



SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA
Azienda Ospedaliero - Universitaria di Ferrara

Le neuropatie ottiche su base metabolica

Prof.ssa Maura Pugliatti

UO Clinica Neurologica

Dip. Scienze Biomediche e Chirurgico-Specialistiche

*Centro Interdipartimentale di Ricerca sulle Malattie Neuroinfiammatorie e Neurodegenerative del
Sistema Nervoso Centrale*

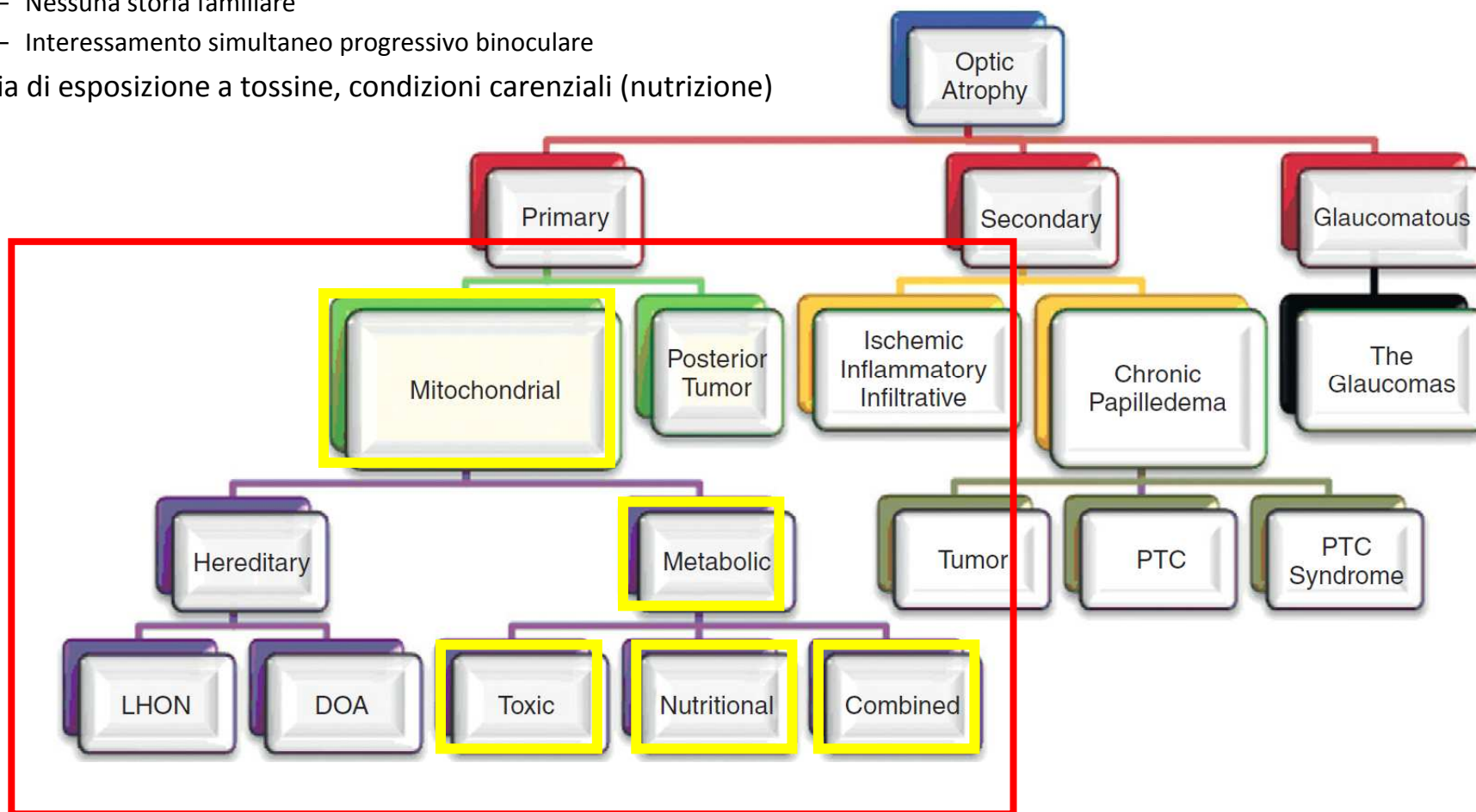
Università degli Studi di Ferrara

Az. Ospedaliero-Universitaria, Ferrara

Argomenti di Neuroftalmologia – 29 Settembre 2018

- Via biochimica comune sul metabolismo mitocondriale delle NO metaboliche rispetto alle genetiche
- Presentazione clinica include:
 - Scotoma centrocecale e calo visus con discromatopsia
 - Perdita selettiva del fascicolo papillomaculare
- Sul piano oftalmoscopico:
 - Perdita del fascicolo papillomaculare e rigonfiamento del nervo ottico come nelle neuropatie su base genetica
- Rispetto alle ON genetiche:
 - Nessuna storia familiare
 - Interessamento simultaneo progressivo binoculare
- Storia di esposizione a tossine, condizioni carenziali (nutrizione)

