

Congresso Triregionale SIN-SNO  
Liguria Piemonte Val d'Aosta  
Genova 23-24 Novembre 2018

# Neuriti Ottiche

---

## Antonio Bertolotto: disclosures

Type of affiliation or financial support	Name of organization
Contribution in research	2016: Almirall, Bayer, Biogen, Genzyme, Merck, Novartis, FISM 2017: Almirall, Bayer, Biogen, Genzyme, Merck, Novartis, TEVA, FISM 2018: Almiral, Biogen, Novartis, TEVA, FISM,
Consultancy activity	2016: Biogen, Merck, Mylan, Sanofi, TEVA, 2017: Roche, Sanofi 2018: Biogen, Sanofi
Activity of lecturer	2016: Biogen, Genzyme, Novartis, Sanofi, TEVA 2017: Biogen, Novartis, Sanofi 2018: Biogen, Mylan, Novartis, Sanofi, Santhera, TEVA
Possession of shares	/

# Nervo Ottico (II Nervo Cranico)

---

E' una proiezione diencefalica

Da assoni delle cellule gangliari della retina -> chiasma ottico

Emergenza dal bulbo oculare

Lunghezza variabile, da 35 a 55 mm

Rivestito da dura madre, aracnoide e pia madre



# Anatomia del Nervo Ottico

4 sezioni

Intraoculare o «testa del nervo ottico»

- 1 mm

Intraorbitaria

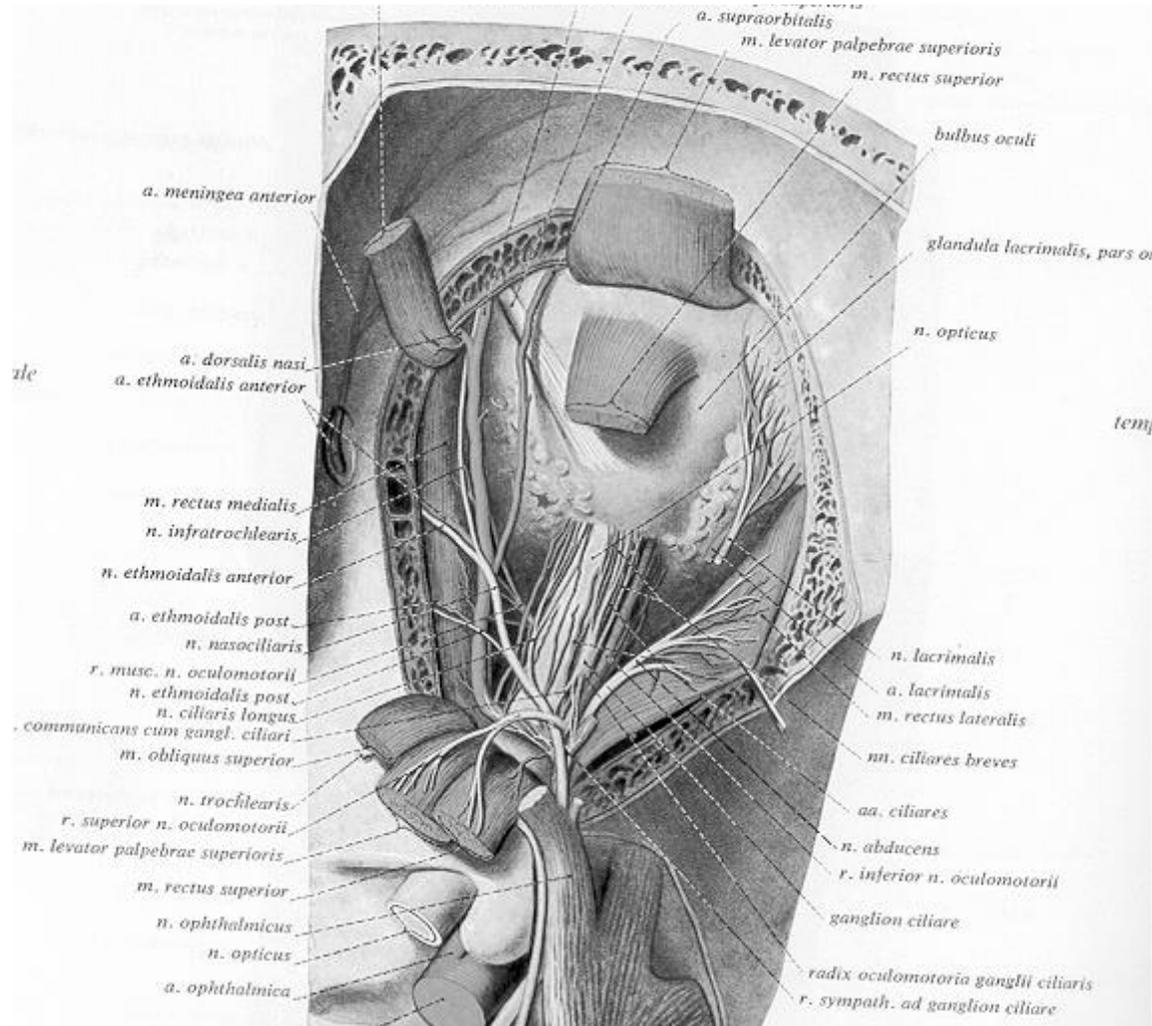
- 20--25 mm

Intracanalicolare (nel canale ottico)

- 4--10 mm

Intracranica

- 10--20 mm



# Neurite ottica

---

«Riduzione del visus in assenza di:

**difetti refrattivi**

**di patologie del segmento anteriore oculare oppure della retina»**

Coinvolgimento del nervo ottico quale risultato di ischemia, infiammazione, demielinizzazione, infezione

## **Neurite assiale**

- coinvolgimento del fascio papillo-maculare

## **Neurite periassiale**

- coinvolgimento delle porzioni extramaculari del nervo

# Le Neuriti Ottiche: aspetto oftalmoscopico

---

## **Papillite** o neurite ottica anteriore:

- rigonfiamento del disco ottico

**Neurite retrobulbare** (intraorbitaria, canalicolare o intracranica):  
assenza di rigonfiamento o altri segni del disco ottico

**Neuro-retinite ottica:** rigonfiamento del disco ottico e segni di  
infiammazione (edema, essudati emorragie) della retina peri-papillare

## **Peri-neurite ottica:**

- rigonfiamento del disco ottico **(DD con papilledema)**



# Neurite Ottica Anteriore

---

## **Ischemica (NOIA):**

Infarto nella regione prelaminare (rami arteria centrale della retina), laminare (arterie ciliari posteriori) e immediatamente retrolaminare (dal plesso piaie) del Nervo ottico

## **Tossica:**

Ingestione o assorbimento di varie sostanze

# Neurite ottica anteriore ischemica (NOIA)

## Patogenesi

---

### FORMA NON ARTERITICA

Iperensione arteriosa

Diabete mellito

Fumo

Ipercolesterolemia

Iperomocistinemia

Iperfibrigenemia

Obstructive Sleep Apnea Syndrome

Insufficienza carotide comune per aterosclerosi

### FORMA ARTERITICA

Malattia di Horton (arterite a cellule giganti)

