

**Criteria di controllo
dell'evoluzione di retinopatie
eredo-degenerative
trattate con O.T.I.**

P. Della Torre, C. Longoni,
S. Tadini*, G. Balio* e E. Fiorentini*

* Istituto Iperbarico di Zingonia (Bg)

* Divisione Oculistica Ospedali Riuniti di Bergamo

ARCHIVIO RUOCCO

PAROLE CHIAVE: Retinopatie eredo-degenerative - Controlli oculistici.

RIASSUNTO

Nonostante sin dagli inizi della attuale terapia iperbarica si parlasse del possibile campo d'azione dell'OTI nel trattamento di alcune eredo-degenerazioni tapeto retiniche e della retinopatia pigmentosa in particolare, le pubblicazioni in materia non hanno finora mostrato precise valutazioni sulla reale efficacia di queste applicazioni; ciò rende ragione del fatto che, a tutt'oggi nella classificazione della Underwater and Hyperbaric Medical Society la RETINOPATIA PIGMENTOSA è posta come «TRATTAMENTO TERAPEUTICO IN FASE DI FAVORREVOLI TESTS CLINICI E/O SPERIMENTALI».

Gli Autori, analizzando i risultati ottenuti sottoponendo un gruppo di 13 pazienti affetti da diversi tipi di eredo degenerazioni tapeto retiniche ad una serie di controlli oftalmologici periodici, hanno evidenziato quali tra i tests psicofisici elettrofisiologici e fluorangiografici, eseguiti secondo precise metodiche, si sono mostrati significativi per l'attuazione di un protocollo comune, per il controllo dell'evoluzione di queste patologie durante il trattamento OTI.

INTRODUZIONE

Le eredo-degenerazioni tapeto-retiniche comprendono un vasto gruppo di malattie, variamente trasmesse dal punto di vista genetico (Deutman, 1971) con modalità autosomiche ed eterosomiche, dominanti o recessive, con localizzazione retinica centrale, periferica o mista, per lo più caratterizzate da progressive alterazioni funzionali (del visus, campimetriche, cromatiche, adattometriche), elettrofunkzionali (elettrooculografiche, elettroretinografiche, dei potenziali visivi evocati) e naturalmente oftalmoscopiche nonché fluorangiografiche. Fra le più note di queste malattie vogliamo qui ricordare la retinopatia pigmentaria (nelle sue varianti: con o senza pigmento, uni o bilaterale, completa o a settore, punteggiata albescente) tra le forme a localizzazione prevalentemente periferica, la distrofia dei coni e la malattia di Stargardt tra le forme a localizzazione centrale, il fundus flavimaculatus e la distrofia dei coni e dei bastoncelli fra le forme miste.

A tutt'oggi non sono ancora stati chiariti i meccanismi eziopatogenetici delle eredo-distrofie tapeto retiniche per le quali tuttavia si ipotizza

per lo più un danno di natura abiotrofica a carico di uno o più strati retino-coroidali (Wirth - Cavallacci, 1984): il neuroepitelio nella malattia di Stargardt, nella distrofia progressiva dei coni, nella retinopatia pigmentaria e l'epitelio pigmentato nel fundus flavimaculatus (Deutman, 1971).

Per la retinopatia pigmentosa, inoltre, è stata da taluni (Heredia e Coll., 1984) ipotizzata una patogenesi autoimmunitaria.

L'intero gruppo di queste patologie, rappresenta un'importante causa di ipovedenza nella popolazione mondiale, data anche la scarsità, per non dire quasi l'assenza, di presidi terapeutici realmente efficaci finora a nostra disposizione.

CASISTICA E METODI

Dall'aprile 1984 fino ad oggi sono stati posti in trattamento con ossigenoterapia iperbarica (O.T.I.) presso il nostro Istituto Iperbarico 45 pazienti affetti da eredo-degenerazioni tapeto retiniche (per lo più retinopatia pigmentaria, ma anche degenerazioni centrali).

