

UN APPROCCIO DIAGNOSTICO ALL'ANISOCORIA*

MARC BERCOVITCH, DVM
 SHERYL KROHNE, DVM, MS
 DENISE LINDLEY, DVM, MS
Purdue University

Riassunto

La condizione in cui le pupille differiscono di diametro viene definita anisocoria. Questo reperto dell'esame clinico può essere normale (contrazione dinamica) o essere indice di un'anomalia sottostante oculare o neurologica. Poiché l'anisocoria può risultare più pronunciata in presenza di luce intensa oppure di penombra, il diametro e la simmetria pupillare devono essere valutate in diverse condizioni di illuminazione. La localizzazione dell'origine dell'anisocoria favorisce la formulazione di uno schema diagnostico e di un elenco di diagnosi differenziali. La prima fase dell'approccio a un caso di anisocoria prevede l'esclusione di cause oculari primarie, dopodiché si passa alla ricerca di una causa neurologica. Alcune osservazioni cliniche facilitano l'inserimento del problema neurologico in una delle tre categorie principali, vale a dire simpatico efferente, pupillare afferente o parasimpatico efferente. Con l'aiuto di un algoritmo, il presente lavoro fornisce un approccio diagnostico orientato al problema.

Summary

The condition in which the pupils differ in size is referred to as anisocoria. This physical examination finding can be normal (dynamic contraction) or can indicate an underlying ocular or neurologic abnormality. Because anisocoria can be more pronounced in either bright light or dim light, pupillary size and symmetry should be assessed in various light conditions. Localization of the cause of anisocoria helps the clinician to formulate a diagnostic plan and a list of diagnostic differentials. The first step in approaching a case of anisocoria is to rule out primary ocular causes; after this is done, the clinician can pursue a neurologic cause. A few clinical observations can facilitate classification of a neurologic cause of anisocoria into one of the three major divisions: sympathetic efferent, pupillary afferent, or parasympathetic efferent. With the aid of an algorithm, this article presents a problem-oriented diagnostic approach to anisocoria.

Per *anisocoria* si intende una differenza fra i due diametri pupillari. Questo reperto dell'esame clinico può essere normale (contrazione dinamica) oppure dipendere da una patologia oculare primaria o da una disfunzione neurologica. Il presente lavoro ha lo scopo di facilitare l'identificazione e la localizzazione anatomica della causa di anisocoria. Alcuni studi si sono occupati di individuare la sede anatomica o il processo patologico da cui ha origine la condizione e di fornire un elenco di segni clinici compatibili. In questa sede si considera un approccio diagnostico orientato al pro-

blema e ci si serve dei segni clinici e dei test per localizzare la causa dell'anisocoria. Questo tipo di approccio viene presentato con l'aiuto di un algoritmo.

È importante localizzare l'eziologia della condizione poiché questo consente di formulare uno schema diagnostico e un elenco di diagnosi differenziali che permettono di individuare la prognosi. Una descrizione completa delle patologie oftalmiche o delle condizioni neurologiche che provocano anisocoria potrà essere fornita da un testo di oftalmologia.^{1,2}

L'anisocoria può essere definita statica o dinamica. La forma dinamica, o da contrattura dinamica, si sposta da un occhio all'altro a seconda di quello che viene stimolato dal fascio luminoso. Negli animali, la miosi più evidente a carico dell'occhio stimolato dalla luce piuttosto che di quello controlaterale è una risposta fisiologica normale. Il riflesso

*Da "The Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian" Vol. 17, N. 5, maggio 1995, 661. Con l'autorizzazione dell'Editore.

pupillare diretto è più pronunciato di quello indiretto poiché le fibre nervose che si incrociano a livello del chiasma ottico e della commessura posteriore superano il 50%^{3,4} (Fig. 1).

L'anisocoria statica è quella che si osserva quando entrambe le pupille vengono stimulate in uguale misura in condizioni di luce normale o attenuata e una delle due presenta miosi (pupilla stretta) o midriasi (pupilla dilatata) persistente rispetto all'altra. Questo tipo di anisocoria è anormale negli animali da compagnia e indica l'esistenza di una patologia oculare primaria o di un danno neurologico.^{3,4} La valutazione iniziale della simmetria pupillare deve essere eseguita in condizioni di illuminazione normale e di penombra per diagnosticare l'anisocoria statica che può essere più evidente nella prima o nella seconda situazione.^{3,4}

L'oftalmoscopia diretta è molto utile per confrontare le dimensioni delle pupille durante l'esame ed è praticamente indispensabile per rilevare differenze minime fra i diametri pupillari. Questo metodo consente di eseguire un confronto bilaterale delle pupille con una fonte di luce diffusa di scarsa intensità. Il confronto si effettua osservando attraverso l'oftalmoscopio e utilizzando l'apertura circolare larga e regolando l'apparecchio a 0 diottrie mantenendo la testa del soggetto alla distanza equivalente a un braccio. La dimensione e la simmetria di entrambe le pupille può essere valutata simultaneamente osservando il riflesso del tappeto lucido. Questa tecnica permette di apprezzare con facilità differenze minime e notevoli dell'apertura pupillare.³ La procedura deve essere ripetuta in condizioni di buio assoluto e di illuminazione normale.

Quando sia stata diagnosticata una condizione di anisocoria statica, bisogna ricercarne la causa mediante la raccolta di un'anamnesi completa e l'esecuzione di un esame clinico e di un esame oftalmoscopico. La ricerca di una disfunzione neurologica sottostante deve iniziare soltanto dopo avere escluso che l'anisocoria derivi da una patologia oculare primaria.^{3,5} È indispensabile eseguire un esame neurologico completo poiché l'anisocoria può essere un segno di una neuropatia sottostante.^{5,6} La lesione neurologica all'origine di anisocoria può avere sede in qualsiasi punto delle vie pupillari afferenti o efferenti autonome.

