

Artículo original

Neuritis ópticas post vacuna SARS-CoV-2 en pacientes pediátricos. Presentación de casos

Optic neuritis post SARS-CoV-2 vaccine in pediatric patients. Case report

Pierina Ramello¹, Daniela Welschen², Erica Hammermüller³, Claudia Polo⁴

Resumen

Objetivo: Presentación de dos pacientes pediátricas con neuritis óptica días posteriores a la colocación de la vacuna SARS-CoV-2.

Métodos y Resultados: El primer caso es una niña de 12 años quien 15 días previos se colocó la vacuna monovalente ARNm de Moderna, Spikevax Se constató un descenso de la agudeza visual leve del ojo derecho con alteración del test de Ishihara y papilitis de ojo derecho. En la resonancia magnética presentó múltiples lesiones a nivel del Sistema Nervioso Central cumpliendo los criterios de Mc Donald para el diagnóstico de Esclerosis Múltiple, confirmado por la presencia de bandas oligoclonales en el Líquido Cefalorraquídeo. Los potenciales visuales evocados por damero sugirieron afectación del nervio óptico derecho y de la visión discriminativa a izquierda.

La segunda paciente de 10 años consultó por disminución brusca de la visión bilateral. Como antecedente refirió haberse colocado la vacuna a virus inactivado Sinopharm BBIBP-SARS-CoV-2.

Trabajo presentado parcialmente en el XXXV CONGRESO PANAMERICANO DE OFTALMOLOGÍA, del 17 al 20 de marzo 2023, Buenos Aires, Argentina. Tema: «COVID y oftalmopediatría».

Autor responsable de la publicación: María Pierina Ramello.

Dirección: Oncativo 181, 2do piso, depto. 7, Ramos Mejía, La Matanza. CP 1704. Pcia de Buenos Aires, Argentina.

Mail: pierinaramello@gmail.com

¹ Médica oftalmóloga de planta del Hospital de Pediatría J. P. Garrahan. Beca de especialización en glaucoma infantil Hospital de Pediatría J.P. Garrahan Ciudad Autónoma de Buenos Aires Residente Hospital de Clínicas de la Ciudad de Córdoba. Argentina.

² Médica oftalmóloga de planta Hospital Pedro Elizalde, Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Fellow Hospital Garrahan, Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Residente Hospital Durand, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina. Fellow de estrabismo del Hospital General de México, México.

³ Pediatra. Jefa de clínica del Servicio de Consultorio Clínico hospital J.P. Garrahan. Vocal del comité de pediatría Social y miembro titular de la Sociedad Argentina de Pediatría (SAP) Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

⁴ Oftalmóloga infantil en el servicio de pediatría Hospital Piñeyro, Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Ex médica de planta del servicio de oftalmología infantil J. P. Garrahan, Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Ex médica de planta Hospital Austral, Provincia de Buenos Aires, Argentina. Delegada del Connectivity Bureau de WSPOS.

Sin fuentes de apoyo o subvención.

Los autores manifiestan no presentar interés comercial específico en el producto, equipamiento o proceso del que trate el trabajo o en algún producto, equipamiento o proceso de la competencia. También declaran no haber recibido apoyo económico.

Los autores certifican que este trabajo no ha sido publicado ni está en vías de consideración para publicación en otra revista. Asimismo transfieren los derechos de propiedad del presente trabajo a la Sociedad Española de Estrabología y Oftalmología Pediátrica.

Al fondo de ojos presentó una leve palidez de papila. El campo visual computarizado presentó contracción de isópteras marcado con islote de visión central. El electroretinograma se informó de tipo subnormal (++) bilateral. Los electroretinograma fotópico y escotópico también se describieron subnormales. Sus Potenciales Visuales Evocados sugirieron alteración de ambos nervios ópticos, tanto por Flash como por Damero.

Conclusión: Existe evidencia científica que demuestra el aumento de neuritis óptica post vacuna COVID-19 principalmente en niños, su incidencia es baja en relación al porcentaje de la población inmunizada. A su vez, cabe recalcar que los pacientes pediátricos recuperaron su capacidad visual *ad-integrum*.

Palabras clave: *vacunacion COVID-19, neuropatía óptica, sclerosis multiple, vacuna ARNm Moderna, vacuna Sinopharm BBIBP-SARS-CoV-2.*

Abstract

Purpose: The aim of this paper is to present 2 pediatric patients with optic neuritis days after SARS-CoV-2 vaccination.

