



# REVISTA BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA

www.reumatologia.com.br



## Relato de caso

# Neurite óptica em paciente com artrite idiopática juvenil



Daniela M.R. Lourenço<sup>a</sup>, Izabel M. Buscatti<sup>a</sup>, Benito Lourenço<sup>b</sup>, Fernanda C. Monti<sup>c</sup>, José Albino Paz<sup>c</sup> e Clovis A. Silva<sup>a,d,\*</sup>

<sup>a</sup> Unidade de Reumatologia Pediátrica, Departamento de Pediatria, Faculdade de Medicina da Universidade São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

<sup>b</sup> Unidade do Adolescente, Departamento de Pediatria, Faculdade de Medicina da Universidade São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

<sup>c</sup> Unidade de Neurologia Pediátrica, Departamento de Neurologia, Faculdade de Medicina da Universidade São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

<sup>d</sup> Divisão de Reumatologia, Faculdade de Medicina da Universidade São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

## INFORMAÇÕES SOBRE O ARTIGO

Histórico do artigo:

Recebido em 17 de outubro de 2013

Aceito em 28 de janeiro de 2014

On-line em 15 de agosto de 2014

Palavras-chave:

Neurite óptica

Artrite idiopática juvenil

Anticorpo antiaquaporina 4

## R E S U M O

A neurite óptica (NO) raramente é relatada em pacientes com artrite idiopática juvenil (AIJ), especialmente naqueles com bloqueio de fator de necrose tumoral-alfa. No entanto, até onde se sabe, a prevalência de NO em pacientes com AIJ ainda não foi estudada. Acompanham-se 5.793 pacientes no Hospital Universitário desta instituição. Destes, 630 (11%) tinham AIJ, e apenas um (0,15%) apresentava NO. O paciente com NO, de 6 anos de idade e do sexo masculino, foi diagnosticado com AIJ oligoarticular estendida. Foram introduzidos naproxeno e metotrexato, posteriormente substituídos por leflunomida. Aos 11 anos de idade, ele foi diagnosticado com meningite asséptica, seguida de convulsão motora parcial com evolução para generalização secundária. A ressonância magnética do encéfalo e o eletroencefalograma evidenciaram desorganização difusa da atividade elétrica do encéfalo. A leflunomida foi suspensa. Após 7 dias, o paciente apresentou dor ocular aguda, baixa acuidade visual para cores, visão turva, fotofobia, hiperemia e amaurose progressiva no olho direito. No exame de fundo de olho, foi detectado edema de papila unilateral sem exsudatos retinianos. A ressonância magnética de órbita sugeriu neuropatia óptica à direita. O anticorpo antiaquaporina 4 (anti-AQP4) foi negativo. O paciente foi submetido a pulsoterapia com metilprednisolona por cinco dias, seguida de prednisona, apresentando melhora clínica e laboratorial. Em suma, foi observada baixa prevalência de NO em pacientes com AIJ. A ausência do anticorpo antiaquaporina 4 e a ressonância magnética normal do encéfalo não excluem a possibilidade de doença desmielinizante associada a esta artrite crônica. Logo, é importante que seja feito um acompanhamento rigoroso.

© 2014 Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

\* Autor para correspondência.

E-mail: [clovisaasilva@gmail.com](mailto:clovisaasilva@gmail.com) (C.A. Silva).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rbr.2014.01.011>

0482-5004/© 2014 Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

## Optic neuritis in juvenile idiopathic arthritis patient

### A B S T R A C T

#### Keywords:

Optic neuritis  
Juvenile idiopathic arthritis  
Anti-aquaporin 4 antibody

Optic neuritis (ON) was rarely reported in juvenile idiopathic arthritis (JIA) patients, particularly in those under anti-tumor necrosis factor alpha blockage. However, to our knowledge, the prevalence of ON in JIA population has not been studied. Therefore, 5,793 patients were followed up at our University Hospital and 630 (11%) had JIA. One patient (0.15%) had ON and was reported herein. A 6-year-old male was diagnosed with extended oligoarticular JIA, and received naproxen and methotrexate subsequently replaced by leflunomide. At 11 years old, he was diagnosed with aseptic meningitis, followed by a partial motor seizure with secondary generalization. Brain magnetic resonance imaging (MRI) and electroencephalogram showed diffuse disorganization of the brain electric activity and leflunomide was suspended. Seven days later, the patient presented acute ocular pain, loss of acuity for color, blurred vision, photophobia, redness and short progressive visual loss in the right eye. A fundoscopic exam detected unilateral papilledema without retinal exudates. Orbital MRI suggested right ON. The anti-aquaporin 4 (anti-AQP4) antibody was negative. Pulse therapy with methylprednisolone was administered for five days, and subsequently with prednisone, he had clinical and laboratory improvement. In conclusion, a low prevalence of ON was observed in our JIA population. The absence of anti-AQP4 antibody and the normal brain MRI do not exclude the possibility of demyelinating disease associated with chronic arthritis. Therefore, rigorous follow up is required.

