

Neuritis óptica: etiopatogenia, diagnóstico, pronóstico y manejo

Breogán Rodríguez-Acevedo, Àlex Rovira, Àngela Vidal-Jordana, Dulce Moncho, Deborah Pareto, Jaume Sastre-Garriga

Resumen. La neuritis óptica (NO) tiene como principales causas la esclerosis múltiple (EM), las enfermedades dentro del espectro de la neuromielitis óptica (NMOSD) y la enfermedad asociada a anticuerpos contra la proteína de la mielina del oligodendrocito, también conocida como MOGAD. Cuando todo el cribado es negativo, podemos hablar de NO idiopática, aunque este diagnóstico deberá ser provisional. La NO se puede diagnosticar clínicamente y no se requieren de forma rutinaria pruebas paraclínicas para confirmarla. Sin embargo, pruebas como la resonancia magnética (RM), los potenciales evocados visuales (PEV) y la tomografía de coherencia óptica (OCT) pueden dar soporte al diagnóstico si la presentación clínica es atípica. El uso de nuevas secuencias de RM, la OCT, los PEV multifocales y la determinación de neurofilamentos han posibilitado el uso de la NO como modelo de remielinización y neuroprotección, propiciando la realización de ensayos clínicos de fase II. Algunos de estos fármacos, como el opicinumab, la clemastina, la fenitoína o la simvastatina, han obtenido resultados positivos; no obstante, su efecto clínico está por definir. Se acepta que los corticoides no mejoran el pronóstico a largo plazo de la NO, aunque algunos estudios retrospectivos sugieren que existe una ventana terapéutica desde el inicio de los síntomas. La plasmaféresis también ha demostrado eficacia en pacientes con NO. En esta revisión abordaremos aspectos básicos del manejo de la NO, en el contexto fundamental de la EM, la NMOSD y la MOGAD, haciendo hincapié en las novedades etiopatogénicas, diagnósticas, pronósticas y terapéuticas.

Palabras clave. Esclerosis múltiple. MOGAD. Neuritis óptica. NMOSD. Potenciales evocados visuales. Remielinización.

Introducción

La inflamación del nervio óptico, conocida como neuritis óptica (NO), tiene como principales causas la esclerosis múltiple (EM) [1], las enfermedades dentro del espectro de la neuromielitis óptica (NMOSD) y la enfermedad asociada a anticuerpos contra la proteína de la mielina del oligodendrocito (anti-MOG), también conocida como MOGAD [2], aparte de otras patologías inflamatorias infrecuentes. Sin embargo, una cifra significativa de las NO permanecerá sin diagnóstico etiológico preciso tras un extenso estudio inicial. Cuando todo el cribado es negativo, podemos hablar de NO idiopática, aunque este diagnóstico deberá ser provisional. En los países occidentales, la EM es la primera causa de NO (hasta un 70% de los pacientes con EM sufrirá al menos una NO durante el curso de la enfermedad) y será su primera manifestación, aproximadamente, en un tercio de los casos. Así, en regiones de alta prevalencia de EM, incluso con una resonancia magnética (RM) cerebral basal normal, un 25% de los pacientes con una NO acabará siendo diagnosticado de EM tras 15 años de seguimiento. Si la RM al inicio muestra una o más lesiones en-

fáticas típicas de EM, esta probabilidad acumulada aumenta hasta un 72%, incluso utilizando criterios diagnósticos poco sensibles [1]. Por ello, es importante realizar un seguimiento a largo plazo.

Clásicamente, se había definido la NMSOD como la asociación de una NO con una mielitis transversa longitudinalmente extensa. El descubrimiento de los anticuerpos contra la aquaporina-4 (anti-AQP4) en 2004 permitió ampliar este fenotipo clínico [3]. Se identificaron pacientes con anti-AQP4 y otros fenotipos, como mielitis de repetición, NO de repetición o síndromes de área postrema. De esta manera, el 60% de los NMOSD es positivo para anti-AQP4 y una parte del 40% restante será positiva para anti-MOG. Aunque el término NMOSD se sigue usando ampliamente, hoy en día se considera que los pacientes con MOGAD presentan una fisiopatología, epidemiología, tratamiento y pronóstico diferentes [2-4].

En la última década, el manejo de la NO ha cambiado. Se ha investigado el uso de diferentes biomarcadores, como la tomografía de coherencia óptica (OCT) o los neurofilamentos, así como nuevas técnicas de potenciales evocados visuales (PEV) y secuencias de RM dirigidas a visualizar el nervio

Departamento de Neurología y Neuroinmunología. Centre d'Esclerosis Múltiple de Catalunya (Cemcat). Hospital Universitari Vall d'Hebron-Universitat Autònoma de Barcelona (B. Rodríguez-Acevedo, À. Vidal-Jordana, J. Sastre-Garriga). Sección de Neurorradiología. Departamento de Radiología (À. Rovira, D. Pareto). Departamento de Neurofisiología Clínica. Hospital Universitari Vall d'Hebron-Universitat Autònoma de Barcelona. Barcelona, España (D. Moncho).

Correspondencia:

Dr. Breogán Rodríguez. Departamento de Neurología y Neuroinmunología. Centre d'Esclerosis Múltiple de Catalunya (Cemcat). Hospital Universitari Vall d'Hebron-Universitat Autònoma de Barcelona. Pg. Vall d'Hebron 119-129. E-08035 Barcelona.

E-mail: brodriguez@cem-cat.org

ORCID: 0000-0002-0314-753X

Aceptado tras revisión externa: 10.01.22.

Conflicto de intereses:

B.R.A. ha realizado trabajos de consultoría para Novartis. À.R. es miembro de comités asesores científicos de Novartis, Sanofi-Genzyme, Synthetic MR, TensorMedical, Roche, Biogen y OLEA Medical, y ha recibido honorarios como conferenciante de Bayer, Sanofi-Genzyme, Merck-Serono, Teva Pharmaceutical Industries Ltd, Novartis, Roche y Biogen. À.V.J. ha recibido soporte para contratos mediante la beca Juan Rodes [JR16/00024] y ha realizado labores de consultoría y/o participado como ponente en eventos organizados por Roche, Biogen y Sanofi. J.S.G. ha recibido ha participado en los últimos 12 meses en actividades patrocinadas por Biogen, Sanofi, Bristol-Myers Squibb y Merck; pertenece a los comités editoriales de *Revista de*

Neurología y Multiple Sclerosis Journal. D.M. y D.P. no presentan conflictos de interés.

Agradecimientos:

Al profesor Xavier Montalbán por su valiosa revisión del texto y al Instituto de Salud Carlos III por otorgar una beca FIS al proyecto 'TRAtamiento y recuperación VISual en neuritis óptica-Estudio TRAVIS' (PI19/00950).

Cómo citar este artículo:

Rodríguez-Acevedo B, Rovira A, Vidal-Jordana A, Moncho D, Pareto D, Sastre-Garriga J. Neuritis óptica: etiopatogenia, diagnóstico, pronóstico y manejo. *Rev Neurol* 2022; 74: 93-104. doi: 10.33588/rn.7403.2021473.

© 2022 Revista de Neurología

óptico. Estos avances han permitido realizar ensayos clínicos con fármacos dirigidos a mejorar el pronóstico de la NO, evaluando el fenómeno de neuroprotección y remielinización, fundamentalmente en pacientes con EM. En esta revisión abordaremos aspectos básicos del manejo de la NO, en el contexto fundamental de la EM, la NMOSD y la MOGAD, y haremos hincapié en las novedades etiopatogénicas, diagnósticas, pronósticas y terapéuticas.

Epidemiología

La epidemiología de la NO está ligada a la de las patologías inflamatorias que pueden manifestarse con una afección del nervio óptico [5]. Es difícil definir el peso de estas enfermedades en los estudios epidemiológicos publicados. La NO idiopática tiene una incidencia entre 0,94 y 4,12 casos por cada 100.000 habitantes-año [6,7], con predominio femenino. En el hemisferio norte, la incidencia es mayor en primavera y menor al inicio del invierno. La prevalencia es mayor en latitudes altas [8,9]. También se ha relacionado la infección por el virus de Epstein-Barr y ciertos polimorfismos del antígeno leucocitario humano (HLA) con un mayor riesgo de presentar una NO [10].