Methods and Results: The first case is a 12-year-old patient who received ARNm monovalent vaccine Moderna, Spikevax. A slight decrease in visual acuity was found in the right eye with ipsilateral alteration of the Ishihara's test. Discrete papillitis was found at the right eye fundus and lesions in the central nervous system fulfilling the Mc Donald's MRI criteria for multiple sclerosis diagnosis. The presence of oligoclonal band in the cerebrospinal fluid confirms it. Visual evoked potentials suggested involvement of the right optic nerve and left discriminative vision.

The other 10-year-old patient consulted due to a sudden decrease in visual acuity. She received inactivated virus vaccine Sinopharm BBIBP-SARS-CoV-2. Although the fundus showed a slight papillary pallor. Her computerized visual field showed isoptera contraction with a central vision island. The electroretinogram was reported as bilaterally subnormal, as well as the photopic and scotopic electroretinogram. The visual evoked potentials suggested alteration of both optic nerves.

Conclusions: Scientific evidence reveals that optic neuritis increase after COVID-19 vaccine, mainly in pediatric population, but also reveals that its incidence is low with regard to the immunized population. Also, it should be noted that pediatric patients recovered their visual acuity *ad integrum* with early diagnosis and appropriate treatment.

Keywords: *COVID-19 vaccination, optic neuropathy, multiple sclerosis, ARNm Moderna vaccine, Sinopharm BBIBP-SARS-CoV-2.*

INTRODUCCIÓN

Como todos sabemos, la pandemia de COVID-19 puso en jaque a la salud pública y privada a nivel mundial. Esto llevó a que las compañías farmacéuticas comenzaran una carrera sin precedentes para desarrollar una vacuna que disminuyera las cifras de morbi-mortalidad que producía este virus. Esta situación epidemiológica excepcional permitió la autorización del uso de vacunas, sin tener datos fiables

sobre su eficacia o sensibilidad. Dentro de los artículos que hay publicados hasta el día de la fecha, son muy poco frecuentes las complicaciones oftalmológicas en relación al alto volumen de población que se vacunó. Si bien no podemos confirmar si la vacunación fue causa de las complicaciones o si el proceso inflamatorio que presentaron los pacientes posteriormente fue casualidad, el objetivo de publicar estos pacientes es aportar datos para futuras investigaciones.

PRESENTACIÓN DE CASOS

Presentamos dos pacientes que desarrollaron alteraciones visuales días posteriores a la colocación de la vacuna contra el virus SARS-CoV-2. La primera paciente, B.M., es una niña de 12 años quien refiere haberse colocado la vacuna contra el COVID-19 monovalente ARNm de Moderna, Spikevax 15 días previos a la aparición de los síntomas. El motivo de su consulta fue por alteraciones visuales inespecíficas. Al examen oftalmológico se constató agudeza visual (AV) sin corrección de 20/25 en ojo derecho (OD) y de 20/20 en ojo izquierdo (OI). Defecto pupilar aferente en OD y alteraciones en el test de Ishihara's con predominio del deuterán de ese mismo ojo. En el fondo de ojo se observó papilitis de OD. En la tomografía de coherencia óptica (OCT) se evidenció edema incipiente en la capa de fibras del nervio óptico (fig. 1). En cuanto a la RMN se constataron múltiples imágenes hiperintensas en T2/Flair supra e infratentoriales, región yuxtacortical parietal izquierda, derecha y periventricular,

cumpliendo los criterios de Mc Donald. Los potenciales visuales evocados (PEV) por damero se informaron ambos ojos de forma anormal, latencia prolongada en ojo derecho con diferencia interocular, amplitud conservada. Sugiere afectación del nervio óptico derecho y de la visión discriminativa a izquierda (fig. 2). El análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR) presentó escasas bandas oligoclonales. El laboratorio descartó causa infectológica asociada. A esta paciente se la interpretó como neuritis óptica secundaria a esclerosis múltiple y se realiza el tratamiento correspondiente.

Nuestra segunda paciente, A. L., una niña de 10 años quien tiene fue atendida tres meses antes en nuestro servicio para un certificado escolar sin patología alguna. Consulta por disminución brusca de la visión de ambos ojos. Como antecedente refirió haberse colocado la vacuna a virus inactivado Sinopharm BBIBP-Sars-COV 10 días antes de la aparición de los síntomas. La AV de lejos en el momento del examen era de 20/80 OD y de 20/60 OI sin corrección. Su AV de cerca fue de 20/200 también sin corrección.

