

Medicina Subacquea ed Iperbarica

Vol.5 N°3 Settembre-Dicembre 1985

R. Pallotta; P. Longobardi;
G. Aprea; V. Caroprese;
Istituto di Studi e Ricerche Subacquee
ed iperbariche
dell'Amministrazione Provinciale di Napoli
(direttore: prof. R. Pallotta)

ARCHIVIO RUOCCO

ULTERIORI OSSERVAZIONI SULLA TERAPIA IPERBARICA NELLA SCLEROSI MULTIPLA - FOLLOW UP DI 8 ANNI IN 11 PAZIENTI

RIASSUNTO Continuando nello studio della terapia iperbarica nelle varie forme cliniche di sclerosi multipla, che la Scuola Interdisciplinare Medico Iperbarica Napoletana ha iniziato ormai da 9 anni, gli A. riferiscono su undici casi di ammalati affetti da sclerosi multipla, trattati periodicamente con cicli di ossigenoterapia di 10 sedute continuative ogni 6 mesi alla batimetrica variabile da 1,8-2,8 ATA per 60'-90' e nei periodi intervallari con due sedute in giornate successive adottanti gli stessi parametri di tempo e pressurizzazione, praticate ogni 20 gg. La risposta più brillante e degna di menzione è stata la drastica riduzione delle poussés e dell'effetto lesivo delle stesse. In una percentuale pari al 26% per tutto il periodo del follow-up, non si sono ripresentate poussés aggravative della sindrome.

PAROLE CHIAVI: Ossigenoterapia iperbarica - Sclerosi multipla - Follow-up.

Premesse

La sclerosi multipla è una malattia neurologica con un'incidenza che raggiunge, in alcune regioni, valori nell'ordine dei 150 casi ogni 100.000 abitanti.

La malattia ha una ripartizione geografica caratteristica: rara nelle zone tropicali e subtropicali, è assai più frequente in quelle temperate comprese tra il 45° e il 65° parallelo (Europa ed America del Nord). L'Italia è una zona di medio rischio, con tassi di incidenza che si aggirano attorno ai 16-34 casi ogni 100.000 abitanti e punte più alte in alcune province montane e submontane.

La sclerosi multipla ha un decorso cronico e pro-

gressivo, a poussés. L'esordio è molto variabile e si riconosce un inizio neuro-asteniforme, uno cerebellare, uno midollare, un inizio ad insorgenza rapida che può condurre a morte anche in 5-6 giorni ed infine un inizio con neurite ottica retrobulbare, per cui questi pazienti vanno inviati subito dal neurologo. I segni iniziali della malattia sono piccoli e sfumati, l'assenza dei riflessi addominali accuratamente ricercati, l'alluce muto associati a nistagmo sono fortemente sospetti di sclerosi multipla. È in questa fase che vanno eseguite tutte quelle metodiche diagnostiche atte a convalidare la diagnosi, quali le indagini elettrofisiologiche, in particolare i

Tabella 1 scala di inabilità di Kurtzke

GRADO	
0	Esame neurologico normale.
1	Nessuna inabilità e minimi segni quali Babinski o ridotta sensibilità vibratoria.
2	Inabilità minima, per esempio: leggera debolezza o lieve disturbo dell'andatura, sensibilità, motilità visiva.
3	Inabilità moderata con ottima deambulazione. (per esempio: monoparesi, afasia moderata o associazione di piccole disfunzioni).
4	Inabilità relativamente grave con ottima deambulazione e capacità di essere autosufficiente per almeno 12 ore al giorno o più.
5	Inabilità grave che compromette la possibilità di lavorare una intera giornata senza particolari accorgimenti. Funzione motoria ottimale: deambulazione senza necessità di aiuto con al massimo qualche spasmo.
6	Necessità di assistenza (bastone, grucce o bretelle) per la deambulazione.
7	Costretto alla sedia a rotelle ma capace di muoverla, di sedersi e di alzarsi da solo.
7 A)	Costretto alla sedia a rotelle ed incapacità di sedersi e di alzarsi da solo.
8	Costretto a letto ma capace di utilizzare le braccia.
9	Pazienti a letto completamente impotenti.
10	Morte dovuta a sclerosi multipla.

potenziali evocati visivi; l'esame del liquor cefalorachidiano; la risonanza magnetica nucleare.