Presentación clínica

La NO se caracteriza por la presencia de disminución subaguda de la agudeza visual, déficit campimétrico y discromatopsia, asociados a dolor retroocular que empeora con los movimientos oculares [11]. Estos déficits usualmente serán monoculares y se acompañarán de un defecto pupilar aferente. La NO puede asociarse también a visión de fosfenos, que a menudo aparecerá con los movimientos del ojo. Menos frecuente, pero también típico, es el efecto Pulfrich, en el que la diferencia de velocidad de conducción del nervio óptico afecta respecto al sano hace que los objetos que se mueven horizontalmente se perciban como si se alejasen o acercasen en función del sentido de movimiento. Los síntomas visuales pueden empeorar de manera transitoria con el aumento de temperatura corporal (fenómeno de Uhthoff).

El grado de afectación de la agudeza visual es muy variable y con frecuencia se describe como visión borrosa o 'ver a través de una neblina'. Se establece a lo largo de horas o días y, usualmente, alcanza el cénit en dos semanas. Lo habitual es que la

agudeza visual se mantenga por encima de 20/200 (0,1), aunque un tercio de los pacientes puede alcanzar déficits mayores. La recuperación se inicia tras unas semanas y se puede prolongar lentamente durante un año. Tras este período, el 90% de los pacientes alcanzará una agudeza visual por encima de 20/40 (0,5) [12,13]. El dolor, de localización periorbitaria o retroorbitaria, que generalmente es de intensidad leve o moderada, suele preceder al inicio de la disminución de la agudeza visual y mejora en pocos días. Su presencia será más frecuente en una NO de localización anterior [14,15]. Se han descrito diversos tipos de discromatopsia, como el déficit rojo-verde y el azul-amarillo. El déficit azul-amarillo es más frecuente en la fase aguda y el rojo-verde a los seis meses [16]. El campo visual se afectará en la mitad de los casos de forma difusa y, aunque se ha descrito que los defectos campimétricos focales centrales son característicos, pueden darse casos de déficits altitudinales, arcuatos, nasales, cuadrantanopsias, e incluso hemianopsias y amaurosis; algunos de ellos quizá se deban a afectaciones posteriores de las vías ópticas [17]. Estos defectos pueden cambiar durante el seguimiento de una NO.

El fondo de ojo será normal en dos tercios de los casos (NO retrobulbar), mientras que en el tercio restante puede haber un engrosamiento de la cabeza del nervio óptico. Este papiledema, que es frecuente en la MOGAD, indicaría una NO anterior y puede acompañarse de signos de flebitis [18]. En la EM no es infrecuente encontrar alteraciones como atrofia o palidez papilar en la exploración del ojo asintomático, que corresponden a un antecedente de una NO subclínica [19].

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico de la NO es fundamentalmente clínico. Se apoyará en las características epidemiológicas del paciente y en las pruebas complementarias. El diagnóstico diferencial abarca no sólo los trastornos del nervio óptico, sino también la patología retiniana y de las distintas partes del globo ocular [20,21]. La disminución de la agudeza visual, a su vez, puede tener un origen inflamatorio, vascular, infeccioso, neurodegenerativo, tóxico o carencial [22]. Gran parte de este diagnóstico diferencial se recoge en la tabla I.

Una valoración del fondo de ojo, junto con un estudio de RM, una analítica sanguínea y un estudio del líquido cefalorraquídeo, suele ser suficiente para acotar el diagnóstico diferencial a unas pocas posibilidades. Las principales características de los

diagnósticos alternativos más habituales ante una neuropatía óptica se recogen en la tabla II. Una vez establecido el diagnóstico de NO, podemos extender el diagnóstico diferencial en busca de las distintas entidades etiopatogénicas que pueden cursar con una NO. Mientras que la EM será más frecuente en latitudes altas y población no asiática, la seroprevalencia de los anti-AQP4 en pacientes con NO será mayor en asiáticos, afroamericanos y afrocaribeños. Los anti-MOG, al igual que los anti-AQP4 serán más frecuentes en población asiática o en pacientes con NO recurrentes. Las principales diferencias entre la EM y enfermedades relacionadas con anti-AQP4 y anti-MOG se recogen en la tabla III [2,23-26].

Pruebas paraclínicas

Resonancia magnética

La NO se puede diagnosticar clínicamente y no se requieren de forma rutinaria pruebas paraclínicas, incluida la RM, para confirmarla. Sin embargo, la RM del nervio óptico debe realizarse especialmente si la presentación clínica es atípica, con el objetivo de descartar diagnósticos alternativos, como las lesiones compresivas [15].

Los protocolos de RM recomendados para visualizar la órbita incluyen secuencias ponderadas en T₁ sin contraste; secuencias ponderadas en T₁ con contraste y supresión grasa; y secuencias ponderadas en T₂ con supresión grasa obtenidas en los planos transversal y coronal [27]. Estas secuencias permiten una correcta valoración de las paredes orbitarias, de los músculos extraoculares, del globo ocular, de los espacios grasos intra- y extraconales, así como de los nervios ópticos en todos sus segmentos.

En la NO aguda típica, la RM muestra un engrosamiento y un aumento de la intensidad de la señal T₂ del nervio óptico, asociado a un realce con contraste que afecta tanto al nervio como a su vaina (Fig. 1). Estos hallazgos, que reflejan desmielinización e inflamación, se pueden observar hasta en el 95% de los pacientes con NO aguda [28]. El aumento de la señal T₂ puede persistir a largo plazo a pesar de la recuperación clínica y con frecuencia se asocia al desarrollo de atrofia del nervio óptico [27] (Fig. 2).

Aunque las secuencias de RM convencionales rara vez identifican cambios de señal en las vías visuales anteriores en pacientes sin antecedentes de NO [19], técnicas no convencionales, como las de doble

Tabla I. Causas de disminución de la agudeza visual.

		Entidades y etiologías principales
Nervio óptico	Neuritis óptica	EM, NMOSD, MOGAD, LES, Sjogren, anti-GFAP, anti-CRMP5, sarcoidosis, poliangiitis granulomatosa
	NOIA-A	Arteritis de células gigantes
	NOIA-NA	Hipotensión, DM, dislipidemia, tabaquismo
	Neuropatía compresiva	Aneurisma, mucocele, meningioma, neurofibromatosis
	Neuropatías genéticas	NOHL, neuropatía óptica autosómica dominante
	Neuropatía tóxica	Metanol, tabaco-alcohol, etambutol
	Neuropatía carencial	Déficit de B ₁₂
	Neuropatía metabólica	Papilopatía diabética
	Neuropatía infecciosa	Lyme, sífilis, tuberculosis, toxoplasmosis, bartonelosis, toxocariasis, VIH, virus de Epstein-Barr, citomegalovirus
Neuropatía traumática	Traumatismos	
Retina	Coriorretinopatía central serosa	Corticoides, estrés emocional
	Edema macular quístico	Intervenciones de cataratas, oclusiones venosas/arteriales, diabetes, uveítis
	Desprendimiento de retina	Miopía magna, traumatismos, DM, uveítis
	Vascular	Oclusión de arteria o vena central de la retina
Membrana uveal	Uveítis	Infecciones, trastornos autoinmunitarios y traumatismos
Vítreo	Hemorragia vítrea	Desprendimiento de retina, DM, traumatismos
Cristalino	Luxación del cristalino	Traumatismos, trastornos congénitos
	Cataratas	Enfermedades hereditarias, corticoides, traumatismos, radiación
Córnea	Edema corneal	Glaucoma de ángulo estrecho
	Queratitis corneal	Infecciones, traumatismos, sustancias abrasivas

anti-CRMP5: anticuerpos contra CRMP5; anti-GFAP: anticuerpos contra GFAP; DM: diabetes *mellitus*; EM: esclerosis múltiple; LES: lupus eritematoso sistémico; MOGAD: trastornos relacionados con anticuerpos contra la proteína de la mielina del oligodendrocito; NMOSD: enfermedades dentro del espectro de la neuromielitis óptica; NOHL: neuropatía óptica hereditaria de Leber; NOIA-A: neuropatía óptica isquémica anterior arterítica; NOIA-NA: neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

inversión-recuperación, además de ser altamente sensibles y específicas para demostrar lesiones inflamatorias sintomáticas del nervio óptico [29], también detectan cambios subclínicos en una proporción elevada de pacientes con EM [19].