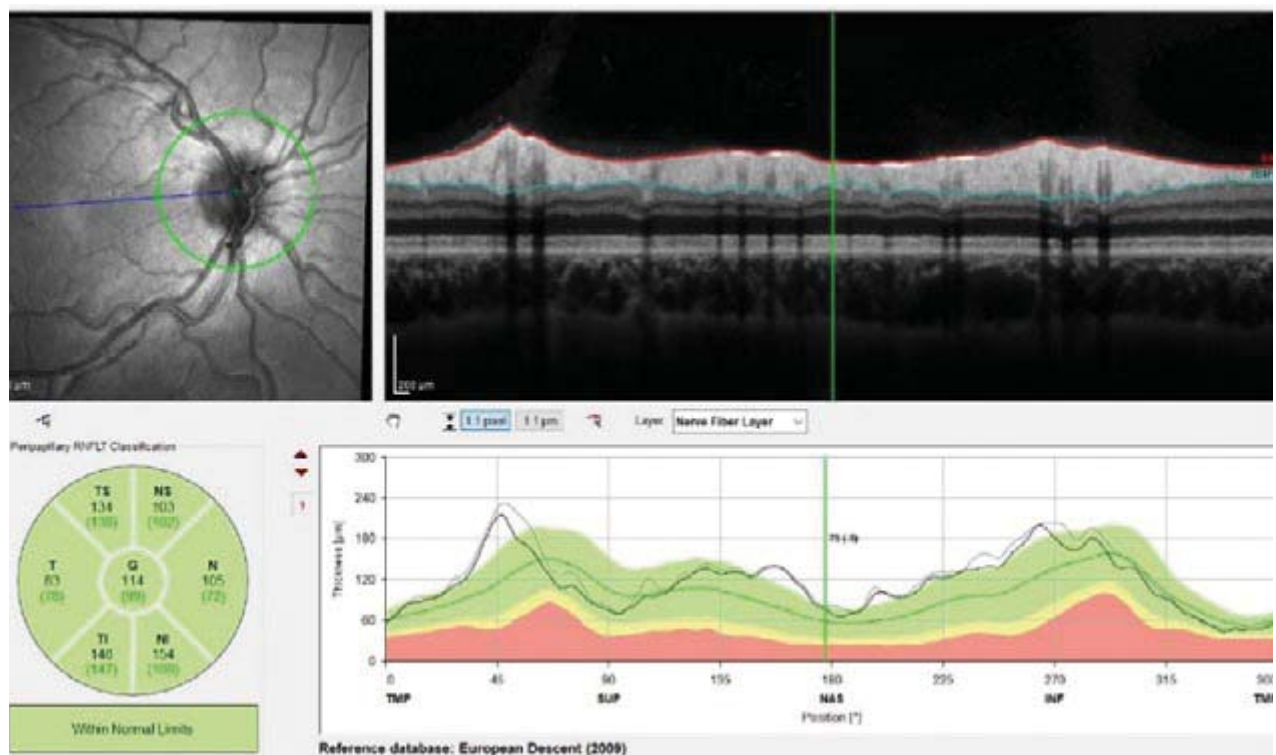


Figura 1. OCT muestra edema incipiente de la capa de fibras nerviosas de ojo derecho.