VIE PUPILLARI AFFERENTI E PARASIMPATICHE EFFERENTI

Le vie pupillari afferenti e parasimpatiche efferenti vengono illustrate nella Figura 1. Uno stimolo nervoso, diretto sia alle vie ottiche che alle vie motrici della pupilla (parasimpatiche afferenti), è dato dalla luce che colpisce la retina e viene trasmesso dal nervo ottico all'encefalo. A livello del chiasma ottico, il 75% circa delle fibre nel cane, e il 65% nel gatto, si incrocia raggiungendo il lato opposto; questo giustifica il maggior numero di fibre in quel tratto ottico.^{3,5} I tratti ottici trasmettono l'impulso in direzione centrale verso il diencefalo, dove le fibre ottiche e quelle pupillomotorie divergono.

Le fibre ottiche contraggono sinapsi nel corpo genicolato laterale e quindi si dirigono verso la corteccia ottica. Nel gatto, questo riguarda l'80% circa delle fibre del tratto ottico.⁷ Le fibre pupillomotorie (il rimanente 20%) contraggono sinapsi nei nuclei pretettali.⁷ Quindi, l'80% circa delle

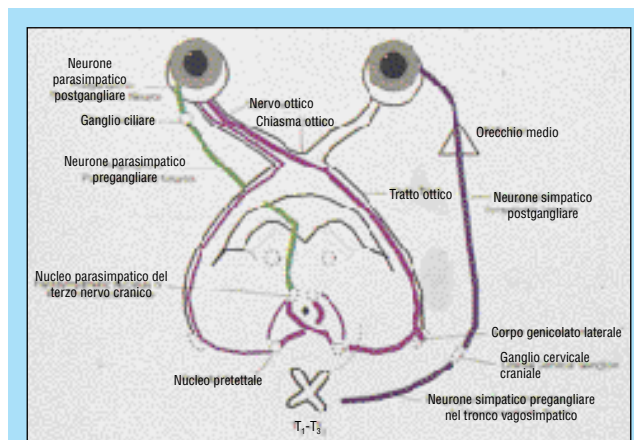


FIGURA 1 - Vie nervose correlate all'anisocoria. Nel disegno vengono indicate le vie pupillari afferenti (violetto), simpatiche efferenti (viola scuro) e parasimpatiche efferenti (verde). La via simpatica viene illustrata esclusivamente sul lato destro della figura, mentre quella parasimpatica viene illustrata esclusivamente sul lato sinistro. (Da Neer TM, Carter JD: Anisocoria in dogs and cats: Ocular and Neurologic causes. *Compend Contin Educ Pract Vet* 9(8):818, 1987. Modificato con autorizzazione.)

fibre si reinocrocia nei nuclei pretettali ritornando sul lato originale (stimolato) attraverso la commessura posteriore nel nucleo parasimpatico del terzo nervo cranico.^{3,7} Questo doppio incrocio della maggior parte delle fibre pupillomotorie spiega perché, nel cane e nel gatto, la risposta diretta al riflesso pupillare normalmente è più pronunciata di quella indiretta (anisocoria dinamica).

Le fibre parasimpatiche efferenti (pregangliari), che portano la risposta del riflesso pupillare, vanno verso l'orbita partendo dal nucleo parasimpatico del terzo nervo cranico insieme alle fibre del nervo oculomotore (motore dei muscoli extraoculari) come un nervo cranico singolo. In quella sede, le fibre contraggono sinapsi nel ganglio ciliare, situato lateralmente al nervo ottico. Le fibre postgangliari che partono dal ganglio ciliare vengono portate ai muscoli ciliari attraverso i nervi ciliari brevi. L'azione principale di queste fibre è la costrizione pupillare ottenuta per stimolazione del muscolo costrittore della pupilla; inoltre sembra che innervino il muscolo dilatatore della pupilla e che ne possano determinare il rilassamento.⁴

Nel cane esistono da 5 a 8 nervi ciliari brevi, mentre il gatto ne possiede soltanto due.^{3,5} Nella specie canina, i nervi ciliari brevi sono composti da fibre simpatiche e parasimpatiche; nel gatto sono presenti unicamente queste ultime fino a poco prima dell'ingresso nel bulbo oculare.^{3,5} Nel cane, le lesioni postgangliari alterano sia i neuroni parasimpatici che quelli simpatici, da cui deriva una pupilla di dimensioni medie. Nei felini, la metà laterale della muscolatura dell'iride è innervata dal nervo ciliare malare breve, mentre la metà mediale dipende dal nervo ciliare nasale breve. Data la presenza di due soli nervi ciliari brevi, l'alterazione di uno di questi può indurre la comparsa sia di discoria che di anisocoria; inoltre, la metà denervata dell'iride presenterà una midriasi più accentuata.³ Da ciò deriva una pupilla a forma di D oppure di D rovesciata, a seconda del nervo ciliare che è stato colpito e in quale occhio. L'alterazione dei neuroni efferenti parasimpatici induce la comparsa di midriasi (dilatazione pupillare) con pupilla areflessiva o iporeflessiva.^{3,5}