La casistica era costituita da 22 maschi e 23 femmine con età compresa tra 12 e 71 anni ed una età media di 41 anni. Di questi inoltre, 13, di cui 6 maschi e 7 femmine con età compresa tra 12 e 60 anni ed una età media di 39 anni, sono stati sottoposti durante il trattamento ad una serie di particolari controlli periodici secondo un protocollo preventivamente concordato con i Colleghi della Divisione Oftalmica degli Ospedali Riuniti di Bergamo.

I pazienti sono stati sottoposti ad ossigenoterapia iperbarica in camera pluriposto pluriambiente Galeazzi costituita da ambiente principale e camera di equilibrio in cui sono montati per ogni utente:

- un erogatore a richiesta del tipo normalmente in uso tra i subacquei con possibilità di regolazione del flusso, collegato ad una maschera con valvole di non ritorno e pallone per l'espirato.
- un estrattore (dumping) che permette di espellere l'espirato all'esterno.

Particolare cura è stata posta nel limitare eccessive resistenze al flusso nel sistema di erogazione e alla chiusura sul viso del mascherino le cui dimensioni sono ridotte per non aumentare lo spazio morto.

E' stata adottata la seguente metodica di trattamento:

- compressione in aria ad una velocità media di 2 mt. al minuto sino alla quota di trattamento.

- batimetria 2,2 ATA.
- tre periodi di respirazione in O₂ al 100% in quota per 23' intervallati ciascuno da 3 min. di respirazione in aria.
- decompressione con velocità media di 1 mt./min. (con respirazione di O₂ sino a 1,3 ATA).
- da 1,3 ATA a 1 ATA (pressione ambiente) respirazione in aria. Abbiamo ritenuto opportuno utilizzare questa metodica di somministrazione per indurre una relativa minor costrizione vasale ma sufficiente ossigenazione tissutale con discreta attività antiedemigena.

Lo schema terapeutico comprende:

- un ciclo iniziale di quindici trattamenti con frequenza giornaliera (5 gg. alla settimana per 3 settimane).
- primo ciclo successivo di 5 trattamenti dopo 45 gg.
- cicli di mantenimento sempre di 5 trattamenti ogni 2 mesi.

I pazienti hanno proseguito la terapia farmacologica già in atto; è stata somministrata in aggiunta, e durante le settimane di trattamento, Vit. E alle dosi di 200-300 mg/die con funzione di scavenger antiossidante.

Il protocollo oftalmologico attuato sul campione di 13 pazienti comprendeva, oltre alla ispezione biomicroscopica del segmento anteriore e del fundus, anche tests psicofisici, elettrofisiologici e fluorangiografici eseguiti prima del trattamento, dopo 6 e dopo 12 mesi dall'inizio dello stesso allo scopo di stabilire quali di essi fossero i più indicati per il monitoraggio della malattia.

I tests comprendevano:

- valutazione della acuità visiva, mediante tavola ottotipica di Snellen per evitare l'effetto facilitante della acuità visiva morfoscopica posta a 5 mt. di distanza
- campimetria mediante perimetro di Goldmann eseguita in condizioni di adattamento mesopico dello sfondo
- adattometria (esame del senso luminoso) secondo Goldmann-Weekers
- esame del senso cromatico col test 28 Hue di Roth secondo Farnsworth-Munsell
- elettroretinogramma (ERG) mediante averager di 30 tracciati ottenuto da flash bianco e da flash orange in ganzfeld subito dopo abbagliamento e dopo adattamento per 15' al buio.

Il flash bianco, molto più intenso dell'orange, è stato scelto per ottenere voltaggi il più ampi possibili.

E' noto che l'ERG nella retinopatia pigmentosa è alterato già precedentemente, quando il paziente è ancora asintomatico o lamenta

solo emeralopia, ed è microvoltato o estinto in fase più avanzata.