Lupus Eritematoso Sistemico

Artrite reumatoide

Panarterite nodosa

Infettiva (post-virale, sifilitica)

Post-attinica

Altre vasculiti (mal. Di Buerger, di Takayashu, etc)

# Neurite ottica ischemica: Clinica

Insorgenza: V-VII decade, F>M

Sintomatologia soggettiva: riduzione del visus, alterazione senso cromatico

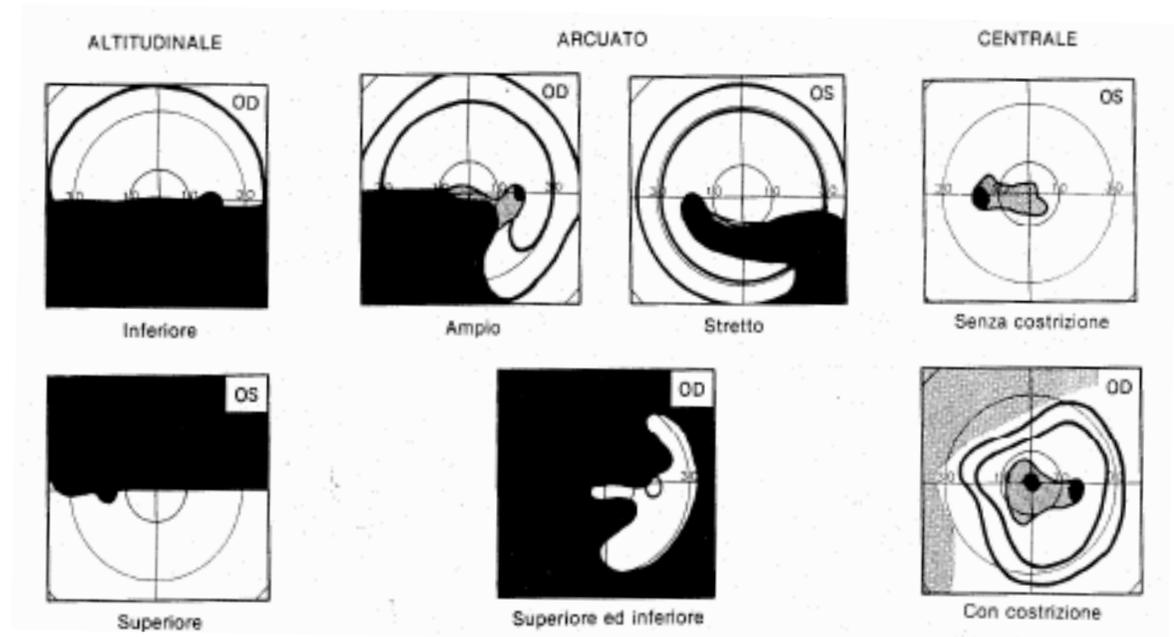
*NOIA non arteritica:*

- prima ore del mattino/ farmaci ipertensivi
- -occhio controlaterale 25-50 % dei casi entro i 5 anni

*NOIA arteritica:*

- gravissima perdita della funzione visiva mono/bilaterale

## Deficit Campimetrici



# Arterite Giganto-Cellulare (o *temporale* o *di Horton*)

Vasculite su base autoimmune; arterie extracraniche testa/collo

Popolazione >50 anni (incidenza in questa popolazione= 17;5/100.000)

## Presentazione clinica:

Cefalea intensa/caratteristiche «nuove»

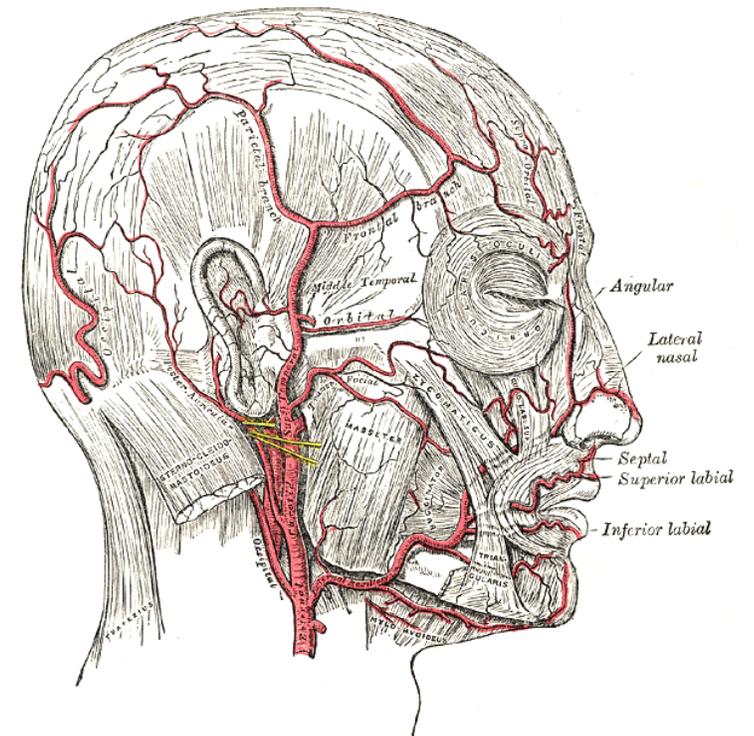
Claudicatio masticatoria

Dolorabilità e tumefazione arteria temporale (non pulsante)

Amaurosi fugace/cecità

Sintomi generali/aspecifici (febbre; malessere) ↑ indici di flogosi

Associata ad polimialgia reumatica nel 40-60%



# Arterite Giganto-Cellulare: Criteri Diagnostici

**Minimo 3/5 criteri (sens 93.5% spec 91.2%)**

Età >50 anni

Nuova/intensa cefalea

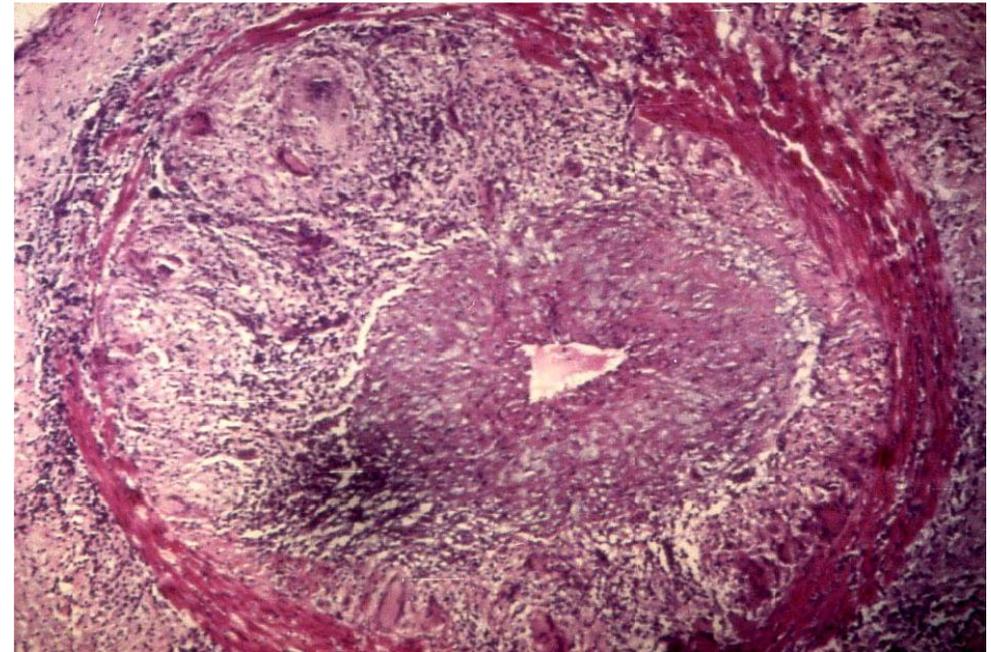
Palpazione patologica dell'arteria temporale