© 2014 Elsevier Editora Ltda. All rights reserved.

## Introdução

A neurite óptica (ON) caracteriza-se por perda visual aguda e inflamação do nervo óptico. As manifestações clínicas mais recorrentes desta doença são a perda repentina da visão, a perturbação da visão de cores, e a dor periorbitária e retro-orbitária, principalmente durante a movimentação dos olhos.<sup>1</sup> Esta anomalia visual pode estar associada a infecções, vacinas, fármacos e doenças autoimunes, especialmente a esclerose múltipla (EM) e a neuromielite óptica (NMO).<sup>2,3</sup>

A neurite óptica (NO) raramente é relatada em pacientes com artrite idiopática juvenil (AIJ), especialmente naqueles com bloqueio de fator de necrose tumoral-alfa (TNF- $\alpha$ ).<sup>3-6</sup> No entanto, até onde se sabe, a prevalência de NO em pacientes com AIJ ainda não foi estudada.

No período de janeiro de 1983 a julho de 2013, foram acompanhados 5.793 pacientes na Unidade de Reumatologia Pediátrica do Instituto da Criança da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Destes, 630 (11%) preenchem os critérios de classificação da International League of Associations for Rheumatism (ILAR) para AIJ.<sup>7</sup> Apenas um (0,15%), descrito neste estudo, apresentou perda visual aguda em decorrência da NO durante o curso da doença.

## Relato de caso

O paciente de 6 anos de idade, do sexo masculino, foi diagnosticado com AIJ oligoarticular estendida em razão de uma artrite crônica do joelho esquerdo, com evolução para punhos e tornozelos. Exames laboratoriais iniciais revelaram hemoglobina 12,9 g/dL, hematócrito 38,1%, leucócitos

17.000 mm<sup>3</sup> (neutrófilos 73%, linfócitos 23%, eosinófilos 0% e monócitos 4%), plaquetas 401.000 mm<sup>3</sup>, velocidade de hemossedimentação (VHS) de 30 mm/1h, proteína c-reativa (PCR) 98,4 mg/dL (faixa normal 5,0), fator reumatoide e anti-corpo antinuclear negativos. Foram introduzidos naproxeno (20 mg/kg/dia) e metotrexato (0,5 mg/kg/semana), posteriormente substituídos por leflunomida (20 mg/dia) em razão da intolerância gástrica. Aos 11 anos de idade, o paciente não apresentava artrite nem limitações e vinha sendo tratado com leflunomida (20 mg/dia). Neste momento, o paciente apresentou cefaleia e vômito, sem febre. Depois de quatro dias, manifestou convulsão motora parcial afetando o braço direito, com generalização secundária. Exames laboratoriais evidenciaram líquido cefalorraquidiano (LCS) levemente turvo, 127 células/mm<sup>2</sup> (linfócitos 32%, monócitos 19%, plasmócitos 1%, neutrófilos 43%, eosinófilos 2%, basófilos 1% e macrófagos 2%), hemácias 0/mm<sup>2</sup>, proteína 61 mg/dL, glicose 58 mg/dL e adenosina deaminase 0,7 IU/L (faixa normal < 4). O VHS foi de 30 mm/1 h e a PCR foi de 10,1 mg/dL. A detecção de adenovírus, citomegalovírus, herpes simples tipo I/II, *Toxoplasma gondii*, *Mycobacterium tuberculosis* e *Treponema pallidum* por reação em cadeia da polimerase no LCS foi negativa, assim como a cultura de aeróbios, anaeróbios, fungos e micobactérias no LCS. A ressonância magnética do encéfalo foi normal, enquanto o encefalograma evidenciou desorganização difusa da atividade elétrica do encéfalo. Por conseguinte, foi diagnosticada meningoencefalite asséptica, sendo a leflunomida suspensa. Após 7 dias, o paciente apresentou dor ocular aguda, baixa acuidade visual para cores, visão turva, fotofobia, hiperemia no olho direito com progressão para amaurose unilateral. No exame de fundo de olho, foi detectado edema de papila e mácula seca à direita, sem exsudatos maculadores. A ressonância magnética de órbita evidenciou espessamento e hipersinal

