

ORIANI G., MUSINI A.⁴, BARNINI C.,
PEDESINI C., GAJETTA T.

Istituto Ortopedico Galeazzi
(Direttore Prof. Zerbi)
Servizio di Ossigenoterapia Iperbarica
(Direttore dr. Giorgio Oriani)
* Prof. A Musini - Libero docente in Clinica
Oculistica
Primario Emerito Reparto Oculistico
Ospedale Niguarda « Ca' Granda » Milano

Su un protocollo di terapia con ossigeno iperbarico nel trattamento della retinite pigmentosa

RIASSUNTO — La retinite pigmentosa è una patologia degenerativa verosimilmente ereditaria, che determina una riduzione sempre più cospicua del campo visivo.

Proprio partendo dal tipo di lesione isto-patologica, gli autori hanno cominciato a trattare questi pazienti con Ossigeno Iperbarico ad alta pressione e con un protocollo che prevede la contemporanea assunzione di L-Dopa.

Ben lontani dal voler dire qualcosa di conclusivo in merito a questo problema, gli autori espongono i risultati su 23 pazienti già trattati.

Il follow-up varia fino ad un massimo di 26 mesi.

L'evoluzione strumentale pare consentire un ragionevole ottimismo circa l'utilità dell'OTI nella R.P.

PAROLA CHIAVE. — Oti - Retinitis Pigmentosa - L-Dopa.

Introduzione

Subito dopo l'introduzione dell'oftalmoscopio da parte di H.von Helmholtz, fu descritto da Donders, nel 1853, il primo paziente con alterazioni pigmentarie del fundus. Quattro anni più tardi, Donders trovò che le pigmentazioni erano localizzate nella retina. L'affezione fu denominata retinite pigmentosa e tale termine fu accettato a livello internazionale.

È del tutto evidente, comunque, che questa particolare malattia non rappresenta un processo infiammatorio, sebbene simili alterazioni del fundus siano state osservate in vere e proprie affezioni infiammatorie come nella sifilide e nel morbillo.

Eziologia e diagnosi. La diagnosi di retinite pigmentosa e delle sue varianti, si pone facilmente con l'oftalmoscopia, la biomicroscopia ed i reperti elettrofisiologici. Nella maggior parte dei casi, l'eziologia della malattia è chiaramente genetica sebbene François abbia trovato casi sporadici senza una dimostrabile trasmissione genetica.

Il trattamento efficace della retinite pigmentosa rimane comunque un problema non risolto nonostante anni di sperimentazione clinica.²

Oftalmoscopia. La classima immagine oftalmoscopica della retinite pigmentosa è ben nota¹ e si compone nella seguente triade:

1) pigmentazione retinica corpuscolata, soffoforma di « corpuscoli ossei », di solito localizzata nella regione equatoriale; 2) vasi retinici assottigliati; 3) atrofia cerea della papilla ottica.

Dal punto di vista clinico, comunque, questa triade non è sempre presente. Alcuni casi non presentano i tipici « corpuscoli ossei »; in altri soggetti tali alterazioni tipiche possono manifestarsi solo con l'avanzare degli anni.

Inoltre, all'inizio, i vasi retinici non sono ancora ristretti. L'ultimo reperto definitivo è l'atrofia cerea della papilla ottica.

Biomicroscopia e reperti elettrofisiologici. In giovani pazienti l'esame biomicroscopico rileva, regolarmente, un distacco di vitreo posteriore².

È una caratteristica di tali soggetti che la membrana ialoidea posteriore sia spesso facilmente visibile, anche quando essa decorre in stretta vicinanza della retina. Opacità sferiche della ialoide posteriore si vedono con relativa frequenza. Queste opacità, quando sono visibili all'oftalmoscopio, sembrano essere di natura cistica.

I reperti elettrofisiologici, l'età di insorgenza, le modalità di evoluzione ed il grado di deterioramento visivo, variano e sono riferibili soprattutto al quadro genetico.

Il sintomo iniziale in pazienti con retinite pigmentosa è l'emeralopia. Inoltre vi può essere una perdita della visione periferica.

Negli stadi finali la maggioranza dei soggetti conserva solo una piccola porzione del campo visivo centrale e può essere presente un difetto della visione centrale. In un'alta percentuale dei casi si osserva miopia.

Krill³ e altri hanno messo in evidenza un quadro anormale di iperfluorescenza nella macula di tutti quei pazienti che avevano retinite pigmentosa con meno di 20/30 di visus. Questi difetti di pigmentazione possono non essere facilmente reperiti durante un esame oftalmoscopico.

In accordo con Fishman⁴, la modalità più comune di trasmissione è la autosomica recessiva; essa mostra precocità di insorgenza, rapidità di evoluzione, aumentata incidenza di cateratte sottocapsulari posteriori, e maculopatia.

L'ampiezza dell'elettroretinogramma (ERG) è spesso notevolmente ridotta e non rilevabile ed i rapporti elettrooculografici (EOG) sono anormali. La soglia di adattamento dei bastoncelli all'oscurità è non determinabile, ovvero fortemente elevata.

Anche la soglia finale di adattamento dei coni è frequentemente elevata.