Tabla II. Diagnóstico diferencial de las neuropatías ópticas.

	Neuritis óptica	NOINA	NOIA	NOHL	Neurorretinitis
Edad	20-50 años	>50 años	>70 años	25-40 años	Niños y adultos
Mujer:hombre	2:1	Sin predominio	3,5:1	1:5	Sin predominio
Dolor	Presente en casi todos los casos, precede a la clínica visual	Presente en el 10% de los casos	Cefalea y dolor en la palpación del cuero cabelludo	Sin dolor	Variable dependiendo de la etiología
Instauración	Horas o días	Súbita	Súbita	Semanas o meses	Horas o días
Neuritis óptica	Unilateral, en ocasiones bilateral o recurre en el ojo sano	Unilateral, en ocasiones recurre en el ojo sano tras años	Unilateral o bilateral tras rápida recurrencia en el ojo sano	Bilateral, aunque la clínica suele comenzar por un solo ojo	Generalmente bilateral
Fondo de ojo en fase aguda	Normal. Papilitis en un tercio de los casos	Papilitis en la mayor parte de los casos	Palidez papilar y papiledema, normal en la NOIA posterior	Hiperemia vascular, telangiectasias peripapilares	Papilitis, edema de mácula, exudados
RM	Realce del nervio óptico y/o hiperseñal en T ₂	Normal	Realce del nervio óptico ocasional	Normal	Patológica, variable dependiendo de la etiología
Déficit campimétrico	Escotoma central, variable	Déficit altitudinal inferior	Déficit altitudinal o completo	Escotoma central o centrocecal	Variable
Pronóstico	Recuperación total o parcial en semanas	Recuperación generalmente incompleta en meses	Sin recuperación	Un tercio presenta discreta mejoría	Buena recuperación

NOHL: neuropatía óptica hereditaria de Leber; NOIA: neuropatía óptica isquémica arterítica; NOINA: neuropatía óptica isquémica no arterítica.

En la valoración cuantitativa del grado de atrofia del nervio óptico se hace necesario obtener secuencias de obtención rápida y con múltiples adquisiciones –secuencia *HALf fourier Single-shot Turbo spin-Echo* (HASTE)– en un plano coronal perpendicular al eje anteroposterior del nervio óptico. Esta estrategia minimiza los problemas de volumen parcial derivados del trayecto oblicuo y en ocasiones tortuoso del segmento intraorbitario del nervio óptico [30] (Fig. 3).

La localización y extensión de las alteraciones detectadas por RM en la NO puede orientar el diagnóstico etiológico. La afectación de la parte más anterior del segmento orbitario, incluyendo la cabeza del nervio óptico, y del tejido graso perineural es relativamente característica de la MOGAD, mientras que una afectación extensa con afectación quiasmática se observará con mayor frecuencia en la NMOSD con anti-AQP4 positivos. En ambos trastornos se puede observar una afectación bilateral. Por el contrario, una afectación corta y unilateral de los segmentos intraorbitario/intracanalicular,

que respete el quiasma, será sugestiva de una EM [31].

Los hallazgos en la RM son primordiales para el diagnóstico de la EM [32]. Las lesiones en el nervio óptico no han demostrado incrementar la sensibilidad y la especificidad respecto a las lesiones periventriculares, corticoyuxtacorticales, infratentoriales y medulares. Su futura inclusión como una de las topografías características en los criterios diagnósticos de McDonald sigue siendo objeto de debate y estudio [33,34].

Los criterios diagnósticos de la NMOSD de 2014 subdividen la enfermedad en AQP4 positivos y negativos (o no determinados). En el caso de los seropositivos, su diagnóstico precisa un síntoma cardinal (NO, mielitis aguda, síndrome de área postrema, síndrome troncoencefálico, síndrome diencefálico o síndrome hemisférico cerebral). En esta situación, la RM sólo debe demostrar lesiones compatibles en los pacientes con síndrome diencefálico o síndrome cerebral. Sin embargo, en los pacientes seronegativos, la RM debe identificar lesiones com-

patibles asociadas al cuadro clínico. En el caso de pacientes con NO, la RM ha de demostrar una afectación de más de la mitad de la extensión longitudinal del nervio óptico o afectación del quiasma, en ausencia de lesiones cerebrales típicas para el diagnóstico de EM (Fig. 4) [3].

Potenciales evocados visuales

Los PEV mostrarán, desde el inicio de la clínica, un retraso en la latencia de la onda P100 con o sin disminución en su amplitud (Fig. 5), que mejorará durante los tres primeros meses [35,36]. La recuperación en la latencia, que puede llegar a prolongarse durante un año, se corresponde con un proceso de remielinización. Por ello, los PEV se han usado como marcador de remielinización en ensayos clínicos realizados en pacientes con NO [37]. La pérdida en la amplitud se ha correlacionado con pérdida de la capa de fibras nerviosas de la retina (RNFL) medida por OCT [38]. Los PEV podrían tener una mayor sensibilidad que la RM o la OCT para detectar episodios de NO [39,40], por lo que podrían ser útiles en el futuro para incluir esta topografía dentro de los criterios diagnósticos de la EM [34]. En la NO causada por NMOSD, se observará un retraso en la latencia menos acusado que en la EM, aunque la caída de la amplitud será mayor, en relación con un mayor daño axonal [41].

Una de las limitaciones de los PEV convencionales o de campo completo es que se obtienen a través de un estímulo sumatorio, donde la mácula está sobrerrepresentada. Los PEV multifocales, en cambio, permiten obtener un registro topográfico del nervio óptico que se correlaciona con los estudios campimétricos. Esta técnica tiene mayor sensibilidad que los PEV clásicos [40]. Su alteración ha mostrado buenas correlaciones con alteraciones en la RM y valores de OCT. Al detectar alteraciones de la conducción en déficits campimétricos periféricos, se ha postulado esta técnica como candidata a revelar lesiones subclínicas, aunque es más costosa y su duración más larga. Los PEV cromáticos también se han estudiado para localizar lesiones asintomáticas [42].

Tomografía de coherencia óptica

Tras un episodio de NO se producirá un daño axonal irreversible que producirá una degeneración anterógrada que se podrá medir fácilmente a través de una OCT. En la fase aguda, el grosor de la RNFL medida en la cabeza del nervio óptico (RNFLp) puede ser normal o estar aumentado en el caso de

Figura 1. Mujer de 31 años con episodio reciente de neuritis óptica izquierda. Las imágenes de la resonancia magnética coronal ponderada en T₂ (a) y T₁ con contraste y supresión grasa (b) muestran una lesión desmielinizante (hiperseñal en T₂) que afecta el segmento intraorbitario del nervio óptico izquierdo que se asocia a engrosamiento de éste, con bloqueo de los espacios subaracnoideos periópticos (flecha en a) y a realce con contraste del nervio y de su vaina (flecha en b).

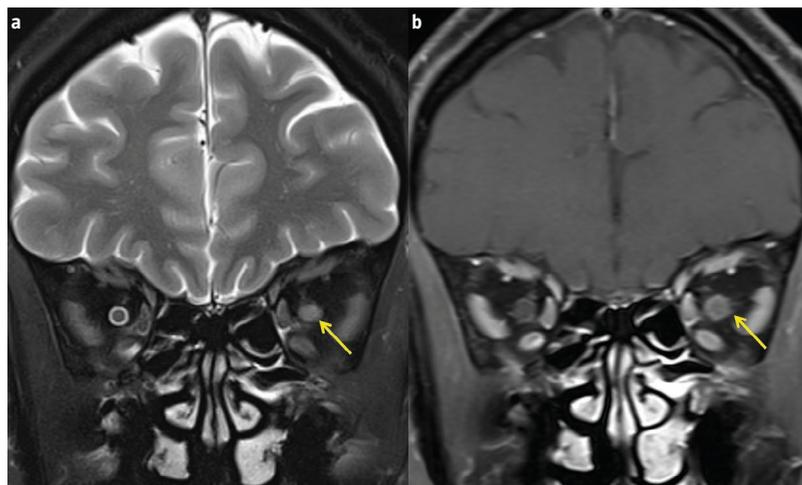
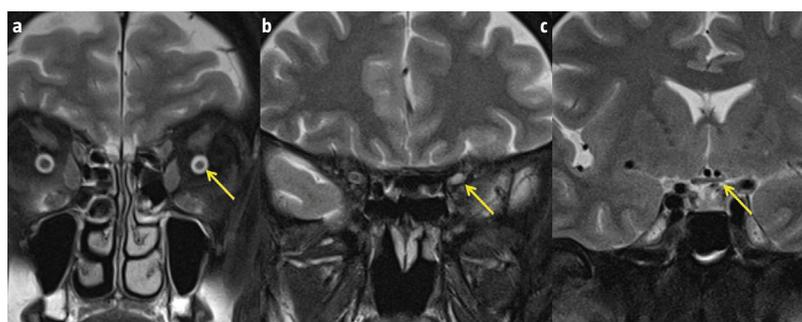