In fase conclamata la malattia si manifesta con la triade di Charcot: nistagmo, parola scandita, tremore intenzionale che è indice di sofferenza cerebellare, alla quale si associa la mono-, emi-, paraparesi spastica e gli altri segni e sintomi dovuti all'impegno sistemico della malattia: disturbi sfinterici, soprattutto vescicali; parestesie; disturbi psichici.

Un metodo per classificare il grado di malattia e seguirne l'evoluzione è la scala di inabilità e la scala per la valutazione della funzionalità viscerale e vescicale di Kurtzke (Tab. 1-2).

Nel 1978 a Genova, in occasione del II Congresso Nazionale della SIMSI, la nostra Scuola ha comunicato le prime esperienze italiane sulla terapia iperbarica della sclerosi multipla valutandone la risposta terapeutica nei primi pazienti e formulando alcune ipotesi di meccanismo d'azione.

Lo schema terapeutico iniziale prevedeva un ciclo di 20-30 sedute a giorni alterni con permanenza da 1 a 2 ore per pressurizzazioni varianti da 1 a 2 atmosfere relative, seguite da applicazioni della stessa durata e pressurizzazione da effettuarsi ogni 15-20 giorni come mantenimento.

Nel congresso della SIMSI di Milano nel 1979 ed in quello di Napoli nel 1980 le comunicazioni sugli esiti della terapia, a gruppi sempre più numerosi di pazienti, si sono susseguite a ritmo sostenuto. Tra le più significative quella di Formai, Sereni e Zannini relativa all'osservazione di 40 pazienti, e quella relativa all'osservazione di 100 pazienti di Pallotta. Gli AA. richiamano l'attenzione sui possibili effetti dell' O.T.I. nel complesso quadro delle lesioni anatomico-funzionali della sclerosi multipla, quali il miglioramento della microcircolazione, la

riduzione dell'edema, la remielinizzazione, l'azione immunosoppressiva o immunoregolatrice mediata da modificazioni delle membrane linfocitarie, l'azione antinfiammatoria mediata dall'inibizione delle prostaglandine.

A livello internazionale sono stati pubblicati molti studi effettuati in doppio cieco per la valutazione del ruolo dell'ossigeno terapia iperbarica nella sclerosi multipla.

I risultati sono contrastanti e creano confusione nel mondo medico sulle reali possibilità dell'O.T.I. Recentemente Neubauer ha apportato una revisione critica dei più recenti studi in doppio cieco al riguardo concludendo che gran parte dei lavori sono stati eseguiti con pressione inadeguata, senza follow-up, senza nessun periodo di osservazione per troppa fretta di pubblicare, con campioni non omogenei, con interpretazione criticabile dei dati, con doppio cieco non reale con eccessivi effetti collaterali.

La variabilità del giudizio nei riguardi dell'efficacia

Tabella 2 - Scala di Kurtzke per la funzione viscerale e vescicale.

GRADO	
0	Normale.
1	Difficoltà, urgenza, ritenzione di grado lieve.
2	Difficoltà, urgenza, ritenzione moderata o rara incontinenza urinaria.
3	Frequente incontinenza urinaria.
4	In condizione di necessità di una quasi costante cateterizzazione.
5	Perdita della funzione viscerale e vescicale.

Tabella 3- gruppo dei pazienti sottoposti a terapia di mantenimento con O.T.I.

Femmine	7
Maschi	4
Età dei pazienti:	
Massima	59
Media	38
Minima	21
Durata della malattia: (prima del trattamento con O.T.I.)	
Massima	24
Media	8
Minima	2
Periodo di osservazione dei pazienti:	
8 anni e 10 mesi dal gennaio 1977 ad ottobre 1985.	

Tabella 4- gruppo dei pazienti non sottoposti a terapia di mantenimento dopo un primo ciclo con OTI

Numero dei pazienti 11	
Femmine	8
Maschi	3
Età dei pazienti:	
Massima	54 anni
Media	32 anni
Minima	19 anni
Durata della malattia:	
Massima	26 anni
Media	7 anni
Minima	1 anno
Periodo di osservazione dei pazienti:	
8 anni.	

dell'O.T.I. nella sclerosi multipla è dovuta innanzitutto alla mancata conoscenza dell'etiologia di questa malattia. Inoltre non c'è adesione di tutti i centri di Medicina Iperbarica ad un unico protocollo terapeutico. Gli americani propongono di variare la batimetrica in rapporto al singolo paziente e di variarla da 1,4 a 1,6 ATA (Fisher) in relazione alla risposta, aumentando la pressione in caso di miglioramento e riducendola quando ci sono peggioramenti. Inoltre ritengono inappropriata una pressione iniziale di trattamento di 2 ATA che è invece quella alla quale sono stati effettuati la maggior parte degli studi in doppio cieco.

