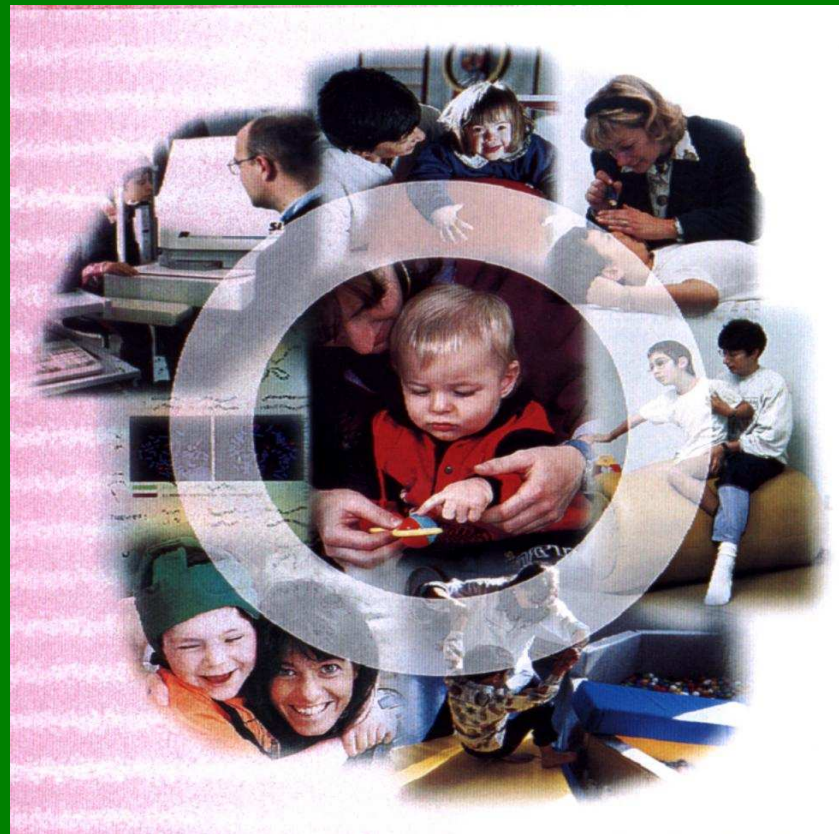




UNITA' di STRABOLOGIA e NEURO-OFTALMOLOGIA



**LA DIPLOPIA
DAL SINTOMO
ALLA DIAGNOSI**

XVII Incontro di Strabologia

BOSISIO PARINI 20 MARZO 2010

DIPLOPIA NELL'INTOSSICAZIONE DA ECSTASY

Giorgio Mancarella

DIPLOPIA NELL'INTOSSICAZIONE DA ECSTASY

Bilateral Sixth Nerve Palsy Associated With MDMA ("Ecstasy") Abuse

Bernd Schroeder, MD, and Silvia Brieden, MD

PURPOSE: To report the association of methylenedioxymetamphetamine (MDMA, "ecstasy") abuse and bilateral sixth nerve palsy.

METHODS: Case report.

RESULTS: A 17-year-old male presented with horizontal diplopia in all directions of gaze after having taken MDMA tablets at 5-day to 7-day intervals during a 2-month period. Examination showed bilateral sixth nerve palsy. Ocular motility returned to normal within 5 days without use of MDMA and with no other treatment.

CONCLUSION: Methylenedioxymetamphetamine "ecstasy" abuse should be considered in the differential diagnosis in otherwise unexplained sixth nerve palsy. (*Am J Ophthalmol* 2000;129:408-409. © 2000 by Elsevier Science Inc. All rights reserved.)

THE USE OF THE RECREATIONAL DRUG 3,4-METHYLENEDIOXYMETAMPHETAMINE (MDMA, "ecstasy") resembles hallucinogenic and amphetamine effects and has been associated with a variety of serious adverse reactions, such as confusion, anxiety, flashbacks, depression, hyperther-

Accepted for publication: Sept 9, 1999.

From the Department of Ophthalmology, Philipps-University, Marburg, Germany.

