

Manifestazioni oftalmiche nella sclerosi multipla: *focus* sulle uveiti

Maurizio Maddestra

Centro Sclerosi Multipla, Ospedale di Lanciano (CH)

Introduzione

Il coinvolgimento neuro-oftalmologico nella Sclerosi Multipla (SM) è comune e spesso ne rappresenta la manifestazione iniziale. Le manifestazioni neuro-oftalmologiche possono essere suddivise in due categorie principali: quelle che influenzano il sistema sensoriale visivo e quelle che interessano il sistema motorio oculare.

Manifestazioni sensoriali visive

I disturbi della funzione sensoriale visiva sono quelli causati dal coinvolgimento del nervo ottico (neurite ottica) nelle posizioni prechiasmatica, chiasmatica e post-chiasmatica.

Neurite ottica

La neurite ottica è spesso la presentazione iniziale della SM. La forma acuta è caratterizzata clinicamente da un'improvvisa perdita della vista, di solito in un occhio ma a volte in entrambi, ed è associata a dolore o disagio intorno all'orbita ed esacerbata dal movimento oculare.

I pazienti con SM spesso descrivono la perdita visiva come vedere attraverso la "nebbia" o "occhiali sporchi"; al contrario, la perdita della visione periferica è meno ovvia e talvolta non viene riconosciuta.

Il dolore può precedere o verificarsi in concomitanza con la perdita visiva. La diminuzione dell'acuità visiva è la regola ma il grado di perdita visiva varia ampiamente. La maggior parte dei difetti del campo visivo coinvolge l'area centrale e può essere di qualsiasi tipo: scotomi centrali, difetti altitudinali, difetti emianopsici monoculari, etc. I pazienti con neurite ottica acuta unilaterale presentano invariabilmente un difetto pupillare afferente relativo nell'occhio affetto. La discromatopsia (alterazione della percezione distinta dei colori) è frequentissima e spesso di grado superiore alla perdita dell'acuità visiva ed è di tipo misto rosso-verde e blu-giallo.

Un altro sintomo comune è la diminuzione dell'intensità del colore rosso, noto come desaturazione, in cui

il rosso appare arancione o marrone. La compromissione della sensibilità al contrasto si trova anch'essa in quasi tutti i pazienti con neurite ottica, in genere parallela alla gravità della perdita visiva. Il disco ottico appare normale in circa due terzi dei pazienti, il suo rigonfiamento è comunque presente nel 20-40% dei casi. Il pallore del nervo ottico si sviluppa dopo 4-6 settimane. Sia l'edema che il pallore ottico sono reperti aspecifici in quanto nessuno dei due è utile nel distinguere la natura demielinizzante del disturbo.

L'acuità visiva iniziale varia da 20/20 a nessuna percezione della luce. L'acuità spesso peggiora per diversi giorni, con un nadir tipicamente entro 1-7 giorni, seguito da un miglioramento spontaneo in diverse settimane. La maggior parte del miglioramento si verifica in genere entro 4-6 settimane, anche se ci può essere un lento miglioramento fino a un anno. Tuttavia, nonostante il buon recupero visivo che si verifica nella maggior parte dei pa-

zienti, oltre la metà presenta anomalie persistenti all'esame oftalmico, in particolare, ai test di sensibilità al contrasto. Un fenomeno interessante che si verifica nel contesto della neurite ottica è il fenomeno di Uhthoff, che consiste in una diminuzione della vista con esercizio fisico o esposizione al calore o rialzo termico e ciò può verificarsi nella fase acuta o anche dopo il recupero della perdita visiva.

La neurite ottica può assumere anche caratteristiche atipiche come severità elevata, progressione della sintomatologia anche dopo alcune settimane dall'insorgenza, assenza di dolore orbitario, tendenza allo scarso recupero, presenza di atrofia ottica dall'inizio e maggiore incidenza di scotoma non centrale; in tal caso vanno considerate ipotesi alternative come la neuromielite ottica. La neurite ottica può, inoltre, presentarsi anche con andamento cronico. Vi sono numerosi pazienti che non hanno una storia di perdita acuta della vista ma che lamentano una visione alterata in uno o entrambi gli occhi. Tali pazienti lamentano una perdita progressiva del *visus* o si lamentano di una visione offuscata o distorta, anche se l'acuità visiva è normale. A volte, la perdita visiva lentamente progressiva è il primo sintomo della SM.