La nostra Scuola segue un protocollo che prevede un ciclo iniziale di 20 trattamenti quotidiani alla cadenza di 5 a settimana, effettuati alla batimetrica variabile da 0,8 ad 1,8 atmosfere relativa per 60'-90', a secondo della risposta del paziente al trattamento, valutata in base al grado di spasticità muscolare. Solo dopo tale ciclo si può valutare la risposta del paziente alla terapia iperbarica ed impostare il successivo follow-up o riprendere eventualmente con un nuovo ciclo in caso di ricaduta.

Un altro motivo della disomogeneità di vedute è dato dalla carenza di metodi sicuramente obiettivi per la valutazione dello stato di malattia, ci si affida all'esame neurologico, alla scala di Kurtzke o meglio alla valutazione dei potenziali evocati visivi e della Risonanza Magnetica Nucleare che sono tutti metodi la cui interpretazione è contestabile ed inoltre i risultati possono non essere correlati adeguatamente al reale miglioramento.

FOLLOW-UP

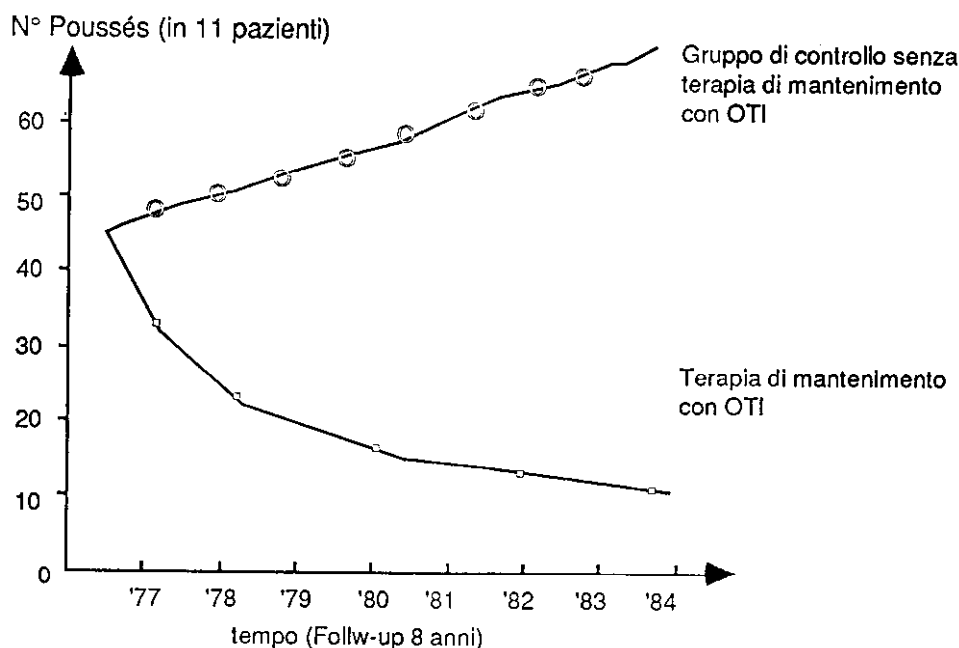
Uno dei motivi principali alla base della discordanza

sulla efficacia dell'ossigeno terapia iperbarica nella sclerosi multipla è l'assenza di un follow-up prolungato dei pazienti sottoposti ad O.T.I.

Questa è dovuta al fatto che la maggior parte degli Autori, specie negli altri Paesi, trova difficoltà a tenere sotto trattamento per lunghi periodi i pazienti. Noi riteniamo che non dovrebbe essere preso in considerazione nessuno studio volto a valutare l'efficacia dell'ossigeno terapia iperbarica nella sclerosi multipla che preveda una durata di trattamento e di osservazione inferiore a due anni nei pazienti cronici e di tre-cinque anni nei casi di sclerosi multipla in fase precoce. Questo perchè l'ossigenoterapia iperbarica è in questa particolare patologia una cura a lungo termine ed inoltre la malattia stessa, specie nella fase precoce, ha un decorso molto irregolare per cui non possono essere fatte valutazioni affrettate.

Presso il nostro Istituto è stato effettuato un follow-up di 8 anni in 11 pazienti, dal gennaio 1977 ad oggi. I pazienti erano affetti da sclerosi multipla in vario stato evolutivo. I dati sono riportati nella tabella 3.