Nella valutazione si teneva conto del voltaggio misurato da picco a picco tra l'onda A e l'onda B, e del rapporto tra ampiezza dell'onda B2 e B1 dopo adattamento al buio.

In alcuni casi si è tenuto conto dell'ampiezza dell'ERG da flickers (30 Hz).

- Potenziali evocati visivi (PEV) da Pattern Reversal, quando il visus lo permetteva, o da flash se il visus risultava insufficiente. Si mediavano 100 risposte ottenute in derivazione bipolare OZ PZ da pattern con una frequenza spaziale di 1 h. e 15' in ambiente mesopico o da flash rosso e bianco in ambiente buio. La frequenza temporale era di 1,8 cicli/sec. Nella valutazione si teneva conto del tempo di culminazione della principale onda positiva (P 100) e del voltaggio misurato da picco a picco tra di essa e l'onda negativa precedente.
- Fluorangiografia retinica dopo iniezione endovenosa di 5 cc. di fluoresceinato di sodio al 20%.

RISULTATI

Dei 13 pazienti sottoposti ai controlli oftalmologici 9 erano affetti da retinopatia pigmentaria (5 nella forma classica, 1 nella forma «sine pigmento», 2 come sindrome di Usher ed 1 come retinite punctata albescente), 3 presentavano una distrofia dei coni e dei bastoncelli, 1 un fundus flavimaculatus associato a m. di Stardardt. Un paziente affetto da retinopatia pigmentosa presentava già all'inizio del trattamento OTI un opacamento importante della lente (cataratta sottocapsulare posteriore).

Visus

Dato il frequente interessamento maculare anche nei casi di retinopatia pigmentaria, il visus (compreso tra motu manu e 1, ma con prevalenza di quasi il 70% degli occhi compreso tra 0,1 e 0,4, e quindi già compromesso prima del trattamento OTI) non si è modificato significativamente nei vari controlli successivi; infatti abbiamo riscontrato:

- un lieve peggioramento in due casi con retinopatia pigmentosa, di cui uno peraltro già portatore di cataratta.
- un lieve miglioramento (+0,1) in 3 casi con retinopatia pigmentosa.
- stabilizzazione nei restanti casi.

Sensibilità cromatica

Anche in questo esame che aveva evidenziato già ai controlli prima della terapia iperbarica vari tipi di discromatopsie, è apparso sostanzialmente immutato successivamente.

Sensibilità luminosa

Neppure il tracciato adattometrico, che era apparso alterato nelle sue componenti fotonica e/o scotopica a seconda della patologia prevalente (maculare e/o periferica) ha mostrato dei miglioramenti, intendendosi per tali un aumento di sensibilità di almeno 2 unità logaritmiche (Cavallacci e coll., 1982).

Campimetria

Nella valutazione degli esami campimetrici abbiamo ritenuto significativo una variazione di almeno 5 gradi delle isoptere. Secondo questo criterio abbiamo riscontrato: nel 20% dei casi un miglioramento che si è rilevato per 2 casi solo temporaneo. Nel 45% dei casi un peggioramento, nel 35% una stabilizzazione.

Elettroretinogramma

Trattandosi per lo più di pazienti affetti da retinopatia pigmentaria classica o da forme ad essa correlata, l'interpretazione dei risultati è stata resa difficoltosa dal voltaggio estremamente ridotto della maggior parte dei tracciati.

Confortati dalla letteratura (Cavallacci e Coll., 1982), abbiamo considerato significativa una variazione di voltaggio di oltre il 25%.

Con questo metodo di valutazione nei controlli a distanza di 1 anno abbiamo trovato miglioramento in 13 occhi su 26 (50%), peggiorato in 5 occhi (19%) e invariato in 8 (31%) l'ERG da flash bianco intenso.

Utilizzando lo stimolo orange standard, i voltaggi erano ancora più bassi e l'ERG è risultato migliorato in 13 occhi (50%) peggiorato in 8 (31%) e invariato in 5 (19%).