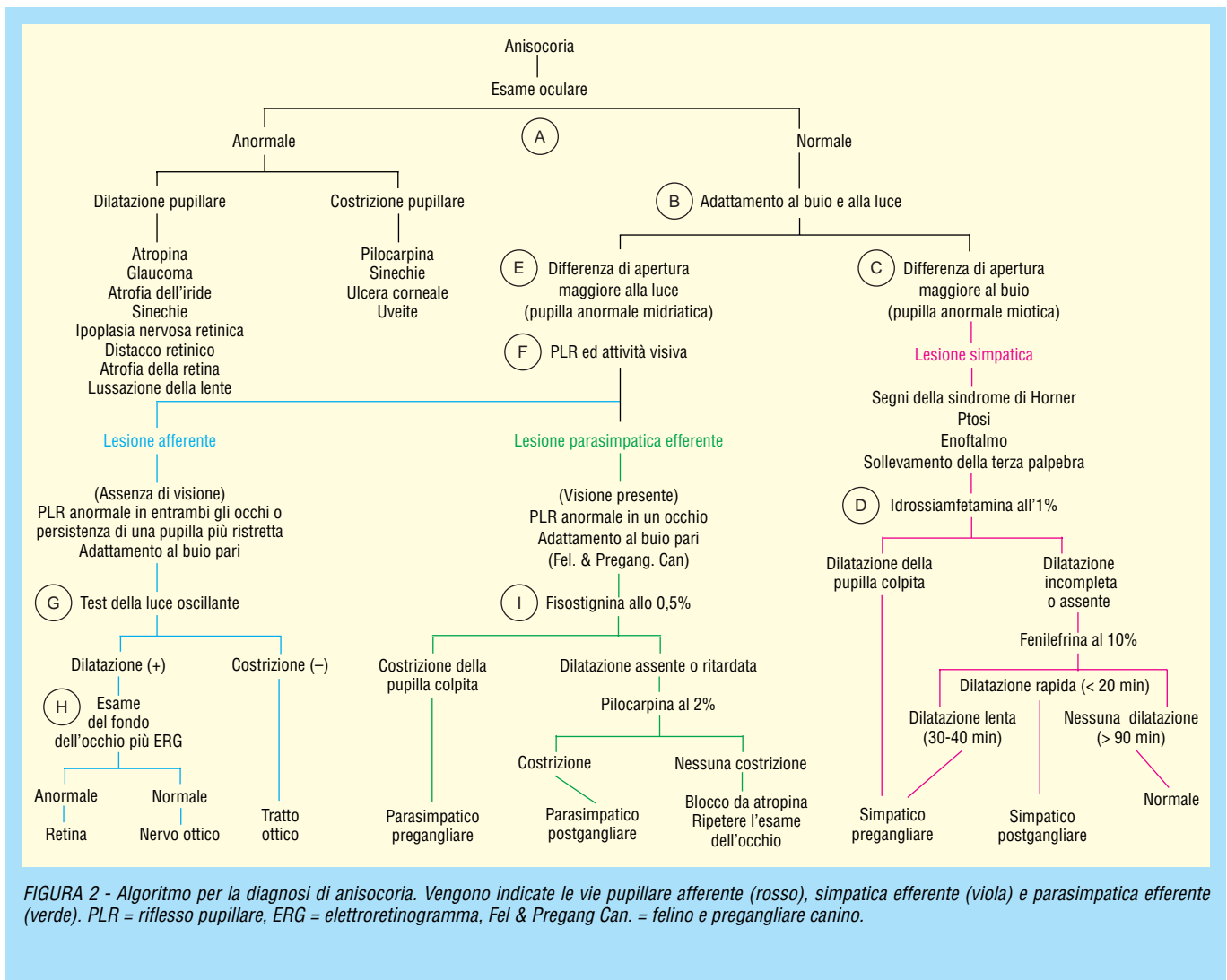


FIGURA 2 - Algoritmo per la diagnosi di anisocoria. Vengono indicate le vie pupillare afferente (rosso), simpatica efferente (viola) e parasimpatica efferente (verde). PLR = riflesso pupillare, ERG = elettroretinogramma, Fel & Pregang Can. = felino e pregangliare canino.

In un gatto con una lesione a carico del nervo ciliare breve, la metà midriatica della pupilla (il lato colpito) risulterà areflessiva o iporeflessiva in seguito a stimolazione luminosa diretta.

VIA PUPILLARE SIMPATICA EFFERENTE

La via pupillare simpatica efferente è illustrata nella Figura 1. Il sistema nervoso simpatico inizia nell'ipotalamo. Le fibre dei motoneuroni superiori scendono fino ai primi tre segmenti del midollo spinale toracico, dove contraggono rapporti sinaptici con i pironofori dei motoneuroni inferiori nella sostanza grigia intermedia. Gli assoni pregangliari derivanti da questi corpi cellulari percorrono il tronco simpatico vagale attraverso la cavità toracica, in posizione ventrolaterale rispetto alla colonna vertebrale e a stretto contatto con la superficie del lobo polmonare craniale, dirigendosi verso il ganglio cervicale craniale dove contraggono sinapsi con i pironofori postgangliari.

Le fibre postgangliari proseguono in direzione craniale attraverso l'orecchio medio e infine raggiungono l'occhio, associate alla branca oftalmica del nervo trigemino, dove innervano i muscoli dilatatore e costrittore della pupilla,⁴ la muscolatura liscia palpebrale,⁸ e la muscolatura liscia

periorbitale (muscolo orbitale).^{3,8} Nel cane, ma non nel gatto, alcune fibre simpatiche raggiungono l'occhio associate a fibre parasimpatiche all'interno dei nervi ciliari brevi.³⁻⁵ L'alterazione dei neuroni simpatici induce la comparsa di miosi.

La muscolatura pupillare riceve una doppia innervazione da parte del sistema nervoso parasimpatico e di quello simpatico.⁴ Si ritiene che la dimensione del diametro pupillare sia una funzione dell'interazione dinamica fra questi sistemi ma che il principale responsabile della dimensione pupillare sia sotto il controllo parasimpatico.^{2,6}

Nel presente lavoro verrà descritto un approccio diagnostico all'anisocoria composto di nove fasi e che viene illustrato nella Figura 2.

FASE A: ESAME DELL'OCCHIO

L'esame dell'occhio deve comprendere la valutazione dell'acutezza visiva stimolando il riflesso di minaccia e osservando la capacità di orientarsi in un labirinto e di inseguire un oggetto. Successivamente si esamina il riflesso pupillare in risposta alla stimolazione luminosa. Spesso vi è confusione circa la terminologia indicante il riflesso pupillare indiretto o consensuale. Il riflesso pupillare indi-

retto a carico dell'occhio sinistro significa che un fascio di luce diretto all'occhio destro produce il restringimento della pupilla sinistra. Per valutare le risposte pupillari si può adoperare una fonte di luce alogena convergente (ad es. un transilluminatore di Finoff). La lampada stilo produce un fascio diffuso che non è sufficientemente intenso o concentrato per stabilire con accuratezza la risposta al riflesso pupillare.³

Il riscontro di un riflesso pupillare anomalo è indice di anomalia oculare. È necessario eseguire una valutazione approfondita del segmento anteriore (compresa la misurazione della pressione endoculare) e, quando sia indicato, è opportuno ricorrere al test di Schirmer, alla colorazione con fluoresceina e alla valutazione con lenti di ingrandimento. Se la pressione endoculare non è elevata, il cristallino non è lussato e l'anamnesi non riferisce l'esistenza di glaucoma, le pupille possono essere dilatate per via farmacologica (con tropicamide all'1%) per permettere di controllare il fondo dell'occhio mediante un esame oftalmoscopico diretto e indiretto.