L'ossigeno iperbarico ha dimostrato di possedere la capacità di rallentare la frequenza delle poussés, oltre che di limitare le conseguenze lesive. Per confronto sono stati richiamati 11 pazienti affetti da sclerosi multipla che avevano effettuato un primo ciclo di ossigenoterapia iperbarica presso il nostro Centro e poi non avevano effettuato la terapia di mantenimento. Ciò era stato determinato, nella maggior parte dei casi, perchè non avevano avuto un miglioramento dopo il primo ciclo terapeutico tale da indurli a continuare, negli altri casi per motivi economici o logistici.



Anche in questo gruppo di controllo si è valutata l'incidenza delle poussés e la loro intensità per un periodo di otto anni (Tab. 4).

INCIDENZA DELLE POUSES NEL FOLLOW-UP

Nel gruppo che ha effettuato la terapia di mantenimento con O.T.I. in 3 pazienti (1 maschio e 2 femmine) pari ad una percentuale del 26%, in cui, precedentemente, le poussés evolutive si presentavano con una frequenza annuale, particolarmente nel periodo autunnale, durante tutto il periodo di follow-up non si sono verificati episodi di poussés.

La riduzione della frequenza delle crisi è probabilmente spiegabile con l'azione antireattiva dell'ossigeno iperbarico che si oppone, quando somministrato periodicamente, alle reazioni infiammatorie iperergiche.

In 6 ammalati (2 maschi e 4 femmine) pari ad una percentuale del 56%, nei quali, in precedenza, le poussés evolutive si presentavano in 3 con frequenza semestrale ed in 5 con frequenza annuale, durante tutto il periodo di osservazione, si sono riscontrate poussés con una media di ogni 3 anni. Infine, in 2 pazienti (1 maschio ed 1 femmina) pari ad una percentuale del 19%, la riduzione delle poussés, non è stata significativa.

Nel gruppo di controllo del paziente maschio, di anni 19 che aveva avuto un solo episodio di malattia precocemente diagnosticato e trattato con un ciclo di ossigenoterapia iperbarica, non ha avuto esiti e si è posta diagnosi di forma remittente semplice.

In due pazienti si è avuta una riduzione progressiva del numero delle poussés annuali ma è stato comunque necessario un controllo neurologico costante.

Negli altri 8 pazienti, pari ad una percentuale del 73%, si è invece riscontrato un aumento progressivo del numero delle poussés annuali, con gravi ripercussioni sulla qualità della vita. Si è posta diagnosi di forme progressive alle quali non hanno giovato i comuni trattamenti farmacologici con cortisonici ed immunosoppressori.

INTENSITA' E POTERE LESIVO DELLE POUSES DURANTE IL FOLLOW-UP

Durante il periodo di follow-up è stata considerata oltre all'incidenza delle poussés evolutive, anche la loro intensità ed il loro potere lesivo. Rispetto alle poussés che si verificavano nei pazienti prima del trattamento con O.T.I., quelle che si sono manifestate durante il follow-up erano meno intense come gravità della sintomatologia presa come termine di paragone.

Solo nel 12% le poussés si sono manifestate con una gravità paragonabile a quella precedente al trattamento con O.T.I., anche se nella maggior parte con un'incidenza marcatamente diminuita. In nessun caso si è avuto l'aggravamento delle poussés dopo che era stato effettuato il ciclo di terapia iniziale con O.T.I.

Nel gruppo di controllo non sottoposto a terapia di mantenimento con O.T.I. si è invece avuto un aggravamento progressivo degli esiti delle poussés.

Nel 2% dei casi non si sono avuti esiti. Nell'8% dei casi si sono avuti miglioramenti lievi ma non tali da essere valutabili sulla scala di Kurtzke. Nel restante 90% dei casi si è avuto un peggioramento valutabile con un aumento medio di due gradi nella scala di inabilità di Kurtzke. Inoltre, nel 70% dei pazienti sono comparsi disturbi della funzione viscerale e vescicale che non erano presenti, o erano regrediti, al termine del primo ciclo di trattamento con ossigenoterapia iperbarica.

CONSIDERAZIONI

In conclusione, non risulta ancora possibile poter effettuare una selezione preventiva dei pazienti per i quali possa sicuramente intravedersi una risposta positiva all'O.T.I.

Solo dopo aver praticato il ciclo iniziale si potrà valutare se sono stati ottenuti miglioramenti, e solo dopo almeno un anno di cicli terapeutici di mantenimento sarà possibile valutare l'efficacia o meno dell'O.T.I. sul rallentamento della progressività della sindrome.