- (dolorabile; polso flebile; tumefazione)

VES >50mm nella prima ora

Reperto bioptico con segni caratteristici

- cellule polinucleate giganti
- distruzione della membrana elastica interna



*Arthritis Rheum* 1990 Aug;33(8):1122-8.

# Arterite Giganto-Cellulare: Terapia

## 1) Fase acuta

Pazienti con AGC non complicata (senza sintomi visivi e/o neurologici):

- 1 mg/Kg/die prednisolone (max 60 mg/dì) fino a remissione clinica/laboratoristica

Pazienti con AGC complicata (con sintomi visivi e/o neurologici)

- 250 mg-1 g/die di metil-prednisolone ev per 3-5 giorni; poi 60mg/die prednisolone fino a remissione clinica/laboratoristica

+ **Associare** basse dosi di acido acetilsalicylico (per aumentato rischio eventi vascolari)/gastroprotezione

## 2) Scalare

## 3) Monitorare

- Effetti collaterali steroidi (glicemia/PA/cataratta/osteoporosi/etc.)
- Sintomatologia e indici di flogosi -> in caso di segni o sintomi di riacutizzazione della patologia incrementare steroide

## 4) Sospendere (?)

- Dopo una durata media di trattamento di circa due anni tentare la sospensione dello steroide (non sempre attuabile)
- Possibile associare immuno soppressori per ridurre la dose di steroide: metotrexato 10-15 mg/settimana/ azatioprina 2-2;5 mg/Kg/dì

*Clin Exp Rheumatol 2012;30:S13961.*

# Neurite Ottica Retrobulbare (NORB)

---

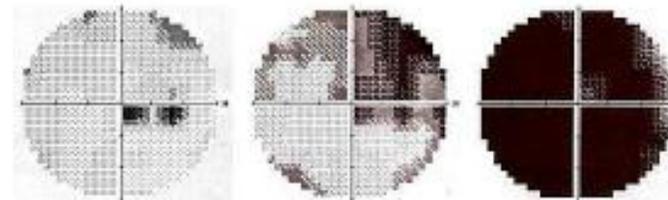
# NORB QUADRO CLINICO

- *Deficit visivo di entità variabile*
  - acuto-subacuto (ore, pochi gg.)
  - unilaterale, frequente l'interessamento subclinico contro-laterale
  - raro coinvolgimento simultaneo bilaterale (es. bambini, NMO)
- *Dolore*
  - presente nel 90% casi, oculare-periocular, esacerbato dai movimenti
  - assente, se interessato il segmento nervoso intracranico
  - può precedere di giorni il calo visivo
- *F > M, picco 20-30aa*

Balcer LJ, N Engl J Med 2006

# NORB QUADRO CLINICO

- *Difetto afferente pupillare*
- *Modificazione*
  - Sensibilità al contrasto
  - Senso cromatico > nell'asse **rosso verde, giallo blu**
- *Alterazioni tipiche del campo visivo*
  - **scotoma centrale, centro-cecale**
  - **scotoma arcuato**
  - **possibili alterazioni chiasmatiche**



Balcer LJ, N Engl J Med 2006

# Neurite Ottica Retrobulbare: Diagnostica

## Fundus oculi:

Non edema, essudati, emorragie, modificazione del colorito del disco ottico

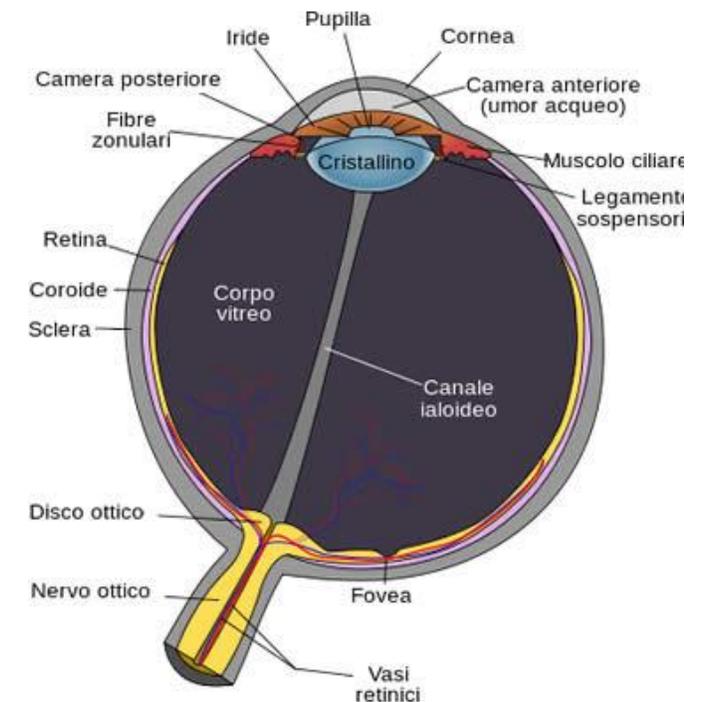
Successivamente pallore disco ottico se *degenerazione assonale*

Può associarsi papillite anteriore (circa nel 30%)