Esito anomalo dell'esame oculare: midriasi o miosi pupillare

Le patologie oculari primarie sono cause comuni di anisocoria. Bisogna esaminare con attenzione tutti i dati anamnestici (fra cui trattamenti eseguiti in precedenza, terapie in atto, eventuali trattamenti effettuati dal pro-

prietario a domicilio, eventi traumatici noti ed esposizione a tossine). Bisogna escludere un blocco farmacologico indotto da sostanze topiche (ad es. atropina) oppure l'ingestione di sostanze tossiche (ad es. foglie di belladonna, stramonio² o marijuana). Un esame oculistico completo deve consentire di identificare l'occhio anormale e qualsiasi alterazione sottostante. Le patologie oculari primarie che possono indurre la comparsa di midriasi monolaterale comprendono atrofia dell'iride, sinechie, coloboma del nervo ottico, glaucoma, distacco retinico, atrofia retinica multicentrica provocata da gravi fenomeni di cicatrizzazione conseguenti a coriorietinite e ipoplasia del nervo ottico. Quest'ultima di solito può essere distinta dalla micropapilla per la presenza di midriasi e deficit visivi nella prima condizione e l'assenza di tali manifestazioni nella seconda.

Le patologie oculari primarie che comportano lo sviluppo di miosi comprendono ulcere e abrasioni corneali, sinechie e uveiti. In caso di ulcere o irritazioni corneali, si verifica la conduzione antidromica degli impulsi nervosi dalla cornea lungo il nervo trigemino con conseguente miosi centrale. Nell'uomo, questo fenomeno viene definito riflesso assonale.⁹ Secondo Unger, la miosi neurogenica sarebbe mediata dalla sostanza P (o dalle tachichinine correlate) nell'occhio di conigli e bovini, mentre i dati sperimentali ottenuti nel cane e nel gatto suggeriscono un meccanismo colinergico.¹⁰ Se i risultati dell'esame dell'occhio sono normali, è necessario ricercare una disfunzione neurologica sottostante.

Esito dell'esame normale

Se l'esame dell'occhio ha fornito esito normale, occorre eseguire un esame clinico e neurologico completo. L'anisocoria può essere un segno di un processo patologico più grave che non è stato riconosciuto all'esame iniziale.⁵ La localizzazione di una lesione, con l'aiuto dei segni neurologici associati o di test farmacologici, può avere un impatto significativo sull'esito del caso. La localizzazione anatomica della lesione, e quindi la diagnosi differenziale, può modificare la prognosi.

FASE B: ADATTAMENTO AL BUIO E ALLA LUCE

L'anisocoria è più pronunciata al buio che alla luce. Pertanto, le pupille devono essere valutate in condizioni di intensa illuminazione e di penombra. In caso di lesioni a carico delle vie afferenti oppure di quelle parasimpatiche efferenti (ad eccezione delle lesioni postgangliari efferenti nel cane), i fori pupillari si dilatano come nell'adattamento al buio.^{3,4} Queste lesioni inducono un'attenuazione del tono parasimpatico (in seguito a inibizione o alterazione) mentre non interrompono la via simpatica normale (che innerva il muscolo dilatatore della pupilla) permettendo una completa dilatazione pupillare.⁴ Poiché nel cane i nervi ciliari brevi contengono sia fibre nervose simpatiche che parasimpatiche, in teoria l'iride raggiunge uno stato di equilibrio e nell'adattamento al buio compare una leggera miosi dal lato

colpito quando le lesioni coinvolgono questi nervi.^{3,4}

Al contrario, in caso di lesioni delle vie simpatiche efferenti, si verifica un'interruzione dell'innervazione del muscolo dilatatore, mentre il costrittore pupillare non viene coinvolto. Poiché le pupille non si possono dilatare attivamente, la differenza di apertura pupillare sarà più pronunciata nell'adattamento al buio.^{1,3,4} L'aspetto importante che ne consegue è che, in caso di lesioni del simpatico efferente, non viene alterata la funzione di costrizione e l'anisocoria può essere molto lieve o difficile da rilevare se l'esame viene eseguito esclusivamente in condizioni di buona illuminazione.^{5,8}

FASE C: LESIONI A CARICO DEL SIMPATICO EFFERENTE

La differenza di apertura pupillare è più pronunciata al buio. L'anisocoria più evidente in assenza di luce indica la presenza di una lesione simpatica efferente e la pupilla in cui persiste la miosi è quella anomala.^{3,6} L'occhio deve essere esaminato per rilevare altri segni di denervazione simpatica (sindrome di Horner), quali ptosi, enoftalmo e sollevamento della terza palpebra.^{3,4,6,8} La vasodilatazione indotta dalla perdita di tono del sistema simpatico può indurre vari gradi di congestione congiuntivale.^{2,7} Questo aspetto può essere difficile da riconoscere nel cane e nel gatto.