Le neuropatie ottiche su base metabolica



Neuropatie ottiche su base metabolica -acquisite-

- Neuropatie ottiche tossiche
- Neuropatie ottiche nutrizionali carenziali
- Neuropatie ottiche combinate

NO tossiche

Table 2: Common causes of toxic optic neuropathy

Alcohols: Methanol, ethylene glycol (antifreeze)

Antibiotics: Chloramphenicol, sulfonamides, linezolid

Antimalarials: Chloroquine, quinine

Antitubercular drugs: Isoniazid, ethambutol, streptomycin

Antiarrhythmic agents: Digitalis, amiodarone

Anticancer agents: Vincristine, methotrexate

Heavy metals: Lead, mercury, thallium

Others: Carbon monoxide, tobacco

Agenti che bloccano la catena di trasporto elettronica possono portare a deficit energetico e accumulo di ROS → neuropatia ottica su base metabolica mitocondriale

Drug-induced Optic Neuropathy

- ***PDE-5 Inhibitors (PDE-5)***
 - Sildenafil (Viagra), Tadalafil (Cialis) and Vardenafil (Levitra). Inhibitory effects on PDE 6, an isoenzyme expressed in the rods and cones of the eye → visual disturbances associated with this drug class. The PDE-5 inhibitors account for approximately 19% of the FDA reports of drug-associated ocular toxicities, making it the most commonly reported drug class associated with this toxicity.
- ***Amiodarone***
 - Class III antiarrhythmic agent used primarily for ventricular arrhythmias
 - Various types of vision changes, including corneal abnormalities, conjunctival effects, and optic neuropathy, but the exact mechanism of optic neuropathy is unknown.
 - Visual changes with prevalence of 0% to 11.4% in patients taking this drug;
 - Typically insidious in onset, takes months to resolve, and presents bilaterally. Optic neuropathy is very similar to NAION, but NAION typically exhibits rapid onset, rapid resolution, and unilateral presentation.
- ***Linezolid***
 - Oxazolidinone antibiotic used against gram-positive organisms, specifically methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). Optic neuropathy has been associated with the long-term use (5 to 11 months in doses of 600 to 1,200 mg/day). Newer literature reports optic neuropathy after a shorter duration of treatment (2 weeks)
 - Symptoms are gradual, and there is a painless onset of bilateral vision loss. → mitochondrial toxicity from binding to mitochondrial 16S rRNA.
- ***Ethambutol***
 - First-line agent in the treatment and prevention of tuberculosis, causes numerous ocular adverse effects. Optic neuropathy in up to 5% of patients taking the drug. The mechanism of this adverse effect is not completely clear, but has been speculated to be related to chelation of copper in retinal cells.
- ***Isoniazid***
 - Treatment and prevention of tuberculosis. Used in conjunction with ethambutol...(?) Isoniazid-induced optic neuropathy is thought to be less frequent and reversible.