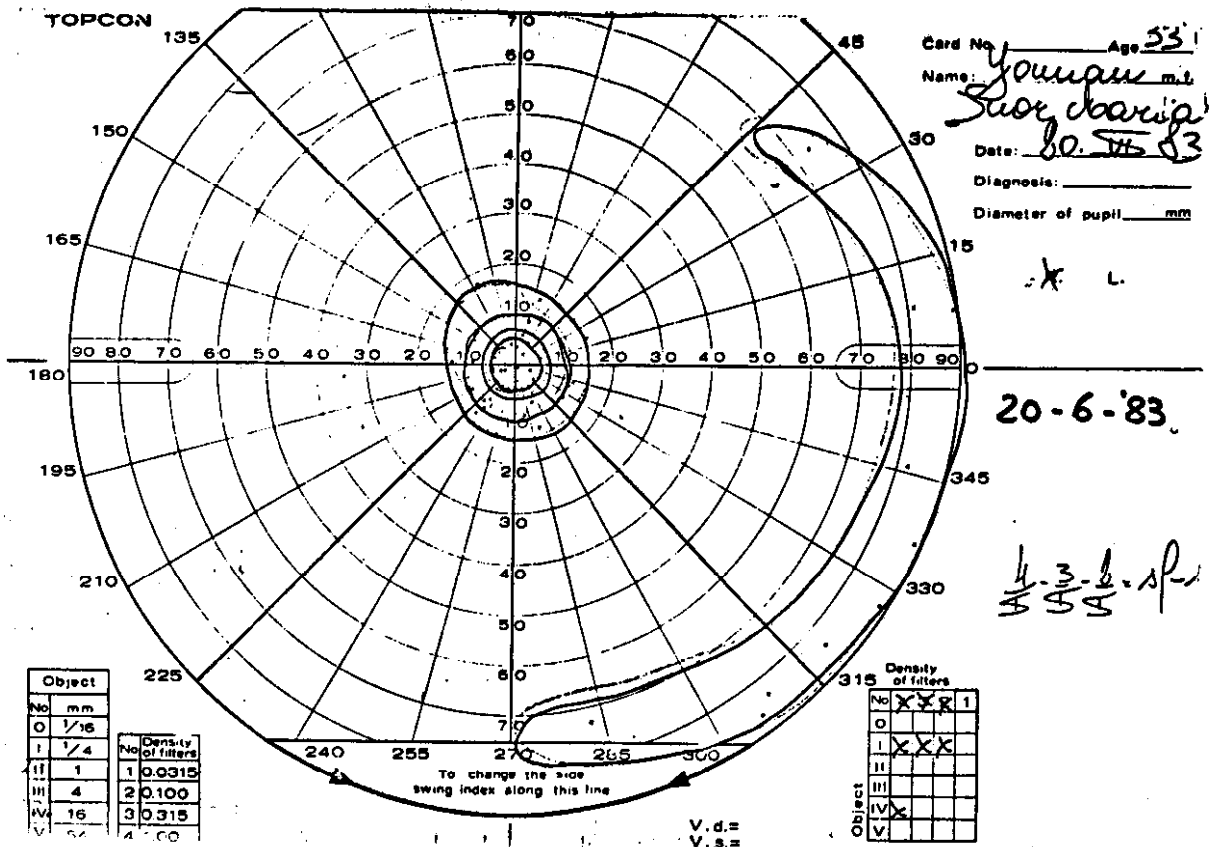
Il tipo autosomico dominante presenta all'inizio reperti relativamente meno gravi. Qui le alterazioni del campo visivo e dell'ERG, sono meno evidenti rispetto alla maggior parte dei casi.

L'istopatologia mette in evidenza: l'assenza dello strato dei coni e dei bastoncelli e della maggior parte dello strato nucleare esterno, grani di melanina liberi e fagocitati, nella retina anteriore migrazione di cellule proliferate dell'epitelio pigmentato retinico, e gradi diversi di gliosi retinica, con scarse alterazioni dello strato delle cellule bipolari e ganglionari⁵.

L'atrofia della papilla ottica non è un reperto significativo.

Nella macula e, occasionalmente, all'estrema periferia si possono trovare coni sparsi, alterati nella forma, corti e spessi. Le arteriole retiniche mostrano un modesto ispessimento pararteriolare e ialinizzazione delle pareti. Il pigmento che inguaina i vasi retinici, di solito vene, forma l'aspetto a « corpuscoli ossei ». Le alterazioni della membrana di Bruch non differiscono da quelle che si sviluppano con l'età e la coriocalpillare può apparire normale. L'aspetto cereo della papilla ottica è probabilmente dovuto alla membrana neurogliale o a tessuto gliale all'interno del nervo ottico associato alla gliosi retinica⁶.

Nel processo patologico sono implicate sia la malattia primaria dei fotorecettori che la forma combinata con interessamento di fotorecettori e dell'epitelio pigmentato.



Casistica

Partendo dal presupposto che questa patologia ha un andamento degenerativo, con sclerosi obliterante dei vasi retinici, migrazione del pigmento retineo, decolorazione dell'epitelio pigmentato (con visualizzazione dei sottostanti vasi coroidei) e degenerazione dei coni e bastoncelli e degli strati nucleari, e sulla scorta di quanto già visto da Pallotta⁷ e coll. (1980), abbiamo iniziato l'applicazione dell'Ossigeno Iperbarico in questi pazienti.