Neer ha segnalato una variazione di colore dell'iride in un gatto e del colore del mantello in gatti Siamesi dovuta a

vasodilatazione e conseguente innalzamento della temperatura locale causata dalla perdita del tono vasomotore.⁸ La miosi è il segno più comune della sindrome di Horner e può anche costituirne l'unica manifestazione evidente.^{8,11} Nel 50% circa dei casi, la causa della sindrome di Horner non viene individuata.^{11,12}

FASE D: LESIONI CENTRALI E PREGANGLIARI RISPETTO A QUELLE POSTGANGLIARI

Si possono eseguire test farmacologici per confermare la diagnosi di sindrome di Horner e per facilitare la localizzazione della lesione. Diversi ricercatori hanno proposto vari protocolli, ma in questa sede viene consigliato quello di Scagliotti.¹ Gli agenti utilizzati in questo metodo devono essere instillati in entrambi gli occhi, considerando quello normale come controllo. Poiché gli effetti che ne derivano di solito dipendono dal dosaggio, le quantità applicate devono essere equivalenti da ambo i lati. In letteratura veterinaria sono stati segnalati vari farmaci e varie posologie applicabili nei test farmacologici. Non sono state eseguite ricerche su vasta scala o studi clinici per valutare l'efficacia e l'accuratezza con cui questi esami confermano la localizzazione delle lesioni nel cane e nel gatto; tuttavia, il fatto che possano fornire esiti errati non li rende inutili, mentre sottolinea la necessità di ulteriori ricerche.^{1,12}

Gli autori preferiscono il protocollo seguente per diverse ragioni. I farmaci e le posologie rendono necessario l'uso di prodotti prontamente disponibili che non richiedono alcuna diluizione. La risposta prevista nell'occhio colpito viene confrontata con la risposta ottenuta nell'occhio normale (di controllo). Molte risposte vengono cronometrate e si possono riscontrare variazioni nei tempi di risposta fra animali diversi; pertanto il singolo soggetto deve costituire il controllo di se stesso. Affinché il test possa essere considerato valido, è di primaria importanza che l'occhio normale risponda in anticipo.¹

La pupilla coinvolta (miotica) deve dilatarsi dopo l'applicazione di idrossiamfetamina all'1% (che può non essere disponibile in commercio) se la lesione simpatica ha sede pregangliare o centrale.^{3,4,8} Anche la pupilla normale (occhio di controllo) deve dilatarsi.^{3,4,8} In caso di lesioni postgangliari, non si verifica alcuna dilatazione pupillare oppure ciò avviene in misura incompleta.^{3,4} L'idrossiamfetamina è un farmaco simpaticomimetico che agisce per via indiretta provocando il rilascio di noradrenalina endogena dalla terminazione nervosa postgangliare, che deve essere intatta affinché questo si verifichi.⁴ L'induzione della midriasi non dipende dalla posologia e possono rendersi necessarie applicazioni ripetute in ogni occhio per almeno un'ora.¹ Affinché il test possa essere considerato valido, si deve verificare midriasi nell'occhio di controllo.¹

In assenza di dilatazione, occorre instillare una goccia di fenilefrina al 10% in entrambi gli occhi dopo 24 ore. È fondamentale monitorare il periodo intercorso fra le applicazioni del farmaco per assicurarsi che l'effetto ottenuto da ogni sostanza sia esaurito prima di procedere all'applicazione successiva.

La pupilla coinvolta si dilata più precocemente in caso di lesione postgangliare (da 5 a 8 minuti¹) che in presenza di

lesioni centrali o pregangliari (di solito da 30 a 40 minuti con fenilefrina all'1%⁴). Una pupilla normale risponde a questa concentrazione di fenilefrina dilatandosi molto lentamente (impiegando più di 90 minuti). Nei cani e gatti normali questa risposta può essere incostante o incompleta.¹¹

La fenilefrina è un agente simpaticomimetico ad azione diretta. Procedendo a denervazione postgangliare, il muscolo dilatatore della pupilla diventa ipersensibile agli effetti di questi agenti.^{3,4,8,13} Pertanto, la pupilla colpita risponde maggiormente (comparsa più rapida della midriasi) alle basse concentrazioni di agenti simpaticomimetici in presenza di lesioni postgangliari piuttosto che di lesioni centrali o pregangliari. Lo sviluppo di ipersensibilità può non apparire evidente negli 8 - 10 giorni che seguono la denervazione.¹³ Entrambi i test devono essere eseguiti per escludere risultati falsamente negativi. Oltre alla midriasi, questi farmaci migliorano i fenomeni di prolasso e di ptosi della terza palpebra.^{1,11} Se i risultati di questi esami appaiono contraddittori, bisogna prendere in considerazione la stimolazione farmacologica o la presenza di patologie intraoculari.

FASE E: LESIONI PUPILLARI AFFERENTI E PARASIMPATICHE EFFERENTI

Quando la differenza fra le aperture pupillari è più marcata alla luce che al buio, ciò è indice di lesione parasimpatica efferente o pupillare afferente (retina, nervo ottico o tratto ottico).^{3,5} La pupilla midriatica è anomala. Anche le lesioni a livello del chiasma ottico possono essere all'origine di anisocoria. I segni clinici differiscono notevolmente a seconda che la lesione abbia sede centrale o periferica nel chiasma. Scagliotti³ e Hutchison *et al.*¹⁴ hanno descritto le lesioni a carico del chiasma. Classicamente, le lesioni delle vie afferenti comportano differenze minime fra i diametri pupillari in condizioni di normale illuminazione (da 2 a 3 mm), mentre nei disturbi alle vie parasimpatiche efferenti, le differenze di apertura pupillare sono notevoli (da 7 a 8 mm).⁵

Le lesioni afferenti determinano un'attenuazione degli impulsi sensitivi e una dilatazione pupillare superiore alla norma in condizioni di illuminazione ambiente. L'anisocoria è di lieve entità poiché gli impulsi sensitivi provenienti dall'occhio normale si incrociano in corrispondenza del chiasma ottico e raggiungono il nucleo pretettale sul lato colpito.

Circa il 20% delle fibre provenienti dal nucleo pretettale non si reincrocia alla commessura posteriore (Fig. 1) e stimolano la via parasimpatica efferente dal lato colpito; da ciò deriva un certo grado di costrizione pupillare. Al contrario, le lesioni a carico della via parasimpatica efferente inducono uno stimolo anomalo al muscolo costrittore della pupilla da cui deriva l'impossibilità dell'iride di contrarsi attivamente in condizioni di forte illuminazione con conseguente anisocoria più marcata. Poiché non esiste alcuna alterazione del sistema simpatico, l'iride si può dilatare completamente al buio e le pupille saranno di dimensioni uguali. L'unica eccezione a questo caso è data da lesioni che coinvolgono i nervi ciliari brevi nel cane; si tratta di eventi rari che inducono una dilatazione pupillare di medio grado.