Inquiries to Bernd Schroeder, MD, Department of Ophthalmology, Philipps-University, Robert Koch Strasse 4, D-35033 Marburg, Germany; fax: 49 6421 2865678; e-mail: schroed2@mail.uni-marburg.de

mia, cerebral edema, hepatopathy, and psychotic behavior.¹⁻⁴ Also, infrequently, dilated pupils and nystagmus have been reported as neuro-ophthalmological symptoms.¹

We report a patient in whom bilateral sixth nerve palsy developed after MDMA abuse. The 17-year-old male was referred with double vision. Besides ocular symptoms, minimal paresthesia in both arms and legs and mild sleepiness were present. Horizontal diplopia was perceived in all directions of gaze, with the two images being closer together at near than at far fixation. Measurement of binocular alignment showed esotropia of 10 prism diopters in primary, 15 prism diopters in right, and 15 prism diopters in left gaze (Figure 1). Abduction was mildly limited in both eyes. Thus, diagnosis of bilateral sixth nerve palsy was made. Examination of the pupils, the optokinetic and vestibulo-ocular reflex, visual acuity, visual fields, slit lamp, and fundus examination of a dilated pupil revealed no abnormalities in both eyes.

After admitting the patient for further observation and examination of sixth nerve palsy, he reported MDMA abuse of 2 months' duration, allowing 5-day to 7-day intervals between each MDMA intake. He always took one or two tablets, each of which typically contains 80-160 mg of the drug. Approximately 24 hours before onset of symptoms, he had taken two tablets of MDMA.

Neurological examination, cranial magnetic resonance imaging (MRI), cranial MRI angiography, examination of spinal fluid, serology, electroencephalography, and visual-evoked potentials were all normal. No signs of inflammatory central nervous system disease, chronic poisoning, or neurodegenerative disease were noted. Ocular motility as

well as sleepiness and paresthesia gradually recovered to normal within 5 days without use of MDMA and with no other treatment.

In the absence of any other reasons, we assume MDMA abuse is the likely cause of sixth nerve palsy in our patient. This palsy may result from an interaction of MDMA with serotonin metabolism involved in sixth nerve function. Serotonergic interneuronal fibers have been reported in the abducens nerve of the cat⁵ and might be present in humans as well. Conversely, a cerebral edema⁶ not detectable by MRI could be considered as another possible cause of transient sixth nerve palsy.

In otherwise unexplained sixth nerve palsy, MDMA abuse should be considered in the differential diagnosis.

REFERENCES

1. Streeie TD, McCann UD, Ricaurte GA. 3,4-Methylenedioxymetamphetamine (MDMA, "ecstasy"): pharmacology and toxicology in animals and humans. *Addiction* 1994; 89:539-551.
2. O'Connor B. Hazards associated with the recreational drug "ecstasy." *Br J Hosp Med* 1994;52:510-514.
3. Mueller PD, Korey WS. Death by "ecstasy": the serotonin syndrome? *Ann Emerg Med* 1998;32:377-380.
4. Marthas SM, Davidson DC, Sils JA, et al. Cerebral edema after ingestion of MDMA ("ecstasy") and unrestricted intake of water. *Br Med J* 1996;313:689.
5. May PJ, Baker H, Vidali PP, et al. Morphology and distribution of serotonergic and oculomotor interneuronal neurons in the cat. *J Comp Neurol* 1987;266:150-170.

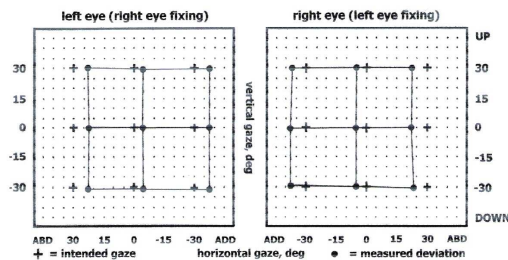


FIGURE 1. These graphs show gaze deviation measured by different directions of gaze. Intended gaze in both left and right eyes which is typical in bilateral sixth nerve palsy.

DIPLOPIA NELL'INTOSSICAZIONE DA ECSTASY

Bilateral Sixth Nerve Palsy Associated With MDMA (“Ecstasy”) Abuse

Bernd Schroeder, MD, and Silvia Brieden, MD

AMERICAN JOURNAL OF OPHTHALMOLOGY MARCH 2000

“In otherwise unexplained sixth nerve palsy, MDMA abuse should be considered in the differential diagnosis.”