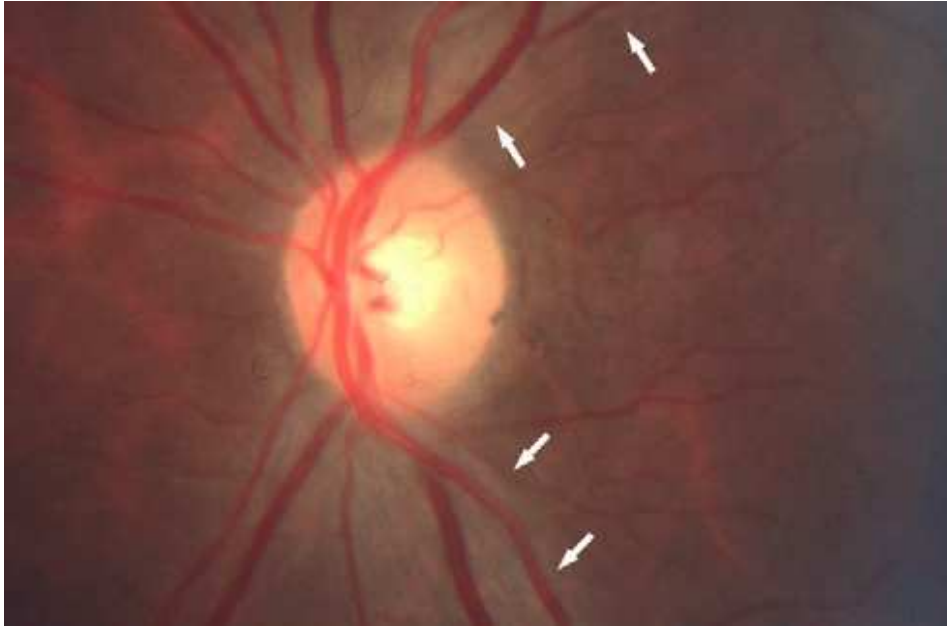
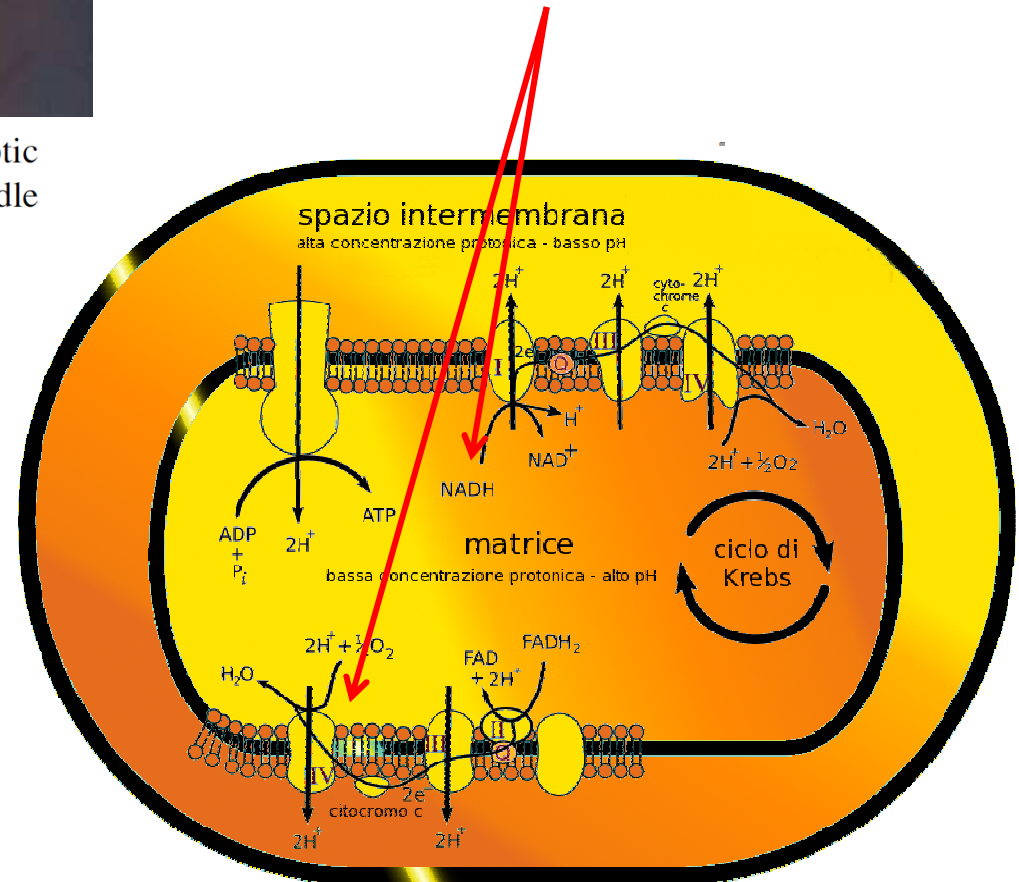


Fig. 5.16. Ethambutol optic neuropathy. Note minimal optic atrophy and nerve fiber loss in papillomacular bundle bounded by arrows. This disc may be misread as normal.

