

IL PUNTO SULLA RICERCA

EPIDEMIOLOGIA

La Retinite Pigmentosa (RP) è una patologia degenerativa retinica ereditaria che colpisce circa un milione e mezzo di persone nel mondo, con una prevalenza di 1:4.000. La prevalenza in Europa è di 1:3.500. In Italia, anche se mancano dati precisi, la Lombardia, L'Abruzzo, la Toscana e la Sardegna sono probabilmente le regioni con la maggiore percentuale di casi. Quelli con la frequenza più bassa riportata sono il Piemonte, la Campania e la Puglia. La R.P. rappresenta, dopo la retinopatia diabetica, la causa più frequente di grave menomazione visiva nei soggetti tra i 16 e i 50 di età.

ISTOPATOLOGIA E PATOGENESI

Diversi fattori fino ad oggi hanno determinato una scarsa conoscenza degli aspetti istopatologici della R.P. nelle diverse fasi della malattia. Primo fra tutti, la ridotta disponibilità di tessuto e la possibilità di esaminare solamente occhi provenienti da donatori in età avanzata, con un quadro di R.P. in fase ormai terminale.

Negli ultimi anni, grazie alla Foundation Fighting Blindness di Baltimora, sono stati messi a disposizione dei laboratori di istopatologia più di duecento occhi con R.P. in diverse fasi di evoluzione. È stato confermato che le alterazioni più precoci e consistenti sono a carico dei fotorecetto-

ri, soprattutto extrafoveali, mentre quelli foveali, quasi integri sotto il profilo ultrastrutturale, sono meno numerosi, anche in presenza di un'acutezza visiva ancora normale. Con la progressione del processo degenerativo la densità dei fotorecettori diminuisce ulteriormente, finché se ne ritrovano solo alcuni a livello del polo posteriore, dove peraltro sono sempre evidenti segni di degenerazione.

La scomparsa dei fotorecettori fa sì che le cellule gliali entrino in contatto diretto con l'epitelio pigmentato retinico (EPR), che nelle fasi iniziali della malattia è integro, mostrando in seguito fenomeni di tipo reattivo e fagocitario che portano alla formazione dei cosiddetti osteoblasti, i depositi di pigmento che rappresentano il caratteristico reperto oftalmologico della R.P.

Tutte queste alterazioni sono probabilmente causate dalla modifica di proteine codificate da geni alterati. Tra queste, particolarmente importanti risultano la rodopsina e la periferina, costituenti strutturali e funzionali dei segmenti esterni dei fotorecettori.

Un ruolo importante nella degenerazione dei fotorecettori spetta al processo dell'apoptosi, ossia un «programma intrinseco di suicidio» della cellula che si accompagna a caratteristiche modificazioni nucleari. È stato dimostrato, in tutta una serie di tessuti, che numerosi processi di accrescimento e di degenerazione comportano questa sorta di morte programmata di un certo numero di elementi cellulari che può essere determinata da un

meccanismo genetico. Durante questo processo, viene prodotta una molecola, la clusterina, deputata alla protezione della cellule circostanti dalla citolisi. In pazienti affetti da R.P. avanzata è stata osservata un'alterazione dell'espressione dell'mRNA di questa proteina, che suggerirebbe che la morte dei fotorecettori per apoptosi potrebbe rappresentare un dato comune delle retinopatie degenerative ereditarie.

Nella patogenesi dell'R.P. potrebbero poi essere coinvolte alterazioni del metabolismo lipidico. I lipidi infatti sono costituenti essenziali dei segmenti esterni dei fotorecettori e la retina è il tessuto dell'organismo con la più elevata concentrazione di acidi grassi 3. Carenze a carico di queste sostanze potrebbero pertanto essere responsabili di modifiche della funzione della membrana (soprattutto delle fluidità e flessibilità dei dischi dei fotorecettori) da cui dipende il normale ciclo della rodopsina che, nelle fasi iniziali della fototrasduzione, subisce rapidi cambiamenti conformazionali essenziali. Effettivamente in pazienti affetti da R.P. è stata riscontrata una riduzione di alcuni acidi grassi 3: l'acido -linoleico (18:3), l'acido 13, 16, 19 docosatrienoico (22:3) e l'acido docosaesaenoico (22:6) (DHA), con valori di DHA significativamente più bassi nei casi di R.P. Xlinked e nelle forme sporadiche.