DIPLOPIA NELL'INTOSSICAZIONE DA ECSTASY

Substance use and related problems: a study on the abuse of recreational and not recreational drugs in Northern Italy

Raimondo Maria Pavarin

*Osservatorio Epidemiologico Metropolitano Dipendenze Patologiche,
AUSL Bologna, Italy*

Ann Ist Super Sanità 2006 | Vol. 42, No. 4: 477-484

Riassunto... Sono stati intervistati 2015 soggetti nel corso di eventi musicali e raves nel Nord Italia...il 60% usa sostanze da più di 5 anni, l'età media di primo utilizzo è di 16,3 anni. Nel corso dell'ultimo anno il 26% ha utilizzato più sostanze stupefacenti durante la stessa serata, il 52% alcol unitamente a stupefacenti, il 48% ha guidato dopo aver bevuto alcolici, il 58% ha utilizzato marijuana, il 55% hashish, il 25% cocaina, il 12% popper, il 13% funghi allucinogeni, il 13% ecstasy, il 13% anfetamine, l'11% *Salvia divinorum*, il 9% LSD, il 9% oppio, il 7% ketamina, il 5% eroina.

DIPLOPIA NELL'INTOSSICAZIONE DA ECSTASY

- Negli ultimi anni, negli Stati Uniti e in Europa il consumo di MDMA è aumentato in maniera considerevole, diffusa nelle feste rave così come nelle discoteche.

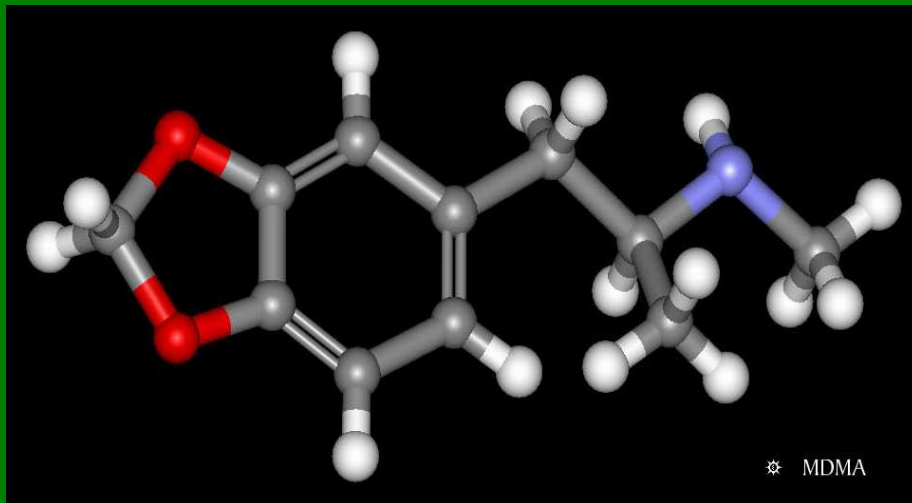
DIPLOPIA NELL'INTOSSICAZIONE DA ECSTASY

- La **MDMA** (3,4-metilenediossimetamfetamina), più comunemente nota come **Ecstasy** è una metamfetamina dagli spiccati effetti eccitanti ed entactogeni, anche se non propriamente allucinogeni, ed è stata sintetizzata per la prima volta nel 1912 dai laboratori Merck.

DIPLOPIA NELL'INTOSSICAZIONE DA ECSTASY

L'MDMA viene assunta comunemente in cristalli o pastiglie, ma viene anche somministrata sciolta in acqua o in bevande alcoliche (in tal caso, in alcune zone, prende il nome gergale di "beverone" o "morbidone").

DIPLOPIA NELL'INTOSSICAZIONE DA ECSTASY



DIPLOPIA NELL'INTOSSICAZIONE DA ECSTASY

- Si tratta di una sostanza a prevalente **azione agonista sui siti serotonergici**. Similmente a quanto accade nell'azione degli antidepressivi SSRI (*selective serotonin reuptake inhibitors*), essa inibisce la ricaptazione della serotonina (5-idrossitriptamina), neurotrasmettitore coinvolto nell'azione di altre droghe ad azione psichedelica (come l'LSD e la psilocibina), e ne stimola la produzione nel citoplasma neuronale, similmente a quanto accade per le anfetamine nei confronti della dopamina.