Ethambutolo=chelante di metallo →
interferisce con fosforilazione
ossidativa e la funzione mitocondriale
a livello del fattore NADH contenente
ferro: complesso I Q ossidoreduttasi
e complesso IV (citocromo c ossidasi
contenente rame

Management del pz in etambutolo
include identificazione dei pazienti a
rischio: alterata funzionalità renale,
peso corporeo, età, monitoraggio
funzione visiva, formazione

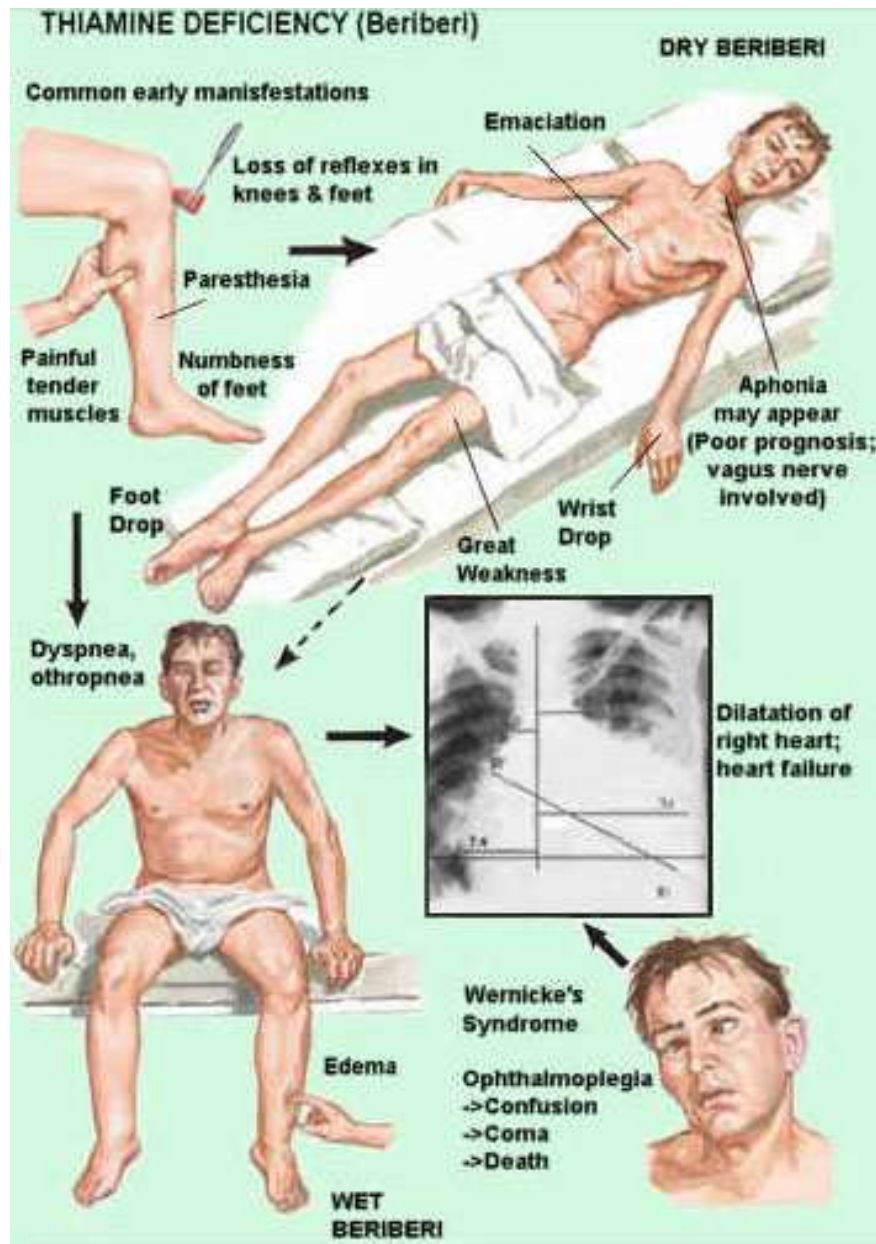


Altri fattori tossici

- Monossido di carbonio
- Cianuro
- Esaclorofene (2,4,5-triclorofenolo con formaldeide in presenza di acido solforico):
 - sostanza disinfettante e battericida, utilizzata per formulazioni ad uso esterno e per la disinfezione della mucosa orale come saponi e dentifrici
- Piombo
- Metanolo
- Plasmocid (trattamento malaria)
- Triethyl tin (composto organo metallico)

NO su base carenziale

- Esordio dopo mesi o anni dal deficit nutritivo
 - Storia di calo ponderale e astenia e altri segni sistemici
 - Remissione del calo visivo in seguito a ripristino corretta alimentazione
 - Ruolo della vitamina B12 importante cofattore per produzione di ATP nella catena elettronica del trasporto cellulare
 - Neuropatia ottica e neuropatia periferica (degenerazione combinata subacuta) da deficit della vit B12
 - Associazione (rara) tra LHON e vit B12
 - Anemia perniziosa, chirurgia bariatrica, malassorbimento intestinale sono altre casue di deficit vit B12
 - Anche per deficit del complesso vitaminico B (→ NO su base mitocondriale):
 - Tiamina B1 (Beri Beri)
 - Riboflavina B2
 - Acido folico B9
- Ma anche:
- Niacina B3 (Pellagra)
 - Piridossina B6
 - Alfa-tocoferolo (vit E)
 - Cobalamnina B12
 - Rame

