

OFTALMOPLEGIA E DIABETE MELLITO

L. SCIONTI, C. CAGINI*, F. NOTARSTEFANO, M.C. CORDONI

Dipartimento di Medicina Interna, Università degli Studi di Perugia; *Dipartimento di Specialità Medico-Chirurgiche, Università degli Studi di Perugia

Storia clinica

Un uomo di 49 anni, affetto da diabete mellito di tipo 1 fin dall'età di 17 anni, di professione impiegato, ex fumatore, giunge alla nostra osservazione per la comparsa da alcuni giorni di diplopia nella visione binoculare e ptosi palpebrale a destra. Questa sintomatologia era stata preceduta da cefalea frontale di modica entità e non si associava ad alcuna altra manifestazione clinica. L'anamnesi patologica remota del paziente era caratterizzata dalla presenza di ipertensione arteriosa sistemica insorta da circa 6 anni e trattata con perindopril 4 mg/die, amlodipina 10 mg/die, doxazosina 2 mg/die e torasemide 10 mg/settimana. Con tale terapia il controllo della pressione arteriosa era buono riferendo il paziente valori oscillanti fra 130-140 mmHg di pressione arteriosa sistolica e 80-90 mmHg di pressione diastolica. Nel 2000, inoltre, il paziente era stato sottoposto a intervento chirurgico per una sindrome del tunnel carpale a destra con completa remissione del quadro clinico a essa correlato.

La malattia diabetica era trattata con 4 somministrazioni giornaliere di insulina secondo uno schema che prevedeva la contemporanea somministrazione di un analogo rapido e di insulina ad azione intermedia a colazione e pranzo, del solo analogo rapido a cena e di insulina ad azione intermedia al momento di andare a dormire per un totale di 45 unità/die. L'emoglobina glicata (HbA_{1c}) degli ultimi 2 anni era sempre stata compresa fra 7% e 8%. Al paziente era già stata diagnosticata una retinopatia diabetica che era stata trattata con laser terapia, mentre le valutazioni cliniche e strumentali eseguite per dimostrare l'eventuale presenza di una neuropatia periferica avevano documentato la normalità dei riflessi cardiovascolari e della soglia di sensibilità vibratoria e una diminuzione della velocità di conduzione nervosa motoria e sensitiva degli arti inferiori. Non era mai stata dimostrata la presenza di nefropatia diabetica né incipiente né conclamata.

Esame obiettivo

L'esame obiettivo generale, degli apparati cardiovascolare e respiratorio e dell'addome era del tutto nella norma; in particolare i polsi periferici e carotidi erano presenti, ampi e simmetrici e non erano auscultabili soffi né cervicali né inguinali. L'esame obiettivo neurologico era caratterizzato dalla normalità dei riflessi osteotendinei (con la sola eccezione del riflesso achilleo evocabile bilateralmente solo con manovre di rinforzo), della sensibilità tattile, dolorifica e vibratoria agli arti inferiori, della forza muscolare ai quattro arti e dall'assenza di riflessi patologici. Assenti inoltre segni clinici di deficit del nervo facciale bilateralmente. A livello oculare era presente ptosi palpebrale destra e strabismo convergente.

La pressione arteriosa era pari a 130/80 mmHg, la frequenza cardiaca a 70 b/min con ritmo regolare.

L'esplorazione del fondo oculare documentava gli esiti del trattamento laser, normalità delle papille ottiche e qualche microaneurisma.

Esami di laboratorio e strumentali

L'ECG e la radiografia del torace erano nella norma. Tutti i parametri di laboratorio di routine (VES, esame emocromocitometrico, equilibrio elettrolitico, dati di funzionalità epatica e quadro emocoagulativo) erano nella norma.

Per quanto attiene agli esami di laboratorio più specifici per il diabete i risultati erano i seguenti: glicemia a digiuno 150 mg/dL, HbA_{1c} 7,3%, creatininemia 1,01 mg/dL, clearance della creatinina endogena 98 mL/min, microproteinuria (misurata in due notti successive) 2,8 e 4,0 µg/min, colesterolemia totale 158 mg/dL, colesterolemia HDL 62 mg/dL, trigliceridemia 57 mg/dL.

L'eco-color-doppler dei tronchi epiaortici ha dimostrato un ispessimento medio intimale diffuso e assenza di stenosi carotidee significative. Una TC cerebrale senza e con mezzo di contrasto è risultata del tutto negativa per lesioni vascolari o di altra natura.