## Semeiotica strumentale:

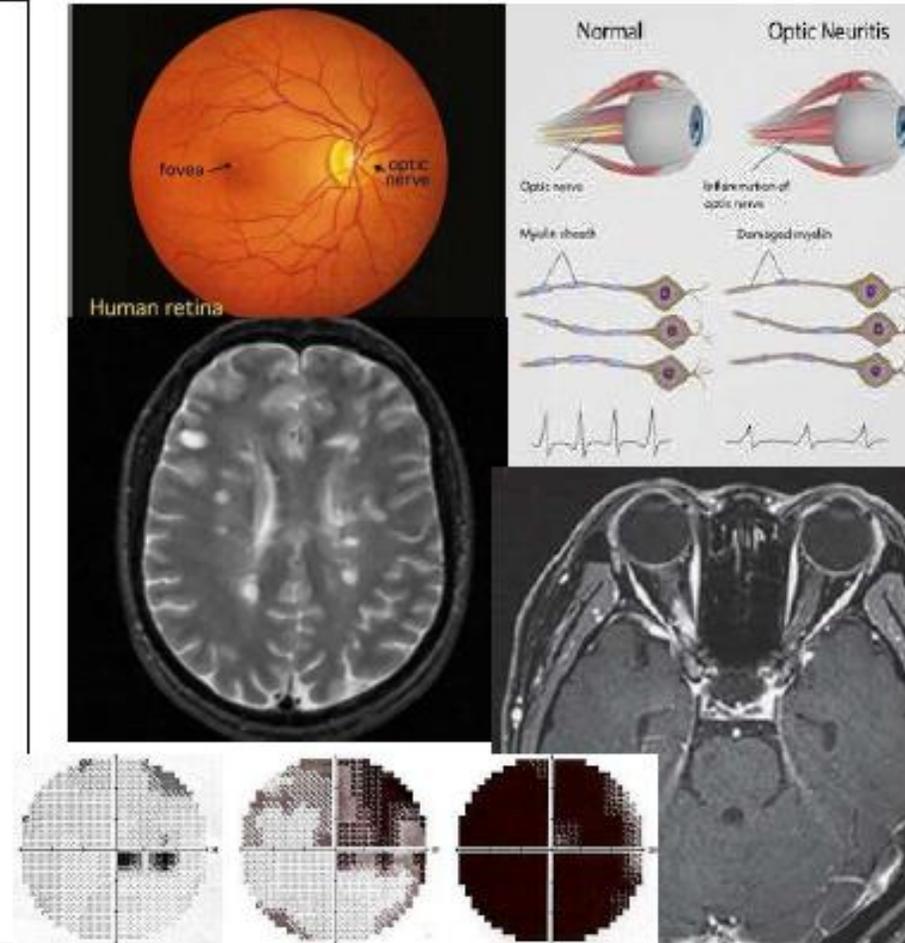
PEV: aumento dei tempi di culminazione e riduzione in ampiezza

ERG: normale



# NEURITE OTTICA RETROBULBARE *INFIAMMATORIA Demielinizzante*

- Sindrome Clinicamente Isolata. Sclerosi Multipla
- Idiopatica
- NeuroMielite Ottica -NMO
- EncefaloMielite Acuta Disseminata
- Associata a LES, Sjogren, Behcet



# NEURITE OTTICA RETROBULBARE

## *NON INFIAMMATORIA*

- Tossica
  - alcol tabagica
  - da farmaci
- Nutrizionale
- Ischemico - dismetabolica
- Ereditaria
  - N. ottica di Leber
  - N. ottica autosomica dominante, recessiva
- Da Compressione
- Infiltrante
- Da radiazioni
- Aracnoidite ottico-chiasmatica
- Paraneoplastica

# NEURITE OTTICA INTERSTIZIALE (O PERINEURITE OTTICA)

L'infiammazione riguarda primitivamente le guaine del nervo e/o i setti piali

- Infettiva
  - Meningiti e/o encefaliti infettive
  - TBC
  - Sifilide
  - Toxoplasmosi
  - HSV, HVZ, CMV, HIV
  - M. di Lyme
  - Sinusite batterica
  - Sinusite micotica
- Neurite ottica disimmunitaria
  - Post virale
  - Post vaccinica
  - Uveite posteriore
- Sarcoidosi

# NORB e Sclerosi Multipla: Presentazione

---

20-60 % dei soggetti che sviluppano SM

III/IV decade, F>M; Insorgenza prevalente nei mesi da aprile ad ottobre

Dolore: non correlato alla SM

Nel decorso diviene prevalentemente bilaterale e ricorrente

Sintomo di Uhthoff (blocco di conduzione temperatura-dipendente)  
per disfunzione dei canali Na indotta dall'aumento di temperature in caso di demielinizzazione

# NORB e Sclerosi Multipla: Diagnostica

---

PEV : ritardo della latenza delle risposte +/- riduzione ampiezza

- Possibile anche dopo il recupero dell'acuità visiva
- Possibile anche nell'occhio controlaterale

P-ERG: alterazione per degenerazione retrograda delle cellule ganglionari retiniche

OCT: indice anatomico di degenerazione assonale retrograda in corso di SM

RMN encefalo e Midollo MDC: studio Nervo Ottico + evidenza altre lesioni

IgG oligoclonali nel LCS

# NORB e Neuromielite Ottica Spectrum Disorders (NMOSD) (malattia di Devic)

---

Grave compromissione visiva

NORB bilaterale associata a mielite trasversa

Prevalenza 1-2/100.000

Rigonfiamento modesto del disco ottico

LCS: pleocitosi, cellule polimorfonucleate, aumento della concentrazione proteica

RMN encefalo e midollo MDC

Ricerca anticorpi specifici (anti aquaporina-4 e anti MOG)



