



[CASO CLINICO]

Uno strano caso di... anisocoria

Irene Rutigliano, Maria Pastore,
Michele Germano,
Michele Pellegrino, Michele Sacco
UOC di Pediatria,
IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza –
San Giovanni Rotondo (FG)

Nell'anisocoria è fondamentale una buona conoscenza delle cause e della fisiopatologia dell'asimmetria pupillare per avviare il percorso diagnostico ottimale.

DESCRIZIONE DEL CASO.

Bambina di 5 anni e 7 mesi giungeva alla nostra osservazione per improvvisa comparsa, al mattino subito dopo il risveglio, di asimmetria del diametro pupillare (pupilla sinistra maggiore di quella destra) in assenza di altri segni clinici (Figure 1, 2).

Non venivano riportate anomalie dei movimenti oculari, né deficit o disturbi visivi. Non vi era storia di trauma recente o pregresso.

Nel Reparto di Emergenza del nostro nosocomio era stata eseguita Tomografia Assiale Computerizzata del cranio, con esito negativo.

La piccola si mostrava in buone condizioni generali, i parametri vitali erano tutti nella norma. All'esame obiettivo era

evidente midriasi fissa dell'occhio sinistro con pupilla non reagente, mentre la pupilla destra risultava di normali dimensioni e normoreagente. Non vi era ptosi, né anomalie della motilità oculare e anche il consulente oculista, al di là dell'asimmetria pupillare, non rilevava altre anomalie. L'esame neurologico risultava negativo. Gli esami ematochimici effettuati in urgenza (emocromo, clinica, PT, PTT e fibrinogeno) erano nella norma.

L'anisocoria fisiologica veniva esclusa per l'insorgenza acuta del disturbo e per la presenza di differenza superiore ad 1 mm tra i due diametri pupillari. L'esame obiettivo e le caratteristiche cliniche della paziente, supportate dall'esame TAC effettuato in urgenza in Pronto Soccorso, permettevano di escludere patologie neurologiche.

L'approfondimento anamnestico permetteva di rivelare che la bambina era in terapia aerosolica da due giorni con salbutamolo ed ipratropio bromuro per flogosi delle vie aeree in wheezing ricorrente (Brevia 12 gtt per 3 volte/die, pari a 450 mcg ipratropio x 3/die, 22,5 mcg/kg/dose). L'anamnesi farmacologica ha, quindi, portato ad ipotizzare un'anisocoria indotta da ipratropio bromuro, escludendo un effetto del salbutamolo per la perdita del riflesso fotomotore della pupilla coinvolta (cfr. midriasi iatrogena).

Durante il periodo di osservazione, la bambina non ha presentato disturbi degni di nota e la midriasi si è risolta spontaneamente in un intervallo temporale di circa 24 ore, ponendo conferma al nostro sospetto diagnostico.

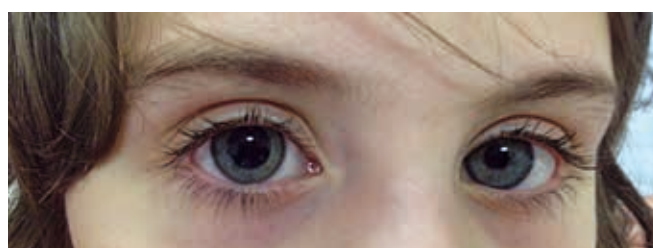
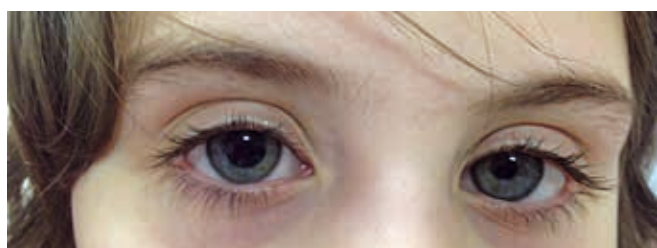


Figure 1, 2. Anisocoria della paziente all'ingresso in Reparto.