I riflessi cardiovascolari erano sostanzialmente nella norma in rapporto all'età del paziente (EI index 1,32; Valsalva ratio 1,36; Lying to standing 1,27; ipotensione posturale -10 mmHg) al pari della soglia di sensibilità vibratoria misurata a entrambi gli alluci e i malleoli esterni con biotesiometro (alluce destro 11 Volt, alluce sinistro 13 Volt, malleolo esterno destro 14 Volt, malleolo esterno sinistro 14 Volt) permettendo così di escludere una neuropatia periferica sia somatica che autonoma clinicamente evidente. L'EMG degli arti inferiori (muscoli esaminati: pedidio destro e sinistro, tibiale anteriore destro e sinistro) ha rivelato una normale attività di tipo interferenziale alla contrazione volontaria massimale dei muscoli esaminati con potenziali di unità motoria regolari e assenza di attività spontanea. L'esame della velocità di conduzione nervosa motoria misurata al nervo sciatico popliteo esterno destro e sinistro è risultata pari a 35,4 e 35,9 m/sec, rispettivamente, con potenziale d'azione motorio ampio e regolare, mentre non era misurabile la velocità di conduzione nervosa sensitiva in quanto il potenziale d'azione del nervo surale non era evocabile. In sintesi il quadro deponeva per una polineuropatia sensitivo-motoria compatibile con eziologia diabetica senza segni di denervazione muscolare.

La visita oculistica ha mostrato visus corretto di 10/10 in entrambi gli occhi e diplopia omonima all'esame delle 5 luci di Worth. La motilità oculare valutata con lo schermo di Hess ha mostrato paresi del VI e paresi parziale del III nervo cranico di destra.

Diagnosi

La diagnosi formulata è stata di mononeuropatia multipla diabetica (III e VI nervo cranico di destra). In favore della eziologia diabetica deponevano la presenza di un diabete di lunga durata, l'assenza di altri sintomi e segni neurologici, la normalità dell'esame eco-color-doppler dei tronchi epiaortici e l'assenza di qualsiasi evidente lesione alla TC cerebrale.

Terapia

Non è stata attuata alcuna forma di terapia farmacologica specifica.

Follow-up

La motilità oculare è progressivamente migliorata con completa *restitutio ad integrum* nell'arco di 10 settimane.

Discussione

Le neuropatie craniali, in particolar modo quelle a carico dei nervi che regolano la motilità estrinseca del bulbo oculare, sono una delle possibili manifestazioni cliniche della neuropatia diabetica. Esse rientrano nell'ambito delle neuropatie focali o asimmetriche in cui trovano collocazione tutte le manifestazioni neurologiche documentabili in pazienti con diabete mellito, che interessano i tronchi nervosi periferici, in maniera isolata o multipla, e in cui non sono individuabili cause diverse dal diabete mellito (1). Il quadro clinico di una mononeuropatia craniale a carico del III, IV o VI nervo cranico è in genere a rapida insorgenza e raggiunge il suo acme nel giro di pochi giorni. Quando è interessato il nervo oculomotore, oltre alla diplopia, vi è ptosi della palpebra omolaterale, vi può essere dolore in regione sovraorbitaria o frontale e le funzioni pupillari sono integre nella maggioranza dei casi. Dei tre nervi che regolano la motilità oculare il nervo trocleare è di sicuro quello meno frequentemente coinvolto, mentre vi sono dati discordanti per gli altri due nervi. Secondo alcuni autori una patologia del nervo abducente è causa di oftalmoplegia nella maggioranza dei casi (2, 3), mentre secondo altri questo primato spetta al nervo oculomotore (4, 5). Il coinvolgimento simultaneo di due nervi è meno frequente della patologia di un singolo nervo (4, 6) mentre è raro il riscontro di recidive a carico dello stesso nervo o di un altro nervo a distanza di un precedente episodio di oftalmoplegia. L'associazione fra diabete mellito e oftalmoplegia è nota fin dal 1866 quando fu descritto il primo paziente in cui coesistevano tali patologie. Nonostante ciò, i dati epidemiologici relativi alla prevalenza e incidenza della oftalmoplegia nei pazienti diabetici sono assai scarsi, mentre più numerosi sono quelli relativi alla prevalenza dei casi di diabete fra tutti i pazienti con oftalmoplegia di qualsiasi causa. La prevalenza di una patologia dei nervi che regolano la motilità estrinseca dell'occhio fra i pazienti diabetici sembra essere assai bassa. Waite e Beetham hanno riscontrato una prevalenza di oftalmoplegia pari allo 0,4% fra 4001 pazienti diabetici con una durata di malattia inferiore a 10 anni (7). Una simile prevalenza (0,5%) è stata documentata da autori giapponesi in uno studio condotto su 1961 diabetici (8). Dyck e coll., fra i pazienti diabetici arruo-