Appare comunque opportuno rilevare che i migliori risultati si ottengono nei pazienti con Sclerosi Multipla in fase precoce trattati tempestivamente e seguiti nel tempo o comunque nei pazienti cronici con malattia presente da almeno 5 anni e con un grado non superiore a 6 nella scala di inabilità di Kurtzke. Il follow-up conferma che la risoluzione dei sintomi viscerali e vescicali eventualmente ottenuta con l'ossigenoterapia iperbarica dopo il primo ciclo non regredisce nel tempo nei pazienti sotto controllo.

SUMMARY

This article presents data on follow-up of eleven MS patients who were exposed to hyperbaric oxygen (HBO) as maintenance therapy for eight years, in comparison with data on follow-up, for eight years, of eleven MS patients who were exposed to first cycle of hyperbaric oxygen therapy without maintenance therapy. The results indicated a meaningful improvement in the first group of patients. The Authors think it is necessary that one would have to treat and evaluate for at least three to five years to determine results of HBO on multiple sclerosis. A critique of recent double blind studies on HBO in MS is given.

KEY WORDS: Hyperbaric oxygen - Multiple sclerosis - Follow-up.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Pallotta R.: "La terapia iperbarica della sclerosi multipla". *Medicina Subacquea ed Iperbarica* Vol. 2- N.1 pg. 9-16, 1982.
- 2) Pallotta R. "Prospettiva di terapia iperbarica della sclerosi a placche". Comunicazione al II Congresso Nazionale della SIMSI, Genova, 20-21 Ottobre 1978. *Annali di Medicina Navale*.
- 3) Pallotta R. ed al.: "Therapy with HBO in MS". *Ann. Med. Nav.*, 85(2), 57, 1980.
- 4) Pallotta R.: "La terapia iperbarica della sclerosi a placche". *Minerva Medica, Medicina Subacquea ed Iperbarica*, 73, 42, 2947, 1982.
- 5) Pallotta R. ed al.: "Ulteriori informazioni sulla terapia iperbarica nella sclerosi multipla-follow-up di 7 anni in 11 pazienti". Comunicazione al VI Congresso Nazionale della SIMSI, Napoli, 30 Nov.-2 Dic. 1984. *Med. Sub. ed Iperb.* Vol. 4, 1985.
- 6) Pallotta R.: "L'O.T.I. nella sclerosi multipla". *La Medicina Subacquea ed Iperbarica*. Rocco Curto Editore, 1986.
- 7) Formai C., Sereni G., Zannini D.: "L'ossigenoterapia iperbarica nel trattamento della sclerosi multipla". Comunicazione al VI Congresso della SIMSI e I Incontro Mediterraneo di Medicina Subacquea ed Iperbarica, Napoli, 24-26 Ottobre 1980.
- 8) Neubauer R.A.: "Exposure of multiple sclerosis patients to hyperbaric oxygen at 1.5-2 ATA". *J. Fla. Med. Assn.*, 67, 498, May 1980.
- 9) Neubauer R.A.: "Hyperbaric oxygen therapy of multiple sclerosis". *Med. Sub. ed Iperb.* Vol. 3, N. 2, 1983.
- 10) Neubauer R.A.: "The effect of hyperbaric oxygen therapy on bladder sphincter control in multiple sclerosis". *Med. Sub. ed Iperb.* Vol. 3 N. 2, 1983.
- 11) Gismondi A. ed al.: "Esperienze preliminari sull'impiego dell'ossigenoterapia iperbarica (O.T.I.) nella sclerosi multipla". *Med. Sub. ed Iperb.* Vol. 3 N. 2, 1983.
- 12) Pelaia P., Zucchi R., Villanucci S. ed al.: "Il trattamento mediante HBO della sclerosi multipla". *Acta Anaesth. Italica*, 33, 99, 1982.
- 13) Fischer B.H.: "Hyperbaric oxygen treatment of multiple sclerosis: A randomized placebo controlled, double blind study". *Seventh Annual Conference on Clinical Applications of Hyperbaric Oxygen*, Anaheim, CA, June 1982.

Indirizzo Autori:

Pallotta Raffaele, Longobardi Pasquale,
Aprea Gian Franco, Caroprese Vincenzo Lucio
Istituto di Studi e Ricerche Subacquee ed
Iperbariche dell'Amministrazione Provinciale
di Napoli
Via Don Bosco 4/F-80141 Napoli