em T2 associado a realce dos segmentos intra-orbitário, intracanalicular e cisternal do nervo óptico direito, os quais sugeriam NO à direita. Exames imunológicos evidenciaram anticorpos antinucleares FAN 1:160 (padrão pontilhado fino), anti-DNA de dupla hélice, anti-Sm, anti-RNP, IgG e anticardiolipina IgM negativos, autoanticorpos anti-Ro e anti-La. Pelo método da imunofluorescência indireta, o anticorpo antiaquaporina 4 (anti-AQP4) foi negativo. O paciente foi submetido a pulsoterapia com metilprednisolona (1,0g/dia) por cinco dias, seguida de prednisona (60mg/dia). Após tratamento com prednisona por 30 dias, os exames clínicos, laboratoriais e de fundo de olho foram normais. Atualmente, as doses de corticosteroides estão sendo gradualmente reduzidas.

## Discussão

A NO com perda reversível da visão em pacientes com AIJ foi descrita apenas uma vez nestes 30 anos consecutivos de atendimento deste serviço de reumatologia pediátrica.

Esta doença oftálmica ocorre predominantemente em pacientes jovens,<sup>8</sup> sem predominância de gênero.<sup>9-11</sup> O diagnóstico é baseado no quadro clínico secundário ao dano do nervo óptico,<sup>9-11</sup> que resulta em perda repentina da visão, deficiência da visão de cores e dor periorbitária à movimentação do olho. Foi observado edema de papila no exame de fundo de olho em um terço dos pacientes,<sup>1</sup> resultante da papilite, perineurite ou neurorretinite. No paciente estudado, a presença de um disco inchado sem exsudato em estrela macular sugere papilite associada a neurite retrobulbar. Curiosamente, a neurite retrobulbar e a papilite normalmente estão relacionadas com a EM, enquanto a perineurite e a neurorretinite estão mais comumente associadas a etiologias infecciosas ou inflamatórias.

A ressonância magnética de órbita não é necessária para confirmar o diagnóstico. Por outro lado, ela é requerida para excluir outras doenças que possam mimetizar uma NO, como as lesões orbitais compressivas ou inflamatórias.<sup>12,13</sup> É importante ressaltar que quase 50% dos pacientes com NO isolada desenvolvem EM em um período de 15 anos. Consequentemente, a ressonância magnética do encéfalo se faz necessária para detectar os primeiros sintomas de lesões cerebrais desmielinizantes e para acompanhar de perto a evolução da doença.<sup>12,14</sup>

Ademais, nosso paciente apresentou anticorpo anti-AQP4 negativo. Este marcador autoimune relacionado com o sistema nervoso central tem especificidade alta para o espectro de diagnóstico de NMO.<sup>15</sup> No entanto, foi detectada sensibilidade de 53% pelo método de imunofluorescência indireta.<sup>16</sup> Dez por cento dos pacientes soronegativos que apresentam NO recorrente desenvolverão NMO dentro de cinco anos.<sup>14</sup> Portanto, é de suma importância que o paciente estudado seja submetido a um acompanhamento rigoroso.

Em pacientes com AIJ, a neurite óptica é raramente relatada, estando geralmente associada a inibidores do TNF- $\alpha$  com tratamento com duração média de 8 meses.<sup>3,6</sup> Além disso, esta anomalia ocular também foi descrita em pacientes adultos com artrite inflamatória.<sup>17</sup> A etiologia da NO do paciente estudado não é clara, estando possivelmente relacionada com a autoimunidade. Até onde se sabe, não há relato

de casos de NO em que tenha sido utilizado tratamento com leflunomida.