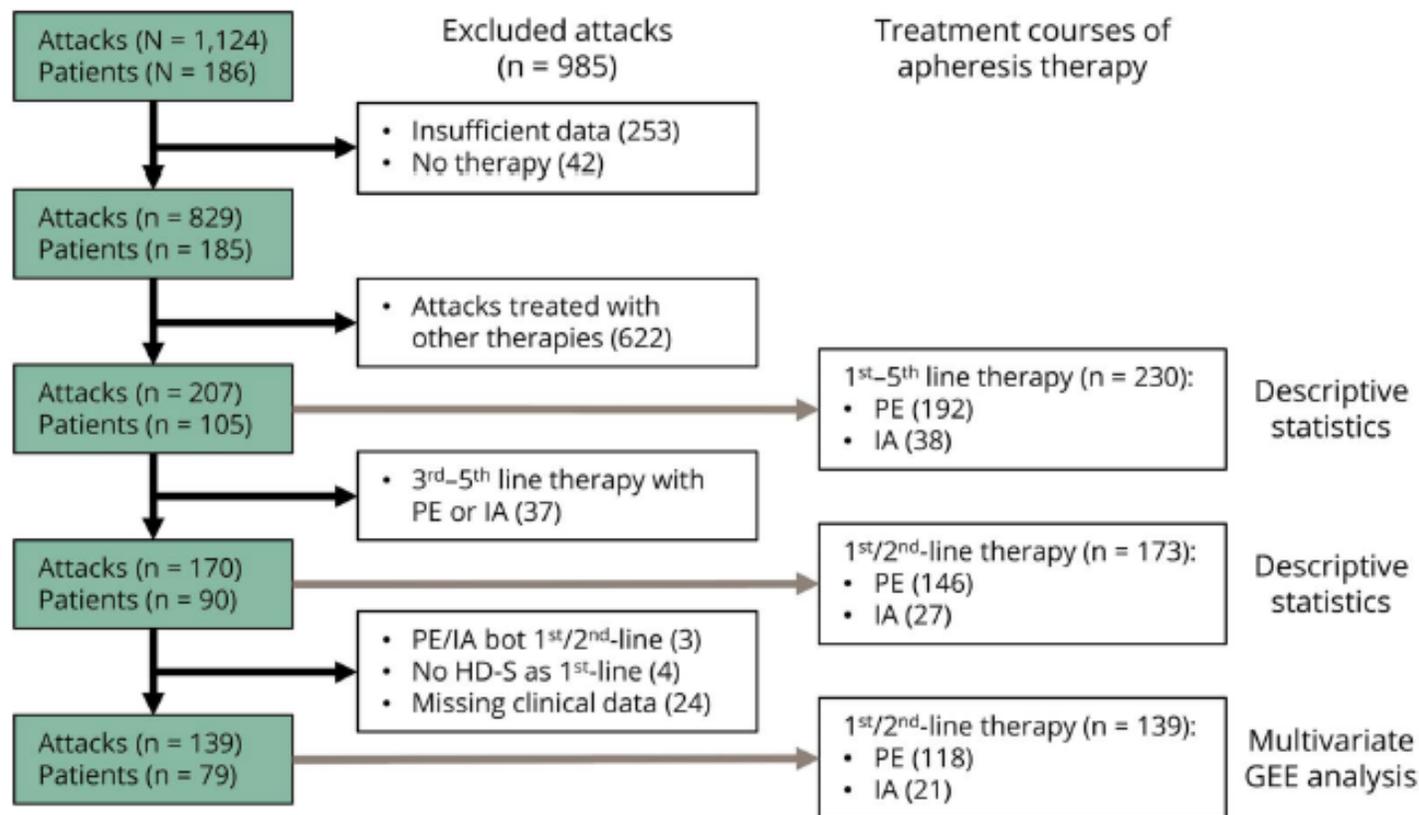
# Management of acute attacks

- Swift recognition → time is of the essence
- Main therapeutic aid:
- IV **METHYLPREDNISOLONE** 1g daily, 3-7 days (EFNS Guidelines)
- 2<sup>nd</sup> line: **PLEX**, 5 to 7 exchanges daily or every other day (Wang 2011)
- Alternatives: **IVIG** for 5 days

# Apheresis therapies for NMOSD attacks

## A retrospective study of 207 therapeutic interventions

Figure 1 Study flow chart



### Correspondence

Dr. Kleiter

ingo.kleiter@rub.de

D,

D,

alf

# Apheresis therapies for NMOSD attacks

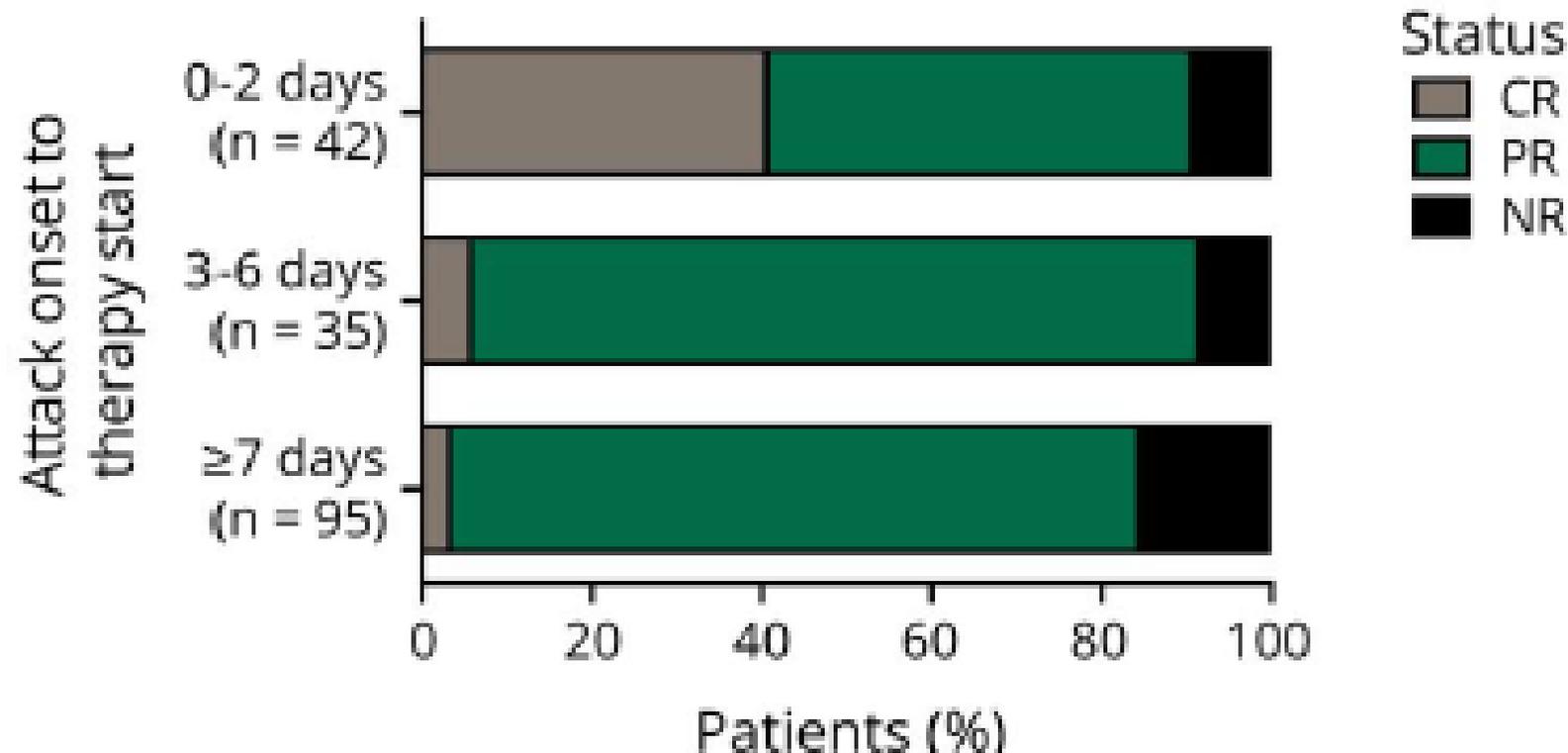
A retrospective study of 207 therapeutic interventions