Introduzione

L'ANISOCORIA RAPPRESENTA UN SEGNO clinico che induce allarmismo nella pratica clinica. Caratterizzata da disuguaglianza del diametro pupillare, può riscontrarsi in numerose condizioni patologiche di pertinenza oftalmologica e non.

La dimensione, la forma e la reattività pupillare dipendono dall'attività antagonista dei muscoli sfintere e dilatatore dell'iride innervati, rispettivamente, dalle fibre del sistema parasimpatico e del simpatico oculare. In genere, l'anisocoria è un fenomeno neurologico causato da squilibrio del sistema autonomico che coordina i due muscoli. La conoscenza della sua *pathway* fisiopatologica è fondamentale nella programmazione delle strategie diagnostiche.

Per quanto l'etiopatogenesi dell'anisocoria sia generalmente benigna, il riscontro di asimmetria del diametro pupillare porta all'esecuzione di esami, talora non necessari, per la sua definizione diagnostica.¹



Discussione

L'IPRATROPIO BROMURO È UN FARMACO UTILIZZATO comunemente nella patologia asmatica bronchiale e nella broncopneumopatia cronica ostruttiva, da solo o in combinazione con altri broncodilatatori. La molecola è un derivato sintetico dell'acetilcolina ed esprime azione anticolinergica tramite l'interazione con recettori muscarinici.² →

→ Il basso assorbimento sistemico del principio attivo rende la terapia particolarmente sicura, limitando sensibilmente il rischio di potenziali effetti collaterali: l'ipratropio nebulizzato migliora la dilatazione bronchiale con minimi o assenti effetti sistemici. La molecola è, però, stata riconosciuta già negli anni '80 quale causa di midriasi unilaterale da somministrazione topica sia in prove sperimentali effettuate sui topi che negli umani.^{3,4}

La dose farmacologica e la frequenza di somministrazione possono essere concausa nel determinismo delle complicanze oculari, ma è soprattutto l'utilizzo di maschera non perfettamente adattabile al viso durante l'erogazione aerosolica, condizione che può facilmente presentarsi in età pediatrica, la causa principale della manifestazione oculare. L'effetto dell'ipratropio sulla motilità pupillare, come indicato dalla revisione della letteratura, si estingue nell'arco di poche e fino ad un massimo di 48 ore, ma nella maggior parte dei casi in 24 ore come nel nostro caso clinico. Sono stati descritti rarissimi casi a risoluzione ritardata, anche dopo 3 settimane dalla sospensione della terapia.^{2,3}

L'utilizzo di pilocarpina all'1-2% permette di riconoscere il blocco farmacologico anticolinergico: in caso di midriasi ipratropio-indotta, le gocce oculari di pilocarpina non inducono risposta oculare nella pupilla midriatica in cui è presente il blocco farmacologico.



Diagnosi differenziale

LA RECENTE COMPARSA DI MIDRIASI UNILATERALE desta preoccupazione nella pratica clinica, soprattutto in quella pediatrica.²

Di fronte ad una midriasi unilaterale non reattiva ad insorgenza improvvisa le possibilità diagnostiche sono numerose e il percorso diagnostico differenziale induce la necessità di escludere, in prima istanza, lesioni a carico del Sistema Nervoso Centrale.⁴

La midriasi acuta può essere il segno premonitore di emergenze neuro-oftalmologiche, per cui nella valutazione di un paziente con insorgenza acuta di anisocoria vanno subitaneamente escluse tali condizioni. L'algoritmo diagnostico rappresentato in Figura 3, adattato dal recente lavoro di Gross et al., può rappresentare un valido ausilio nella pratica clinica.⁴



Anisocoria neurologica: anomalie del Sistema Nervoso Centrale

LA DILATAZIONE PUPILLARE PUÒ ESSERE SEGNO DI compromissione funzionale del III nervo cranico (nervo oculomotore) indotta da compressione aneurismatica o tumorale, da erniazione tentoriale, da patologia a carico delle meningi, da apoplezia ipofisaria, da lesioni della base del cranio e da infiammazioni del seno cavernoso. In queste condizioni si parla di *anisocoria neurologica*.

