANCA (+), con cuadro de 3 meses de evolución caracterizado por disnea, tos con expectoración, poliartralgias y sensación febril intermitente, a lo que en la última semana se suman compromiso del estado general (CEG) y disminución de AV del ojo izquierdo (OI), de inicio repentino y progresivo. Dentro del estudio realizado destacan hematuria microscópica, Velocidad de hemosedimentación (VHS) de 97 mm/hr, Proteína C Reactiva (PCR) de 110 mg/dl. No presentaba eosinofilia. Anticuerpos antinucleares (ANA) negativos. Anticuerpos citoplasmáticos antineutrófilos (ANCA) fueron positivos para patrón perinuclear por inmunofluorescencia (p-ANCA) y para Anticuerpos antimieloperoxidasa (anti-MPO) con un valor de 8,9 u/ml por técnica ELISA, pero negativos para Anticuerpo antiproteína 3 (anti-PR3). Resonancia Magnética (RM) de cerebro y órbita sin hallazgos patológicos. TC de tórax muestra bronquiolitis con focos de condensación periféricos. Es evaluada por Neurología quienes diagnostican neuritis

óptica retrobulbar del ojo izquierdo y se realiza tratamiento en Unidad de Tratamiento Intensivo con metilprednisolona 1 gr endovenoso (ev) al día, tres dosis. Una vez dada de alta, inicia tratamiento con prednisona 20 mg al día y ciclosporina A en dosis de 1mg/kg/día.

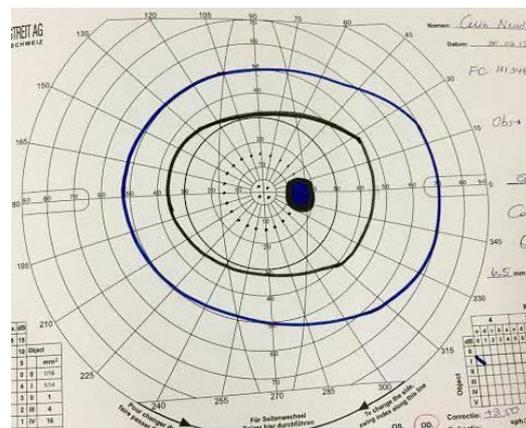
Evaluada posteriormente por oftalmólogo, un mes después, donde se constató agudeza visual con agujero estenopeico (CAE) OD 0,7 y OI cuentadedos (c/d). Fue observado defecto pupilar aferente relativo (DPAR) en el ojo izquierdo. El examen de polo anterior, al biomicroscopio, fue normal. El fondo de ojo (FO) mostró OD normal y OI con disco óptico algo pálido.

En esa oportunidad, se realizó el diagnóstico de neuropatía óptica del ojo izquierdo y se solicita Campo Visual de Goldman que fue normal para el ojo derecho y mostró un escotoma centrocecal en ojo izquierdo (Figs. 1a y 1b). Se consideró el cuadro inactivo