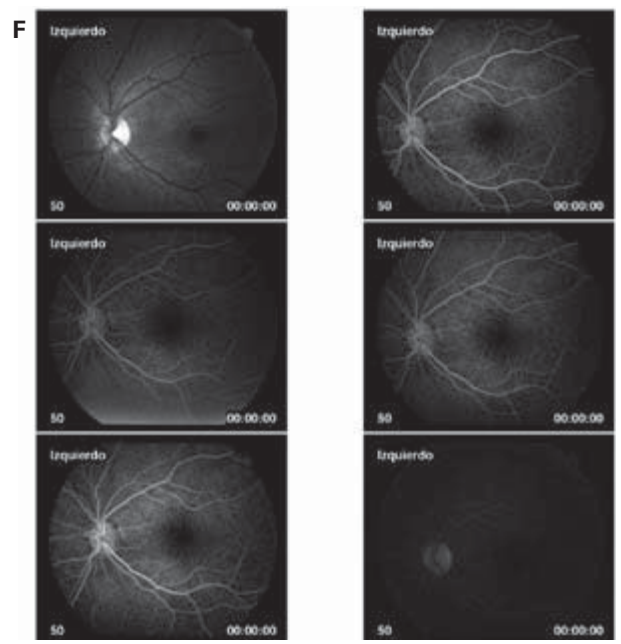
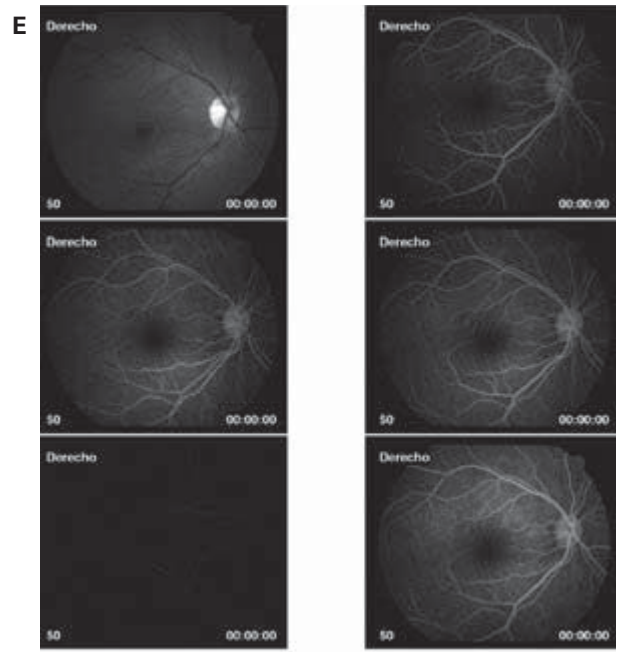
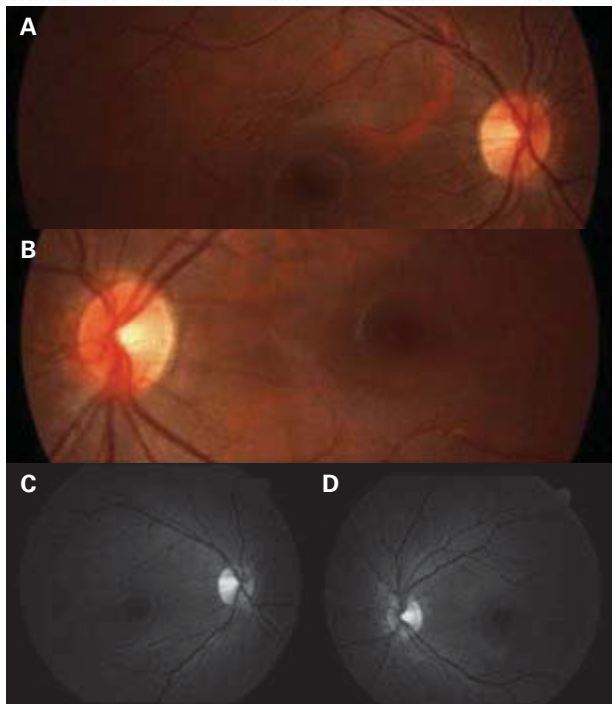
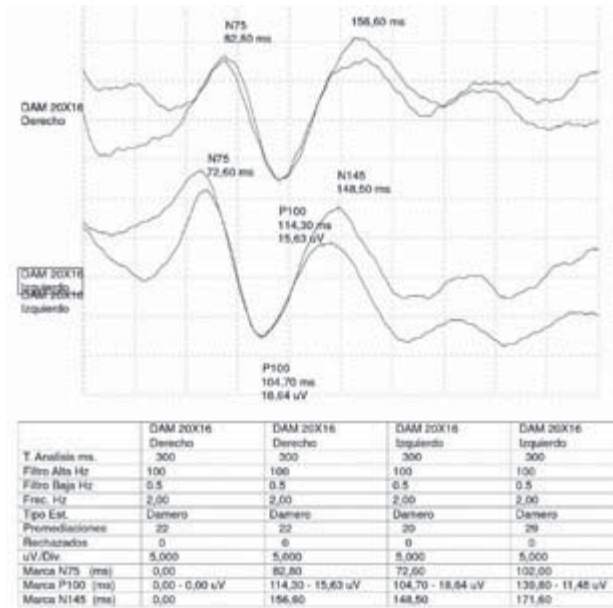


Figura 2. Ambos ojos de forma anormal. Latencia prolongada ojo derecho con diferencia interocular aumentada. Afectación del ojo derecho y vision discriminativa a izquierda. A y B. Retinografía color de ambos nervios ópticos. Sin alteraciones. C y D. Aneritra. Se observa palidez papilar temporal y atrofia del epitelio pigmentario de la retina peripapilar. E y F. Angiografía digital. No se observan filtraciones en tiempos tardíos ni envainamiento vascular.

Ni a la biomicroscopía (BMC) ni en el fondo de ojo encontramos cambios con respecto a lo normal (fig. 2A y B). Pero, cuando examinamos los nervios óptico a la luz aneritra, se observó palidez de papila a temporal y atrofia del epitelio pigmentario de la retina peripapilar (fig. 2C y D).