Neurite ottica demielinizzante chiasmatica e post-chiasmatica

Non tutti i *deficit* visivi nei pazienti con SM sono dovuti al coinvolgimento del nervo ottico. Sebbene raramente, la demielinizzazione può interessare il chiasma ottico o i tratti retrochiasmatici causando, rispettivamente, emianopsia bitemporale o omonima. Possono anche verificarsi alterazioni visuo-spaziali secondarie



all'elaborazione delle informazioni visive a livello dei lobi temporoccipitali.

Motilità oculare nella sclerosi multipla

Le anomalie del movimento oculare sono molto comuni nella SM e riflettono le lesioni della fossa cranica posteriore. Il segno più frequentemente riscontrato è l'oftalmoplegia internucleare, a causa di una lesione del fascicolo longitudinale mediale nel ponte rostrale e nel mesencefalo caudale. Altre anomalie della motilità includono nistagmo pendolare, paralisi orizzontale dello sguardo, sindrome di Parinaud, disfunzione del riflesso vestibolo-oculare, dismetria oculare e *flutter* nonché intrusioni saccadiche. L'oftalmoplegia internucleare si verifica in circa un quarto dei pazienti con SM, potendone rappresentare anche l'evento iniziale, ed è spesso bilaterale. Il fascicolo longitudinale mediale trasporta i segnali dal nucleo abducente al nucleo oculomotore contralaterale per consentire lo sguardo orizzontale coniugato con la contrazione del retto laterale ipsilaterale e del muscolo retto mediale contro-

laterale. L'esame in un'oftalmoplegia internucleare unilaterale rivela un'adeguata adduzione dell'occhio omolaterale alla lesione del fascicolo longitudinale mediale e nistagmo dissociato dell'occhio di abduzione controlaterale. I pazienti con oftalmoplegia internucleare possono essere asintomatici oppure possono riferire diplopia o oscillopsia.

Diplopia

Se la visione sfocata si risolve quando un occhio viene chiuso o se il paziente vede due immagini separate, il problema interessa l'allineamento degli occhi e coinvolge i nervi oculomotori. Il terzo nervo cranico (oculomotore), quarto (trocleare) o sesto (abducente) possono essere interessati, così come una combinazione di nervi cranici o lesioni più complesse del tronco cerebrale o del cervelletto. Una lesione nel nucleo o nel fascicolo del quarto nervo cranico determina una diplopia verticale. L'occhio affetto è deviato verso l'alto, e questa deviazione peggiora quando si guarda in basso o lontano. L'inclinazione della testa verso l'occhio interessato aumenta la diplopia. La combinazione di queste caratteristi-

che (diplopia verticale che peggiora guardando da lontano e con l'inclinazione della testa verso l'occhio affetto) costituisce la manovra diagnostica di Bielschowsky.

Una lesione del ramo superiore del terzo nervo cranico si traduce in *deficit* di sovraduzione ed elevazione. Una lesione fascicolare completa comporta una pupilla dilatata, una ptosi unilaterale e una compromissione della funzione del retto inferiore, superiore e mediale.

Una lesione che interessa il sesto nervo cranico si traduce in un *deficit* di abduzione dell'occhio colpito.

Oscillopsia

Normalmente, vengono inviati segnali costanti al cervello circa la posizione degli occhi in modo tale che, quando una persona guarda dritto o eccentricamente, il cervello possa regolarsi e mantenere gli occhi fermi fino a nuovo comando. Se i centri di controllo dello sguardo sono danneggiati, ne consegue un nistagmo, che consiste in una deriva involontaria degli occhi fuori dal bersaglio, seguita da un ritorno immediato. Questi invadenti movimenti degli occhi sono interpretati dal paziente come un movimento saltatorio dell'ambiente, chiamato oscillopsia. L'oscillopsia è estremamente fastidiosa per conseguenti problemi di lettura, deambulazione o esecuzione di compiti manuali.

L'esame visivo nella sclerosi multipla

I disturbi visivi nella SM richiedono un esame neuro-oftalmologico dei sistemi sia afferenti che efferenti.

Test afferenti

L'esame del *visus* in ciascun occhio comprende la misurazione dell'acui-

tà, della percezione del colore, dei campi visivi, nonché l'esame della pupilla e del fondo oculare. La migliore acuità visiva corretta viene testata per la visione sia da vicino che da lontano. Per testare la visione da vicino, viene presentata una scheda palmare, mentre la visione da lontano viene testata presentando più ottotipi. La sensibilità al contrasto è la capacità di distinguere le lettere scritte in varie tonalità di grigio su uno sfondo bianco.