FASE F: CONFRONTO FRA LESIONI DELLE VIE AFFERENTI E LESIONI PARASIMPATICHE EFFERENTI

La ricerca di deficit della vista e l'osservazione attenta dei riflessi pupillari è utile per distinguere le lesioni delle vie pupillari afferenti da quelle delle vie parasimpatiche efferenti. La retina, il nervo ottico e il tratto ottico contengono fibre ottiche sensoriali e fibre oculomotorie (parasimpatiche afferenti) che originano dalla retina; la via parasimpatica efferente contiene unicamente fibre parasimpatiche disgiunte da quelle ottiche sensitive.

Le lesioni del sistema afferente comportano l'interruzione delle vie ottiche e di quelle oculomotorie con conseguenti deficit visivi e anomalie dei riflessi pupillari. Un animale può andare incontro a cecità a causa di lesioni afferenti pur mantenendo una certa risposta pupillare alla luce intensa.^{1,7} Molto spesso è difficile stabilire la capacità visiva e allo scopo è possibile ricorrere ai test di orientamento e di inseguimento, all'esame del piazzamento ottico e alla valutazione del riflesso di minaccia. In teoria, il test di orientamento deve essere eseguito in condizioni di buona illuminazione e di buio. I soggetti con alterazioni bastoncellari possono incontrare difficoltà nel percorrere il labirinto in condizioni di penombra, mentre lo percorreranno normalmente con una buona illuminazione.

Gli animali con affezioni retiniche o postretiniche più significative non riescono a percorrere un labirinto in nessuna condizione. Per individuare le lesioni monolaterali può essere necessario coprire uno degli occhi.⁴ I metodi segnalati per utilizzare i riflessi ortocinetici nella valutazione della capacità visiva nel cane e nel gatto richiedono strumenti speciali e non sono ampiamente diffusi.^{15,16} Nei soggetti con lesioni prechiasmatiche afferenti (retina o nervo ottico), si notano deficit visivi nel campo visivo del lato colpito poiché nessun impulso sensitivo arriva in sede centrale. Al contrario, nei soggetti con lesioni del tratto ottico, i deficit visivi sono più pronunciati nel campo visivo sul lato opposto della lesione⁴ poiché l'alterazione delle fibre nervose si verifica dopo che la maggior parte di queste si è incrociata in corrispondenza del chiasma ottico.

Circa l'80% delle fibre del tratto ottico contrae sinapsi nel nucleo genicolato laterale e viene poi proiettato verso la corteccia visiva. A differenza di quanto avviene per il riflesso pupillare, le fibre ottiche non si incrociano due volte e la visione è principalmente un fenomeno controlaterale che si verifica a livello cerebrale.¹⁴ Le lesioni prechiasmatiche afferenti producono riflessi pupillari anomali in entrambi gli occhi poiché nessuno stimolo viene condotto centralmente e quindi non si verifica alcuna risposta diretta nell'occhio colpito e nessuna risposta indiretta in quello controlaterale normale.^{3,7}

In presenza di lesioni del tratto ottico, entrambe le pupille presentano un riflesso pupillare diretto e indiretto. Quello diretto può essere lento nell'occhio opposto alla lesione. Inoltre, sul lato dove è localizzata quest'ultima, si osserva una miosi persistente indipendentemente dall'occhio che è stato stimolato direttamente.^{3,7} La pupilla si dilata completamente nell'adattamento al buio, differenziandosi da una pupilla miotica conseguente a lesioni del sistema simpatico efferente. A causa dell'incrocio di fibre a livello del chiasma ottico, il nucleo pretettale sul lato

opposto della lesione riceve la maggior parte degli impulsi afferenti indipendentemente dall'occhio che viene stimolato. La maggior parte delle fibre provenienti da questo nucleo pretettale si reincrocia attraverso la commessura posteriore dirigendosi verso il nucleo parasimpatico del terzo nervo cranico sul lato della lesione. Di conseguenza, l'iride riceve un maggior numero di stimoli parasimpatici efferenti dal lato colpito e la miosi è più pronunciata; la pupilla midriatica è quella anomala.

In caso di lesioni parasimpatiche efferenti, l'iride colpita è areflessiva o iporeflessiva poiché si verifica un'interruzione dell'innervazione del muscolo costrittore della pupilla. Questo implica che tutte le anomalie dei riflessi pupillari riguardano l'occhio colpito, che non presenta risposte dirette né indirette.^{3,7} La mancanza di riflessi dipende dall'impossibilità dell'iride di rispondere (di restringersi attivamente), mentre l'occhio non colpito manifesta risposte sia dirette che indirette del tutto normali.^{3,7} La visione è normale in entrambi gli occhi.

Le caratteristiche peculiari delle lesioni pupillari afferenti sono rappresentate da leggera anisocoria in condizioni di illuminazione ambiente, adattamento al buio di pari grado, disturbi della visione e anomalie dei riflessi pupillari in entrambi gli occhi con lesioni prechiasmatiche (assenza di riflesso diretto nell'occhio colpito e assenza di riflesso indiretto in quello normale) oppure una miosi più persistente in caso di lesioni del tratto ottico. Questi segni contrastano con quelli associati alle lesioni delle vie parasimpatiche efferenti, in cui si osserva notevole anisocoria in condizioni di luce ambiente, pari adattamento al buio, assenza di alterazioni della vista e anomalie dei riflessi pupillari limitate all'occhio colpito (assenza di riflesso diretto o indiretto a tale livello).

Dopo avere individuato una lesione afferente oppure una lesione del parasimpatico efferente, la fase successiva prevede l'ulteriore localizzazione del disturbo. Quando sia stato identificato un disturbo delle vie efferenti, occorre proseguire con la fase G, mentre quando si sospetti una lesione del parasimpatico efferente è meglio procedere con quella I.