Por último, en la angiografía digital no se encontró envainamiento vascular ó filtraciones en tiempos tempranos o tardíos (fig. 2E y F). Con respecto al campo visual computarizado notamos una marcada contracción de isópteras, dejando sólo un islote de visión central (fig. 3).

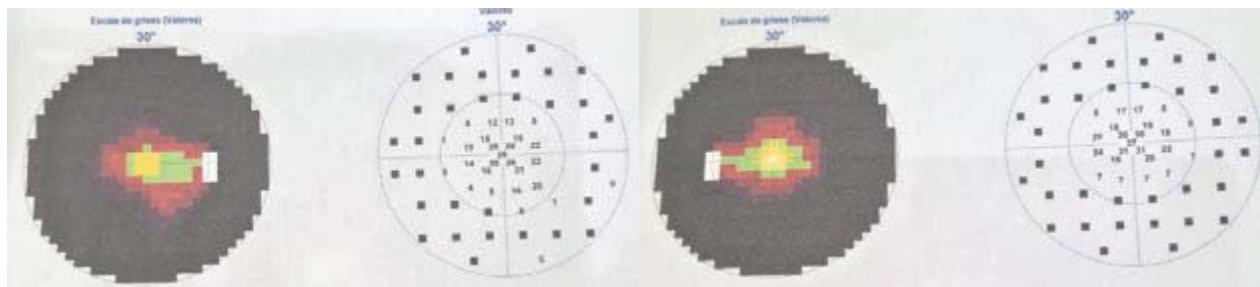


Figura 3. Contracción de isópteras con islote de visión central de ambos ojos.

En cuanto a la RNM de orbita, cerebro y médula se informó como normal. La punción de LCR se encontró dentro de parámetros normales. Los resultados del Electroretinograma se informó de tipo subnormal (++) bilateral. El electroretinograma fotópico se describió de forma irregular y baja amplitud bilateral, de tipo subnormal de (++) a derecha y de (+) a izquierda (fig. 4). El electroretinograma escotópico fue de tipo subnormal bilateral, con latencias prolongadas para onda b y amplitud disminuida (fig. 5). Los PEV sugirieron alteración de ambos nervios ópticos. PEV por Flash se encontró latencia prolongada a izquierda. Compatible con alteración de la permeabilidad luminosa a predominio izquierdo (fig. 6). En los PEV por Damero se describieron latencia prolongada a izquierda. Compatible con alteración de la permeabilidad luminosa a izquierda (fig. 7).

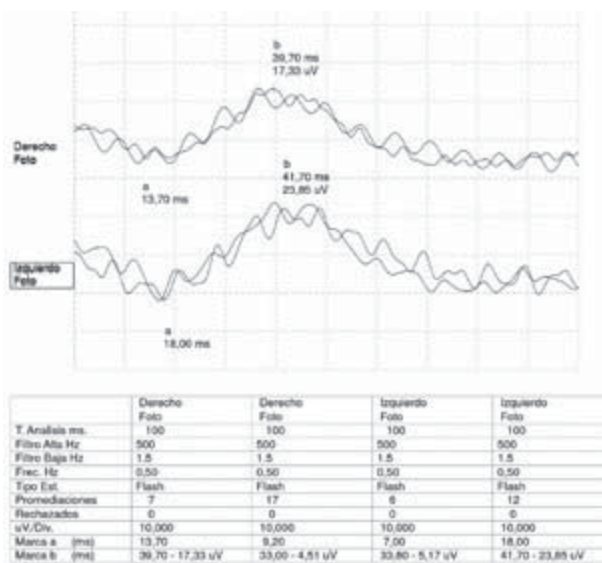


Figura 4. Electroretinograma fotópico se describió de forma irregular y baja amplitud bilateral, de tipo subnormal de (++) a derecha y de (+) a izquierda.

DISCUSIÓN

Según los datos oficiales brindados en la página web oficial del Ministerio de Salud de Argentina, hasta mayo de 2023 se administraron 41,168,710 (89,87%) primeras dosis y 37,737,500 (82,38%) personas con segunda dosis para una población total de 45,808,747. Al comienzo de la pandemia se vacunaba a la población a partir de los 13 años de edad. Desde Julio de 2022 la vacunación contra el SARS-CoV-2 se ha incorporado al calendario oficial de vacunación con dos dosis obligatorias separadas por 29 días y otra dosis de refuerzo a los 3 años.