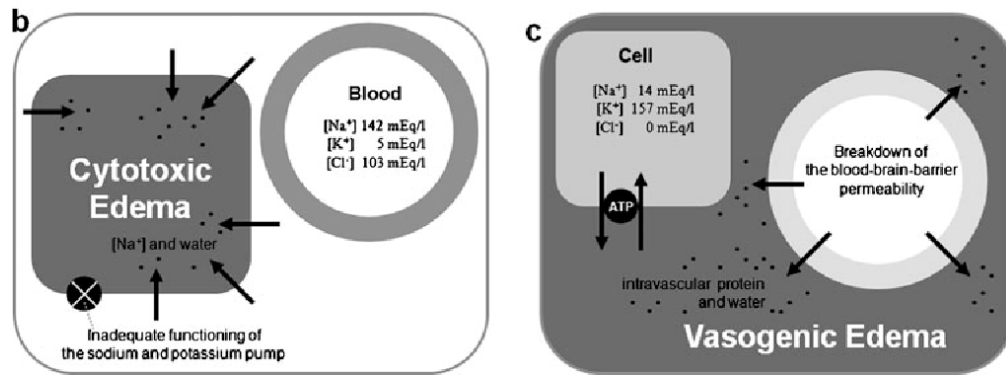


Beri Beri

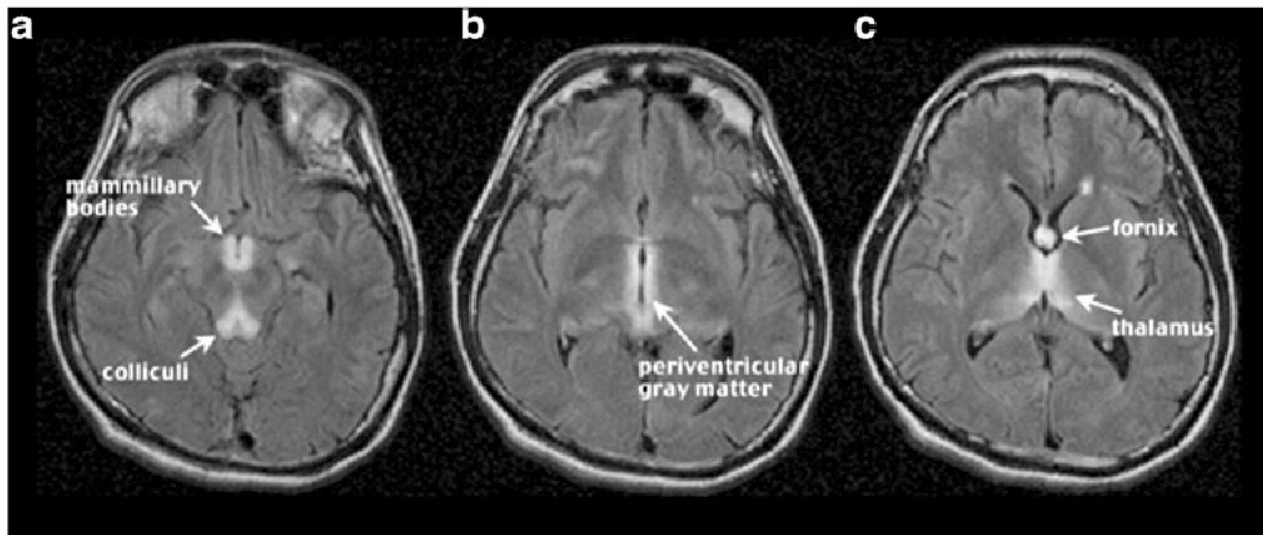
- Difficulty walking
- Loss of feeling (sensation) in hands and feet
- Loss of muscle function or paralysis of the lower legs
- Mental confusion/speech difficulties
- Pain
- Strange eye movements (nystagmus)
- Tingling
- Vomiting
- Symptoms of wet beriberi include:
- Awakening at night short of breath
- Increased heart rate
- Shortness of breath with activity
- Swelling of the lower legs