**FIGURA 1a. Campo visual de Goldman OI que muestra escotoma centrocecal.**

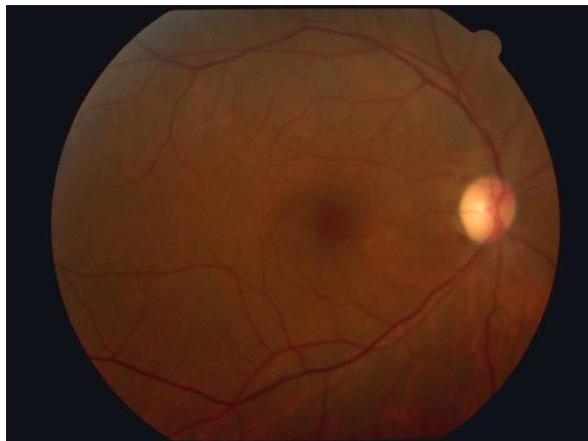


**FIGURA 1b. Campo visual OD normal**

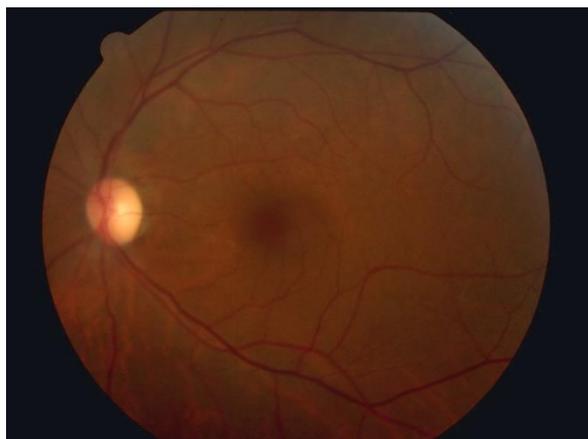


En agosto 2014, , la paciente fue derivada por disminución progresiva de AV OD de un mes de evolución asociado a CEG. A la anamnesis dirigida, estuvieron ausentes la claudicación de mandíbula y cefalea y no habían otros síntomas que sugirieran una arteritis de la temporal. Al examen se constata AV CAE de movimiento de manos (m/m) en OD y c/d en OI. Se observa isocoria, con RFM lento en ambos ojos, que no permite precisar DPAR. Movilidad ocular normal, sin dolor. El examen de polo anterior fue normal. El fondo de ojo mostró en ambos ojos disco óptico pálido y edematoso (Fig. 2).

**FIGURA 2a.- Al examen oftalmoscópico se observan discos pálidos y edematosos.**



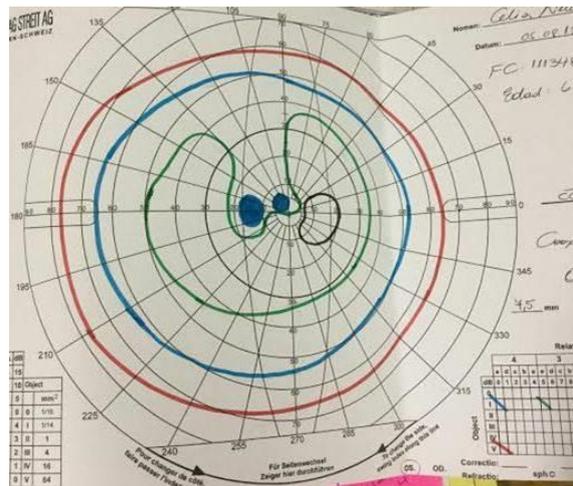
**FIGURA 2.b.- Al examen oftalmoscópico se observan discos pálidos y edematosos.**



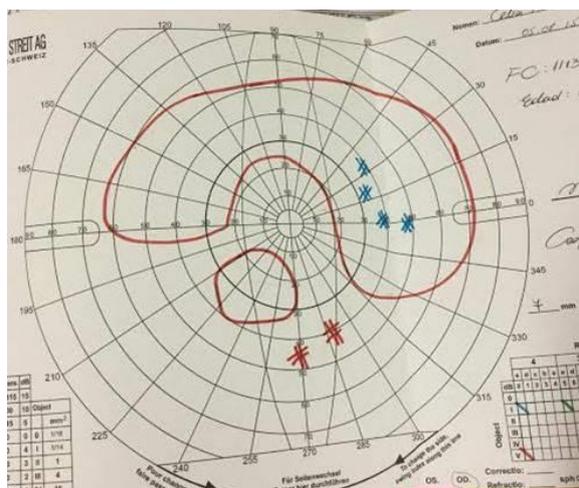
Se decide hospitalizar para estudio, con diagnóstico presuntivo de NOIA arterítica versus neuritis óptica bilateral.

El Campo Visual de Goldman muestra escotoma centrocecal con sectoranopsia superior, relativa en ojo izquierdo y defecto altitudinal inferior incompleto junto a compromiso central en ojo derecho (Fig.3).

**FIGURA 3a.- Campo visual de Goldman OI muestra escotoma centrocecal con sectoranopsia superior, relativa.**



**FIGURA 3b.- Campo visual OD muestra defecto altitudinal inferior incompleto junto a compromiso central.**



Dentro de los exámenes realizados destacan VHS de 28 mm/hr. y PCR de 48 mg/dl. RM de cerebro con énfasis en órbitas muestra sutil hiperintensidad del nervio óptico izquierdo en su porción retrobulbar, canalicular, prequiasmática y aparentemente

hemiquiasma correspondiente y dudosa alteración de señal de la porción retrobulbar derecha.

Se discute caso clínico con equipo de Inmunología del HBLT, coincidiendo en diagnóstico de Neuropatía de segundo par, probable NOIA arterítica bilateral asociada a vasculitis p-ANCA (+). Se inicia tratamiento con metilprednisolona en dosis de 1gr/día por tres días asociado a esquema de inducción de remisión con ciclofosfamida (poner esquema), seguido de tratamiento con prednisona a dosis inicial de 1mg/kg/día, gradualmente decreciente. Se constató entonces el retorno a valores normales de VHS (12 mm/hr) y PCR (1,2 mg/dl), sin embargo, no se observó mejoría en la agudeza visual de ambos ojos (AV c/d ) ni en el defecto campimétrico.