Los principales efectos adversos publicados son los asociados a fenómenos autoinmunes, como trombocitopenia trombótica inmune, en-

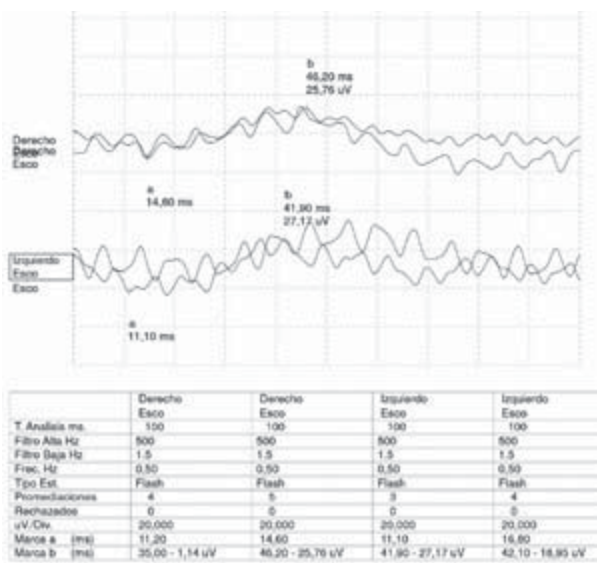


Figura 5. El electroretinograma escotópico fue de tipo subnormal bilateral, con latencias prolongadas para onda b y amplitud disminuida.

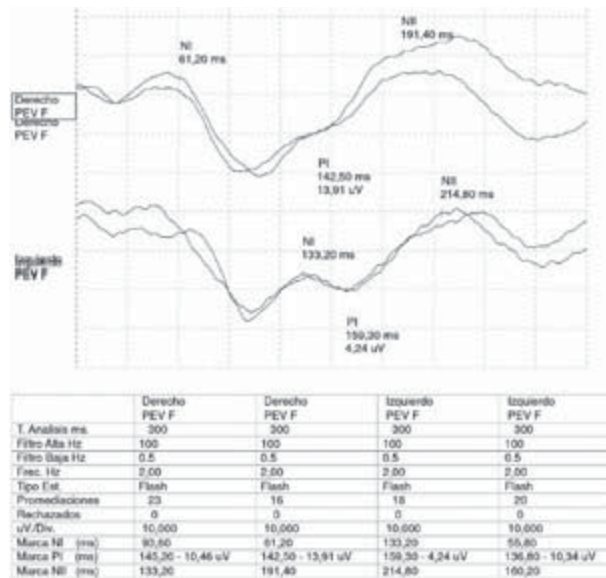


Figura 6. PEV por Flash. Latencia prolongada a izquierda. Compatible con alteración de la permeabilidad luminosa a predominio izquierdo.

fermedades hepáticas autoinmunes, Síndrome de Guillain Barré, nefropatía por Ig A, artritis reumatoide y lupus eritematoso sistémico (1). Dentro de los efectos adversos oftalmológicos, los que principalmente fueron informados son parálisis facial, parálisis del sexto nervio, neurorretinopatía macular aguda, retinopatía central serosa, trombosis, uveítis, síndrome de puntos blancos evanescentes, reactivación de la Enfermedad de Vogt-Koyanagi-Harada, enfermedad de Graves primaria (2). En cuanto a la neuritis óptica en particular, son pocos los casos reportados que se asocian a la vacunación del SARS-CoV-2.

Si bien se desconocen a ciencia cierta los mecanismos subyacentes, cabe destacar algunos puntos. Primero, algunos receptores adyuvantes de la vacuna inducen a la activación del inflammasoma NLRP3, quien estimula la inflamación e inmunidad (3). El mimetismo molecular es otro mecanismo propuesto en relación al fenómeno inmune asociado al SARS-CoV-2, donde las proteínas virales expresadas luego de la traducción del ARNm provocan una reacción inmune cruzada con el tejido humano. Se ha propuesto también que el mismo componente activo de la vacuna junto a la respuesta específica de células B dirigida a los vectores