Figura 2. Mujer de 45 años con antecedentes de neuritis óptica izquierda. Las imágenes de la resonancia magnética coronal ponderada en T₂ con supresión de grasa muestran una lesión desmielinizante (hiperseñal en T₂) que afecta al segmento intracanalicular del nervio óptico izquierdo (flecha en b), que se asocia a atrofia del segmento intraorbitario (flecha en a) y de la mitad izquierda del quiasma óptico (flecha en c).



una afectación anterior del nervio óptico (un tercio de los pacientes) (Fig. 6). Durante los tres primeros meses, se establecerá una reducción del grosor de la RNFLp, que progresará discretamente hasta el sexto mes [43]. Mediante la obtención de una imagen de OCT centrada en la fóvea, se pueden obtener también diferentes medidas de grosor para cada una de las capas de la retina. Así, se ha observado que el adelgazamiento de la capa de células ganglionares y plexiforme interna (GCIPL) ocurre

Tabla III. Principales características epidemiológicas, clínicas y paraclínicas de la esclerosis múltiple, la NMO y MOGAD [16-20], con especial referencia a su relación con la neuritis óptica.

	AQP4	MOGAD	Esclerosis múltiple	
Características clínicas	Edad de inicio	40	Variable, frecuente en niños y adultos jóvenes	30
	Mujer:hombre	9:1	1:1	3:1
	Inicio con NO (%)	40-50	60	30-40
	Curso clínico	Brotos	Monofásico o brotos	Brotos o progresivo
	Recuperación tras los brotes	Usualmente incompleta	Buena recuperación, 10% mala recuperación	Buena recuperación
Características en la resonancia magnética	NO	Unilateral, bilateral en un 14%, afectación quiasmática, lesiones extensas (>1/2 nervio óptico)	Unilateral, bilateral en un 25%; afectación del segmento anterior (papilitis)	Unilateral, retrobulbar y prequiasmática
	Lesiones supratentoriales	Superficie endimaria del cuerpo calloso, diencefálicas, adyacentes al III ventrículo, hipotálamo	Mal definidas, algodonosas, talámicas y gangliobasales, realce leptomeníngeo	Periventriculares ovoideas perpendiculares a la superficie endimaria, corticoyuxtacorticales
	Lesiones infratentoriales	Troncocefálicas periependimarias, área postrema, órganos circunventriculares	Pontinas, en ocasiones simulando un CLIPPERS	Protuberanciales, pedúnculos cerebelosos medios, sustancia blanca cerebelosa
	Lesiones medulares	Longitudinalmente extensas, ≥50% de diámetro transverso, centromedular, realce parcheado, 'bright spotty lessions'	Longitudinalmente extensas o cortas, ≥50% de diámetro transverso, centromedular pseudodilataciones endimarias, afectación del cono, imagen en H	Cortas, ≤50% del diámetro medular, periféricas
PEV	↓latencia, ↓↓ amplitud	Afectación variable amplitud y latencia	↓↓latencia, ↓ amplitud	
OCT	Fase aguda	Normal o ↑ RNFLp	Normal o ↑↑ RNFLp	Normal o ↑ RNFLp
	Fase crónica	↓↓ GCIPL, ↓↓ RNFLp, edema macular microquístico	↓↓ GCIPL, ↓↓ RNFLp, edema macular	↓ GCIPL, ↓ RNFLp predominio del sector temporal

anti-MOG: anticuerpos contra la proteína de la mielina del oligodendrocito; AQP4: antiacuaporina 4; CLIPPERS: *chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids*; GCIPL: capa de células ganglionares y plexiforme interna; MOGAD: trastornos relacionados con anticuerpos contra la proteína de la mielina del oligodendrocito; NMO: neuromielitis óptica; NO: neuritis óptica; OCT: tomografía de coherencia óptica; PEV: potenciales evocados visuales; RNFLp: capa de fibras nerviosas de la retina peripapilar.

desde el inicio de la sintomatología (dos primeros meses), mientras que, en las capas más externas (capa nuclear interna y externa), se producirá inicialmente un engrosamiento, posiblemente relacionado con proceso inflamatorio, para posteriormente disminuir su grosor. El efecto sumatorio de ambos procesos se traducirá en una pérdida de volumen macular progresiva durante los seis primeros meses. La pérdida de grosor será mayor cuanto más grave sea la NO y se correlaciona con la pérdida de agudeza visual a largo plazo [41]. De

esta forma, el adelgazamiento que se produce en la GCIPL un mes después de la NO predecirá una peor recuperación de la agudeza visual. Del mismo modo, tener un grosor de la RNFLp por debajo de 75 µm tres meses después de un episodio de NO predice un mal pronóstico visual [44].

Los cambios crónicos en las medidas de OCT pueden ayudarnos también a detectar la presencia de lesiones previas en el nervio óptico. Así, en pacientes con EM, la presencia de una asimetría de más de 5 µm en la RNFLp o de más de 4 µm en la

GCIPL se asocia con una historia previa de NO [45,46]. En un trabajo reciente, estas asimetrías se correlacionaron con la presencia de lesiones asintomáticas en la RM [47].

Por último, la OCT nos puede ayudar también en el diagnóstico diferencial. En la EM, el adelgazamiento se produce principalmente en el sector temporal y en el haz papilomacular (Fig. 6), mientras que en las NO en contexto de NMOSD, el nervio óptico se afecta de forma más global y grave. Además, si tras un primer episodio de NO el grosor de la RNFLp es menor de $78,9 \mu\text{m}$, es más probable que nos encontremos ante una NMOSD [48]. Otro hallazgo que orienta a la existencia de una NMOSD es la presencia de edema macular microquístico en la capa nuclear interna, aunque puede observarse con menos frecuencia también en pacientes con EM y otras neuropatías ópticas [49].

Neurofilamentos

Los neurofilamentos de cadena ligera se han postulado como biomarcadores de enfermedades inflamatorias, como la EM o la NMOSD. En dichas patologías, mayores niveles de neurofilamentos se correlacionarían con un daño axonal, y se ha relacionado con la discapacidad, la actividad inflamatoria, la atrofia cerebral o la respuesta terapéutica [50,51]. Mayores niveles de neurofilamentos detectados en el LCR, extraídos un mes tras el inicio de una NO, se han correlacionado con la recuperación de agudeza visual medida con la prueba de bajo contraste [52]. También se ha publicado que valores más altos de neurofilamentos en el suero obtenidos durante los primeros tres meses tras el episodio de NO se relacionan con una peor recuperación de agudeza visual y una mayor atrofia a nivel de la RNFL [53].

Evolución y pronóstico

Los pacientes con mayor grado de disminución de la agudeza visual inicial presentarán peor recuperación posterior, especialmente si se toma como referencia la agudeza visual al mes de seguimiento. Aun así, aproximadamente la mitad de los pacientes del *Optic Neuritis Treatment Trial* que inicialmente sólo eran capaces de contar dedos, presentaron una recuperación completa. Esta mejoría generalmente se mantendrá en el largo plazo. Hasta un 72% de los pacientes incluidos en el *Optic Neuritis Treatment Trial* mantuvo una agudeza visual de 1 tras un período de seguimiento de 15 años [13,54]. Los pacientes con una EM subyacente tendrán peor pro-

Figura 3. Ejemplo de análisis del grado de atrofia del nervio óptico. A partir de la adquisición repetida de secuencias rápidas –Half Fourier Single-shot Turbo spin-Echo (HASTE)– obtenidas en un plano coronal perpendicular al eje anteroposterior del nervio óptico (a), se obtiene una imagen coronal promedio (b), a partir de la cual se segmenta el área transversal del nervio óptico (c), que refleja su grado de atrofia.