Correspondence

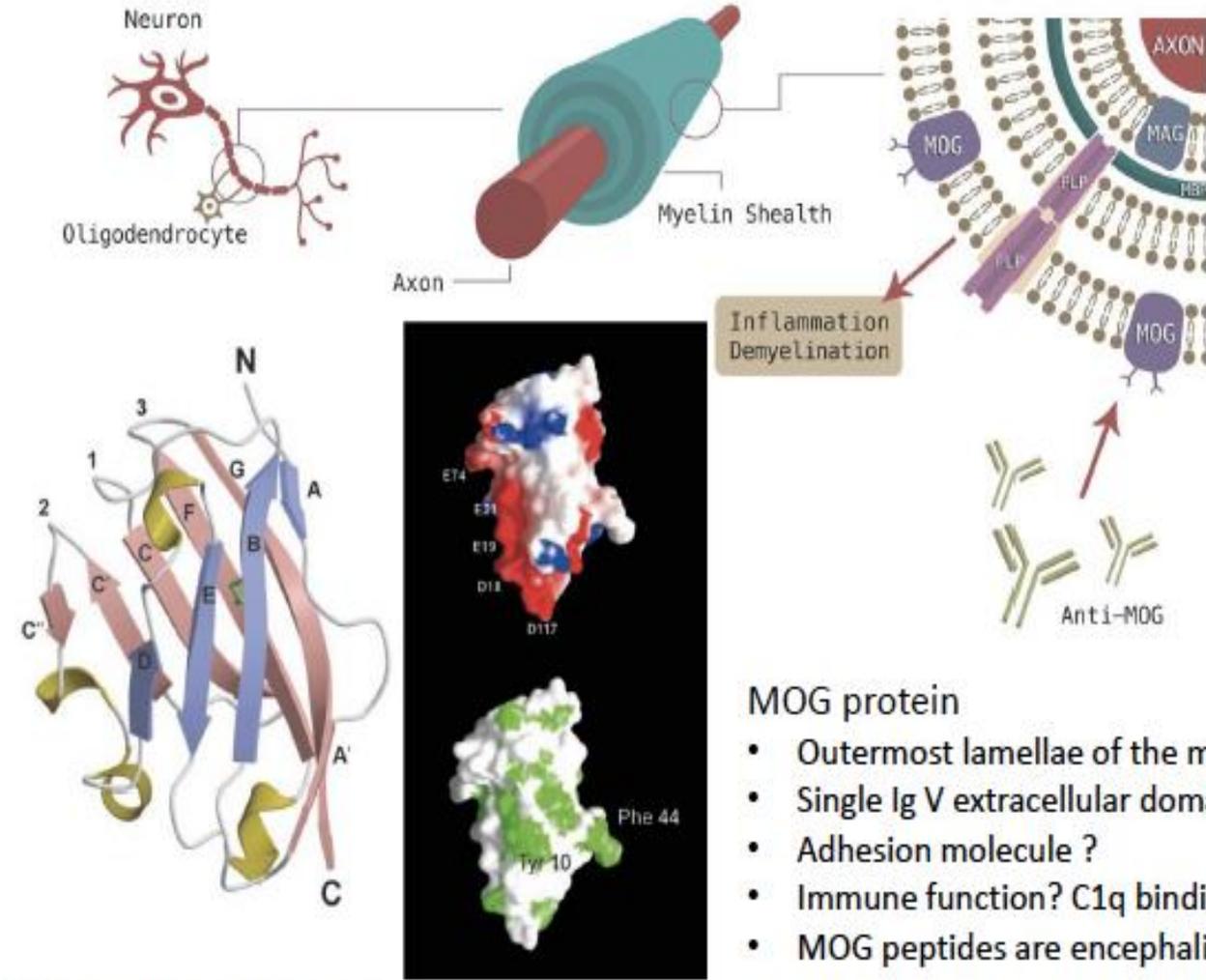
Dr. Kleiter

[ingo.kleiter@rub.de](mailto:ingo.kleiter@rub.de)

## E. Remission status according to delay of PE or IA



# MOG: Molecule & Localization



(Clements, PNAS 2003)

- MOG protein
- Outermost lamellae of the myelin sheath
  - Single Ig V extracellular domain
  - Adhesion molecule ?
  - Immune function? C1q binding
  - MOG peptides are encephalitogenic

RESEARCH

Open Access



CrossMark

# MOG-IgG in NMO and related disorders: a multicenter study of 50 patients. Part 2: Epidemiology, clinical presentation, radiological and laboratory features, treatment responses, and long-term outcome

Sven Jarius<sup>1\*</sup>, Klemens Ruprecht<sup>2</sup>, Ingo Kleiter<sup>3</sup>, Nadja Borisow<sup>4,5</sup>, Nasrin Asgari<sup>6</sup>, Kalliopi Pitarokoili<sup>3</sup>, Florence Pache<sup>4,5</sup>, Oliver Stich<sup>7</sup>, Lena-Alexandra Beume<sup>7</sup>, Martin W. Hümmert<sup>8</sup>, Marius Ringelstein<sup>9</sup>, Corinna Trebst<sup>8</sup>, Alexander Winkelmann<sup>10</sup>, Alexander Schwarz<sup>1</sup>, Mathias Buttman<sup>11</sup>, Hanna Zimmermann<sup>2</sup>, Joseph Kuchling<sup>2</sup>, Diego Franciotta<sup>12</sup>, Marco Capobianco<sup>13</sup>, Eberhard Siebert<sup>14</sup>, Carsten Lukas<sup>15</sup>, Mirjam Korporal-Kuhnke<sup>1</sup>, Jürgen Haas<sup>1</sup>, Kai Fechner<sup>16</sup>, Alexander U. Brandt<sup>2</sup>, Kathrin Schanda<sup>17</sup>, Orhan Aktas<sup>8</sup>, Friedemann Paul<sup>4,5†</sup>, Markus Reindl<sup>17†</sup>, and Brigitte Wildemann<sup>1†</sup>; in cooperation with the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS)

## **Conclusion:**

Our findings from a predominantly Caucasian cohort strongly argue against the concept of MOG-IgG denoting a mild and usually monophasic variant of NMOSD.

The predominantly relapsing and often severe disease course and the short median time to second attack support the use of prophylactic long-term treatments in patients with MOG-IgG-positive ON and/or myelitis.



American Journal of Ophthalmology

Volume 195, November 2018, Pages 8-15



## Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibody–Positive Optic Neuritis: Clinical Characteristics, Radiologic Clues, and Outcome

John J. Chen <sup>a, b, d, ✉</sup>, Eoin P. Flanagan <sup>b, c, e</sup>, Jiraporn Jitprapaikulsan <sup>b, c</sup>, Alfonso (Sebastian) S. López-Chiriboga <sup>b</sup>, James P. Fryer <sup>c</sup>, Jacqueline A. Leavitt <sup>a</sup>, Brian G. Weinshenker <sup>b, e</sup>, Andrew McKeon <sup>b, c, e</sup>, Jan-Mendelt Tillema <sup>b</sup>, Vanda A. Lennon <sup>b, c, d, e</sup>, W. Oliver Tobin <sup>b, e</sup>, B. Mark Keegan <sup>b, e</sup>, Claudia F. Lucchinetti <sup>b, e</sup>, Orhun H. Kantarci <sup>b, e</sup>, Collin M. McClelland <sup>f</sup>, Michael S. Lee <sup>f</sup>, Jeffrey L. Bennett <sup>g</sup>, Victoria S. Pelak <sup>g</sup> ... Sean J. Pittock <sup>b, c, e</sup>

- MOG-IgG patients with history of optic neuritic
- Severe optic neuritis at nadir but good overall outcome: **lower risk than previously reported**
- Mostly recurrent course
- Most patient did not develop additional neurological symptoms

Largest MOG-IgG study

# Neuropatie Ottiche Ereditarie: Neuropatia ottica di Leber (LHON)

---

Insorgenza dai 10 ai 30 anni, M>F (4x)