Il protocollo da noi usato (Protocollo Musini-Oriani per l'applicazione dell'OTI nelle Retinopatie degenerative) è il seguente:

a) Visita Oculistica con Campo visivo ed ogni altro esame ritenuto utile.

b) Primo ciclo di 20 (venti) applicazioni di Ossigeno Iperbarico; queste applicazioni devono avere frequenza giornaliera (5 giorni la settimana, per 4 settimane), e debbono essere effettuate alla pressione di 2.8 Atmosfere Assolute.

Il trattamento iperbarico avrà, per ogni seduta, la durata di circa 90 minuti, così distribuiti:

- Tempo di compressione da 1 a 2.8 ATA
- primo periodo di 20 minuti a 2.8 ATA, in ossigeno 100%
- Intervallo di 3 minuti, in aria, durante il quale si ridurrà la pressione da 2.8 ATA a 2.5 ATA
- Secondo periodo di 20 minuti a 2.5 ATA, in Ossigeno 100%
- Intervallo di 3 minuti in aria
- Terzo periodo di 20 minuti a 2.5 ATA, in Ossigeno 100%
- Risalita da 2.5 ATA ad 1.3 ATA in Ossigeno al 100%, con la velocità di 1 metro (0,1 ATA) al minuto.
- Ad 1.3 ATA (= 3 metri), respirazione in aria e termine del trattamento.

c) Campo visivo di controllo dopo 10 trattamenti ed alla fine del ciclo di 20 applicazioni.

d) Cinque trattamenti al mese, per un periodo variabile fra 6 e 12 mesi, (solitamente 6), con le stesse modalità, come richiamo del trattamento iniziale.

e) Campo visivo di controllo al secondo, quarto e sesto ciclo di richiamo.

f) Contemporaneamente a questa terapia, assunzione di L-Dopa al dosaggio di 250 mg/die, per tutta la durata della « valutazione ».

I pazienti devono essere visitati, valutati ed indirizzati direttamente dagli oculisti interessati al protocollo. Con tale metodica abbiamo, nel periodo novembre 1982-Settembre 1984, trattato 23 pazienti affetti da Retinopatia Pigmentosa Degenerativa.

Di questi 10 (pari al 43%) erano di sesso maschile, mentre il restante 47% erano donne.

La durata media della malattia (non considerando tanto i sintomi premonitori, quanto la presenza di evidente riduzione del campo, elettroretinogramma piatto, e disturbi della visione crepuscolare è stata valutata in 4 anni.

Le modalità del trattamento sono state sempre scrupolosamente quelle del protocollo; unica eccezione, la somministrazione della Levodopa. E questo in parte perché i primi pazienti non sono stati trattati subito con tale associazione; e in parte perché, almeno nella nostra esperienza, tale farmaco è responsabile di un notevole numero di disturbi (nausea, vomito, vertigine, tachicardia e senso di stordimento) a volte così importanti e duraturi da costringerci a ridurlo o addirittura a sospenderlo.

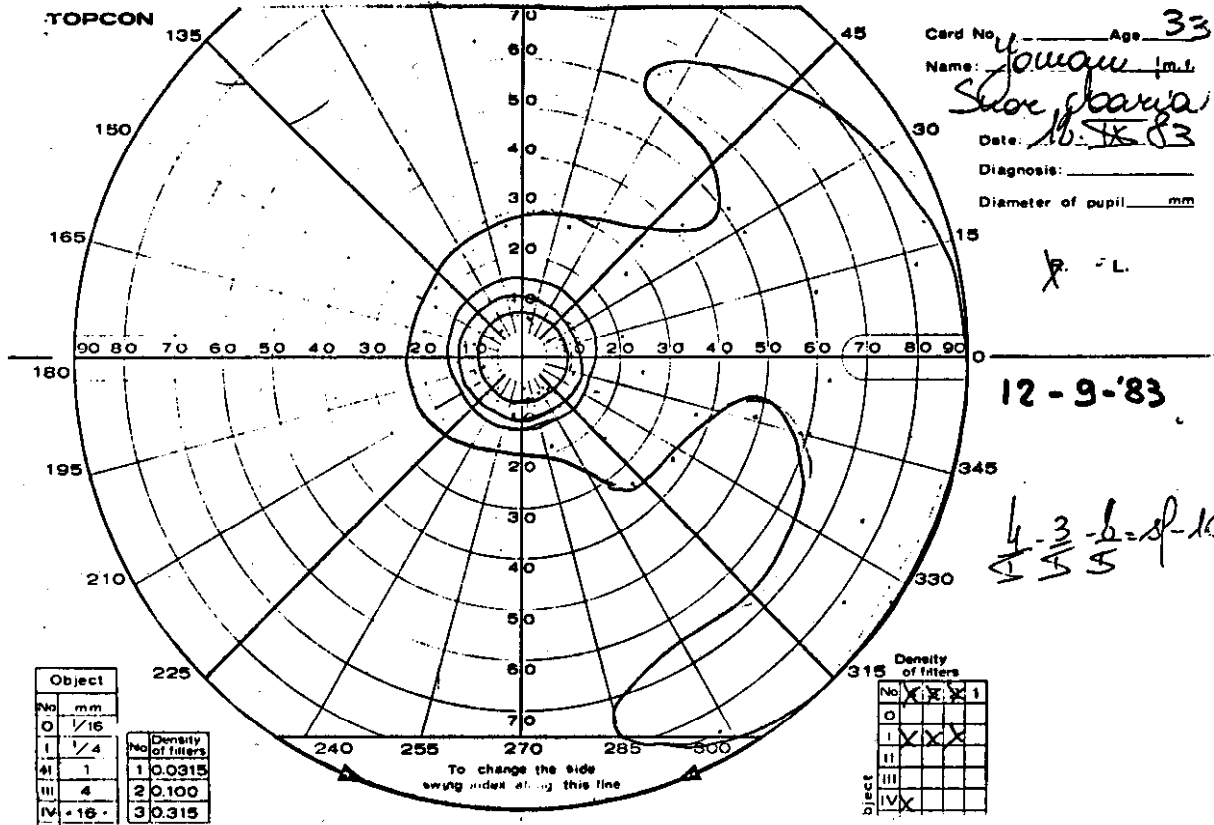
A scopo esemplificativo, vorremmo tracciare qualche nota di alcuni pazienti.