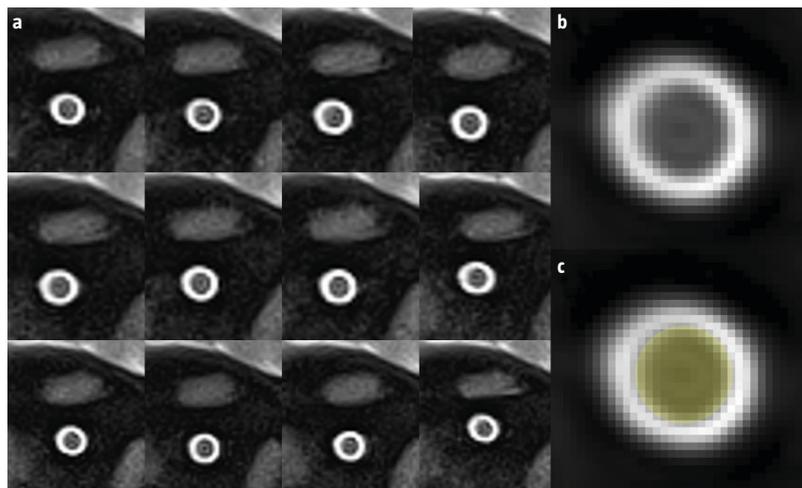
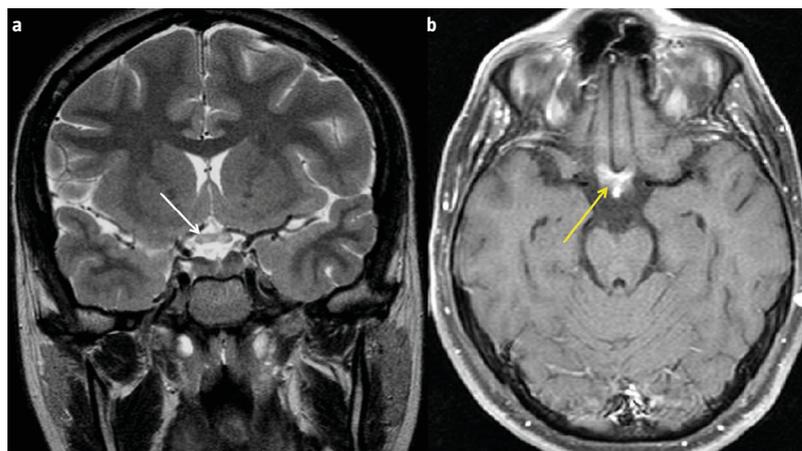
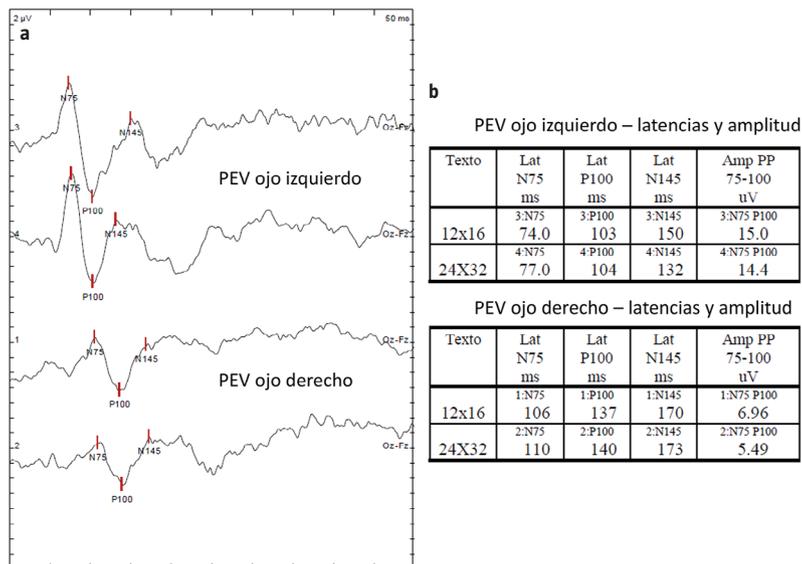


Figura 4. Neuromielitis óptica AQP4 positiva. Mujer de 24 años con pérdida visual bilateral aguda. Las imágenes de la resonancia magnética coronal ponderada en T_2 con supresión de grasa (a) y ponderada en T_1 transversal con contraste (b) demuestran una lesión desmielinizante con realce que afecta al quiasma óptico (flechas).



nóstico visual que los pacientes con una NO idiopática [55]. A su vez, el pronóstico visual a largo plazo será peor en las NO anti-AQP4 positivas [23]. Se ha publicado que la presencia de una NO asociada a anti-MOG tiene mejor pronóstico que las producidas por anti-AQP4. No obstante, aproximada-

Figura 5. Potenciales evocados visuales en una neuritis óptica derecha. Se puede observar cómo la onda P100 del ojo derecho tiene una mayor latencia, por lo que está desplazada hacia la derecha respecto al ojo izquierdo o sano (a). En este caso, la onda P100 tiene una latencia de hasta 140 ms (b). También se observa una menor amplitud en la onda del ojo afecto por la neuritis óptica, que se pone de manifiesto tanto en la morfología de la onda (más aplanada) como en los valores numéricos (b).



mente una décima parte de los pacientes con NO y anti-MOG desarrollará una discapacidad visual importante [2].

Más allá de la pérdida de agudeza visual, tras una NO puede haber déficit en la sensibilidad al contraste, percepción de colores, déficits campimétricos, de profundidad y reactividad pupilar. Por tanto, aunque la recuperación de la agudeza visual sea completa, podremos hallar defectos en la exploración, principalmente una palidez en el polo temporal de la retina, así como una alteración en las pruebas mencionadas. Estas secuelas serán detectables en pruebas como la OCT y los PEV [56].

El riesgo de recurrencia dependerá de la etiología de la NO y de si se establece un tratamiento inmunomodulador o inmunosupresor. Hasta un 93% de los pacientes con una NMO y anticuerpos anti-AQP4 positivos seguirá un curso con recurrencias [25]. En el caso de los anti-MOG, entre un 44 y un 83% seguirán un curso en brotes, que se manifestarán predominantemente con episodios de NO [24].

En la EM se puede observar un deterioro asintomático del ojo sano, que se puede objetivar mediante PEV u OCT [57-59].

Tratamiento

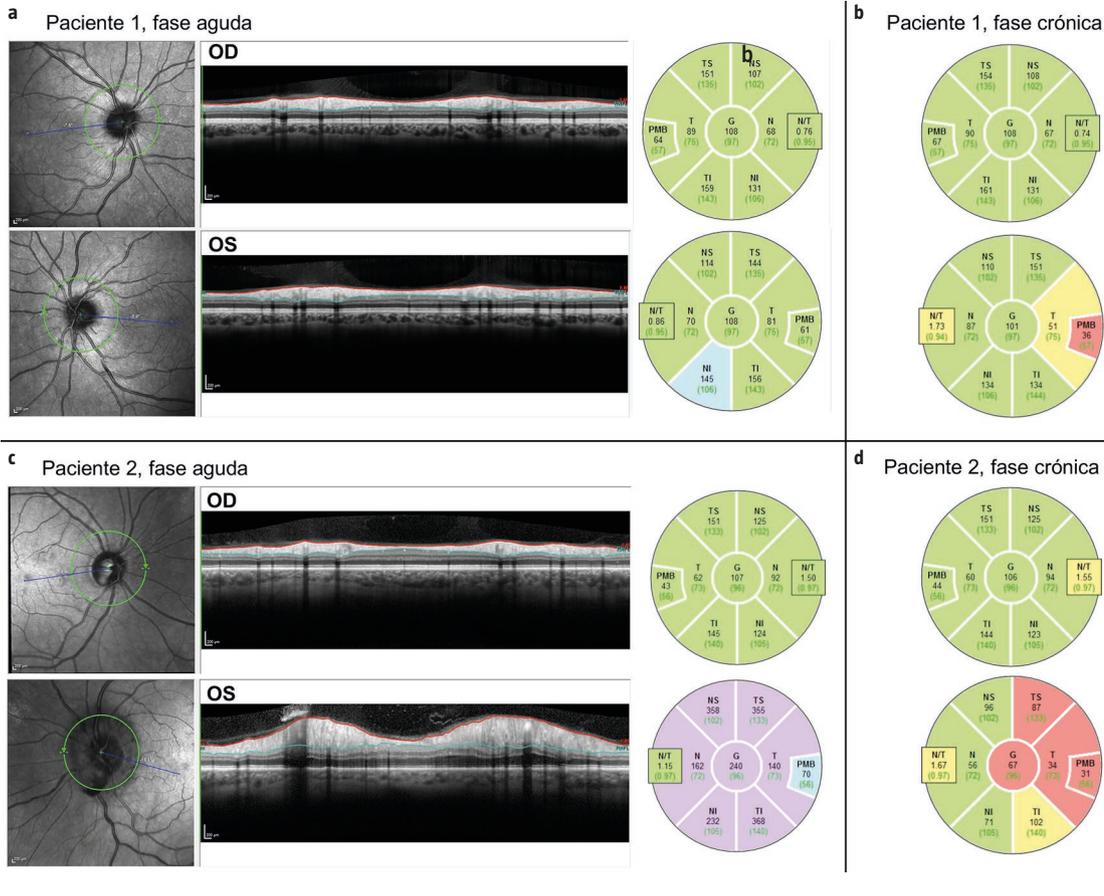
Desde la publicación del *Optic Neuritis Treatment Trial*, se ha aceptado ampliamente que los corticoides no mejoran el pronóstico a largo plazo de la NO, pero se ha mantenido su uso asumiendo que aceleran la recuperación y mejoran rápidamente el dolor [12,13]. A pesar de que este estudio ha sido criticado por sus limitaciones, los corticoides se utilizan como tratamiento sintomático de la NO [60]. Estudios retrospectivos realizados con pacientes con NO sugieren que existe una ventana terapéutica desde el inicio de los síntomas (sobre todo manifestada por la presencia de dolor), de tal modo que recibir corticoides más allá de cuatro días de evolución de la NO confiere un peor pronóstico visual [61].