FASE G: CONFRONTO FRA LESIONI RETINICHE E DEL NERVO OTTICO E LESIONI DEL TRATTO OTTICO

In teoria, il test del fascio luminoso oscillante permette di identificare le lesioni anteriori al chiasma ottico.^{1,3,5} L'esame viene eseguito servendosi di una fonte luminosa focalizzata, quale il transilluminatore di Finoff. La luce viene diretta in un occhio mantenendovela da due a quattro secondi, quindi viene ridiretta verso l'altro occhio. È normale che il riflesso pupillare diretto sia più pronunciato di quello indiretto. In assenza di alterazioni, la pupilla in cui viene ridirezionata la luce deve sempre essere contratta; l'iride deve ulteriormente restringersi quando l'occhio riceve il fascio luminoso. La pupilla può ridilatarsi leggermente quando si verifica l'accomodamento alla luce; si tratta di un fenomeno fisiologico di fuga pupillare e non rappresenta un risultato positivo del test.^{1,4}

In presenza di una lesione delle vie afferenti prechiasmatiche (retina o nervo ottico), sia il riflesso pupillare

diretto che quello indiretto saranno normali quando la luce viene fatta convergere nell'occhio sano. Quando la fonte luminosa viene ridirezionata verso l'occhio colpito, la pupilla (che era contratta a causa del riflesso pupillare indiretto) si dilata per mancanza di stimoli sensitivi. La dilatazione pupillare conseguente a stimolazione luminosa diretta è una risposta anomala e rappresenta un test della luce oscillante positivo che viene considerato patognomonico di lesioni prechiasmatiche.^{1,3,5} Il test non è stato valutato in modo critico nel cane e nel gatto in cui non si conosce la sede esatta della lesione.

Nei soggetti con lesioni a livello del chiasma e del tratto ottico, il test della luce oscillante è negativo (nessuna delle due pupille si dilata in seguito a stimolazione diretta). Come conseguenza del doppio incrocio di fibre, ogni iride riceve ancora stimoli parasimpatici efferenti (indipendentemente da quale occhio è stato stimolato direttamente) e quindi manifesta un riflesso pupillare diretto e indiretto.

FASE H: ESAME DEL FONDO ED ESAME ELETTRORETINOGRAPHICO

La distinzione fra le cause di anisocoria originanti dalla retina e dal nervo ottico oppure in zone postretiniche dipende dall'identificazione di modificazioni morfologiche della retina o del disco ottico durante l'esame del fondo e l'esecuzione dell'elettroretinografia. Una valutazione completa e approfondita del fondo è parte integrante dell'esame iniziale (fase A). Se l'esame del fondo fornisce esiti normali, è necessario eseguire un'elettroretinografia (ERG) per valutare la funzionalità dei bastoncelli e dei coni allo scopo di individuare eventuali cause retiniche di anisocoria non accompagnate da alterazioni morfologiche locali. L'esito anomalo dell'esame retinico e/o dell'elettroretinogramma indica che l'anisocoria è di origine retinica. Invece, se tali esami forniscono risultati normali, l'anisocoria deriverà da lesioni del nervo ottico o di altre sedi postretiniche.

FASE I: CONFRONTO FRA LESIONI PREGANGLIARI E POST-GANGLIARI O ALTRE CAUSE

Il test farmacologico per evidenziare lesioni delle vie parasimpatiche si basa sullo stesso principio dell'ipersensibilità da denervazione utilizzato nel test di valutazione delle lesioni delle vie simpatiche. A differenza di quest'ultimo, in caso di lesioni del parasimpatico, la pupilla anomala è midriatica e la risposta positiva all'applicazione dell'agente di prova è la comparsa di miosi. Poiché la risposta è correlata al dosaggio, occorre instillare lo stesso numero di gocce in entrambi gli occhi. Questi vengono quindi esaminati utilizzando come controllo quello normale.

Il test inizia applicando in entrambi gli occhi una goccia di fisostigmina allo 0,5%, un farmaco parasimpaticomimetico ad azione indiretta. In presenza di lesioni delle vie parasimpatiche pregangliari, la pupilla colpita si stringe da 40 a 60 minuti prima di quella normale (occhio di controllo).^{1,3,5} Se la lesione ha sede nel ganglio ciliare o nelle fibre postgangliari, l'occhio colpito non presenta alcuna risposta.^{1,3,5} La fisostigmina blocca l'azione della colinesterasi a

livello sinaptico, favorendo un'azione più prolungata dell'acetilcolina rilasciata a livello della terminazione nervosa.⁴ La comparsa di una risposta dipende dalla presenza di fibre nervose postgangliari intatte, in grado di rilasciare acetilcolina.⁴

Dopo 24 ore, si procede ad instillare in ciascun occhio una goccia di pilocarpina al 2% (un farmaco parasimpaticomimetico ad azione diretta). Le lesioni che coinvolgono le fibre postgangliari inducono un'ipersensibilità da denervazione dell'iride verso soluzioni diluite di agenti parasimpaticomimetici.^{3,5} Tuttavia, gli effetti di questo farmaco non sono localizzati poiché le lesioni delle vie parasimpatiche pregangliari e postgangliari rispondono all'instillazione della soluzione con una contrattura pupillare più precoce, di maggiore entità e più prolungata che in un occhio normale.¹ Affinché il test sia valido, l'occhio normale (di controllo) deve presentare un restringimento pupillare nell'arco di 20 minuti.¹ Pertanto, la positività del test della pilocarpina conferma l'esistenza di una lesione della via parasimpatica efferente.^{1,3,5}

Se nessuna delle due pupille risponde alla pilocarpina, il test deve essere ripetuto. Se la pupilla colpita non risponde, occorre ripetere l'esame oftalmico per rilevare eventuali anomalie strutturali. In assenza di queste ultime, bisogna sospettare l'esistenza di qualche forma di blocco farmacologico, informandosi presso il proprietario circa l'eventuale esposizione a farmaci o sostanze tossiche.^{3,5} Se l'esame oftalmico fornisce esito normale e l'anamnesi non depone per un blocco farmacologico, si esclude la presenza di una patologia primaria dell'iride (ad es. anomalia dei recettori muscarinici o degenerazione muscolare).^{1,3}

CONCLUSIONI

Il riconoscimento dell'anisocoria è importante poiché consente di sospettare la presenza di processi patologici sottostanti di maggiore gravità. Poiché l'anisocoria può apparire più pronunciata alla luce intensa oppure nella penombra, le dimensioni e la simmetria pupillare devono sempre essere valutate in diverse condizioni di illuminazione. L'approccio per stadi e l'algoritmo aiutano a localizzare la causa del disturbo.