Meccanismo d'azione

DIPLOPIA NELL'INTOSSICAZIONE DA ECSTASY

- Mostra inoltre una spiccata affinità per i siti muscarinici, 5-HT₂, adrenergici e istaminici. Causa, infine, il rilascio di dopamina; meccanismo questo ritenuto centrale ai fini della neurotossicità della sostanza.

Meccanismo d'azione

DIPLOPIA NELL'INTOSSICAZIONE DA ECSTASY

- Stimolazione del sistema nervoso, euforia, entactogenesi, nistagmo, mascelle digrignanti, diminuzione dell'appetito, aumento della temperatura corporea, talvolta acidità di stomaco, perdita del controllo muscolare, sbalzi di pressione o stress dovuti alla sensazione di euforia.

Effetti indotti

DIPLOPIA NELL'INTOSSICAZIONE DA ECSTASY

- Gli effetti psicologici più comunemente riportati sono:
 - **Entactogenesi:** è una sensazione generale in cui tutto pare giusto e buono.
 - **Empatogenesi:** è una sensazione di sintonia emotiva con l'altro, insieme a una completa rimozione delle barriere relazionali nella comunicazione.

Effetti psicologici

DIPLOPIA NELL'INTOSSICAZIONE DA ECSTASY

- Proprio per questa sua capacità di abbassare lo stato d'ansia è stata utilizzata negli anni '80 soprattutto nelle terapie di coppia, come strumento facilitante nell'affrontare i problemi di relazione interindividuale, con la mediazione di un analista.
- E' stata messa al bando dal 1 luglio 1985.

Effetti psicologici

DIPLOPIA NELL'INTOSSICAZIONE DA ECSTASY

- **ultrapercettività dei sensi:** L'MDMA può aumentare significativamente l'intensità delle percezioni sensoriali - tatto, propriocezione, vista, gusto e olfatto.

DIPLOPIA NELL'INTOSSICAZIONE DA ECSTASY

- Possibili effetti indesiderati sono irrequietezza, confusione, iperriflessia, alterazione della coscienza, mioclono, convulsioni, midriasi, piloerezione, secchezza alle fauci, diarrea e nausea.
- Nei casi più gravi rabdomiolisi con mioglobinuria, coagulazione intravascolare disseminata, ipertermia, insufficienza renale acuta.
- In soggetti predisposti possono presentarsi severe aritmie con ipotensione fino allo shock.

Effetti "indesiderati"

DIPLOPIA NELL'INTOSSICAZIONE DA ECSTASY

- Sono documentati alcuni casi di disidratazione dovuti alla non percezione della stanchezza ed al relativo continuo movimento che hanno causato l'ospedalizzazione o il decesso del soggetto, solitamente quando l'MDMA è assunta insieme ad alcool.

Effetti “indesiderati”

DIPLOPIA NELL'INTOSSICAZIONE DA ECSTASY

- Potenzialmente letale se assunta in concomitanza con antidepressivi (MAO-I), inibitori delle proteasi usati nelle terapie anti HIV, sildenafil (Viagra), antibiotici e in soggetti cardiopatici, ipertesi e con patologie epatiche e renali (anche subcliniche).

Interazioni con altri farmaci

DIPLOPIA NELL'INTOSSICAZIONE DA ECSTASY

- Nella classifica di pericolosità delle varie droghe stilata dalla rivista medica Lancet, l'MDMA occupa il diciottesimo posto.

DIPLOPIA NELL'INTOSSICAZIONE DA ECSTASY

CASO CLINICO

- L. A. nato il 5/11/1990
- In data 02/03/08 inseguito ad assunzione di ecstasy veniva ricoverato c/o l'Ospedale di Desenzano in coma (GCS 3), con insufficienza epatorenale, rabdomiolisi, ipertermia severa
- Degente in rianimazione per 35 giorni
- Trasferito c/o centro di Medicina Riabilitativa fino al 25/06/08