## **Discusión**

La Neuropatía óptica isquémica anterior (NOIA) es la causa más común de lesión aguda del nervio óptico en mayores de 50 años y se produce por isquemia de la cabeza del nervio óptico (8). Se caracteriza por pérdida indolora de visión monocular que se instala en el plazo de horas a días. La AV suele estar disminuida y siempre existe pérdida del campo visual, revelando defectos altitudinales, escotomas centrales y centrocecales o depresión generalizada, entre otros (9). Se observa DPAR a menos que la NOIA sea bilateral. Al fondo de ojo puede observarse edema de papila pálido y son comunes también las hemorragias en llama peripapilares y estrechamiento de arteriolas retinianas (9). Dentro del diagnóstico diferencial de este cuadro se incluyen neuritis óptica, neuropatías ópticas infiltrativas, lesiones orbitarias anteriores con compresión del nervio óptico y otras formas de edema de papila (10).

La NOIA se clasifica como arterítica cuando se asocia a arteritis de la temporal (arteritis de células gigantes), y no arterítica cuando responde a otras causas (9). La arteritis de la temporal corresponde a una vasculitis granulomatosa de grandes vasos y es muy frecuente su presentación con cefalea, dolor a la palpación de la arteria temporal o cuero cabelludo y claudicación mandibular, siendo este último el signo más específico (11,12). La clasificación en arterítica y no arterítica tiene implicancias a nivel de manejo clínico y medidas preventivas a tomar. En los últimos años han sido informado casos de NOIA arterítica asociada a vasculitis ANCA (+), presentándose con deterioro visual significativo y en forma bilateral (5,7).

Las vasculitis asociadas a anticuerpos citoplasmáticos antineutrófilos (ANCA+) engloban tres entidades clínicas: Granulomatosis con poliangeitis (GPA, previamente conocida como Granulomatosis de Wegener), Poliangeitis microscópica (MPA) y Granulomatosis eosinofílica con poliangeitis (EGPA, previamente conocida como Síndrome de Churg-Strauss) (1). Corresponden a enfermedades multisistémicas caracterizadas por vasculitis necrotizante de pequeños vasos y serología positiva para ANCA (13). Estos anticuerpos son divididos en dos subtipos de acuerdo a su patrón de tinción a la inmunofluorescencia indirecta: patrón perinuclear (p-ANCA) y patrón citoplasmático (c-ANCA). El antígeno blanco de la vasculitis p-ANCA (+) es la mieloperoxidasa (MPO), mientras que el de la vasculitis c-ANCA (+) es la proteinasa 3

(PR3) (14). El anticuerpo antiPR3 está estrechamente asociado a granulomatosis con poliangeitis (especificidad >90%) y los anticuerpos antiMPO lo están a poliangeitis microscópica (especificidad >90%) (5,15).

La Poliangeitis microscópica se caracteriza por síntomas renales y pulmonares, siendo frecuentes la aparición de glomerulonefritis, neumonitis intersticial y síntomas en otros órganos como hemorragia gastrointestinal y mononeuritis múltiple (16). Los hallazgos de laboratorio incluyen MPO-ANCA (+), PCR elevada y hematuria con elevación de creatinina y nitrógeno ureico.

La Granulomatosis con poliangeitis compromete, además de riñón y pulmón, en forma exclusiva la vía aérea superior, siendo frecuentes las manifestaciones otorrinolaringológicas, incluyendo rinosinusitis, otitis media serosa e inflamación subglótica. PR3- ANCA es positivo en más del 90% de los casos (17).

En cuanto al tratamiento de las vasculitis ANCA (+), se basa en dos componentes principales que son la inducción de la remisión seguida por la instauración de terapia de mantención (18). Esta separación se realiza para minimizar y/o evitar la alta toxicidad de la ciclofosfamida (CYC), la cual es utilizada para inducir remisión, en dosis de 0,5 a 2,0 mg/kg/día, asociada a corticoides en altas dosis (metilprednisolona ev 0,5 a 1g/día por 3 días), permaneciendo algunos pacientes con dosis decrecientes de ellos durante la etapa de mantención. El régimen de dosis decrecientes y duración del tratamiento con corticoides no está claramente establecido (19). Una vez que se ha logrado la remisión del cuadro, se instaura la terapia de mantención con una duración de al menos un año. Esta incluye prednisolona (5 a 10 mg/día) y en la mayoría de los casos se indican también azatioprina (AZA) en dosis de 25 a 75 mg/día o MTX (19).