Responsabile dallo 0.42 al 2% dei casi di invalidità visiva

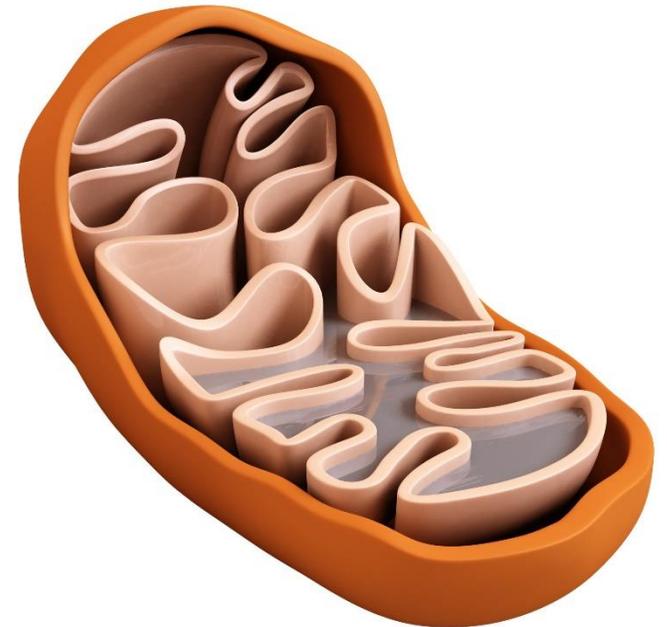
Mutazione nel genoma del DNA mitocondriale (mtDNA)

- trasmessa da donne portatrici, non trasmessa dai maschi
- difetti dei geni delle subunità del complesso I della catena respiratoria nel mtDNA: *MT-ND1*, *MT-ND4* e *MT-ND6*

Grave compromissione visiva, con deficit campimetrici e della percezione cromatica -fino alla cecità

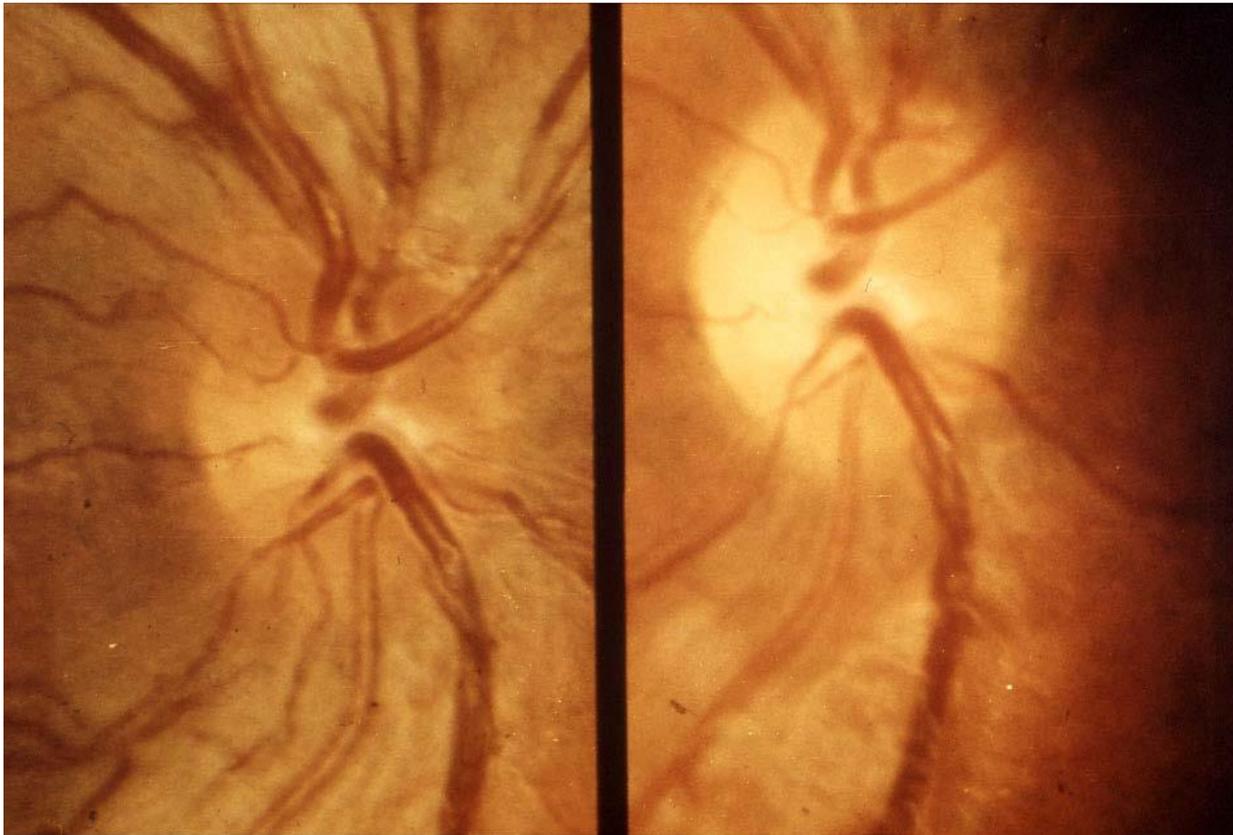
Papilla da normale ad edematosa con emorragie e vasi tortuosi

Associata a: paresi spastiche, sordità, perdita di coscienza, atrofia muscolare, tremore, atassia, anomalie cardiache



# Neuropatia ottica di Leber: Diagnostica

---



Fase precoce

Fase tardiva

Campimetria: scotomi centrali

Misurazione Snellen dell'acuità visiva: 20/200 o minore

Test della visione dei colori : discromatopsia al rosso-verde

Oftalmoscopia: rigonfiamento della testa del nervo ottico, tortuosità vascolare, telangiectasia peripapillare, microangiopatia. Successivamente atrofia

OCT: edema dello strato delle fibre nervose retiniche

Pseudopapilledema all'angiografia con fluoresceina

# LHON + SM: sindrome di Harding

---

Coesistenza delle due condizioni= 50x atteso

Mutazioni del mtDNA non modificano il rischio di sviluppare MS ma cambiano il corso della malattia  
MS «precipita» LHON che sarebbero state subcliniche

Meccanismo: infiammazione + danno mitocondriale ↑↑ stress ossidativo e degenerazione

Manifestazioni oculari in LHON+MS sono diverse da LHON isolata

- Spesso multipli eventi
- Cecità unilaterale persistente
- Lungo tempo prima dell'evoluzione a malattia bilaterale