Sdr Wernicke Korsakoff

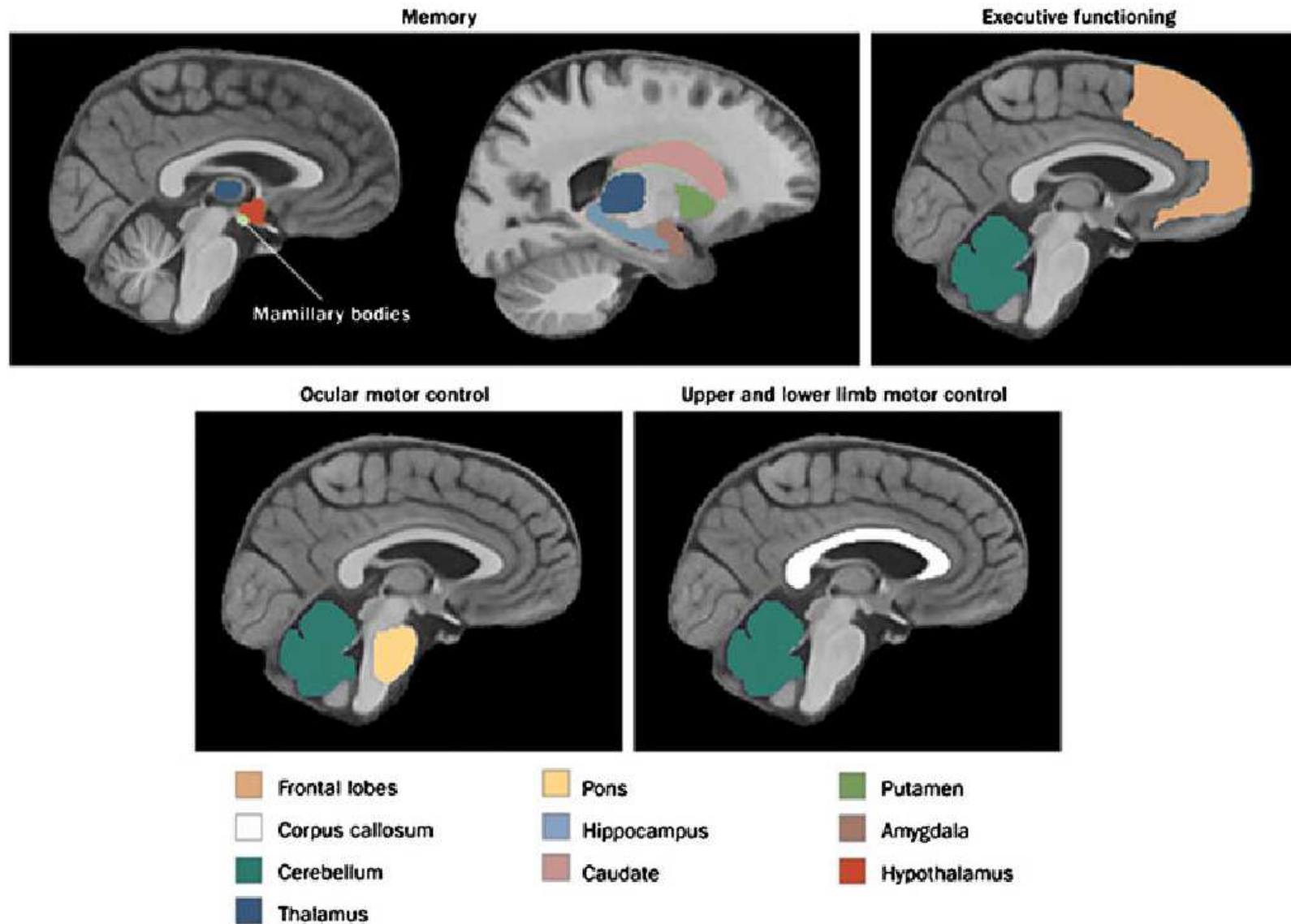
Beri Beri cerebrale



Grave carenza acuta di B1 su deficit cronico
Confusione mentale, apatia, modificazioni del comportamento e confabulazione
Nistagmo e oftalmoplegia
Se non trattata: coma e morte
RM: atrofia nuclei dorsali del talamo, dei corpi mammillari del diencefalo e dell'ipotalamo



Etilismo e cervello



NO su base carenziale

Condizioni predisponenti

Ridotto apporto

- Dieta non bilanciata, insufficiente apporto calorico, NPT

Ridotto assorbimento

- Chirurgia bariatrica, malattie da malassorbimento (es. IBD, celiachia), alcolismo