Está descrito para las vasculitis p-ANCA (+) el compromiso neurológico, siendo más frecuente la afectación del sistema nervioso periférico que central, manifestándose principalmente como mononeuritis múltiple y polineuropatía simétrica distal (20,21,22,23). Sin embargo, la relación entre vasculitis p-ANCA (+) y afectación del nervio óptico ha sido escasamente reportada, con sólo unos pocos casos en la literatura oftalmológica (4,5,6,7).

Nuestra paciente contaba con el diagnóstico de vasculitis p-ANCA (+), realizado en el año 2008 luego de presentar un cuadro de mononeuritis múltiple de extremidades inferiores. En diciembre de 2014 cursa con reactivación del cuadro con compromiso del nervio óptico OI sumado a manifestaciones en riñón y pulmones. Evaluada por neurología, se diagnostica en ese entonces neuritis óptica retrobulbar OI, realizándose tratamiento con corticoides en alta dosis, sin embargo, el déficit visual severo persiste, llegando a visión c/d, contrario a lo descrito para esta patología. Persiste además un defecto altitudinal en el campo visual OI.

Siete meses después, la paciente inicia deterioro visual ahora del ojo derecho, con manifestaciones propias de una NOIA arterítica, con disminución de visión severa (AV m/m) e indolora, de instalación progresiva en días, disco óptico pálido con edema y campo visual con defecto altitudinal. Angiografía con hallazgos coincidentes con este diagnóstico. En cuanto a exámenes de laboratorio, VHS y PCR se encontraban elevadas al igual que los niveles de MPO-ANCA, sugiriendo una inflamación vascular sistémica.

A la anamnesis dirigida, estaban ausentes síntomas que sugirieran una arteritis de la temporal.

Al comparar el presente caso clínico con los previamente reportados se encuentran varias similitudes: manifestación con déficit visual severo monocular que puede llegar a ser bilateral (4,7). Además características clínicas coincidentes con cuadro de NOIA arterítica, y en las que se ha descartado una arteritis de la temporal (4,5,6,7). En todos los casos el diagnóstico de vasculitis p-ANCA (+) MPO (+) estuvo asociado a manifestaciones sistémicas (proteinuria y hematuria (6), neumonitis intersticial (7), glomerulonefritis (5), mielopatía transversa (4)).

Sin embargo debe precisarse que las manifestaciones de compromiso del II par craneano tanto en nuestros casos como los descritos en la literatura, no tienen el perfil clínico clásico para las lesiones isquémicas, y se asocian a veces a otras manifestaciones oftalmológicas, como por ejemplo, retinales. En rigor a esta consideración, es que hemos preferido referirnos a Neuropatía de segundo par craneano, probables NOIA, para presentar nuestros casos

El tratamiento con corticoides mostró escaso efecto en el déficit visual, similar a lo reportado en otros casos clínicos (4,7) y contrario a lo reportado en otros dos (5,6), en que sí hubo mejoría significativa.

## **Conclusiones**

Neuropatía de segundo par craneano, probable NOIA, puede ser el modo de presentación de una vasculitis de pequeños vasos, siendo en estos casos útil el realizar pruebas serológicas para ANCA, principalmente en aquellos casos con síntomas y signos coincidentes con una NOIA arterítica, pero en la que se ha descartado una arteritis de la temporal (6,7). En estos casos, es probable que las vasculitis ANCA (+) sean responsables de la patogénesis subyacente a la alteración del Nervio óptico, resultando necesario establecer a futuro la precisa relación entre estos dos cuadros.

El testeo de ANCA realizado mediante inmunofluorescencia indirecta asociada a ELISA es altamente específico para el espectro de las vasculitis de pequeños vasos (vasculitis ANCA (+)) (5). El tratamiento con altas dosis de corticoides e inmunosupresores podría mejorar el pronóstico visual de acuerdo a lo reportado en casos previos (5,6), pero esta mejoría no fue observada en el caso clínico aquí presentado.

Mayores investigaciones sobre pacientes con NOIA arterítica asociada a vasculitis p-ANCA (+) debieran ser realizadas a fin de establecer un tratamiento precoz, seguro y efectivo, permitiendo así un mejor resultado visual.