Potenziali Evocati Visivi (PEV)

Dal punto di vista teorico i PEV, che esplorano essenzialmente la funzionalità della regione maculare sono un test non indicato per il monito-

raggio di pazienti affetti da retinopatia pigmentosa, ma elettivo per le degenerazioni maculari. Nei pazienti presi in esame essi si sono rivelati infatti non significativi: le latenze sono migliorate in modo significativo cioè oltre il 25% solo in 2 occhi su 26 (8%) per i PEV da flash rosso, ed in 3 su 26 (11%) per i PEV da flash bianco. Le ampiezze sono aumentate in 8 occhi (31%) e diminuite in 4 (15%) per i PEV da flash rosso, migliorate in 6 (20%) e peggiorate in altri 6 (20%) per i PEV da flash bianco.

Fluorangiografia retinica

L'esame fluorangiografico è stato da noi utilizzato non solo come ausilio diagnostico ma anche per valutare eventuali modificazioni conseguenti al trattamento in atto. I controlli eseguiti non hanno dimostrato neovascolarizzazioni retiniche o sottoretiniche che la terapia con ossigeno iperbarico poteva fare ipotizzare (Ketchum e Coll., 1970).

Riscontri soggettivi

10 pazienti su 13 hanno riferito un soggettivo miglioramento della visione avvertito soprattutto nelle prime due settimane successive ad ogni singolo ciclo terapeutico con OTI.

In 2 casi non sono state riferite variazioni soggettive della sintomatologia ed in 1 caso è stata riferita una evoluzione in senso peggiorativo.

DISCUSSIONE

Nel trattamento delle retinopatie degenerative e più in particolare nella retinite pigmentosa, negli ultimi anni sono state avviate numerose sperimentazioni con confortanti risultati.

I presupposti teorici per l'utilizzo dell'OTI in queste patologie derivano:

- dalla possibile patogenesi autoimmune nella retinite pigmentosa (Heredia e Coll. 1984). E' infatti conosciuto l'effetto immunosoppressore dell'O₂ iperbarico principalmente esplicato sull'immunità di tipo ritardato.
- dalla evidenza anatomico patologica che descrive tra le prime alterazioni le sclerosi ed il restringimento dei vasi retinici con riduzione del flusso sanguigno e conseguente ridotto apporto di O₂ al tessuto retinico che l'OTI può modificare.

— infine considerando l'andamento degenerativo della patologia, che funzionalmente è determinata dalla presenza di zone totalmente alterate e zone perilesionali sofferenti per edema ed ischemia, non funzionanti ma vitali, l'O₂ iperbarico potrebbe intervenire riducendo l'edema, riportando alla norma il microcircolo e la pO₂, restaurandone così la funzione (Oriani, 1984).

La frequente associazione tra retinite pigmentosa e cataratta, ed una minor concentrazione a livello eritrocitario di glutatione perossidasi in pazienti con retinite pigmentosa (Wirth - Cavallacci, 1984), accreditano l'ipotesi che la formazione di opacità sottocapsulari posteriori del cristallino sia conseguente a modificazioni delle proteine lenticolari in rapporto a processi ossidativi. Ciò rende ragione della possibilità attraverso la somministrazione di OTI, anche delle pressioni non elevate dei nostri trattamenti, di diminuire ulteriormente la capacità di prevenire la perossidazione, favorendo così accumulo e precipitazioni di proteine modificate nel cristallino di questi pazienti.

Considerando questo possibile effetto collaterale, e per prevenirlo, abbiamo associato al trattamento OTI Vit. E e dai controlli eseguiti a 12 mesi di distanza, si è evidenziata un'evoluzione della cataratta in un solo paziente affetto da retinite pigmentosa.

Mentre l'esame del visus, del senso luminoso e del senso cromatico non hanno messo in evidenza significative variazioni nel corso del trattamento (solo nel 15-20% circa dei casi infatti si è osservato un miglioramento o peggioramento), l'esame del campo visivo e l'elettroretinografia hanno mostrato cospicui cambiamenti.