Alterazione del trasporto o della distribuzione

- Patologie genetiche

Aumento del fabbisogno

- Sepsi, post-operatorio, ipertiroidismo, tumori, gravidanza, dialisi

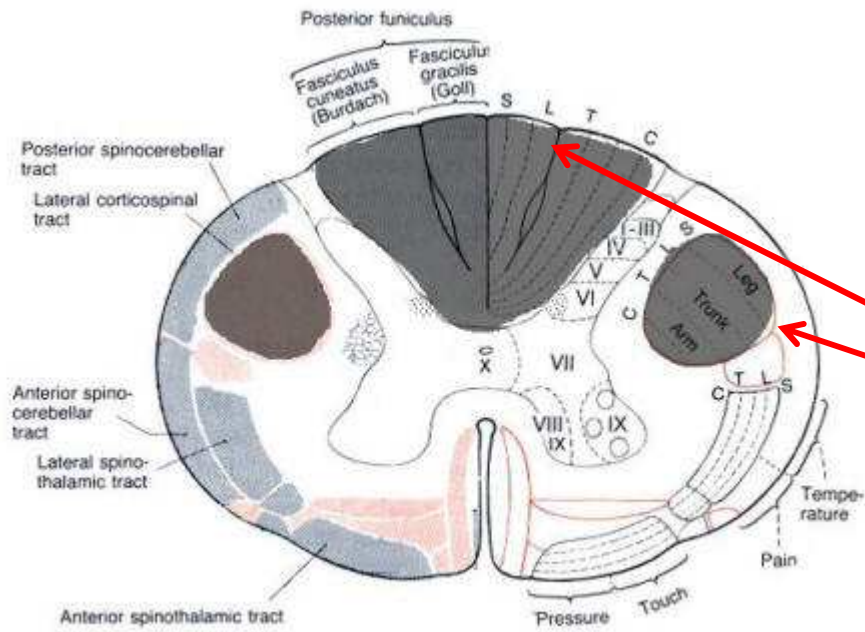
Aumentata escrezione

- Nefropatie, patologie digestive

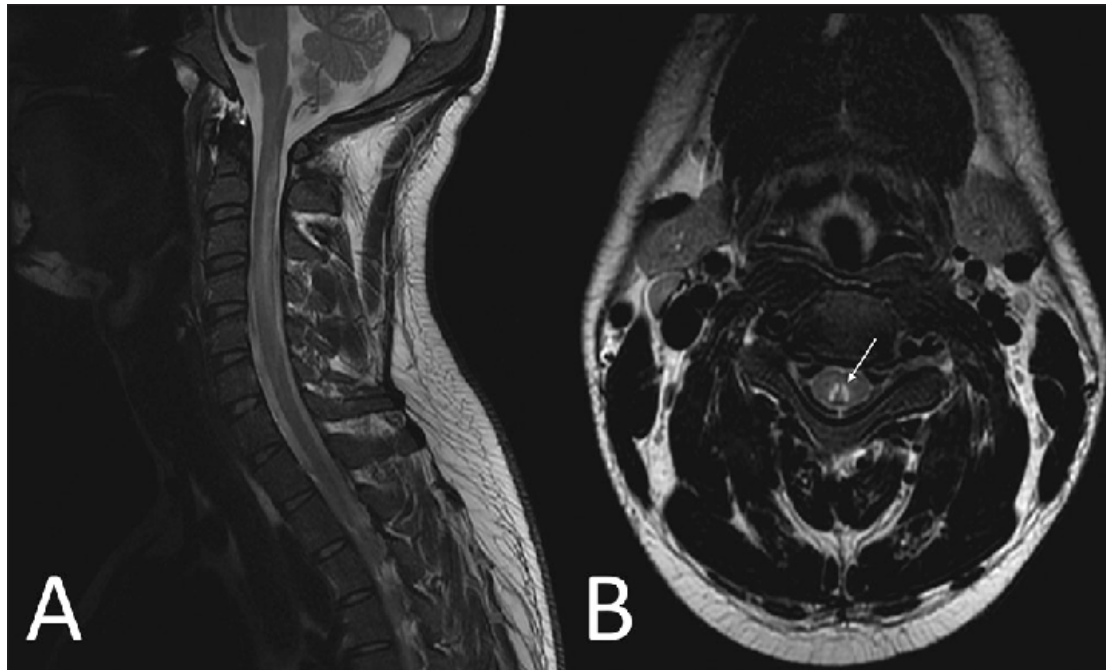
Quadri clinici associati

Deficit vit B12 più comune

- Sistema nervoso centrale
 - Midollo: sclerosi combinata
 - Encefalo: lesioni encefaliche, demenza, disturbi psichiatrici, neuropatia ottica
- Sistema nervoso periferico
 - Polineuropatia
 - Anche esordio acuto
 - Coinvolgimento distale ai 4 arti contemporaneamente
 - «numb hands syndrome»
 - Intorpidimento e parestesie
 - Coinvolgimento assonale
 - Manifestazioni extraneurologiche
 - Anemia macrocitica
 - Glossite atrofica