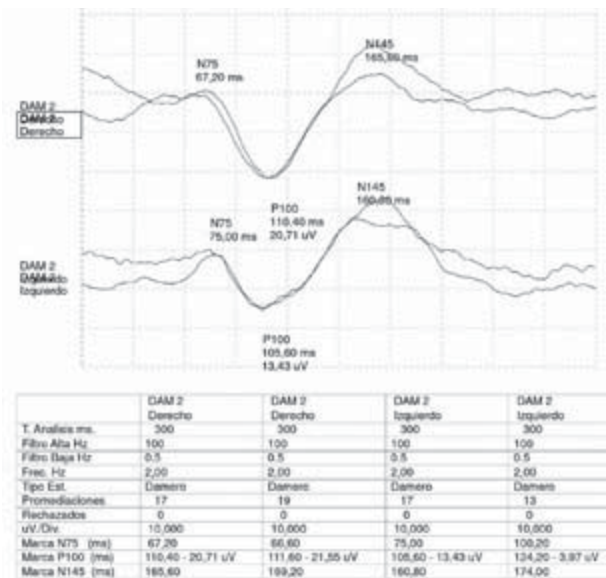


Figura 7. PEV por Damero: Latencia prolongada a izquierda. Compatible con alteración de la permeabilidad luminosa a izquierda.

de la vacuna, podría desencadenar un proceso inmunológico desregulado, causando así la reacción adversa antes mencionada en ciertos individuos (3). Esta reacción cruzada se relaciona con diversos factores ambientales y genéticos, como la presentación aberrante del antígeno del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) clase II autorreactivas (3-4).

La neuritis óptica asociada a la vacunación para el COVID-19 puede ser atribuida a la destrucción de la vaina de mielina y a la degeneración axonal subsecuente, causada por los mediadores inflamatorios producidos por células sanguíneas periféricas que migraron a través de la barrera hemato-encefálica alterada por la hipertermia (5).

Estudios publicados informan que el tiempo que transcurre desde la aplicación de la vacuna hasta la aparición de las primeras complicaciones neurológicas comprende un rango de 4 y 25 días, con un promedio de 10 días. Y desde la aparición de los síntomas hasta la hospitalización, el promedio es de 8 días (5). En cuanto a la edad de los pacientes con neuritis óptica relacionada a la vacuna, principalmente la asociada a Oxford-Astra Zeneca Vaxzeria, se presenta en personas jóvenes o de mediana edad, a diferencia de las neuritis ópticas producto de la

infección por SARS-CoV-2, donde el promedio de edad era de 63 años para los hombres y de 64 años para las mujeres. Se desconoce aún la patogenia que genera estas diferencias etarias entre los individuos con neuritis ópticas postinfección y postvacuna (5).

Los estudios de neuroimagen son una herramienta diagnóstica fundamental en los pacientes que presentan síntomas neurológicos inexplicables luego de la vacunación por Sars-Cov- 2 (6-7), especialmente cuando presentan disminución de la visión unilateral por a la desmielinización de la vía óptica (6). A su vez, el aumento de las proteínas en el LCR con la presencia de bandas oligoclonales nos ayudan al diagnóstico causal de la pérdida de visión (7).

En la literatura actual existe solo una paciente con pérdida de visión asociada a una contracción del campo visual dejando un islote de visión central luego de la segunda dosis de la vacuna Pfizer-BioN-tech y con recuperación ad integrum el campo visual a las horas de iniciado los síntomas. El cuadro oftalmológico fue acompañado de cefalea moderada seguido de profundas nauseas (8). A diferencia de nuestra paciente, cuyo cuadro fue posterior a la colocación de Sinopharm BBIBP-Sars-COV y la recuperación ad integrum del campo visual se alcanzó después del año de iniciado los síntomas.

Se ha estudiado que casi el 45% de los pacientes, sin antecedentes de enfermedad previa, que cursan con la infección por SARS-CoV-2 presentan algún tipo de reactividad autoinmune, como por ejemplo reactividad ANA (33,3%), anticuerpos anticardiolipinas (24,2%), entre otros, quienes se asocian a un peor pronóstico (9). Incluso, los pacientes de mayor edad, presentaron una tasa mayor de neuritis óptica que el resto de la población (10). Mientras que los pacientes bajo tratamiento inmunosupresor por Esclerosis Múltiple ó neuromielitis, población con prioridad para la vacunación, luego de la segunda dosis, el cuadro de infección por SARS-CoV-2 fue en su mayoría de leve a moderado y ningún paciente falleció (11). De los pacientes que presentaron neuritis óptica postvacuna, la incidencia fue mayor en niños y adultos jóvenes, y especialmente en la pobla-

ción pediátrica, y se asoció a la expresión de IgG- antiMOG (11).

Si bien hay muy poca literatura para responder todos los interrogantes, estudios previos sugieren que la neuritis óptica postvacuna COVID-19 puede ocurrir luego de la administración de cualquier tipo de vacuna, ya sea ARNm, con vector viral activo o inactivo (12) y, como cualquier vacuna no asociada a COVID-19, no presenta un riesgo mayor de incidencia de neuritis óptica en la población general (13). A su vez, es muy difícil discernir a ciencia cierta si hay una asociación causal de neuritis óptica/desmielinización días o semanas posteriores a la inmunización (12).