La plasmaféresis ha demostrado, en estudios no controlados, eficacia en pacientes con episodios inflamatoriodesmielinizantes, incluido NO que no han respondido al tratamiento con corticoides, ya sea como tratamiento combinado, secuencial e incluso en solitario [62,63]. Aunque la mayor parte de los estudios son retrospectivos, con grupos heterogéneos de pacientes e incluyen brotes de diversas topografías, el tratamiento temprano con plasmaféresis podría aumentar las posibilidades de una recuperación tras un episodio grave de NO [64,65].

Se ha evaluado la eficacia y la seguridad de distintos fármacos potencialmente remielinizantes y/o neuroprotectores. Aunque algunos han demostrado un efecto sobre parámetros paraclínicos, ninguno ha demostrado todavía un mejor pronóstico visual. Entre los fármacos con potencial efecto remielinizador, el opicinumab demostró en un ensayo clínico en fase II una reducción en las latencias de conducción medidas mediante PEV multifocales [66,67]. La clemastina, un antihistamínico no selectivo, demostró un efecto remielinizador al reducir las latencias de conducción medidas por PEV de campo completo en pacientes con historia de NO previa [68].

Se han probado también diversos fármacos con potencial efecto neuroprotector. Es el caso de la fenitoína, considerada neuroprotectora por su efecto sobre los canales de sodio. En un ensayo clínico comparado con placebo, se observó una reducción del 30% en el grado de pérdida del grosor de la RN-FLP en el grupo de pacientes tratados con fenitoína durante los primeros 15 días tras el inicio de una NO [69]. Otro fármaco que podría tener un efecto neuroprotector es la simvastatina [70], que en un ensayo clínico produjo una mejoría de la latencia y la amplitud de la onda P100 tras un episodio de NO.

Figura 6. Evolución de las medidas de tomografía de coherencia óptica en dos pacientes con neuritis óptica del ojo izquierdo. En la fase aguda, en el primer paciente (a), como en los dos tercios de los pacientes, el fondo de ojo inicial fue normal con un grosor de la capa de fibras nerviosas de la retina dentro de los parámetros normales (marcados en verde por defecto en la máquina). En el segundo paciente (c), en el fondo de ojo se observó un edema de papila, con un aumento muy marcado del grosor de la capa de fibras nerviosas de la retina (marcado en azul y/o lila por defecto en la máquina). En ambos casos, en la fase crónica –transcurridos al menos seis meses desde el inicio de la sintomatología– (b y d), se observa una pérdida de grosor de la capa de fibras nerviosas de la retina (marcado en amarillo y/o rojo por defecto en la máquina), especialmente del sector temporal (T) y del haz papilomacular (PMB), con una asimetría de esta medida entre ambos ojos de > de 5 μm. OD: ojo derecho; OS: ojo izquierdo.



Se han ensayado otros fármacos con resultados negativos, como las inmunoglobulinas intravenosas, la amilorida, la biotina, la eritropoyetina humana recombinante, la vitamina D y el fingolimod [71-75].

Conclusiones

La descripción de nuevas entidades etiológicas ha redefinido aspectos que van desde la epidemiología hasta el tratamiento y el pronóstico de la NO. Avances en las exploraciones complementarias han mejorado nuestro conocimiento de la fisiopatología, tratamiento y pronóstico de la NO. El uso de epis-

dios de NO en ensayos clínicos ha facilitado la evaluación de terapias neuroprotectoras y remielinizantes [76]. Futuros estudios deberían definir qué cambios en los valores de PEV, medidas de OCT o RM se corresponden con efectos clínicamente significativos y, por lo tanto, podrían usarse como objetivos principales en ellos. Sin embargo, todavía no se ha comprobado la existencia de una ventana terapéutica. Estudios retrospectivos en NMOSSD sí sugieren la existencia de esta ventana, pero este efecto no se ha comprobado en ensayos clínicos. De demostrarse esta hipótesis, se deberían realizar estudios similares en la EM y la MOGAD, así como con episodios inflamatorios de otras topografías.