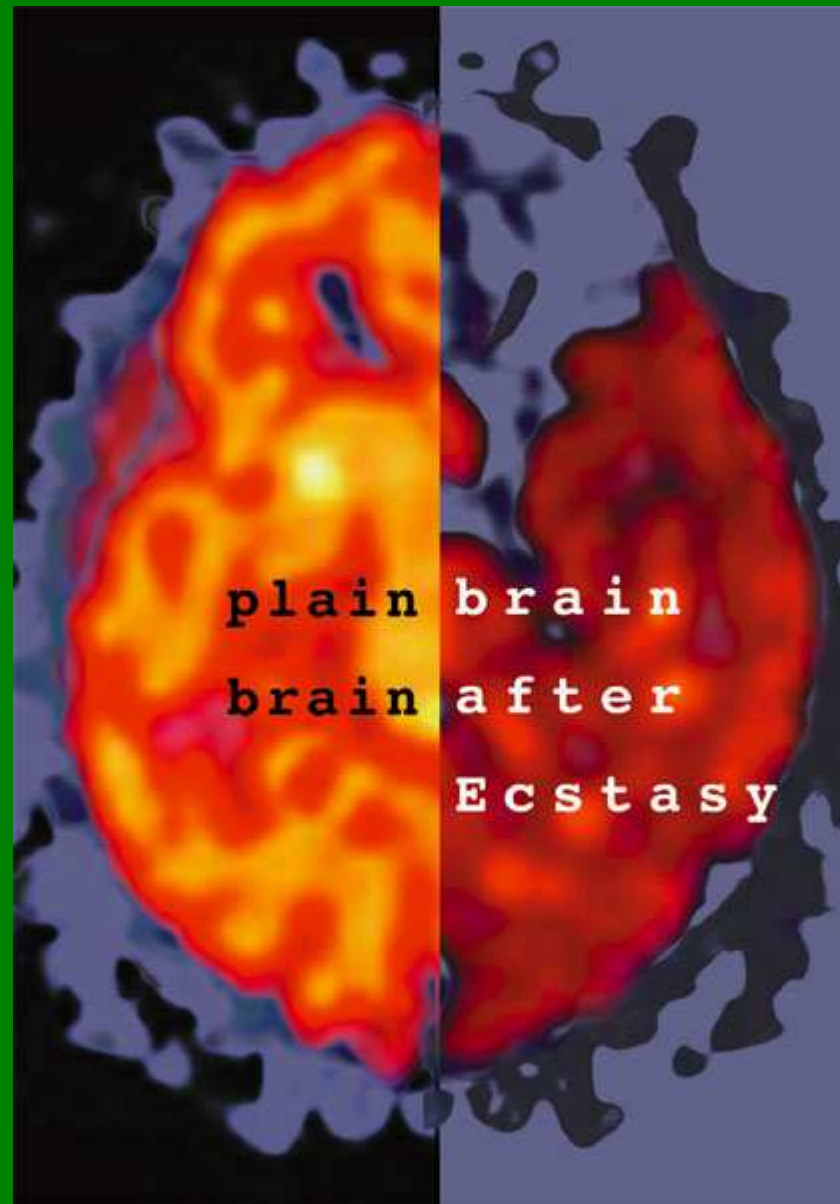
Glasgow Coma Scale		
Apertura degli occhi (A)	spontanea	4
	dopo stimolo verbale	3
	dopo stimolo doloroso	2
	assente	1
Risposta verbale (B)	orientata	5
	confusa	4
	parole inappropriate	3
	parole incomprensibili	2
	assente	1
Risposta motoria (C)	obbedisce	6
	localizza	5
	allontana	4
	flette	3
	estende	2
	assente	1
GCS TOTALE	A + B + C	
	Coma lieve	15-13
	Coma medio	9-12
	Coma grave	3-8

DIPLOPIA NELL'INTOSSICAZIONE DA ECSTASY

- Alla dimissione residuavano:
 - Deficit neuropsicologici esecutivi, attentivi, mnesici
 - Note comportamentali di tipo frontale
 - Deficit nell'accesso e recupero lessicale
 - Note atassiche, ipostenia agli arti
 - Diplopia da deficit bilaterale del VI n.c. (così riferito alla dimissione)

DIPLOPIA NELL'INTOSSICAZIONE DA ECSTASY

- La RMN del 23/06/08 descrive un incremento del sistema liquorale in toto, possibile atrofia diffusa in esiti tossico-metabolici; areole di ipointensità corticali nel giro frontale superiore bilaterale; altre dubbie alterazioni alla corteccia post-centrale sin e all'opercolo frontale dx; capping iperintenso periventricolare nelle sequenze T2.