Manifestazioni oculari in LHON+MS sono diverse da MS isolata

- Non dolore
- Irreversibile
- Molto severa

Altre manifestazioni neurologiche sono sovrapponibili a SM e hanno andamento RR

*Neurosci Lett. 2017 Jun 28*

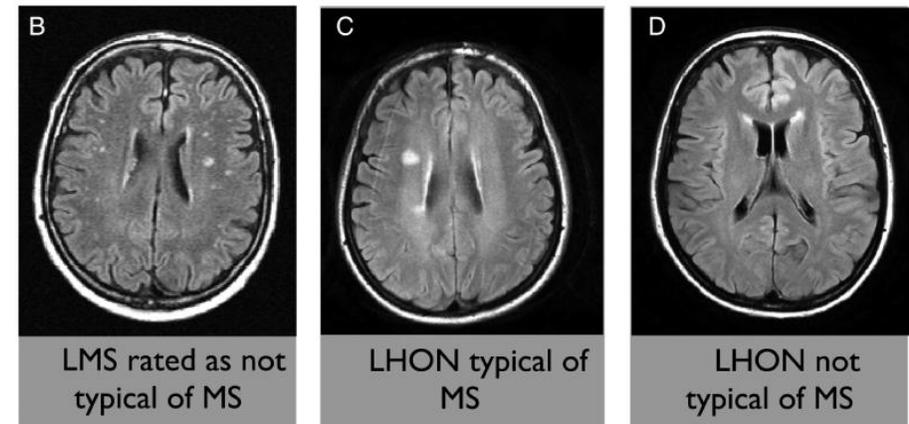
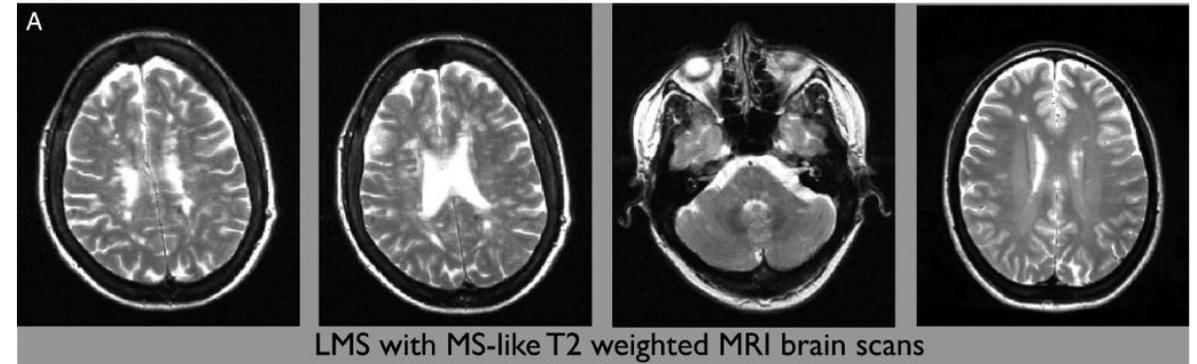
# LHON e sindrome di Harding: RMN

Tutti i pazienti con mal. di Harding hanno lesioni compatibili con SM in RMN

26% dei pazienti con LHON «isolata» ha lesioni compatibili con SM in RMN

- Restanti hanno RMN normale o con lesioni aspecifiche

F con LHON hanno un rischio più elevato (8.3x) di avere lesioni compatibili con SM in RMN



Matthews L, et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2015

# LHON e sindrome di Harding: LCS

---

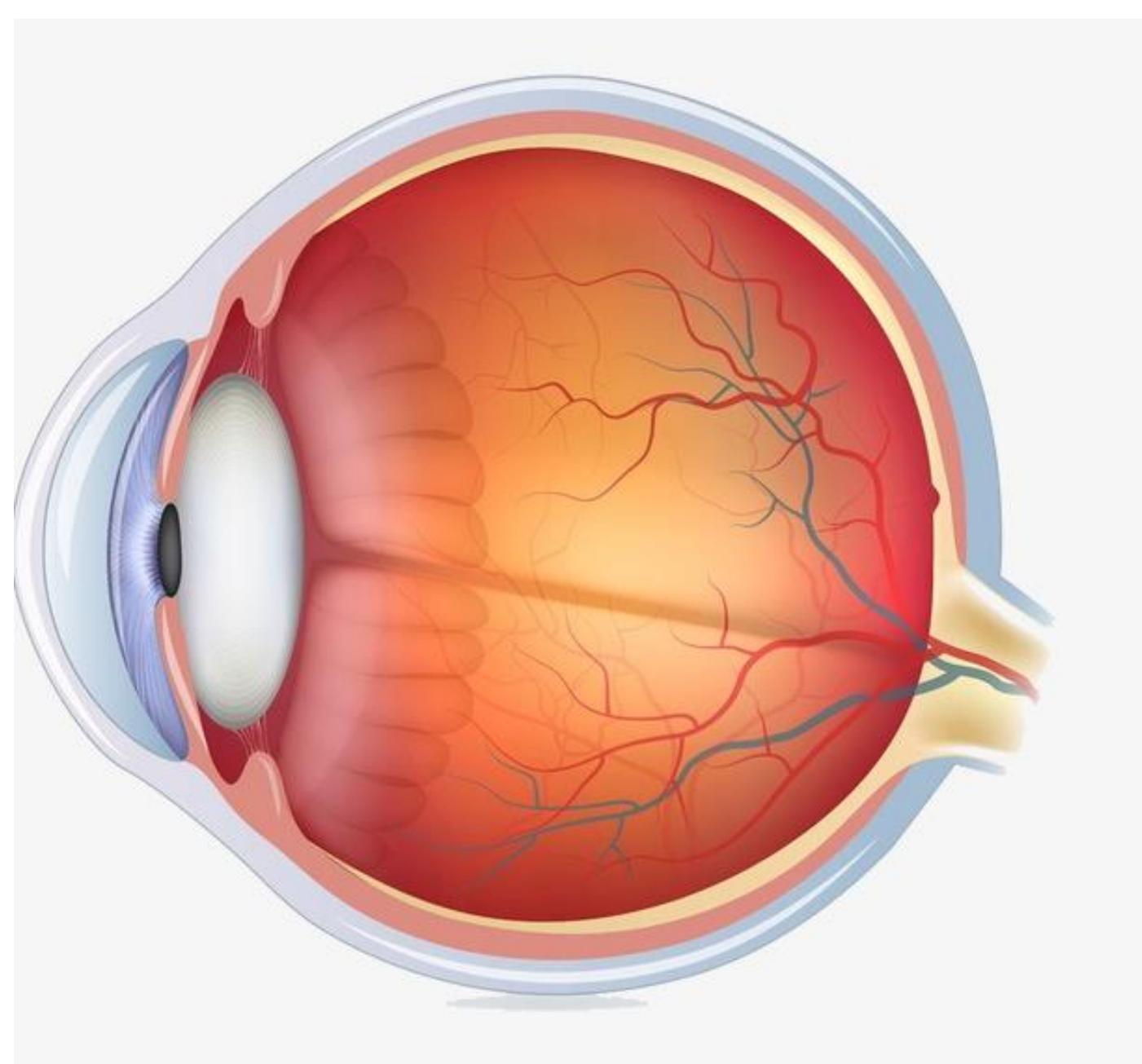
## **Bande oligoclonali**

Presenti in circa 90% di pazienti con MS

Non nota prevalenza in pazienti con LHON

Presenti in 80% di pazienti con sindrome di Harding

- 15/17 pazienti con sindrome di Harding e mutazione 11778
- 1/3 pazienti con sindrome di Harding e mutazione 3460
- 1/1 pazienti con sindrome di Harding e mutazione 14484



Grazie per  
l'attenzione

---