In quasi tutti i casi inoltre è stato riferito un soggettivo, seppur in genere, temporaneo miglioramento della visione in rapporto con le sedute terapeutiche.

Tali risultati fanno dunque pensare che il monitoraggio delle eredo-degenerazioni tapetoretiniche trattate con ossigeno iperbarico debba avvalersi essenzialmente degli esami campimetrici ed elettroretinografici; ci pare inoltre importante, specie dal punto di vista psicologico, il riferimento clinico, cioè soggettivo sintomatologico del paziente.

Relativamente all'esame campimetrico, i risultati sono variati complessivamente nel 65% dei casi, c'è stato nel 45% un peggioramento, ascrivibile al naturale decorso di queste malattie (definite appunto degenerative), ivi compresa l'evoluzione (osservata in un caso) della cataratta che frequentemente complica il quadro della

retinopatia pigmentaria.

Il miglioramento, riscontrato nel 20% dei casi, di cui la metà temporaneo, potrebbe essere in rapporto con un'effettiva, benefica azione dell'ossigeno iperbarico, la cui azione stabilizzante dovrebbe essere riconosciuta nei restanti casi (circa il 35%) rimasti invariati durante i controlli.

Relativamente all'elettroretinografia si è osservata una variazione significativa rispettivamente nel 61% dei casi (per stimolazione con flash bianco intenso) e nell'81% (per stimolazione con flash orange standard).

A dispetto delle difficoltà interpretative l'ERG sembrerebbe quindi essere un test abbastanza sensibile nel monitoraggio dei pazienti affetti da abiotrofia retinica, ove si riesca a ottenere dei tracciati registrabili anche se microvoltati.

Tuttavia il numero dei casi presi in esame è troppo basso per poter essere statisticamente significativo.

Segnaliamo inoltre la comparsa dopo il trattamento con OTI di un ampio ERG scotopico in una paziente affetta da distrofia dei coni che in precedenza aveva un ERG microvoltato sia

nella componente fotopica che in quella scotopica; il fratello nel quale la forma era in fase più avanzata, ha mostrato un ERG che sebbene ancora microvoltato, era significativamente più ampio dopo trattamento.

Ci sembra importante segnalare che nel complesso i pazienti, trattati e controllati oftalmologicamente, presentavano un quadro della malattia già piuttosto avanzato, come dimostra la loro età media (39 anni): ciò fa ragionevolmente ritenere che forse proprio questo fatto possa aver condizionato e limitato miglioramenti sostanziali ed obiettivabili con i controlli oftalmologici. E' possibile quindi che nelle fasi clinicamente più precoci di queste eredo-degenerazioni il trattamento OTI possa dare risultati anche migliori, non solo con un'azione stabilizzante la malattia, ma forse anche con una regressione, almeno parziale, del quadro morboso. In ciò siamo confortati, oltre che dai nostri e altrui risultati (Pallotta e Coll., 1980, Modugno e Coll., 1983, Oriani e Coll., 1984, Sborgia e Coll., 1984), anche dal soggettivo miglioramento che l'80% dei pazienti ha riferito dopo il trattamento.

N° PAZIENTI: 13

0	RETINOPATIA PIGMENTARIA	5	CLASSICA
		1	SINE PIGMENTO
		2	USHER
		1	RETINITE PUNCTATA ALB.
3	DISTROFIA CONI E BASTONCELLI		
1	FUNDUS FLAVIMACULATUS - STARGARDT		
1	CATARATTA PREESISTENTE		
1	CATARATTA DOPO TRATTAMENTO		

Tabella 1 - CASISTICA

CAMPIMETRIA (VARIAZIONI DI ALMENO 5 GRADI DELLE ISOPTERE)