lati nel loro studio prospettico a Rochester (USA), non hanno evidenziato alcun caso di oftalmoplegia alla valutazione basale (9).

Diverso è invece il quadro quando si voglia considerare la prevalenza della oftalmoplegia diabetica fra tutti i casi di oftalmoplegia. In un'ampia casistica (4278 pazienti) in cui sono stati inseriti tutti i casi di oftalmoplegia visitati alla Mayo Clinic dagli anni '50 fino al 1988, il diabete mellito è stato ritenuto unico responsabile della oftalmoplegia nel 3,1% dei casi (2). In un'altra casistica una oftalmoplegia isolata, non associata ad altri sintomi neurologici, è stata attribuita al diabete mellito nell'8,5% dei casi (5). In uno studio di popolazione, sempre condotto a Rochester (USA), il diabete mellito, da solo o in combinazione con l'ipertensione arteriosa sistemica, è stato associato a una paralisi del nervo abducente non accompagnata da altri segni neurologici né conseguente a traumi cerebrali nel 21,5% dei casi (10). Infine, in uno studio caso-controllo, la prevalenza del diabete mellito fra i pazienti con oftalmoplegia era pari al 41,5% (11). È stato anche calcolato dagli stessi autori che la presenza di diabete mellito aumenta di oltre 5 volte il rischio di sviluppare una oftalmoplegia (11). Quest'ultima può anche essere associata a una ridotta tolleranza glicidica (IGT) e non solo al diabete manifesto. In casistiche di limitata numerosità i casi di pazienti con IGT e oftalmoplegia erano pari al 16,9% e al 20% del totale (11, 12). Le mononeuropatie craniali diabetiche che interessano uno o più nervi che regolano la motilità estrinseca dell'occhio sono considerate, come si è già detto, una delle diverse forme cliniche della neuropatia diabetica (1). Esse però sono conseguenza di momenti patogenetici diversi da quelli che sono alla base della forma clinica di neuropatia diabetica di gran lunga più frequente, cioè la polineuropatia distale simmetrica. In quest'ultima, alterazioni metaboliche indotte dalla iperglicemia (attivazione della via dei polioli, glicazione non enzimatica delle proteine con accumulo di AGE, aumento dello stress ossidativo, aumentata attività della PKC) e una diffusa patologia dei capillari endoneuriali da esse indotta sono considerati i momenti patogenetici fondamentali per l'insorgenza del danno diffuso del sistema nervoso periferico in pazienti con diabete mellito (13). Nelle neuropatie craniali, invece, sulla base dei pochi dati anatomici disponibili (peraltro tutti riguardanti il nervo oculomotore) si ritiene che un evento ischemico acuto sia la causa del deficit neurologico (14, 15). Ciò rende ragione anche della diversità nella insorgenza del quadro clinico e della evoluzione di queste due forme di neuropatia diabetica. Mentre infatti la polineuropatia distale simmetrica ha un esordio subdolo ed evolve progressivamente verso un