Caso n.° 1: A.D. anni 26

Da 7 anni la paziente presentava importante riduzione del visus, specialmente per quanto concerneva la visione crepuscolare e notturna. La diagnosi era di retinite pigmentosa e l'ERG piatto.

Ha iniziato il ciclo iperbarico nel Dicembre 1982 e lo ha concluso nel luglio 1983. Non ha mai assunto Levodopa.

Di questa paziente abbiamo un follow-up a 15 mesi.



Il campo visivo si è allargato e, all'occhio sinistro è comparsa una zopa periferica.

Fin dal primo ciclo la paziente, e questo è stato per lei il risultato più importante ha notato ricomparsa della visione crepuscolare e notturna.

Caso n.° 2: Y.H.M. anni 33

Molto interessante, e forse in parte da considerare, questo caso.

La diagnosi di Retinite pigmentosa, con tunnel vision, Emeraldopia ed Elettroretinogramma piatto venne fatta molti anni fa. La paziente fu sottoposta a terapia iperbarica dal luglio '83 al marzo '84.

Il miglioramento (Figg. 1 e 2, del solo occhio destro, ma con analogo comportamento del sinistro) fu subito evidente.

La paziente però ha dovuto interrompere i richiami, per un intervento chirurgico e, forse per le conseguenze debilitanti dello stesso, il campo visivo del dicembre '83 risultò peggiorato (Fig. 7, OD).

Abbiamo proseguito il nostro schema di richiami, aggiungendo Levodopa 250 mg/die, ed il campo visivo non solo non si è nuovamente aperto ma, ad un controllo del luglio '84 rimane in lento, costante progresso. (Fig. 3).

Caso n.° 3: M.E. anni 33

Questa giovane donna è risultata affetta da Retinite pigmentosa fin dalla gioventù, con familiari affetti da identica patologia. L'elettroretinogramma è piatto e la riduzione del campo visivo e dell'acuità visiva, da tempo evidenti.

È stata trattata con OTI e Levodopa secondo il nostro protocollo; ha iniziato nel luglio '84 ed ha già effettuato due richiami. Ben lungi dal potersi considerare concluso! È interessante però notare la comparsa molto significativa, di una bilaterale apertura periferica.

Il visus è migliorato a sinistra.

Caso n.° 4: L.F. anni 38

Tralasciando le note anamnestiche, peraltro sovrapponibili in gran parte dei nostri pazienti, ci sembra importante

far rilevare (Fig. 4, 5, 6, 7 dei campi visivi ad inizio e fine cura) l'evidente apertura dei campi visivi, cui si aggiunge il miglioramento bilaterale del visus.

Attualmente la paziente è stazionaria (ha concluso l'OTI da 3 mesi e prosegue L-Dopa 1 compressa al giorno).

Discussione

Tre sono i punti che vorremmo brevemente considerare.

— Perché abbiamo applicato questa terapia a questa patologia.