CONCLUSIÓN

Si bien existe evidencia científica que demuestra el aumento de neuritis óptica post vacuna COVID-19, principalmente en la población pediátrica, y que a su vez está ligada a la presencia de anticuerpos anti-MOG, su incidencia es muy baja en relación al porcentaje de la población inmunizada. A su vez es importante recalcar que, de los pacientes pediátricos que presentaron alteraciones visuales, todos recuperaron su capacidad visual ad- integrum con el diagnóstico precoz y el tratamiento adecuado.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pirani V, Pelliccioni P, Carpené M, Nicolai M, Barbotti F, Franceschi A, Mariotti C. Optic neuritis following COVID-19 vaccination: Do autoimmune diseases play a role?. *Eur J ophthalmol*. Published on line 2022 Aug.11. DOI 10.1177/1120672122118736.
2. Xin Le Ng, Bjorn Kaijun Betzler, Ilaria Testi, Su Ling Ho, Melissa Tien, Wei Kiong Ngo, et al. Ocular adverse events after COVID-19 Vaccination. *Ocul Immunol Inflamm*. Published on line 2021 Sept 24. DOI: 10.1080/09273948.2021.1976221. PMC8477588
3. García Estrada C, Gómez Figueroa E, Alban L, Arias Cárdenas A. Optic neuritis after COVID-19 vaccine application. *Clinical and experimental neuroimmunology*. Wiley. 2022;13:72-74 DOI: 10.1111/cen3.12682

4. Madhurima R, Anuradha C, Sangeeta R, Charuta S. Optic neuritis following covid 19 vaccination: Coincidence or side effects?- A case series. *Indian J Ophthalmology*. 2022 Feb; 70 (2) 679-683. Publish online 2022 Jan 27. Doi: 10.4103/ijo.IJO_2347_21
5. Assiri S, Althagafi R, Aslwat K, Alghamdi A, Alomairi N, Nemengani D, et al. Post COVID 19-vaccination associated neurological complications. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2022;18:137-154. Publ on line 2022 Feb 2. DOI: 10.2147/ndt.s343438.PMID 35140464.
6. Sriwastava S, Shrestha A, Khalid S, Colantonio M, Nuafor D, Srivastava S. Spectrum of neuroimaging findings in post-covid-19 vaccination: a case series and review of literatura. *Neurology International* 2021 Dec;13(4): 622-639. Publ online 2021 Nov 19. Doi 10.3390/neurolint13040061.
7. Elnahry A, Asal A, Shaikh N, et al. Optic neuropathy after covid 19 vaccination: a report of two cases. *International journal of neuroscience* Received 13 Jun 2021, Accepted 29 Nov 2021, Published online 14 Dic 2021. <https://doi.org/10.1080/00207454.2021.2015348>.
8. Santovito LS, Pinna G. Acute reduction of visual acuity and visual field after Pfizer-BioN-Tech COVID-19 vaccine 2nd doses. A case report. *Inflamm Res*. 2021; 70:903-3
9. Pascolini S, Vannini A, et cols. COVID-19 and immunological dysregulation: Can autoantibodies be useful? *Clinical and translational Science*, 2021 Mar; 14(2):502-508. Published online 2021 Jan 20. Doi: 10.1111/cts.12908.
10. Martinez Alvarez L, Ning Neo Y, Davagnanam I, Asherhurst M, Acheson J, Abdel-Hay A, et al. Post vaccination optic neuritis: observations from the Sars-CoV-2 pandemic. *SSRN Electron J*.2021. DOI: 10.2139/ssrn.3889990. [GoogleScholar]
11. Januel E, De Seze J, et al. Post-vaccine COVID-19 in patients with multiple sclerosis or neuromyelitis optica. *Multiple Sclerosis Journal*, 2022 Jun, 28 (7):1155-1159. Epub 2021 Dec 21. Doi: 10.1177/13524585211049737.
12. Virender Sachdeva. Optic neuritis following COVID-19 vaccination. *Oman Journal Ophthalmology*. 2023 Jan-Apr; 16(1):4-5. Publ Online 2023 Feb 21. doi:10.4103/ojo.ojo_22_23.
13. Baxte R, Lewis E, Fireman B, SeStefano F, Gee J, Klein N. Case-centered analysis of optic neuritis after vaccines. *Clinical infectious diseases*. Brief report CID 2016:63 (1 July)* 79-81