Infine un'altra ipotesi patogenetica coinvolge il sistema immunitario. Nella R.P. sono state infatti osservate diverse anomalie a carico di questo sistema, la cui precisa funzione nel determinismo della malattia resta ancora poco chiara. Vi è una diminuita risposta dei linfociti alla stimolazione con fitoemagglutinina, riduzione delle popolazioni linfocitarie T e T attive, riduzione dell'attività di soppressione e aumento del CD4 helper e del CD8 suppressor, vi sono anticorpi contro l'antigene S di non chiaro significato, sono stati reperiti immunocomplessi circolanti, i livelli di C3 e C4 e l'attività emolitica CH50 risultano più bassi rispetto ai

controlli sani. Sono stati osservati segni di attivazione dei linfociti, come dimostrato dall'aumento del recettore IL-2 sui linfociti T e B. Probabilmente l'alterazione della barriera ematoretinica che si verifica nella R.P. espone i fotorecettori all'aggressione da parte del sistema immunitario e contribuisce, con un effetto citotossico, alla degenerazione retinica.

G E N E T I C A

Sotto il profilo genetico la R.P. riconosce tutti i modelli di trasmissione ereditaria. Purtroppo, ancora oggi un buon numero di pazienti (da 18 al 58% dei casi a seconda degli studi) sfugge ad una classificazione su base genetica, presentando un albero genealogico silente e senza consanguineità tra i genitori (casi sporadici). Queste forme dette «simplex» rappresentano un problema, oltre che per l'oculista, anche per il consulente genetista che si trova a dovere esprimere un parere sul rischio per la prole, difficilmente valutabile.

L'analisi genetica molecolare di famiglie con un modello di trasmissione identificabile, ha permesso di realizzare, in molti casi, l'identificazione dei loci del genoma interessati e delle loro mutazioni (fig. 1). Questo risultato, sicuramente il passo avanti più importante nello studio della R.P., apre la strada ad una corretta classificazione della malattia e, in futuro, anche a possibilità prognostiche e terapeutiche.

Per ora non esistono stime esatte in merito alla prevalenza dei diversi patterns ereditari. Le forme autosomiche dominanti (R.P.AD) rappresenterebbero il 10-20% dei casi. La malattia si manifesta in ogni generazione e nella maggior parte dei casi si tratta di una forma a penetranza completa, con un rischio di trasmissione del tratto patologico alla prole pari al 50%. Solo nell'11,5% delle famiglie con R.P.AD la penetranza è incompleta per cui esistono nell'albero genea-

logico individui portatori sani della malattia che, per ragioni ancora sconosciute, non esprimono il fenotipo patologico. Nel 25% delle famiglie con R.P.AD la mutazione responsabile della malattia è a carico del gene per la rodopsina (R.P.4) sul cromosoma 3, in cui sono state finora identificate almeno 60 mutazioni diverse (sostituzioni puntiformi e alcune delezioni) dalla cui localizzazione sembra dipendere la maggiore o minore gravità del quadro degenerativo. Nel 3-5% delle famiglie è stata trovata una mutazione a carico della periferina/RDS (R.P.7 sul braccio corto del cromosoma 6. Altre mutazioni sono state riscontrate nel gene per la proteina ROM1 sul cromosoma 11 (Pro60Thr). Altri loci identificati, di cui però, non si conosce il gene corrispondente, si trovano sul cromosoma 8 (R.P.1), sul 7 (R.P.9 e R.P.10), sul 19 (19q13.4) e sul 17.

Le forme di R.P. autosomica recessiva (R.P.AR), a seconda degli Autori, rappresentano dal 15 al 69% dei casi di R.P.. Si tratta di famiglie in cui esistono più soggetti, di entrambi i sessi, affetti dalla malattia o di soggetti nati da genitori sani ma consanguinei. Tre sono i loci genetici finora individuati: il gene della rodopsina con una mutazione «null», il gene per la subunità della fosfodiesterasi e il gene per la proteina dei canali GMPc-dipendenti. Altri due geni sono localizzati sul cromosoma 1 (R.P.12) e sul 6 (PPR.P.E). Le R.P. X-linked sarebbero responsabili del 2-18% dei casi di R.P.. Solo i maschi sono malati e non vi è trasmissione della malattia da padre a figlio ma tutte le figlie femmine sono portatrici sane della patologia. Nell'albero genealogico si evidenziano solo maschi affetti, collegati tra di loro da una femmina portatrice. Attualmente per questo modello ereditario sono state individuate quattro mutazioni sul cromosoma X che determinano le forme R.P.2, R.P.3, R.P.6 e R.P.15, la cui diversa espressione fenotipica non è ancora chiara. Nelle donne portatrici si possono osservare alcune anomalie a carico