Valutazione della visione dei colori

La visione alterata dei colori viene testata utilizzando le tavole di Ishihara: si tratta di tavole nelle quali delle immagini colorate sono circondate da alone rosso; i pazienti con discromatopsia affermano che l'alone rosso è "meno luminoso" o "meno acuto". In caso di grave discromatopsia, tutto il riconoscimento del colore è perso, con il paziente che vede solo sfumature bianche e nere.

Test del campo visivo

Il test del campo visivo, noto anche come perimetria, delinea sia la visione centrale che quella periferica. Il modo più semplice per esaminare i campi visivi è con il confronto con le dita. Esistono diversi modi per eseguire il confronto con le dita, ma è preferibile occludere un occhio e chiedere al paziente di fissare il naso dell'esaminatore. Ciascuno dei quattro quadranti del campo visivo deve essere testato facendo in modo che il paziente indichi quante dita sono presentate dall'esaminatore. Si preferisce mostrare solo una, due o cinque dita, poiché tre o quattro dita nella periferia non sono facilmente riconoscibili anche con una visione normale. Le dita in entrambi i quadranti nasali e temporali devono es-

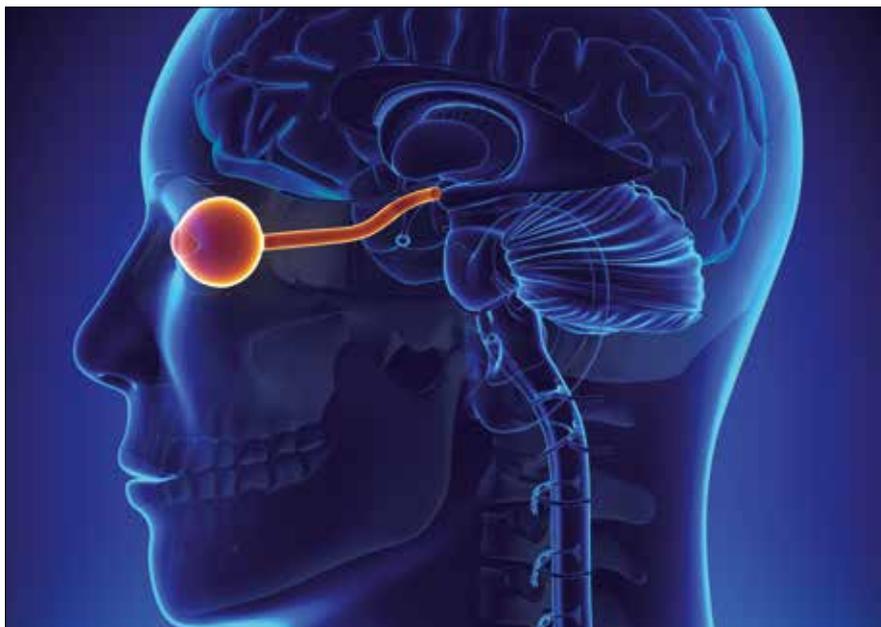
sere presentate in contemporanea.

I test formali del campo visivo vengono eseguiti con perimetria cinetica di Goldmann. Con la perimetria di Goldmann, una luce di intensità e dimensioni variabili viene portata all'interno da una posizione eccentrica finché non viene vista dal paziente. In questo modo, i limiti esterni della visione periferica, il punto cieco fisiologico e qualsiasi scotoma possono essere mappati. I pazienti con neurite ottica presentano classicamente uno scotoma centrale sulla perimetria di Goldmann. Le pupille vengono esaminate per dimensione e simmetria sia alla luce che alla luce fioca. Il test della torcia oscillante viene utilizzato per valutare un difetto pupillare afferente. La pupilla di un occhio con neuropatia ottica non si restringe fortemente come risposta alla luce come nell'occhio non affetto. Pertanto, quando una fonte di luce passa avanti e indietro tra gli occhi, risulta una dilatazione relativa di una pupilla colpita. Se entrambi gli occhi sono stati ugualmente influenzati dalla neurite ottica, tuttavia, può non evidenziarsi un difetto pupillare afferente, dal momento in cui entrambi gli occhi reagiscono lentamente alla luce.