— Perché proseguiamo il ciclo iniziale con una serie di richiami

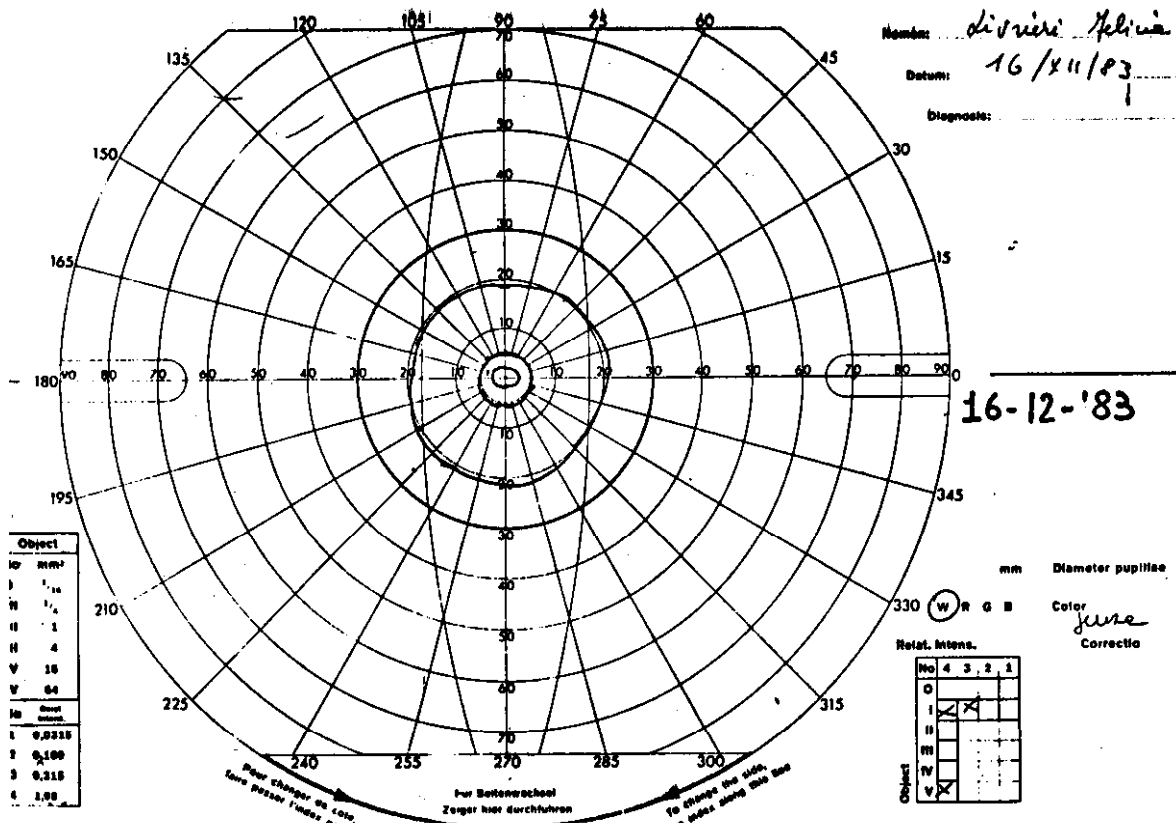
— Perché associamo la Levo-Dopa.

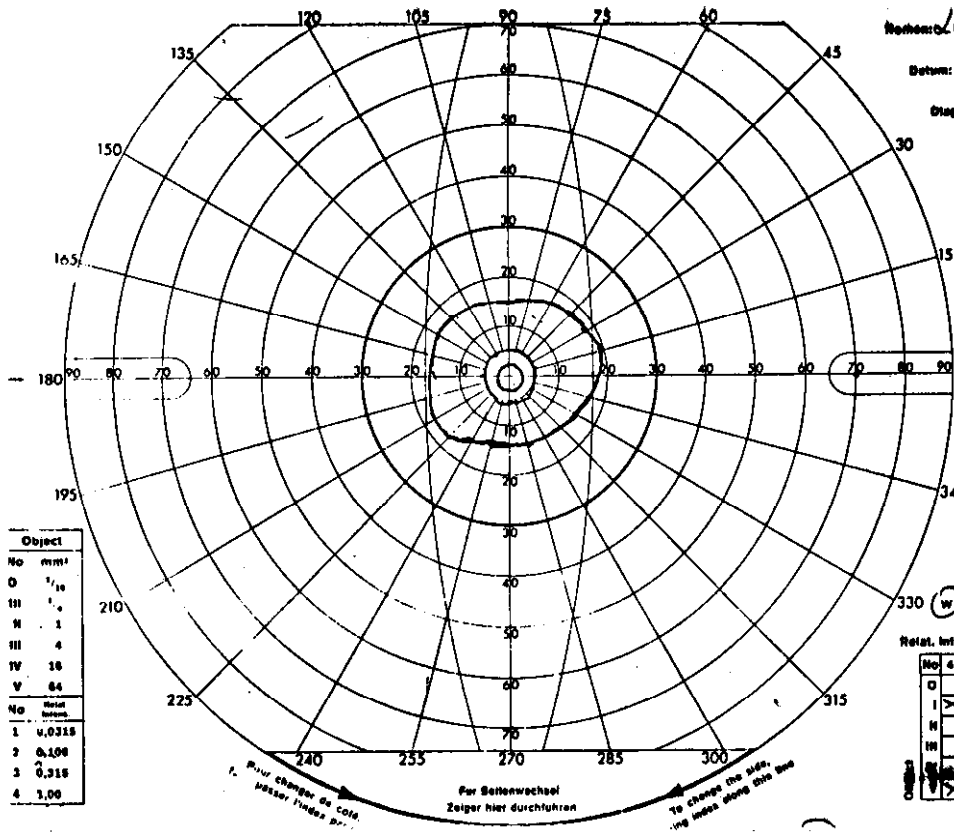
La risposta al primo quesito è legata all'analogo uso della Ossigenoterapia iperbarica in altre patologie degenerative, ed alle teorie più note su tale malattia.

Infatti in una patologia degenerativa si evidenzia, da un punto di vista anatomico-patologico, la presenza di zone totalmente alterate (e quindi non funzionanti più) e la presenza di zone circostanti sofferenti per edema ed ischemia (e comunque ipossiche) non funzionanti ma vitali.