del campo visivo e talvolta dell'EEG che appare ipovoltato. Spesso possono essere anche evidenti alterazioni pigmentarie del fondo lentamente evolutive e può comparire il cosiddetto «riflesso tapetoretinico» a livello paramaculare, la cui origine resta ignota.

Per quanto riguarda i casi «simplex», attualmente si considera che soggetti di sesso maschile affetti da una forma lieve possono presentare una R.P.AD, mentre nei casi medio-gravi il 21% potrebbe avere una forma legata al cromosoma X ed il restante 79% una forma autosomica recessiva (AR). Nel caso di pazienti di sesso femminile con un quadro degenerativo medio-grave potrebbe trattarsi di una forma AR nel 68% dei casi, mentre il 32% delle donne con un quadro lieve potrebbe essere eterozigote per una forma legata al cromosoma X.

CLASSIFICAZIONE

Nel caso della R.P., come di altre malattie eredo-familiari, lo sforzo della ricerca moderna è volto a una classificazione che correli il quadro clinico (fenotipo) con la situazione genetica (genotipo) (il cosiddetto rapporto genotipo/fenotipo). Questo è spesso difficile per la possibilità di una ereditarietà poligenica e/o di una influenza di fattori acquisiti (individuali, ambientali, etc.).

L'ampia variabilità di espressione fenotipica osservata all'interno di una medesima famiglia, anche nel caso di una mutazione genetica riconosciuta, testimonia la notevole complessità di questa patologia e rende conto della vastità del problema in termini diagnostici, prognostici e, forse un domani, anche terapeutici.

Molto probabilmente la classificazione basata sull'identificazione del locus genetico alterato rappresenta la chiave classificativa più corretta, ma per adesso è ancora prematura, tanto da giustificare le vecchie classificazioni della R.P. che si basano sui reperti elettroretinografici,

sulle caratteristiche oftalmoscopiche e sull'età di esordio e che rimangono tuttora un valido parametro di identificazione clinica.

Da un punto di vista elettrofunzionale le R.P., siano esse AD, AR o X-linked, vengono suddivise in due grossi gruppi, le forme rod/cone e quelle cone/rod. Nelle prime la popolazione fotorecettoriale più danneggiata è quella dei bastoncelli, nella seconda quella dei coni. Una simile classificazione, peraltro, è possibile solo in presenza di un ERG scotopico e fotopico, onde specificare il tipo di compromissione recettoriale presente. Potrà essere impiegata anche l'adattometria, dato che nelle forme cone/rod non vi sono gravi problemi di adattamento al buio fino a che il campo visivo non è contratto oltre i 10 gradi centrali. Nel caso in cui il campo visivo è inferiore ai 10 gradi, diventa pressoché impossibile distinguere tra loro le due forme obiettivamente e solo i dati anamnestici possono essere utilizzati per una adeguata diagnosi. Normalmente infatti le forme di R.P. rod/cone presentano gravi problemi di adattamento fin dall'infanzia, mentre in quelle cone/rod questo sintomo insorge tardivamente.

Anche i difetti del campo visivo presentano caratteristiche diverse a seconda della forma degenerativa. Nelle R.P. cone/rod infatti si formano scotomi più vicini alla zona di fissazione (tra i 5 ed i 50 gradi), si osservano difetti attitudinali, ingrandimento della macchia cieca, mentre nelle R.P. rod/cone è più frequente osservare grossi salti di sensibilità tra le isoptere esterne ed interne, scotomi più periferici (tra il 30 ed i 50 gradi) ed ancora ingrandimenti della macchia cieca. Nelle forme rod/cone vi è una maggiore dispersione pigmentaria in periferia mentre nelle cone/rod è più accentuata la distrofia al polo posteriore, spesso con le caratteristiche di un bull's eye.