Bibliografía

- Optic Neuritis Study Group. Multiple sclerosis risk after optic neuritis: final optic neuritis treatment trial follow-up. *Arch Neurol* 2008; 65: 727-32.
- Cobo-Calvo A, Ruiz A, Maillart E, Audoin B, Zephir H, Bourre B, et al. Clinical spectrum and prognostic value of CNS MOG autoimmunity in adults: the MOGADOR study. *Neurology* 2018; 90: e1858-69.
- Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, Cabre P, Carroll W, Chitnis T, et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology* 2015; 85: 177-89.
- Kim HJ, Paul F, Lana-Peixoto MA, Tenenbaum S, Asgari N, Palace J, et al. MRI characteristics of neuromyelitis optica spectrum disorder: an international update. *Neurology* 2015; 84: 1165-73.
- Sepúlveda M, Aldea M, Escudero D, Llufrú S, Arrambide G, Otero-Romero S, et al. Epidemiology of NMOSD in Catalonia: influence of the new 2015 criteria in incidence and prevalence estimates. *Mult Scler* 2018; 24: 1843-51.
- Wikström J. The epidemiology of optic neuritis in Finland. *Acta Neurol Scand* 1975; 52: 196-206.
- Martínez-Lapiscina EH, Fraga-Pumar E, Pastor X, Gómez M, Conesa A, Lozano-Rubí R, et al. Is the incidence of optic neuritis rising? Evidence from an epidemiological study in Barcelona (Spain), 2008-2012. *J Neurol* 2014; 261: 759-67.
- Taylor BV, Lucas RM, Dear K, Kilpatrick TJ, Pender MP, van der Mei IA, et al. Latitudinal variation in incidence and type of first central nervous system demyelinating events. *Mult Scler* 2010; 16: 398-405.
- Jin Y-P, de Pedro-Cuesta J, Söderström M, Stawiarz L, Link H. Seasonal patterns in optic neuritis and multiple sclerosis: a meta-analysis. *J Neurol Sci* 2000; 181: 56-64.
- Lucas RM, Ponsonby A-L, Dear K, Valery P, Pender MP, Burrows JM, et al. Current and past Epstein-Barr virus infection in risk of initial CNS demyelination. *Neurology* 2011; 77: 371-9.
- Optic Neuritis Study Group. The clinical profile of optic neuritis. Experience of the Optic Neuritis Treatment Trial. *Arch Ophthalmol* 1991; 109: 1673-8.
- Beck RW, Cleary PA. Optic neuritis treatment trial. One-year follow-up results. *Arch Ophthalmol* 1993; 111: 773-5.
- Beck RW, Cleary PA, Backlund JC. The course of visual recovery after optic neuritis. Experience of the Optic Neuritis Treatment Trial. *Ophthalmology* 1994; 101: 1771-8.
- Fazzone HE, Lefton DR, Kupersmith MJ. Optic neuritis: correlation of pain and magnetic resonance imaging. *Ophthalmology* 2003; 110: 1646-9.
- Biousse V, Newman NJ. Diagnosis and clinical features of common optic neuropathies. *Lancet Neurol*. 2016; 15: 1355-67.
- Katz B. The dyschromatopsia of optic neuritis: a descriptive analysis of data from the optic neuritis treatment trial. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1995; 93: 685-708.
- Keltner JL, Johnson CA, Spurr JO, Beck RW. Visual field profile of optic neuritis. One-year follow-up in the Optic Neuritis Treatment Trial. *Arch Ophthalmol* 1994; 112: 946-53.
- Toosy AT, Mason DF, Miller DH. Optic neuritis. *Lancet Neurol* 2014; 13: 83-99.
- Davion J-B, Lopes R, Drumez É, Labreuche J, Hadhoum N, Lannoy J, et al. Asymptomatic optic nerve lesions: an underestimated cause of silent retinal atrophy in MS. *Neurology* 2020; 94: e2468-78.
- Hoorbakht H, Bagherkashi F. Optic neuritis, its differential diagnosis and management. *Open Ophthalmol J* 2012; 6: 65-72.
- Abel A, McClelland C, Lee MS. Critical review: typical and atypical optic neuritis. *Surv Ophthalmol* 2019; 64: 770-9.
- Weerasinghe D, Lueck C. Mimics and chameleons of optic neuritis. *Pract Neurol* 2016; 16: 96-110.
- Filippatou AG, Mukharesh L, Saidha S, Calabresi PA, Sotirchos ES. AQP4-IgG and MOG-IgG related optic neuritis—prevalence, optical coherence tomography findings, and visual outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Front Neuro* 2020; 11: 540156.
- Wynford-Thomas R, Jacob A, Tomassini V. Neurological update: MOG antibody disease. *J Neurol* 2019; 266: 1280-6.
- Jarius S, Ruprecht K, Wildemann B, Kuempfel T, Ringelstein M, Geis C, et al. Contrasting disease patterns in seropositive and seronegative neuromyelitis optica: a multicentre study of 175 patients. *J Neuroinflammation* 2012; 9: 503.
- Denève M, Biotti D, Patsoura S, Ferrier M, Meluchova Z, Mahieu L, et al. MRI features of demyelinating disease associated with anti-MOG antibodies in adults. *J Neuroradiol* 2019; 46: 312-8.
- Hoch MJ, Bruno MT, Shepherd TM. Advanced MRI of the optic nerve. *J Neuroophthalmol* 2017; 37: 187-96.
- Kupersmith MJ, Alban T, Zeiffer B, Lefton D. Contrast-enhanced MRI in acute optic neuritis: relationship to visual performance. *Brain* 2002; 125: 812-22.
- Umino M, Maeda M, Ii Y, Tomimoto H, Sakuma H. 3D double inversion recovery MR imaging: clinical applications and usefulness in a wide spectrum of central nervous system diseases. *J Neuroradiol* 2019; 46: 107-16.
- Lagrèze WA, Lazzaro A, Weigel M, Hansen H-C, Hennig J, Bley TA. Morphometry of the retrobulbar human optic nerve: comparison between conventional sonography and ultrafast magnetic resonance sequences. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007; 48: 1913.
- Ramanathan S, Prelog K, Barnes EH, Tantsis EM, Reddel SW, Henderson AP, et al. Radiological differentiation of optic neuritis with myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies, aquaporin-4 antibodies, and multiple sclerosis. *Mult Scler* 2016; 22: 470-82.
- Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol* 2018; 17: 162-73.
- Brownlee WJ, Miszkil KA, Tur C, Barkhof F, Miller DH, Ciccarelli O. Inclusion of optic nerve involvement in dissemination in space criteria for multiple sclerosis. *Neurology* 2018; 91: e1130-4.
- Vidal-Jordana A, Rovira A, Arrambide G, Otero-Romero S, Río J, Comabella M, et al. Optic nerve topography in multiple sclerosis diagnosis: the utility of visual evoked potentials. *Neurology* 2021; 96: e482-90.
- Brusa A, Jones SJ, Plant GT. Long-term remyelination after optic neuritis: a 2-year visual evoked potential and psychophysical serial study. *Brain* 2001; 124: 468-79.
- Alshowaier D, Yannikas C, Garrick R, Van Der Walt A, Graham SL, Fraser C, et al. Multifocal VEP assessment of optic neuritis evolution. *Clin Neurophysiol* 2015; 126: 1617-23.
- Van der Walt A, Kolbe S, Mitchell P, Wang Y, Butzkueven H, Egan G, et al. Parallel changes in structural and functional measures of optic nerve myelination after optic neuritis. *PLoS ONE* 2015; 10: e0121084.
- Henderson APD, Altmann DR, Trip SA, Miszkil KA, Schlottmann PG, Jones SJ, et al. Early factors associated with axonal loss after optic neuritis. *Ann Neurol* 2011; 70: 955-63.
- Di Maggio G, Santangelo R, Guerrieri S, Bianco M, Ferrari L, Medagliani S, et al. Optical coherence tomography and visual evoked potentials: which is more sensitive in multiple sclerosis? *Mult Scler* 2014; 20: 1342-7.
- Pihl-Jensen G, Schmidt M, Frederiksen J. Multifocal visual evoked potentials in optic neuritis and multiple sclerosis: a review. *Clin Neurophysiol* 2017; 128: 1234-45.
- Shen T, You Y, Arunachalam S, Fontes A, Liu S, Gupta V, et al. Differing structural and functional patterns of optic nerve damage in multiple sclerosis and neuromyelitis optica spectrum disorder. *Ophthalmology* 2019; 126: 445-53.
- Accornero N, Gregori B, Galié E, De Feo A, Agnesi R. A new color vep procedure discloses asymptomatic visual impairments in optic neuritis and glaucoma suspects. *Acta Neurol Scand* 2000; 102: 258-63.