In genere, l'assenza di segni e sintomi evocativi di anomalie del Sistema Nervoso Centrale e l'integrità del sensorio permettono di escludere con buona probabilità le alterazioni strutturali del sistema nervoso. Nella maggior parte dei casi, un danno a carico delle fibre pupillari del 3° nervo cranico si associa anche a danno delle fibre motorie; per tale motivo è piuttosto raro che una midriasi possa essere, da sola, manifestazione di danno a carico del nervo oculomotore.⁵

L'erniazione cerebrale transtentoriale, con compressione del III nervo cranico, si caratterizza per alterazioni dello stato mentale associate a midriasi unilaterale fissa. Anche le lesioni aneurismatiche, soprattutto a carico dell'arteria comunicante posteriore, e tumorali possono indurre oftalmoplegia generalmente associata a ptosi tramite compressione del III nervo cranico. È, quindi, di fondamentale importanza ricercare all'esame obiettivo eventuali deficit della motilità oculare e segni di anomalie

La midriasi acuta può essere il segno premonitore di emergenze neuro-oftalmologiche, per cui nella valutazione di un paziente con insorgenza acuta di anisocoria vanno subitaneamente escluse tali condizioni.

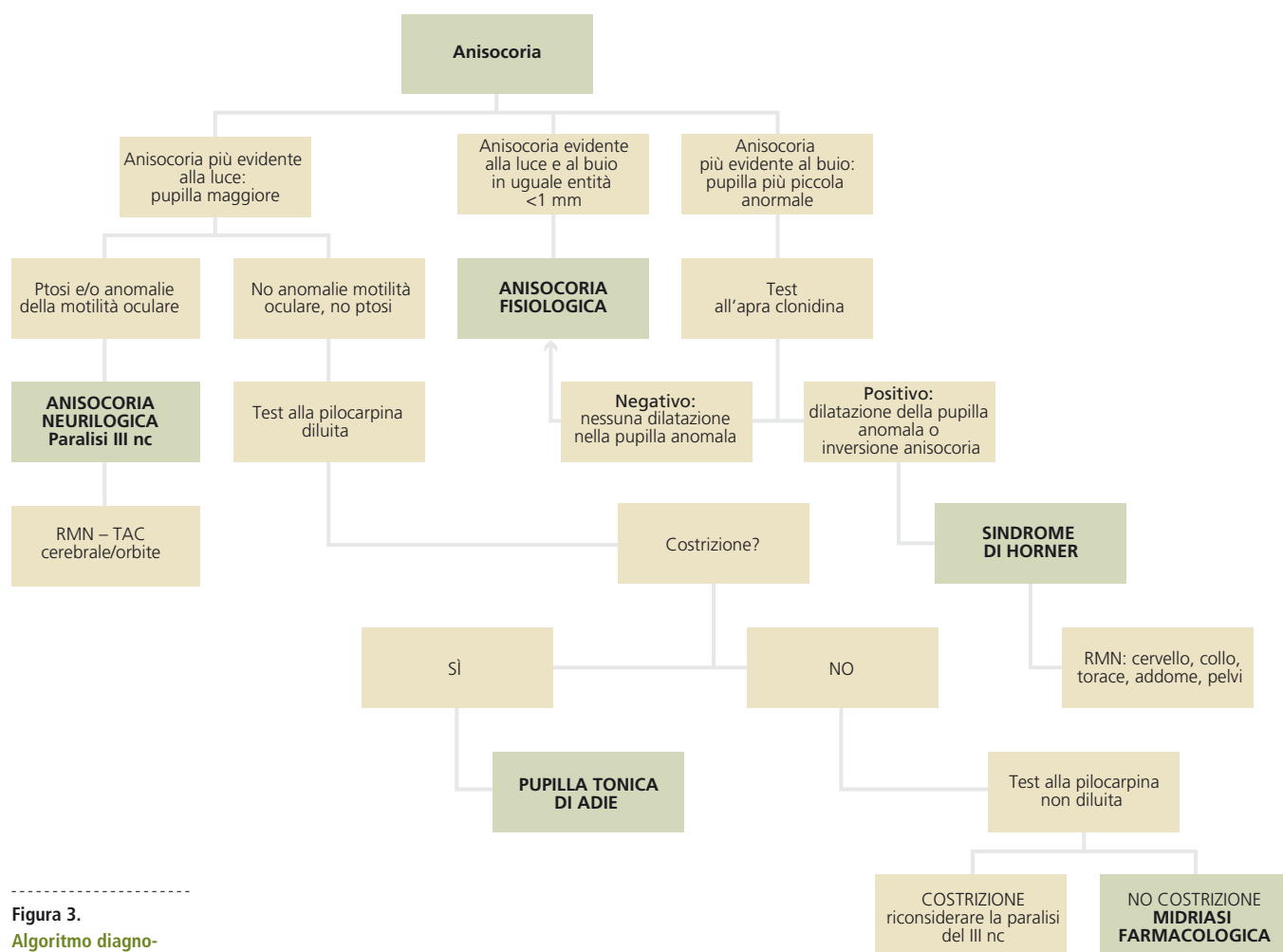


Figura 3.
Algoritmo diagnostico.

palpebrali. La presenza di asimmetria pupillare nel contesto di alterazioni della funzionalità del III nervo cranico rappresenta una emergenza neurologica e necessita di approfondimenti di neuroimaging.



Sindrome di Horner

LA SINDROME DI HORNER, o CLAUDE-BERNARD Horner (sindrome oculopupillare), va considerata nella diagnostica differenziale della anisocoria. Questa condizione clinica è generalmente secondaria a infiltrazione tumorale o resezione post-chirurgica della catena simpatica cervicale. Nel caso della sindrome di Horner insorgono anomalie funzionali del simpatico che sono causa della triade, spesso incompleta, miosi, ptosi palpebrale e anidrosi.⁶

L'asimmetria pupillare della sindrome di Horner è più evidente al buio.