## **BIBLIOGRAFIA**

1. Lindsay Lally, Robert Spiera. Current Landscape of antineutrophil cytoplasmic antibody associated vasculitis. *American Journal of Ophthalmology*. 1997. Vol. 123(3); 392-5.
2. Patricia Gallardo, J. Becker, G. Quezada, L. Carreño, F. Correa, J. Herskovic. Neuropatía óptica isquémica anterior como manifestación de arteritis de la arteria temporal. Libro de Resúmenes XXI Congreso Chileno de Oftalmología. 2008:56-57.
3. Anup Kubal, Victor Perez. Ocular manifestations of ANCA-associated vasculitis. *Rheum Dis Clin N Am* 36(2010);573-586.
4. Harada T, Ohashi T, Harada C, et al. A case of bilateral optic neuropathy and recurrent transverse myelopathy associated with perinuclear anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (p-ANCA). *J Neuroophthalmol* 1997;17:254-256.
5. Duran E, Merkel PA, Sweet S, Swan E, Babikian VL. ANCA-associated small vessel vasculitis presenting with ischemic optic neuropathy. *Neurology* 2004; 62:152-153.
6. Altaie R, Ditizio F, Fahy GT. Microscopic polyangitis presenting with sub-acute reversible optic neuropathy. *Eye* 2005;19:363-365.
7. Natsuko Shichinohe, Yasuhiro Shinmei, Takuya Nitta, Shinki Chin, Yosuke Yamada, Manabu Kase. Arteritic anterior ischemic optic neuropathy with positive myeloperoxidasa antineutrophil cytoplasmic antibody. *Jpn J Ophthalmol*. 2010;54(4): 344-8.
8. Gomez-Porro P, Novo-Ponte S, Contador-Munana JM, Rodriguez-Esparragoza L, Brea-Alvarez B, Ruiz-Molina A, Carneado-Ruiz J. The usefulness of 3T magnetic resonance in the differential diagnosis of ischemic optic neuropathy and inflammatory optic neuritis. *Rev Neurol*. 2015 Sep 16;61(6):284-5
9. Kim US, Kim HS, Lew YJ. A case of branch retinal artery obstruction complicated after anterior ischemic optic neuropathy. *Int J Ophthalmol*. 2011;4(4):447-8
10. Ischemic Optic Neuropathy Decompression Trial: twenty-four month update. *Arch Ophthalmol*. 2000;118(6):793-798.
11. Jeannette JC, Falk RJ, Andrassy K et al. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum*. 1994;37:187-192.
12. Liu TY, Miller NR. Giant Cell Arteritis Presenting as Unilateral Anterior Ischemic Optic Neuropathy Associated With Bilateral Optic Nerve Sheath Enhancement on Magnetic Resonance Imaging. *J Neuroophthalmol*. 2015 Jun 16.
13. Julia Holle, Martin Laudien, Wolfgang Gross. Clinical Manifestations and treatment of Wegener's granulomatosis. *Rheum Dis Clin N Am* 36(2010):507-526.
14. Shoichi Ozaki. ANCA-associated Vasculitis: Diagnosis and Therapeutic Strategy. *Allergol Int*. 2007;56(2):87-96.
15. Nishino H, Rubino FA, DeRemee RA, Swanson JW, Parisi JE. Neurological involvement in Wegener's granulomatosis: an analysis of 324 consecutive patients at the Mayo Clinic. *Ann Neurol* 1993;33:4-9.

16. Sharon A, Chung, Phillip Seo. Microscopic Polyangiitis. *Rheum Dis Clin N Am*. 2010;36:545-558.
17. Yoshida M. Wegener's granulomatosis. *Clinical manual for vasculitis*. 2002:30-34.
18. Angelo Gaffo. Diagnostic Approach to ANCA-associated vasculitides. *Rheum Dis Clin N Am* 36;2010:491-506
19. Nakabayashi K, Hashimoto H. Microscopic Polyangiitis. *Clinical manual for vasculitis*. 2002:24-26
20. Guillevin L, Durand Gasselín, Cevallos R et al. Microscopic Polyangiitis: clinical and laboratory findings in eighty five patients. *Arthritis Rheum* 1999;42(3):421-30.
21. Agard C, Mouthon L, Mahr A et al. Microscopic polyangiitis and polyarteritis nodosa: how and when do they start? *Arthritis Rheum* 2003;49(5):709-15.
22. Zhang W, Zhou G, Shi Q et al. Clinical analysis of nervous system involvement in ANCA-associated systemic vasculitides. *Clin Exp Rheumatol* 2009;27(1 Suppl 52):S65-9.
23. Hattori N, Mori K, Misu K, et al. Mortality and morbidity in peripheral neuropathy associated Churg-Strauss syndrome and microscopic polyangiitis. *J Rheumatol* 2002;29(7):1408-14.