43. Gabilondo I, Martínez-Lapiscina EH, Fraga-Pumar E, Ortiz-Perez S, Torres-Torres R, Andorra M, et al. Dynamics of retinal injury after acute optic neuritis: Retinal Injury in ON. *Ann Neurol* 2015; 77: 517-28.
44. Costello F, Coupland S, Hodge W, Lorello GR, Koroluk J, Pan YI, et al. Quantifying axonal loss after optic neuritis with optical coherence tomography. *Ann Neurol* 2006; 59: 963-9.
45. Nolan RC, Galetta SL, Frohman TC, Frohman EM, Calabresi PA, Castrillo-Viguera C, et al. Optimal intereye difference thresholds in retinal nerve fiber layer thickness for predicting a unilateral optic nerve lesion in multiple sclerosis. *J Neuroophthalmol* 2018; 38: 451-8.
46. Nolan-Kenney RC, Liu M, Akhand O, Calabresi PA, Paul F, Petzold A, et al. Optimal intereye difference thresholds by optical coherence tomography in multiple sclerosis: an international study. *Ann Neurol* 2019; 85: 618-29.
47. Outterryck O, Lopes R, Drumez É, Labreuche J, Lannoy J, Hadhoum N, et al. Optical coherence tomography for detection of asymptomatic optic nerve lesions in clinically isolated syndrome. *Neurology* 2020; 95: e733-44.
48. Kim N-H, Kim HJ, Park C-Y, Jeong KS. Retinal degeneration after first-ever optic neuritis helps differentiate multiple sclerosis and neuromyelitis optica spectrum disorder. *Front Neurol* 2019; 10: 1076.
49. Bennett J, de Seze J, Lana-Peixoto M, Palace J, Waldman A, Schippling S, et al. Neuromyelitis optica and multiple sclerosis: Seeing differences through optical coherence tomography. *Mult Scler* 2015; 21: 678-88.
50. Arrambide G, Espejo C, Eixarch H, Villar LM, Alvarez-Cermeño JC, Picón C, et al. Neurofilament light chain level is a weak risk factor for the development of MS. *Neurology* 2016; 87: 1076-84.
51. Watanabe M, Nakamura Y, Michalak Z, Isobe N, Barro C, Leppert D, et al. Serum GFAP and neurofilament light as biomarkers of disease activity and disability in NMOSD. *Neurology* 2019; 93: e1299-311.
52. Modvig S, Degn M, Sander B, Horwitz H, Wanscher B, Sellebjerg F, et al. Cerebrospinal fluid neurofilament light chain levels predict visual outcome after optic neuritis. *Mult Scler* 2016; 22: 590-8.
53. Dalla Costa G, Pisa M, Fabbella L, Furlan R, Comi G, Leocani L. Serum neurofilaments predict recovery after acute optic neuritis. *MSVIRTUAL* 2020. Washington, septiembre de 2020.
54. Optic Neuritis Study Group. Visual function 15 years after optic neuritis: a final follow-up report from the Optic Neuritis Treatment Trial. *Ophthalmology* 2008; 115: 1079-1082.e5
55. Chen JJ, Tobin WO, Majed M, Jitrapaikulsan J, Fryer JP, Leavitt JA, et al. Prevalence of myelin oligodendrocyte glycoprotein and aquaporin-4-IgG in patients in the Optic Neuritis Treatment Trial. *JAMA Ophthalmol* 2018; 136: 419.
56. Xu SC, Kardon RH, Leavitt JA, Flanagan EP, Pittcock SJ, Chen JJ. Optical coherence tomography is highly sensitive in detecting prior optic neuritis. *Neurology* 2019; 92: e527-35.
57. Pisa M, Ratti F, Vabanesi M, Radaelli M, Guerrieri S, Moiola L, et al. Subclinical neurodegeneration in multiple sclerosis and neuromyelitis optica spectrum disorder revealed by optical coherence tomography. *Mult Scler* 2020; 26: 1197-206.
58. Fraser C, Klistorner A, Graham S, Garrick R, Billson F, Grigg J. Multifocal visual evoked potential latency analysis: predicting progression to multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2006; 63: 847.
59. Pihl-Jensen G, Wanscher B, Frederiksen JL. Predictive value of optical coherence tomography, multifocal visual evoked potentials, and full-field visual evoked potentials of the fellow, non-symptomatic eye for subsequent multiple sclerosis development in patients with acute optic neuritis. *Mult Scler* 2021; 27: 391-400.
60. Petzold A, Braithwaite T, van Oosten BW, Balk L, Martínez-Lapiscina EH, Wheeler R, et al. Case for a new corticosteroid treatment trial in optic neuritis: review of updated evidence. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2020; 91: 9-14.
61. Stiebel-Kalish H, Hellmann MA, Mimouni M, Paul F, Bialer O, Bach M, et al. Does time equal vision in the acute treatment of a cohort of AQP4 and MOG optic neuritis? *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2019; 6: e572.
62. Merle H, Olindo S, Jeannin S, Valentino R, Mehdaoui H, Cabot F, et al. Treatment of optic neuritis by plasma exchange (add-on) in neuromyelitis optica. *Arch Ophthalmol* 2012; 130: 858.
63. Ruprecht K, Klinker E, Dintelmann T, Rieckmann P, Gold R. Plasma exchange for severe optic neuritis: treatment of 10 patients. *Neurology* 2004; 63: 1081-3.
64. Bonnan M, Valentino R, Debeugny S, Merle H, Fergé J-L, Mehdaoui H, et al. Short delay to initiate plasma exchange is the strongest predictor of outcome in severe attacks of NMO spectrum disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2018; 89: 346-51.
65. Tan S, Ng TK, Xu Q, Yang M, Zhuang Y, Zhao J, et al. Vision improvement in severe acute isolated optic neuritis after plasma exchange treatment in Chinese population: a prospective case series study. *Ther Adv Neurol Disord* 2020; 13: 175628642094797.
66. Cadavid D, Balcer L, Galetta S, Aktas O, Ziemssen T, Vanopdenbosch L, et al. Safety and efficacy of opicinumab in acute optic neuritis (RENEW): a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Neurol* 2017; 16: 189-99.
67. Cadavid D, Mellion M, Hupperts R, Edwards KR, Calabresi PA, Drulović J, et al. Safety and efficacy of opicinumab in patients with relapsing multiple sclerosis (SYNERGY): a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Neurol* 2019; 18: 845-56.
68. Green AJ, Gelfand JM, Cree BA, Bevan C, Boscardin WJ, Mei F, et al. Clemastine fumarate as a remyelinating therapy for multiple sclerosis (ReBUILD): a randomised, controlled, double-blind, crossover trial. *Lancet* 2017; 390: 2481-9.
69. Raftopoulos R, Hickman SJ, Toosy A, Sharrack B, Mallik S, Paling D, et al. Phenytoin for neuroprotection in patients with acute optic neuritis: a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Neurol* 2016; 15: 259-69.
70. Tsakiri A, Kallenbach K, Fuglø D, Wanscher B, Larsson H, Frederiksen J. Simvastatin improves final visual outcome in acute optic neuritis: a randomized study. *Mult Scler* 2012; 18: 72-81.
71. McKee JB, Cottrill CL, Elston J, Epps S, Evangelou N, Gerry S, et al. Amiloride does not protect retinal nerve fibre layer thickness in optic neuritis in a phase 2 randomised controlled trial. *Mult Scler* 2019; 25: 246-55.
72. Shayegannejad V, Shahzamani S, Dehghani A, Dast Borhan Z, Rahimi M, Mirmohammadsadeghi A. A double-blind, placebo-controlled trial of adding erythropoietin to intravenous methylprednisolone for the treatment of unilateral acute optic neuritis of unknown or demyelinating origin. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2015; 253: 797-801.
73. Derakhshandi H, Etemadifar M, Feizi A, Abtahi S-H, Minagar A, Abtahi M-A, et al. Preventive effect of vitamin D3 supplementation on conversion of optic neuritis to clinically definite multiple sclerosis: a double blind, randomized, placebo-controlled pilot clinical trial. *Acta Neurol Belg*. 2013; 113: 257-63.
74. Albert C, Mikolajczak J, Liekfeld A, Piper SK, Scheel M, Zimmermann HG, et al. Fingolimod after a first unilateral episode of acute optic neuritis (MOVING) – preliminary results from a randomized, rater-blind, active-controlled, phase 2 trial. *BMC Neurol* 2020; 20: 75.
75. Roed HG, Langkilde A, Sellebjerg F, Lauritzen M, Bang P, Mørup A, et al. A double-blind, randomized trial of IV immunoglobulin treatment in acute optic neuritis. *Neurology* 2005; 64: 804-10.
76. Andorrà M, Alba-Arbalat S, Camos-Carreras A, Gabilondo I, Fraga-Pumar E, Torres-Torres R, et al. Using acute optic neuritis trials to assess neuroprotective and remyelinating therapies in multiple sclerosis. *JAMA Neurol* 2020; 77: 234.

Optic neuritis: aetiopathogenesis, diagnosis, prognosis and management

Abstract. The main causes of optic neuritis (ON) are multiple sclerosis (MS), neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD) and myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody disease, also known as MOGAD. When all screening is negative, we can speak of idiopathic ON, although this diagnosis should be provisional. ON can be diagnosed clinically and paraclinical tests are not routinely required to confirm it. However, tests such as magnetic resonance imaging (MRI), visual evoked potentials (VEP) and optical coherence tomography (OCT) can lend support to the diagnosis if the clinical presentation is atypical. The use of new MRI sequences, OCT, multifocal VEPs and the determination of neurofilaments has allowed ON to be used as a model for remyelination and neuroprotection, leading to phase II clinical trials. Some of these drugs, such as opicinumab, clemastine, phenytoin or simvastatin, have shown positive results; however, their clinical effect remains to be defined. It is accepted that corticosteroids do not improve the long-term prognosis of ON, although some retrospective studies suggest that there is a therapeutic window from the onset of symptoms. Plasmapheresis has also been shown to be effective in patients with ON. In this review we will address basic aspects of the management of ON, in the fundamental context of MS, NMOSD and MOGAD, with emphasis on etiopathogenic, diagnostic, prognostic and therapeutic developments.

Key words. MOGAD. Multiple sclerosis. NMOSD. Optic neuritis. Remyelination. Visual evoked potentials.