L'utilizzo dell'apraclonidina, molecola ad azione adrenergica, permette di confermare la diagnosi di sindrome di Horner: il criterio di positività è rappresentato dalla dilatazione della pupilla anomala o dall'inversione dell'anisocoria dopo instillazione di 1 goccia di collirio allo 0,5-1% in entrambi gli occhi.

Altro test diagnostico per questa condizione è il test con cocaina al 4%: in caso di denervazione simpatica la mancata risposta alla instillazione endoculare di cocaina determina incremento del grado di anisocoria. Con il collirio a base di idrossiamfetamina all'1%, invece, si ottiene la definizione della sede della lesione: se dopo l'istillazione di idrossiamfetamina entrambe le pupille si dilatano, la sindrome di Horner è centrale o pregangliare, mentre se la pupilla di Horner non si dilata la lesione è tipicamente postgangliare. I colliri a base di cocaina e idrossiamfetamina non sono attualmente disponibili in Italia.



Traumi, infezioni, postumi di chirurgia endo-oculare, uveiti anteriori e glaucoma ad angolo chiuso sono solo alcune delle cause di anisocoria meccanica.

→ Anisocoria fisiologica

L'ANISOCORIA FIOLOGICA È COMUNE NELLA POPOLAZIONE generale, circa il 15-30% delle persone sane presenterebbe questa condizione. Rappresenta la più comune causa di asimmetria della pupilla.

L'anisocoria fisiologica è caratterizzata da una differenza del diametro pupillare inferiore a 1 mm, ma secondo i dati della letteratura meno del 5% delle persone sane presenterebbe una differenza di 1 mm. Tale anomalia va considerata una variante "normale" e non presenta alcun significato patologico. L'asimmetria oculare è stabile sia alla luce che al buio, elemento questo dirimente nella diagnosi differenziale.⁴



Pupilla di Adie-Holmes

LA PUPILLA DI ADIE-HOLMES, O PUPILLA TONICA di Adie, è una condizione caratterizzata da reazione pupillare patologica, più lenta e talora assente (meglio nota come pupillotonia), ai cambiamenti della luce.