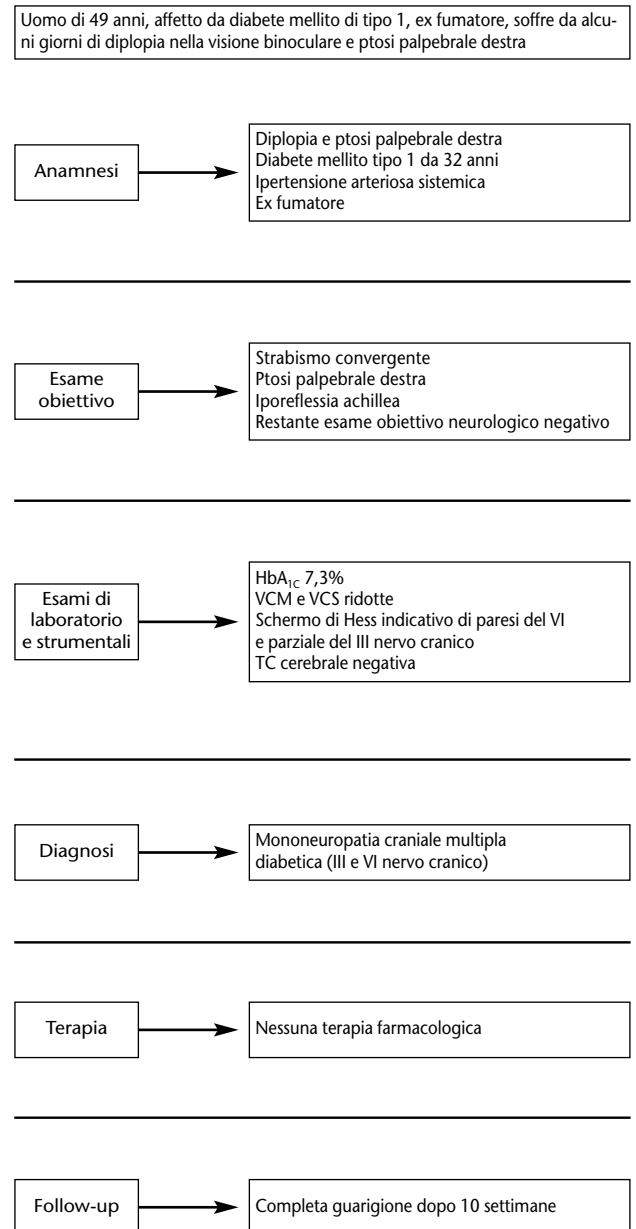
danno neurologico sempre più marcato se non viene instaurato un ottimale e duraturo controllo metabolico (16), le neuropatie craniali hanno un esordio nel giro di poche ore o giorni e una evoluzione spontanea verso una completa guarigione nel giro di settimane o pochi mesi nella grande maggioranza dei casi (2, 4, 17). La sede del danno ischemico acuto può essere tuttavia diversa nel singolo paziente. I dati anatomici fino a ora disponibili hanno portato alla conclusione che la sede dell'occlusione vascolare fosse a livello del tronco nervoso con interessamento prevalente delle fibre centrofascicolari. L'uso sempre più frequente della RMN cerebrale ha tuttavia permesso di dimostrare che, almeno in qualche caso, la patologia vascolare (ischemica o emorragica) può anche essere localizzata a livello del nucleo del nervo oculomotore e/o nel suo tragitto all'interno del sistema nervoso centrale (18). L'opportunità di procedere a una indagine neuroradiologica con RMN dell'encefalo in tutti i casi di oftalmoplegia, non associata ad altri segni neurologici e clinicamente attribuibile a una condizione di patologia microvascolare quale può essere presente nei pazienti con diabete mellito, è stata sostenuta da Chou e coll. Essi hanno individuato una causa anatomica (neoplasie, aneurismi, malattie demielinizzanti, infarti del midollo allungato) nell'11% dei casi di pazienti con oftalmoplegia con le suddette caratteristiche (19). Questa posizione non è tuttavia condivisa da altri autori che invece non hanno documentato alcuna lesione cerebrale in 18 pazienti diabetici con oftalmoplegia da paralisi del nervo oculomotore (20). Il problema resta quindi ancora aperto. È tuttavia ragionevole proporre un periodo di attesa e di attento follow-up clinico per 3-4 settimane al termine del quale, se non vi siano stati miglioramenti clinici della oftalmoplegia oppure siano comparsi nuovi sintomi o segni clinici neurologici, è opportuno ricorrere alla RMN cerebrale per escludere altre cause di oftalmoplegia.