Su queste zone ci sembra possibile intervenire, riportando alla norma sia il microcircolo e sia la PO₂ del tessuto, e restaurando la funzione.

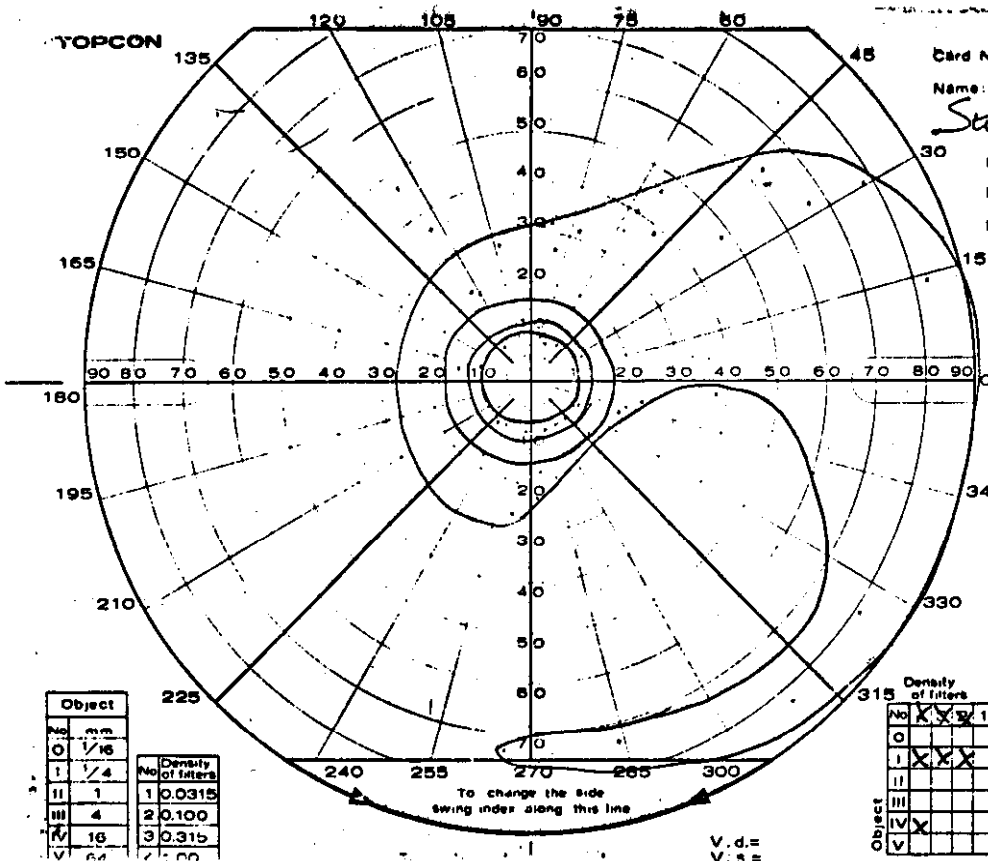
Fra le teorie più accreditate compaiono quella del danno primitivo vascolare con sclerosi dei vasi retinici e loro graduale occlusione, e quella della degenerazione abiotrofica del neuro-epitelio (cioè una prematura senescenza con morte delle cellule del tessuto specifico).