DIPLOPIA NELL'INTOSSICAZIONE DA ECSTASY

- Alla nostra visita presentava:
 - Visus bilaterale: 10/10 naturali
 - Pressione oculare normale
 - Fundus normale
 - Esotropia alternante concomitante con diplopia
 - Angolo di strabismo: 7°- 9°
 - Sfumato deficit bilaterale del VI n.c.

DIPLOPIA NELL'INTOSSICAZIONE DA ECSTASY

**Esotropia concomitante
conseguente ad intossicazione
da ecstasy**

DIPLOPIA NELL'INTOSSICAZIONE DA ECSTASY

- QUALI LE POSSIBILI CAUSE DELLA DIPLOPIA?
 1. Scompenso di una esoforia pregressa
(non conoscevamo prima il ragazzo, ma avremmo dovuto aspettarci uno strabismo ad angolo molto più grande)

DIPLOPIA NELL'INTOSSICAZIONE DA ECSTASY

- QUALI LE POSSIBILI CAUSE DELLA DIPLOPIA?

2 . Paralisi della divergenza: esiste? Mai stato individuato un centro della divergenza.

Possibile, di solito regredisce spontaneamente (almeno nelle forme traumatiche, quelle più frequenti).

DIPLOPIA NELL'INTOSSICAZIONE DA ECSTASY

- QUALI LE POSSIBILI CAUSE DELLA DIPLOPIA?

3 . Paresi bilaterale dei VI nervi cranici: forse è davvero la più probabile anche se clinicamente non era molto evidente e lo strabismo fin troppo concomitante da subito.
(Interneuroni serotoninergici nel VI n.c. dimostrati nel gatto; esito di edema cerebrale?)

DIPLOPIA NELL'INTOSSICAZIONE DA ECSTASY

Bilateral Sixth Nerve Palsy Associated With MDMA ("Ecstasy") Abuse

Bernd Schroeder, MD, and Silvia Brieden, MD

AMERICAN JOURNAL OF OPHTHALMOLOGY MARCH 2000

Central serous chorioretinopathy in a patient using methylenedioxymethamphetamine (MDMA) or "ecstasy".

Hassan I, Carvalho C, Yannuzzi LA, Lida T, Negrão S.

Retina. 2001;21(5):559-61.

Bibliografia

DIPLOPIA NELL'INTOSSICAZIONE DA ECSTASY

Leber's Hereditary Optic Neuropathy associated with cocaine, ecstasy and telithromycin consumption

Elena Cardaioli, Paola Da Pozzo, Gian Nicola Gallus, Rossella Franceschini,
Alessandra Rufa, Maria Teresa Dotti, Aldo Caporossi, Antonio Federico
J Neurol (2007) 254:255–256

The Pharmacology and Clinical Pharmacology of 3,4 Methylenedioxymethamphetamine (MDMA, “Ecstasy”)

A. RICHARD GREEN, ANNIS O. MECHAN,¹ J. MARTIN ELLIOTT, ESTHER
O'SHEA, AND M. ISABEL COLADO

The American Society for Pharmacology and Experimental
Therapeutics 30304/1082284

Pharmacol Rev 55:463–508, 2003

Bibliografia

DIPLOPIA NELL'INTOSSICAZIONE DA ECSTASY

EDITORIAL Ocular effects of criminal drug use
CAN J OPHTHALMOL—VOL. 41, NO. 2, 2006

Heroin and strabismus

F. K. P. Sutter, Klara Landau

Department of Ophthalmology, University Hospital Zurich, Switzerland
SWISS MED WKLY 2003; 133: 293–294

Substance use and related problems: a study on the abuse of recreational and not recreational drugs in Northern Italy

Raimondo Maria Pavarin

*Osservatorio Epidemiologico Metropolitano Dipendenze Patologiche,
AUSL Bologna, Italy*

Ann Ist Super Sanità 2006 | Vol. 42, No. 4: 477-484

Bibliografia