Valutazione del fondo oculare

L'oftalmoscopia è lo strumento che viene utilizzato per visualizzare il polo posteriore dell'occhio. Un fondo normale mostra un disco ottico roseo con bordi netti e un robusto strato di fibre nervose retiniche nonché un volume maculare idoneo. Nella SM, varie alterazioni si possono evidenziare all'esame del fondo. Durante un attacco acuto di neurite ottica, c'è una probabilità del 35% circa che il disco ottico sia

edematoso (si parla di papillite, contrariamente alla neurite ottica senza edema, chiamata neurite ottica retrobulbare). La durata dell'edema del disco ottico non è lunga, e in poche settimane, indipendentemente dal trattamento, può verificarsi uno dei due scenari: se la neurite ottica non determina una distruzione assonale significativa, l'aspetto del disco ritorna alla linea di base; in alternativa, se l'infiammazione causa la perdita assonale, l'edema del disco viene sostituito dall'atrofia ottica. Un disco atrofico appare pallido e giallo, perdendo la sua tonalità rosata.



Test efferenti

Il test dei movimenti oculari cerca di evidenziare movimenti oculari ridotti o eccessivi. Gravi gradi di strabismo possono essere rilevati mediante ispezione diretta; per gradi minori si può utilizzare il test di copertura alternato o il test con asta rossa di Maddox. Nel test di copertura alternato, il paziente fissa un bersaglio distante. Con il test di Maddox, un filtro rosso viene posizionato su un occhio, e viene presentato un piccolo obiettivo a luce bianca e percepito dal paziente come un bersaglio bianco e un bersaglio rosso, a causa della presenza del filtro rosso. I prismi vengono posizionati davanti a un occhio fino a quando i due obiettivi si allineano e le misurazioni vengono registrate per mappare il *deficit*.

I test efferenti includono la verifica del riflesso vestibolo-oculare (testato più facilmente al letto utilizzando il test impulso-testa: una piccola ma rapida rotazione della testa è evocata dall'esaminatore mentre il paziente visualizza un obiettivo fisso lontano; una risposta vestibolare inadeguata è evidenziata da una sac-

cade correttiva alla fine della rotazione della testa) e l'osservazione dei movimenti oculari intrusivi.

Il movimento ritmico degli occhi che penalizza la fissazione è chiamato nistagmo. Se una fase rapida riporta l'occhio sul bersaglio, viene chiamato *jerk*. Il nistagmo pendolare si verifica quando un movimento uguale nella direzione opposta riporta l'occhio indietro alla sua posizione primaria. Le lesioni che causano il nistagmo si verificano nel tronco cerebrale o cervelletto.

Dopo aver eseguito questi test della funzione visiva, il passo successivo è quello di esaminare direttamente l'occhio per escludere processi patologici come cataratta, glaucoma, distacco di retina, degenerazione maculare e, soprattutto, le uveiti.

L'uveite può essere associata a una varietà di malattie tra cui sindromi oculari, malattie sistemiche immuno-mediate, infezioni (sifilide, tubercolosi, malattia di Lyme), tumori maligni nonché malattie neurologiche. Circa l'8% dei pazienti con uveite ha una malattia neurologica causalmente correlata.

Le malattie in cui l'uveite e la pato-

logia neurologica sono più frequentemente associate sono la malattia Vogt-Koyanagi-Harada (malattia infiammatoria autoimmune multisistemica con manifestazioni oftalmiche, uditive, dermatologiche e neurologiche; l'uveite si presenta solitamente come uveite anteriore non granulomatosa e le manifestazioni neurologiche sono prevalentemente meningismo, cefalea e *tinnitus*), il linfoma primario del SNC, le infezioni da *herpes-virus* e la sclerosi multipla.

L'uveite descrive un gruppo di disturbi infiammatori intraoculari. L'uvea comprende l'iride, il corpo ciliare e la corioide. L'uveite può interessare anche altri tessuti dell'occhio, compresa la retina, il vitreo e il nervo ottico. L'uveite, pertanto, può essere classificata in anteriore, intermedia, posteriore (si parla di panuveite in caso di interessamento complessivo dell'occhio) in relazione al sito anatomico predominante dell'infiammazione. L'uveite può essere ulteriormente distinta in granulomatosa o non granulomatosa. L'uveite anteriore acuta si presenta tipicamente con visione sfocata,