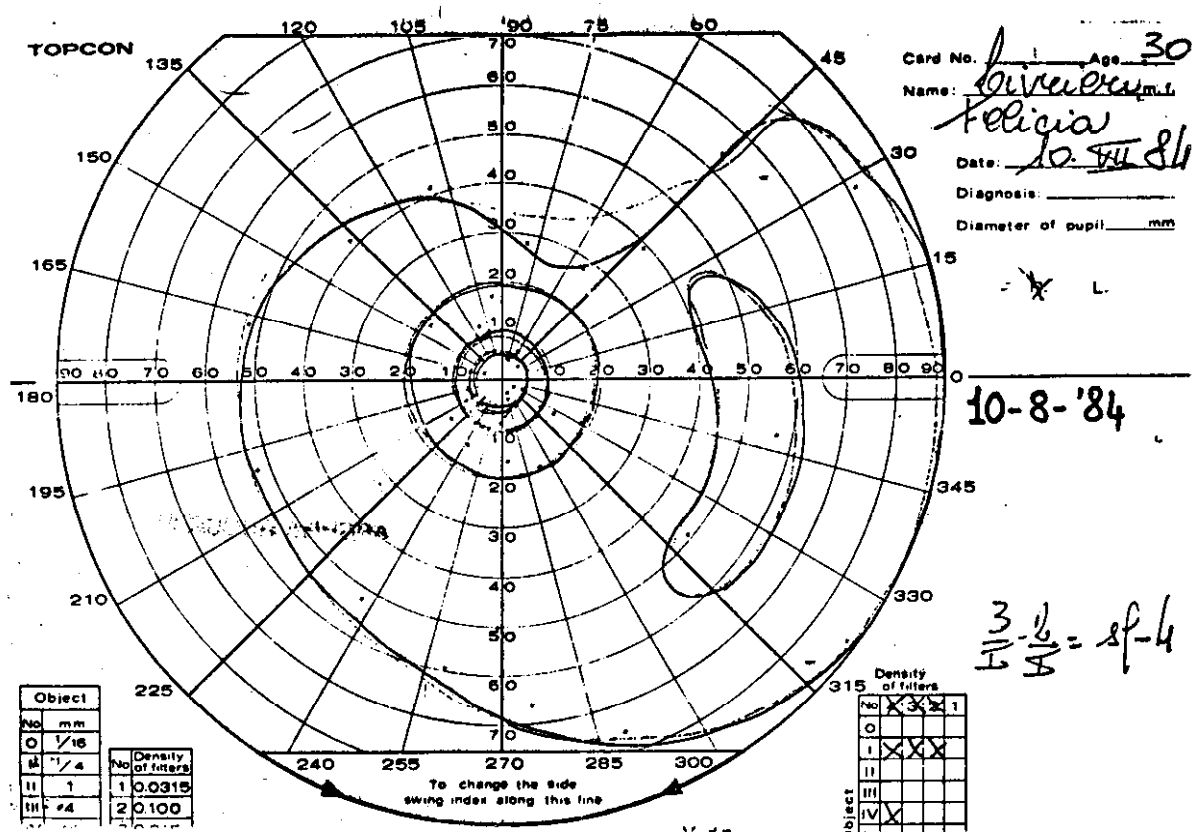
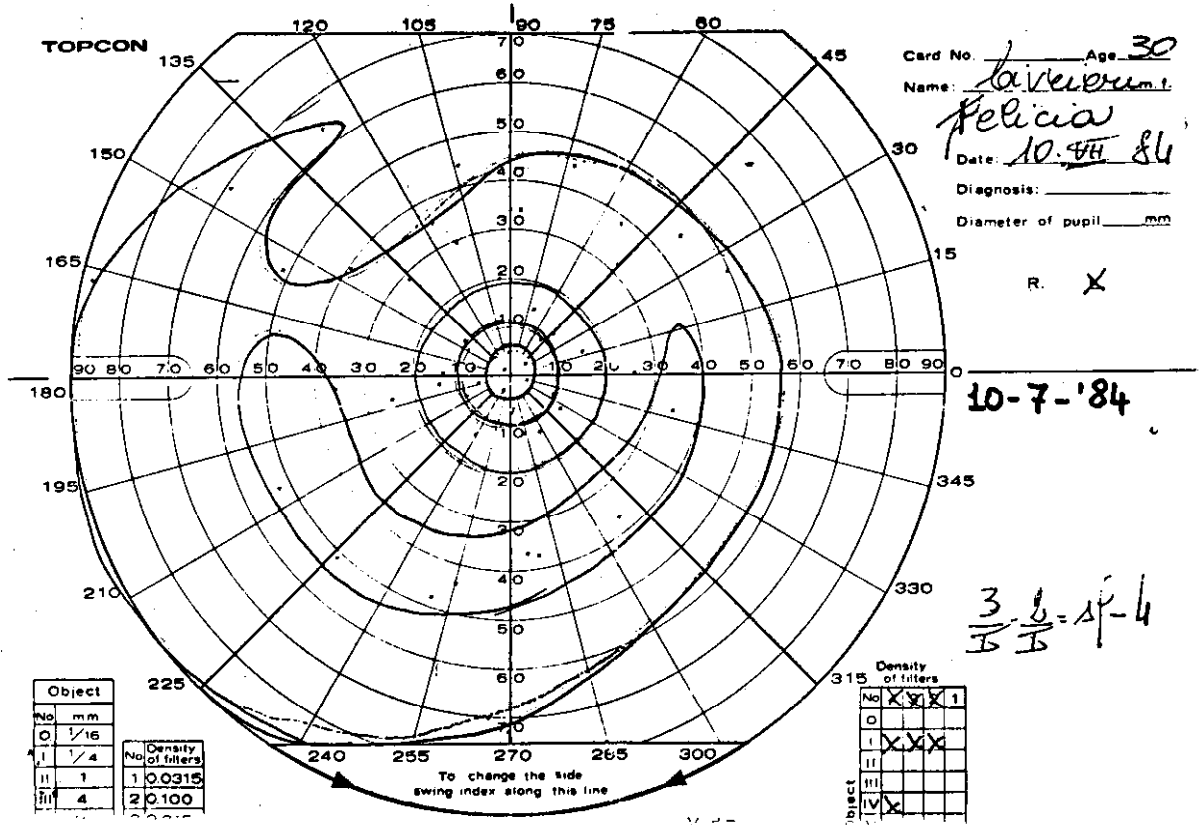
Object	No.	mm
O	1	1/16
III	4	1/4
II	1	1
III	4	4
IV	16	16
V	64	64

No.	4	3	2	1
O				
I	X			
II				
III				
IV				
V				



Object	No.	mm	Density of letters
O	1	1/16	1 0.0315
I	4	1/4	2 0.100
II	1	1	3 0.315
III	4	4	
IV	16	16	
V	64	64	

No.	X	X	X	1
O				
I	X	X	X	
II				
III				
IV				
V				



La seconda domanda, e cioè il motivo della serie di richiami trova la risposta nella nostra stessa esperienza nel trattamento di molte patologie ischemico-ipossico-degenerative con OTI.