Si tratta di una lesione parasimpatica postgangliare, localizzata a livello del ganglio ciliare nell'orbita o dei nervi ciliari brevi. La pupillotonia non è progressiva e generalmente colpisce giovani donne con anamnesi positiva per emicrania. La sua etiopatogenesi è solitamente benigna ma possono esserne occasionalmente eventi causativi i disordini della funzionalità autonoma, eventi ischemici e qualsiasi evento patologico a localizzazione endo-orbitaria.⁷ Solo nel sospetto di queste evenienze è necessario l'esecuzione di esami strumentali, quali la RMN.

L'utilizzo di gocce di pilocarpina allo 0,125% (diluizione) è utile per riconoscere la pupilla di Adie: lo sfintere dell'iride sviluppa ipersensibilità agli agonisti colinergici per cui la pupilla tonica risponde allo stimolo pilocarpinico con marcata costrizione. Non c'è invece risposta alla pilocarpina diluita in caso di pupilla normale.



Anisocoria meccanica: patologie oculari

L'ANISOCORIA PUÒ ESSERE PRESENTE IN DIVERSI eventi patologici a carico del bulbo oculare. In tal caso si parla di *anisocoria meccanica*. Traumi, infezioni, postumi di chirurgia endo-oculare, uveiti anteriori e glaucoma ad angolo chiuso sono solo alcune delle cause di anisocoria meccanica.⁸

Questa condizione è generalmente il risultato di un danno del muscolo sfintere irideo, con perdita della fisiologica risposta alla luce. La diagnosi può essere confermata dall'esame alla lampada a fessura: l'evidenza di distorsione dell'orletto pupillare, la presenza di sinechie, di segni di infiammazione oculare e/o di dispersione del pigmento ne sono evocativi. In particolare, nel caso di glaucoma ad angolo chiuso l'anisocoria si associa a dolore oculare, cefalea, alterazioni della vista. La valutazione dell'asimmetria pupillare deve sempre comprendere un esame completo dell'occhio e la misurazione della pressione intraoculare.



Epilessia

SEGNI E SINTOMI AUTONOMICI POSSONO PRESENTARSI in corso di crisi epilettiche. La midriasi, in genere bilaterale, rappresenta una delle più frequenti anomalie soprattutto in corso di epilessia temporale. Raramente le anomalie autonome in corso di crisi parziali possono essere causa di midriasi unilaterale.⁹



Midriasi iatrogena

NON ULTIME NELLA DIAGNOSTICA DIFFERENZIALE dell'anisocoria rientrano le midriasi farmacologiche, come quella evidenziata nel nostro caso clinico e già commentata in discussione.

Diversi sono gli agenti farmacologici con effetto midriatico, tra questi rientrano molecole ad azione anticolinergica e simpaticomimetica.

I simpaticomimetici come ad esempio epinefrina, fenilefrina, efedrina, idrossiamfetamina, cocaina, e le sostanze adrenergiche somministrate per via inalatoria determinano midriasi pupillare stimolando il muscolo dilatatore dell'iride. Tali sostanze non inducono, però, una paralisi del muscolo sfintere: il riflesso alla luce mantiene la sua integrità, per quanto si possa presentare meno efficace rispetto a quello della pupilla normale.⁴ Tale elemento è fondamentale ai fini della diagnosi differenziale causativa.



Valutazione diagnostica

L'ACRONIMO INGLESE PERRLA (*PUPILS EQUAL, round, reactive to light and accommodation*) definisce le diverse componenti da valutare all'obiettività di un paziente con asimmetria pupillare: invitando il paziente a fissare un punto bisognerebbe osservare forma, dimensioni e reattività delle pupille.¹⁰ Oscillazioni spontanee del diametro pupillare, anche note come hippus, sono fisiologiche e determinate da contrazioni ritmiche dello sfintere dell'iride.