MIGLIORAMENTO	20%
STABILIZZAZIONE	35%
PEGGIORAMENTO	45%

E.R.G. (VARIAZIONI DI VOLTAGGIO DI OLTRE IL 25%)

MIGLIORAMENTO	13 OCCHI	50%	
STABILIZZAZIONE	8 OCCHI	31%	PER BIANCO INTENSO
PEGGIORAMENTO	5 OCCHI	19%	
MIGLIORAMENTO	13 OCCHI	50%	
STABILIZZAZIONE	5 OCCHI	19%	PER ORANGE STANDARD
PEGGIORAMENTO	8 OCCHI	31%	

Tabella 2 - VARIAZIONI PIU' EVIDENTI

SUMMARY

Just from the very beginning of the hyperbaric therapy the efficacy of HBO in the treatment of some tapetoretinopathies and retinitis pigmentosa has been much spoken, but, till now, there are no evaluations supporting the real activity of such an application.

For this very reason «The Underwater and Hyperbaric Medical Society» has classified the pigmentary retinopathy as a «therapeutic treatment supported by favourable clinical and/or experimental tests». Periodically 13 patients, suffering from tapetoretinopathies, underwent ophthalmologic controls; this gave the possibility to set up a standard protocol, in which the Authors listed the most favourable and positive tests - psychophysical, electrophysiological and fluorangiographical tests - useful to control the development of such diseases.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Cavallacci G., Genovesi-Ebert F., Mannini A., Marconcini C., Oliva A., Pucci G.: Le basi teoriche ed i risultati clinici della terapia con L-Dopa. Atti LXII, Congresso S.O.I. Roma 1982.
- 2) Deutman A.F.: The hereditary dystrophies of the posterior pole of the eye. Van Gorcum, Assen, 1971.
- 3) Heredia C.A., Huguet J., Cols N., Engel I., Garcia Calderon P.A.: Immune complexes in retinitis pigmentosa. Br. J. Ophthalmol. Nov. 1984, 68: 811-814.
- 4) Heredia C.D., Vich J.M., Huguet J., Garcia Calderon J.V., Garcia Calderon P.A.: Altered cellular immunity and suppressor cell activity in patients with primary retinitis pigmentosa. Br. J. Ophthalmol. Dec. 1981, 65: 850-854.
- 5) Ketchum S.A., Thomas A.N., Hall A.D.: Angiographic studies of the effects of Hyperbaric oxygen non burn wound revascularization. Proceeding of the Fourth International Congress of the Hyperbaric Medicine. Edit by J. Wada and T. Iwa. Tokyo Igakya Shoin 1970: 388.
- 6) Modugno G.C., Pelaia P., Palombi M.: Ossigenoterapia iperbarica (HBO) in alcune affezioni di interesse oftalmologico. Atti VIII Convegno Soc. Oftalmol. Sicil. 1983. Ed. plurigrafia Sicula. Messina 1983, pag. 343.
- 7) Oriani G., Musini A., Barnini C., Pedesini C., Gaietta T.: Su un protocollo di terapia con ossigeno iperbarico nel trattamento della retinite pigmentosa. Med. Sub. ed Iper. 1984, pag. 15-19.
- 8) Pallotta R., Anceschi S., Costagliola M., D'Ambrosio G., Malghetti U., Di Meo G., Ippolito A., Medotta G., Persico C., Ricci E.: Prospettive di terapia iperbarica nella degenerazione pigmentosa primaria della retina. Ann. Med. Nav. 1980.
- 9) Sborgia C., Moncadelli D., Pignataro C., Tocconella D., Martelli M., Pelaia P., Villanucci S., Vilardi V., Valente G.: Risultati preliminari sull'associazione terapeutica tra ossigenoterapia iperbarica e dopamina nel trattamento della retinopatia pigmentosa. Cl. Oc. 3, 217, 1984.
- 10) Wirth A., Cavallacci G.: Fisiopatologia e clinica della retinite pigmentosa. Relaz. LXIV Congr. S.O.I., Roma, 1984.