Occorre rammentare un certo numero di aspetti fondamentali delle vie neurali. Il primo tratto delle fibre nervose efferenti è una via comune per gli stimoli visivi sensoriali e pupillomotori. La maggior parte di queste fibre si incrocia a livello del chiasma ottico. Il maggior numero di fibre pupillomotorie, dopo avere preso direzioni divergenti nel diencefalo, si reincrocia attraverso la commessura posteriore.

La prima fase dell'approccio all'anisocoria prevede l'esclusione di patologie oculari primarie (fase A); dopo di che è possibile ricercare una causa neurologica. L'inserimento di un'eziologia neurologica in una delle tre principali categorie (simpatico efferente, pupillare afferente o parasimpatico efferente) può essere compiuto con l'aiuto di un certo numero di osservazioni cliniche.

La valutazione della pupilla al buio e alla luce permette di distinguere le lesioni delle vie simpatiche efferenti (anisocoria più pronunciata al buio, pupilla abnormemente miotica) da quelle delle vie pupillari afferenti o parasimpa-

tiche efferenti (anisocoria più pronunciata alla luce; abnorme midriasi) (fase B). Nella valutazione dell'acutezza visiva e dei riflessi pupillari, è possibile distinguere le lesioni afferenti (alterazioni della vista; anomalie dei riflessi pupillari in entrambi gli occhi con lesioni prechiasmatiche o maggiore persistenza di miosi in caso di lesioni del tratto ottico) da lesioni delle vie parasimpatiche efferenti (assenza di disturbi visivi, anomalie dei riflessi pupillari confinate a un singolo occhio) (fase F).

Una lesione delle vie parasimpatiche efferenti produce un'anisocoria più marcata in condizioni di illuminazione ambiente rispetto a una lesione delle vie afferenti. Si possono eseguire ulteriori test ed esami per localizzare meglio la lesione (a livello di retina, nervo ottico oppure vie parasimpatiche o simpatiche pregangliari o postgangliari).

Note sugli autori

Al momento della realizzazione del presente lavoro, il Dr. Bercovitch collaborava con i Dr. i Krohne e Lindley al Department of Veterinary Clinical Sciences, School of Veterinary Medicine, Purdue University, West Lafayette, Indiana. Al momento attuale, il Dr. Bercovitch è affiliato al Veterinary Referral Associates di Gaithersburg, Maryland. Il Dr. Lindley attualmente è affiliato all'Animal Eye Consultants di Chicago, Illinois. I Dr. Krohne e Lindley sono Diplomates of the American College of Veterinary Ophthalmology.

Bibliografia

1. Scagliotti RH: Neuro-ophthalmology, in Gelatt KN: Veterinary Ophthalmology, ed 2. Malvern, PA, Lea & Febiger, 1991, pp 706-743.
2. Slatter D: Fundamentals of Veterinary Ophthalmology, ed 2. Philadelphia, WB Saunders Co, 1990, pp 440-461.
3. Scagliotti RH: Current concepts in veterinary neuroophthalmology. Vet Clin North Am 10(2):417-436, 1980.
4. Collins BK, O'Brien D: Autonomic dysfunction of the eye. Semin Vet Med Surg 5(1):24-36, 1990.
5. Neer TM, Carter JD: Anisocoria in dogs and cats: Ocular and neurologic causes. Compend Contin Educ Pract Vet 9(8):817-823, 1987.
6. Braund KG: Anisocoria: Its relationship to neurologic syndromes. Vet Med 82(10):997-1010, 1987.
7. de Lahunta A: Veterinary Neuroanatomy and Clinical Neurology, ed 2. Philadelphia, WB Saunders Co, 1983, pp 115-123, 279-303.
8. Neer TM: Horner's syndrome: Anatomy, diagnosis, and causes. Compend Contin Educ Pract Vet 6(8):740-746, 1984.
9. Zinn KM: The Pupil, ed 1. Springfield, IL, Charles C Thomas Co, 1972, pp 53-54.
10. Unger WG: Mediation of the ocular response to injury and irritation: Peptides versus prostaglandins, in Bito LZ, Stjernschantz J (eds): The Ocular Effects of Prostaglandins and Other Eicosanoids. New York, Alan R Liss Co, 1989, pp 293-328.
11. Kern TJ, Aromando MC, Erb HN: Horner's syndrome in dogs and cats: 100 cases (1975-1985). JAVMA 195(3):369-373, 1989.
12. Morgan RV, Zanotti SW: Horner's syndrome in dogs and cats: 49 cases (1980-1986). JAVMA 194(8):1096-1099, 1989.
13. Bistner S, Rubin L, Cox TA, Condon WE: Pharmacologic diagnosis of Horner's syndrome in the dog. JAVMA 157(9): 1220-1224, 1970.
14. Hutchison CP, Buxton DF, Garrett PD: Anatomic basis for the examination of olfactory and visual cranial nerve function in dogs. Compend Contin Educ Pract Vet 6(8):753-754, 1984.
15. Bromberg NM, Dawson WW: Preliminary measures of canine spatial resolution with electrophysiological techniques. Trans Coll Vet Ophthalmol 11:120-128, 1980.
16. Ezeh PI, Myers LJ, Cummins KA, Whitley RD: Utilizing an optokinetic device in assessing the functional visual activity of the dog. Prog Vet Neurol 1(4):427-432, 1990.