Successivamente, le pupille vanno stimulate con una luce per valutarne sia il riflesso fotomotore diretto che quello consensuale (controlaterale) e la velocità di costrizione pupillare. Il primo passo è riconoscere quale sia la pupilla "patologica". Spesso è difficile definire quale sia la pupilla anomala e non sempre la pupilla patologica è quella che risponde meno al riflesso fotomotore; per tale motivo è importante, ai fini della definizione diagnostica, osservare il paziente sia alla luce diretta che in penombra. La luce diretta permette di evidenziare le differenze quando la pupilla patologica è quella midriatica (lesioni del parasimpatico): nell'anisocoria più evidente alla luce la pupilla patologica midriatica reagisce meno intensamente e con minore ampiezza allo stimolo diretto e consensuale.

La valutazione in penombra accentua le differenze quando l'occhio patologico è miotico (alterazioni del simpatico): l'anisocoria più evidente al buio, con una ridotta o ritardata dilatazione della pupilla miotica, suggerisce una patologia del sistema simpatico oculare o un'alterazione strutturale dello sfintere irideo.

È importante eseguire una accurata valutazione dei movimenti oculari: le lesioni del III nervo cranico sono generalmente secondarie ad anomalie strutturali del SNC e si accompagnano ad oftalmoparesi e ptosi palpebrale.

I test diagnostici con instillazione di pilocarpina diluita (0,125%) e pilocarpina concentrata (1-2%), apraclonidina,

già descritti, permettono di approntare la diagnosi evitando esecuzione di esami diagnostici non utili. L'algoritmo in figura delinea il percorso diagnostico e decisionale in caso di anisocoria.



Conclusioni

L'ANISOCORIA RIENTRA NELLA DIAGNOSTICA DIFFERENZIALE di diverse patologie e talora può essere segno clinico indicativo di condizioni cliniche di una certa gravità. È fondamentale un'accurata anamnesi e un esame obiettivo completo ai fini della diagnosi e della gestione terapeutica, evitando, ove possibile, inutili indagini. Una buona conoscenza delle cause e della fisiopatologia dell'asimmetria pupillare è fondamentale per approntare il percorso diagnostico ottimale. La revisione critica del nostro caso clinico alla luce delle osservazioni fatte, infine, ci porta a sottolineare come si potesse evitare l'esame TAC risparmiando alla piccola paziente l'esposizione a radiazioni ionizzanti ■

Gli autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interesse.

Bibliografia

1. Pennington KM, St. Louis EK. "Don't Believe Your Eyes". Ipratropium induced mydriasis: a case report and review of the literature. *Gen Med* (Los Angel) 2016;4:1-6.
2. Cabana MD, Johnson H, Lee CK, Helfaer M. Transient anisocoria secondary to nebulized ipratropium bromide. *Clin Pediatr* (Phila) 1998;37:445-7.
3. Samaniego F, Newman LS. Migratory anisocoria: a novel clinical entity. *Am Rev Respir Dis* 1986;134:844.
4. Gross JR, McClelland CM, Lee MS. An approach to anisocoria. *Curr Opin Ophthalmol* 2016;27:486-92.
5. Albayram S, Ozer H, Sarici A, et al. Unilateral mydriasis without ophthalmoplegia: a sign of neurovascular compression? Case report. *Neurosurgery* 2006;58:E582-E583.
6. Camós-Carreras A, Fontana S, Ortiz-Pérez S. What would you do in front of a patient with a Horner syndrome? *Semergen* 2016;S1138-3593(16)30201-5.
7. Thompson HS. Adie's syndrome: some new observations. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1977;75:587-626.
8. Huff JF, Austin EW. Neuro-Ophthalmology in Emergency Medicine. *Emerg Med Clin North Am* 2016;34:967-86.
9. Amer-Ferrer G, Sureda-Ramis B, Moreno- Rojas AJ, Barceló-Artigues I. Unilateral mydriasis during temporal lobe seizures. *Epileptic Disord* 2008;10:165-9.
10. Spector RH. The Pupils. *Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations*. 3rd edition. Boston: Butterworths; 1990.