A metilprednisolona intravenosa é uma opção para o tratamento da NO, conforme indicado neste estudo.<sup>19</sup> Uma revisão recente, que incluiu ensaios clínicos randomizados com pacientes adultos, evidenciou recuperação semelhante da acuidade visual normal em pacientes tratados com corticosteróides intravenosos ou orais.<sup>18</sup>

Em suma, foi observada baixa prevalência de NO em pacientes com AIJ. A ausência do anticorpo antiaquaporina 4 e a ressonância magnética normal do encéfalo não excluem a possibilidade de doença desmielinizante associada a esta artrite crônica. Logo, é importante que seja feito um acompanhamento rigoroso.

## Financiamento

Este estudo foi financiado pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP - bolsas 2008/58238-4 para CAS e 2011/12471-2 para CAS), pelo Conselho Nacional do Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPQ - bolsa 302724/2011-7 para CAS), pela Federico Foundation para CAS e pelo Núcleo de Apoio à Pesquisa «Saúde da Criança e do Adolescente» da USP (NAP-CriAd).

## Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

## REFERÊNCIAS

1. Steffen H. Optic nerve neuritis. *Ophthalmologe*. 2013;110:783-9.
2. Cardoso LMCD, Zacharias LC, Monteiro MLR. Neuropatia óptica autoimune: relato de caso. *Arq Bras Oftalmol*. 2006;69:593-5.
3. Simsek I, Erdem H, Pay S, Sobaci G, Dinc A. Optic neuritis occurring with anti-tumor necrosis factor  $\alpha$  therapy. *Ann Rheum Dis*. 2007;66:1255-8.
4. Tristano AG. Neurological adverse events associated with anti-tumor necrosis factor  $\alpha$  treatment. *J Neurol*. 2010;257:1421-31.
5. Tran TH, Milea D, Cassoux N, Bodaghi B, Bourgeois P, LeHoang P. Optic neuritis associated with infliximab. *J Fr Ophtalmol*. 2005;28:201-4.
6. Tauber T, Turetz J, Barash J, Avni I, Morad Y. Optic neuritis associated with etanercept therapy for juvenile arthritis. *J AAPOS*. 2006;10:26-9.
7. Petty RE, Southwood TR, Manners P, Baum J, Glass DN, Goldenberg J, et al. Revision of the proposed classification criteria for juvenile idiopathic arthritis: Durban, 1997. *J Rheumatol*. 1998;25:1991-4.
8. Pedro-Egbe CN, Fiebai B, Ejimadu CS. Visual outcome following optic neuritis: a 5-year review. *Niger J Clin Pract*. 2012;15:311-4.
9. Morales DS, Siatkowski RM, Howard CW, Warman R. Optic neuritis in children. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2000;37:254-9.
10. Shatriah I, Adlina AR, Alshaarawi S, Wan-Hitam WH. Clinical profile of Malay children with optic neuritis. *Pediatr Neurol*. 2012;46:293-7.

11. Stübgen JP. A literature review on optic neuritis following vaccination against virus infections. *Autoimmun Rev.* 2013;12:990-7.
12. McKinney AM, Lohman BD, Sarikaya B, Benson M, Benson MT, Lee MS. Accuracy of routine fat-suppressed FLAIR and diffusion-weighted images in detecting clinically evident acute optic neuritis. *Acta Radiologica.* 2013 (in press).
13. Hickman SJ, Dalton CM, Miller DH, Plant GT. Management of acute optic neuritis. *Lancet.* 2002;360:1953-62.
14. de Seze J. Atypical forms of optic neuritis. *Rev Neurol.* 2012;168:697-701.
15. McKeon A, Lennon VA, Lotze T, Tenenbaum S, Ness JM, Rensel M, et al. CNS aquaporin-4 autoimmunity in children. *Neurology.* 2008;71:93-100.
16. Tillema JM, McKeon A. The spectrum of Neuromyelitis Optica (NMO) in childhood. *Journal of Child Neurology.* 2012;27:1437-47.
17. Mohan N, Edwards ET, Cupps TR, Oliverio PJ, Sandberg G, Crayton H, et al. Demyelination occurring during anti-tumor necrosis factor alpha therapy for inflammatory arthritides. *Arthritis Rheum.* 2001;44:2862-9.
18. Gal RL, Vedula SS, Beck R. Corticosteroids for treating optic neuritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; 18:4.
19. Beck RW. The Optic Neuritis Treatment Trial. *Arch Ophthalmol.* 1988;106:1051-3.