occhio rosso e doloroso, fotofobico, sebbene i pazienti possano non avere tutti questi sintomi all'inizio di un attacco. L'iniezione congiuntivale nell'uveite anteriore acuta inizia ed è più intensa attorno al bordo della cornea. In un occhio con uveite, la pupilla può essere più piccola di quella non affetta, poiché l'infiammazione può scatenare lo spasmo muscolare dello sfintere dell'iride. In alternativa, la pupilla può essere distorta da sinechie posteriori, dove l'iride aderisce alla lente. Il dolore è generalmente descritto come profondo, pulsante e viene riferito alla regione della tempia o periorbitale. Il dolore può essere più intenso se associato ad un aumento della pressione intraoculare. La presenza di cellule nella camera anteriore, visibile tramite l'effetto Tyndall, è diagnostica. Se le cellule sono sufficientemente dense, si può formare l'ipopion che è una raccolta di cellule infiammatorie accumulate inferiormente nella camera anteriore. L'uveite intermedia (o pars-planite) è definita dall'infiammazione intraoculare principalmente focalizzata al vitreo e alla retina periferica. Le caratteristiche cliniche sono l'infiammazione cellulare del vitreo e dei vasi retinici periferici con formazione di essudati a "palla di neve". I sintomi, in genere, sono scarsi come miodesopsie e lieve annebbiamento del *visus*. La ragione più comune per la perdita dell'acuità visiva

è l'edema maculare cistoide.

Altre complicanze facilmente osservabili sono la cataratta, la formazione di membrane epiretinali neovascolarizzate, la neurite ottica e il glaucoma.

L'uveite posteriore, in sostanza una retino-coroidite, differenziabile in focale, disseminata o diffusa, si presenta con calo del *visus* spesso indolore, fotofobia, miodesopsie e scotomi. Obiettivamente si possono rilevare alterazioni vitreali, edema retinico con emorragie e perivasculite nella sede del focolo.

La diagnosi di uveite è, in genere, confermata dall'esame con la lampada a fessura. Nei pazienti con SM, a seconda degli studi, la frequenza di uveite varia ampiamente, dallo 0,4% al 26,9%. Recenti revisioni hanno valutato la frequenza e gli aspetti clinici dell'uveite nei pazienti con sclerosi multipla. Attualmente, la frequenza di uveite tra i pazienti affetti da SM si colloca tra l'1-2%. L'età media all'esordio dell'uveite è di circa 30 anni, con *range* tra i 20 e 50 anni. L'uveite precede i sintomi neurologici nel 40-50% dei pazienti, mentre nel 18-20% dei casi i sintomi neurologici e oculari si sviluppano in contemporanea. L'uveite può avere una durata molto variabile, compresa tra 1 e 28 anni (media: 10-11 anni).

Il sottotipo di uveite che è più comunemente associato con la SM è l'uveite intermedia (chiamata anche

pars-planite) e tende ad avere caratteristiche granulomatose (50-60%). La prevalenza di pars-planite nella SM è circa dieci volte maggiore che nella popolazione generale. Inoltre, chi manifesta una pars-planite ha il 15-20% di possibilità di sviluppare la SM entro cinque anni. Non infrequente, comunque, è il riscontro di uveite anteriore isolata (20-25% dei casi) così come di panuveite. Nella netta maggioranza dei casi l'uveite è bilaterale e il decorso è prevalentemente cronico (più di 3 mesi).

Conclusioni

L'associazione tra SM e uveite si riscontra nell'1-2% dei casi, che sebbene bassa, è molto più alta rispetto alla popolazione generale. I pazienti con uveite associata alla SM sono di solito giovani adulti caucasici, prevalentemente di sesso femminile e, in genere, l'insorgenza di uveite precede la diagnosi di SM o è concomitante. Pertanto, va sospettata una SM se l'uveite colpisce una giovane donna, specie se in forma di pars-planite e con rappresentazione bilaterale.

È importante sottolineare, inoltre, che siccome vari casi di uveite si verificano prima della diagnosi di SM, in questi pazienti bisogna essere particolarmente attenti se si intende intraprendere una terapia biologica con inibitori del TNF- α , poiché può aumentare il rischio di sviluppare una malattia demielinizzante ■

Lecture consigliate

- Chen L, Gordon LK. Ocular manifestations of multiple sclerosis. *Curr Opin Ophthalmol*. 2005;16(5):315-20.
- Foster CS, Vitale AT, Eds. *Diagnosis and Treatment of Uveitis*. Philadelphia: W B Saunders; 2002.
- Gordon LK. Uveitis and neurological diseases. *Br J Ophthalmol*. 2004; 88(12):1483-4.
- Graves J, Balcer LJ. Eye disorders in patients with multiple sclerosis: natural history and management. *Clin Ophthalmol*. 2010;4:1409-22.
- Nerrant E, Tilikete C. Ocular Motor Manifestations of Multiple Sclerosis. *J Neuroophthalmol*. 2017;37(3):332-40.
- Smith JR, Rosenbaum JT. Neurological concomitants of uveitis. *Br J Ophthalmol*. 2004;88(12):1498-9.