Sclerosi
combinata
*Subacute combined
degeneration*



NO combinate

- Su base carenziale e tossica (consumo alcool e tabacco)
- Descritta nel 1930 in Asia e Africa
- ROS e cianuri derivati dal tabacco interferiscono con la catena mitocondriale, alterano il mtDNA e la morfologia mitocondriale (complesso IV e citocromo c ossidasi)
- Fisiopatologia dipende da combinazione di cianuri, e deficit di tiamina, riboflavina, piridossine, e/o vit B12
- DD con LHON
- Cessazione di uso di tabacco e integrazione vit B facilita il recupero visivo
- **Neuropatia periferica, atassia, ipoacusia neurosensoriale, sclerosi combinata**
- ON Cubana epidemica (rum distillato in casa, cassava con cianidi)

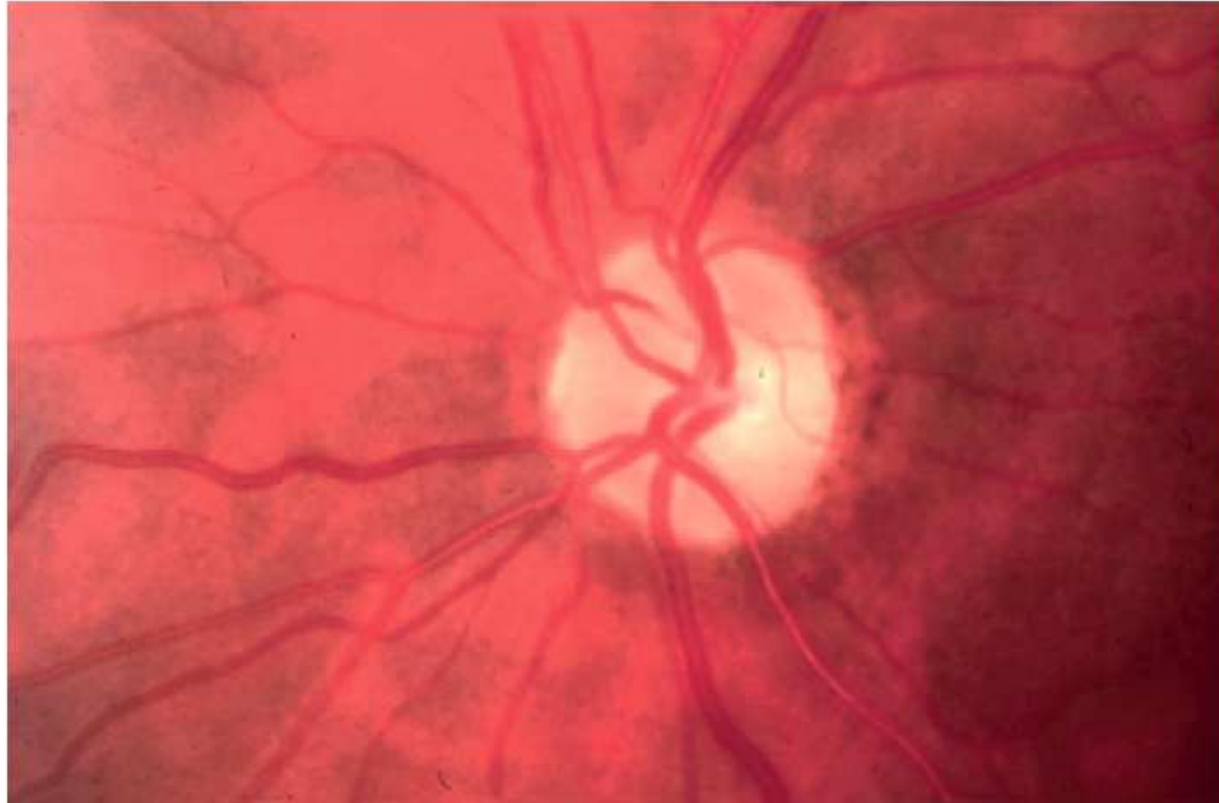


Fig. 5.17. Cuban epidemic optic neuropathy (CEON). Note diffuse optic atrophy.