Bibliografia

1. Taylor BV, Dyck PJ: Classification of the diabetic neuropathies. In: Dyck PJ, Thomas PK (Eds): Diabetic neuropathy. WB Saunders, Philadelphia, 1999, p. 407-414
2. Richards BW, Jones FR, Younge BR: Causes and prognosis in 4,278 cases of paralysis of the oculomotor, trochlear and abducens cranial nerves. *Am J Ophthalmol* **113**, 489-496, 1992
3. Trigler L, Siatkowski RM, Oster AS, Feuer WJ, Betts CL, Glaser JS, Schatz NJ, Farris BK, Flynn HW: Retinopathy in patients with diabetic ophthalmoplegia. *Ophthalmology* **110**, 1545-1550, 2003
4. Berlit P: Isolated and combined pareses of cranial nerves III, IV and VI. A retrospective study of 412 patients.

- J Neurol Sci **103**, 10-15, 1991
5. Batocchi AP, Evoli A, Majolini L, Lo Monaco M, Padua L, Ricci E, Dickman A, Tonali P: Ocular palsies in the absence of other neurological or ocular symptoms: analysis of 105 cases. J Neurol **244**, 639-645, 1997
 6. Eshbaugh CG, Siatkowski RM, Smith JL, Kline LB: Simultaneous, multiple cranial neuropathies in diabetes mellitus. J Neuro-Ophthalmol **15**, 219-224, 1996
 7. Waite JH, Beetham WP: The visual mechanism in diabetes mellitus (a comparative study of 2,002 diabetics and 457 non-diabetics for control). N Engl J Med **212**, 367-379, 429-443, 1935
 8. Watanabe K, Hagura R, Akanuma Y, Takasu T, Kajinuma H, Kuzuya N, Irie M: Characteristics of cranial nerve palsies in diabetic patients. Diabetes Res Clin Pract **10**, 19-27, 1990
 9. Dyck PJ, Kratz KM, Karnes JL, Litchy WJ, Klein R, Pach JM, Wilson DM, O'Brien PC, Melton LJ, Service FJ: The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy, and nephropathy in a population-based cohort: the Rochester Diabetic Neuropathy Study. Neurology **43**, 817-824, 1993
 10. Patel SV, Mutyala S, Leske DA, Hodge DO, Holmes JH: Incidence, associations, and evaluation of sixth nerve palsy using a population-based method. Ophthalmology **111**, 369-375, 2004
 11. Jacobson DM, McCanna TD, Layde PM: Risk factors for ischemic ocular motor nerve palsies. Arch Ophthalmol **112**, 961-966, 1994
 12. Goldstein JE, Cogan DC: Diabetic ophthalmoplegia with special reference to the pupil. Arch Ophthalmol **64**, 144-152, 1960
 13. Boulton AJM, Malik RA, Arezzo JC, Sosenko JM: Diabetic somatic neuropathies. Diabetes Care **27**, 1458-1486, 2004
 14. Dreyfus PM, Hakim S, Adams RD: Diabetic ophthalmoplegia. AMA Arch Neurol Psychiatr **77**, 337-349, 1957
 15. Asbury AK, Aldredge H, Hershberg R, Fisher M: Oculomotor palsy in diabetes mellitus: a clinico-pathological study. Brain **93**, 555-566, 1970
 16. Navarro X, Sutherland DER, Kennedy WR: Long-term effects of pancreatic transplantation on diabetic neuropathy. Ann Neurol **42**, 727-736, 1997
 17. Smith BE: Cranial neuropathy in diabetes mellitus. In: Dyck PJ, Thomas PK (Eds): Diabetic neuropathy. WB Saunders, Philadelphia, 1999, p. 457-467
 18. Fujioka T, Segawa F, Ogawa K, Kurihara T, Kinoshita M: Ischemic and hemorrhagic brain stem lesions mimicking diabetic ophthalmoplegia. Clin Neurol Neurosurg **97**, 167-171, 1995
 19. Chou KL, Galetta SL, Liu GT, Volpe NJ, Bennett JL, Asbury AK, Balcer LJ: Acute ocular motor mononeuropathies: prospective study of the roles of neuroimaging and clinical assessment. J Neurol Sci **219**, 35-39, 2004
 20. Blake PY, Mark AS, Kattah J, Kolsky M: MR of oculomotor nerve palsy. Am J Neuroradiol **16**, 1665-1672, 1995

Flow-chart diagnostico-terapeutica



Corrispondenza a: Dott. Luciano Scionti, Dipartimento di Medicina Interna, Via Enrico Dal Pozzo, 06126 Perugia
e-mail: scionti@dimisem.med.unipg.it

Pervenuto in Redazione l'1/12/2004 – Accettato per la pubblicazione il 2/12/2004