Se il primo, intenso ciclo di sedute, ha la funzione fondamentale di stimolare i processi riparativi e la neo-formazione di micro-circolo (con conseguente naturale miglioramento della pressione parziale di Ossigeno), molte volte abbiamo, e non solo noi, constatato che alla sospensione si ha un lento decadere del risultato.

Questo può essere attribuito alla mancanza di un « sussidio anatomico valido » (cioè circolazione distrettuale neoformata in grado di mantenere vitali e funzionanti i tessuti) che vicari quello « funzionale » (cioè il gradiente di concentrazione) indotto dalla Ossigenoterapia Iperbarica.

Con una serie di sedute di richiamo, mensili, e sulla scorta dei primi risultati, ci pare di essere riusciti a supportare la consolidazione di questo « sussidio anatomico ».

La risposta alle terza domanda è più complessa.

Recentemente è stata acquisita l'attività della Dopamina quale neuromediatore aminico della retina. Essa è presente in un gruppo di cellule, simili alle amacrine, chiamate « Dopaminergic junctional cells ». La sua funzione non è ben chiarita, ma pare che essa venga liberata in seguito a stimolazione luminosa, e funga così da neurotrasmettitore. Se la retina viene ad essere lesionata, per un processo degenerativo, allora le cellule deputate a ricevere la luce non funzionano (in quanto morte o vitali ma inattivate), e neppure perciò i mediatori chimici vengono prodotti od immagazzinati in loco.

Se allora noi riusciamo a migliorare il trofismo cellulare e riportare alla funzione quella parte di retina ancora vitale, tanto più soddisfacente (e duraturo) sarà il risultato se noi possiamo anche mettere a disposizione di questi « recettori » i neurotrasmettitori (o neuro mediatori) specifici.

D'altronde il dosaggio, peraltro nella nostra esperienza non facilmente tollerato, è decisamente basso e totalmente non preoccupante per le possibili interferenze eccitatorie del Sistema Nervoso in presenza di altre concentrazioni e pressioni di Ossigeno.

Non abbiamo mai avuto crisi epilettiformi durante l'applicazione di questa applicazione terapeutica, pur alle massime pressioni.

Conclusioni

Non rientra negli scopi di questa prima comunicazione la pretesa di trarre delle conclusioni che non avrebbero alcun valore per il numero (23) troppo esiguo di casi e insufficiente durata dell'osservazione (massimo 24 mesi).

Inoltre, quasi tutti i nostri pazienti sono affetti da cataratta posteriore tipica, postinfiammatoria, alcuni sono miopi di diversa entità e, pertanto, nella valutazione giocano anche questi fattori, soprattutto alla luce di quanto messo in evidenza da Plamquist, Philipson e Barr, (in « Nuclear Cataract and Myopia during Hyperbaric Oxygen Therapy », Br. J. Ophthalmol. 68: 113, 1984).

Di questo elemento non si è potuto tener conto, in quanto occorrerebbe disporre di un parametro (per ora impossibile) che valuti questi avanzamenti, legati o meno alla terapia.

È, diciamo, un punto di partenza più che non un punto di arrivo. Ci sembra corretto il nostro approccio metodologico e ci sembrano confortanti, sia come qualità che come durata nel tempo, i risultati fin qui ottenuti.

SUMMARY

Retinitis Pigmentosa is a degenerative pathology, hereditary, able to determine a progressive reduction of the vision field.

Starting from the istopathological tissutal damage, the authors started, in 1982, to treat this kind of patients with Hyperbaric Oxygen.

The pressure was high (2.8 ATA), and the protocol considered also the therapy with oral L-DOPA.

The authors wan't speak something about the final results, but only speak about the results of the just treated 23 patients.

The follow-up start from 6 month, arriving to 26 month.

It seems possible, considering specially the strumental controls, to have an optimistic opinion about the useful activity of the Hyperbaric Oxygen Therapy in the Retinitis Pigmentosa.

KEY WORDS - OTI - Retinitis Pigmentosa - L-Dopa.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Donders, F.: Beiträge zur pathologischen Anatomie des Auges: Pigmentbildung in der Netzhaut, Arch. Ophthalm. 3: 139, 1857.
- 2) Wagenaaar I.W.: Vitreous lysis with Retinitis Pigmentosa A new syndrome? Brit. J. Ophthalm. 36: 492, 1952.
- 3) Krill, A.E., Archer, D., Newell, F.W.: Fluorescein angiography in Retinitis pigmentosa. Am J. Ophthalm. 69: 826, 1970.
- 4) Fishman G.: Hereditary retinal and choroidal diseases. « Principles and Practice of Ophthalmology », New York, W.B. Saunders Co. 1980, vol. 4.
- 5) Bird, A.C.: K-Linked Retinitis Pigmentosa, Brit. J. Ophthalm. 59: 177, 1975.
- 6) Bietti G.: Su alcune forme atipiche o rare di degenerazione retinea, Boll. Ocul. 16: 1159, 1937.
- 7) Pallotta R., Anceschi, S., Costagliola, M., D'Ambrosio, G., Marchetti, U., Di Meo, G., Ippolito, A., Medolla G., Persico, C., e Ricci, E., « Prospettive di terapia iperbarica della Degenerazione Pigmentosa Primaria della Retina », Annali di Medicina Navale.

ARCHIVIO RUOGCO