Facendo una valutazione di massa, le forme legate al sesso sono le più gravi sotto un profilo obiettivo, seguite dalle R.P.AR e infine dalle R.P.AD. Nelle forme X-

linked infatti l'età di esordio tende ad essere più precoce, la progressione dei sintomi è più rapida e vi è una maggiore frequenza di difetti refrattivi miopici e di cataratta. A 40 anni questi pazienti hanno spesso una acutezza visiva variabile dalla moto mano alla percezione della luce, con un campo visivo non valutabile. Nel caso invece della R.P.AD il quadro degenerativo spesso presenta una progressione più lenta, anche se sono possibili diverse espressioni del fenotipo patologico. Questo tipo di R.P. è stata ulteriormente suddivisa in sottogruppi che si differenziano tra loro per la diversa compromissione dell'apparato fotorecettoriale. Inoltre alle forme AD appartiene anche la R.P. a settore, una forma particolarmente benigna sotto il profilo sintomatologico, dato che la compromissione retinica è limitata ad 1 o 2 quadranti.

Il gruppo delle R.P.AR presenta, accanto alle forme tipiche, comuni agli altri modelli di trasmissione ereditaria, quadri di degenerazione tapetoretinica particolari, come la Retinite Puntata Albescente e la R.P. con risparmio dell'epitelio pigmentato retinico para-arteriolare (Preserved para-arteriolare R.P.E-PPR.P.E). La prima, da distinguere dal Fundus Albipunctatus, è caratterizzata da un restringimento del campo visivo e da alterazioni elettroretinografiche tipiche. Nelle fasi iniziali a livello retinico compaiono punti biancastri di forma circolare o ovulare che tendono a risparmiare la regione maculare e che col tempo vengono sostituiti da alterazioni pigmentarie e atrofiche. La PPR.P.E è una forma rara e spesso grave che insorge nell'infanzia e che si osserva in meno dell'1% dei casi di R.P., in cui probabilmente si ha un rallentamento del processo degenerativo nelle zone retiniche adiacenti le arteriole.

Un pattern ereditario autosomico recessivo si osserva anche nelle manifestazioni sindromiche, in cui la R.P. si associa a manifestazioni patologiche di altri apparati o sistemi. Tra queste, la più comune è la Sindrome di Usher (interessamento

dei recettori retinici e auricolari), che colpisce il 16-10% dei pazienti affetti da R.P.. Viene suddivisa in quattro forme diverse, a seconda della gravità dell'ipoacusia, della presenza o meno di problemi di natura vestibolare, cerebello-vestibolare e di ritardo mentale. La **Sindrome di Laurence-Moon Bardet-Bicdl** nel 23,4% dei casi compare in soggetti con genitori consanguinei. Si caratterizza per la presenza di polidattilia, obesità, diabete mellito, disturbi del metabolismo lipidico e spesso nefropatie. Anche nella sindrome di **Saldino-Mainzer** accanto alla degenerazione retinica pigmentaria si osservano alterazioni renali cui si associano displasia scheletrica e atassia cerebellare. Infine, vale la pena di ricordare ancora la **Sindrome di Kearns-Sayre** che include, accanto alla R.P., ptosi palpebrale, oftalmoplegia esterna progressiva e cardiopatia.

L'espressione fenotipica di questa malattia è piuttosto variabile potendosi talvolta trovare anche altri disturbi neurologici. La causa di questa sindrome è tuttora ignota, ma sono state riscontrate anomalie mitocondriali.

Le descrizioni oftalmoscopiche della R.P. «classica» non hanno subito sostanziali variazioni rispetto al passato. Una particolare attenzione è stata però rivolta ai quadri atipici di R.P. che, in una buona percentuale di casi, potrebbero, secondo le ipotesi attuali, rappresentare una fase evolutiva del processo degenerativo più che un'entità patologica ben definita e *asé stante*. Questo è particolarmente valido per le forme *sine pigmento* e per quelle *paucipigmentarie* in cui, accanto ad una compromissione funzionale più o meno grave, non vengono ancora reperiti, o sono in numero molto esiguo, i caratteristici corpuscoli pigmentari a livello del fondo. Analogamente per la R.P. a settore, in cui la diagnosi dovrebbe essere provvisoria, essendo opportuno attendere un follow-up di almeno dieci anni prima di escludere una R.P. con esordio atipico, anche la

Retinite Pigmentosa Inversa, caratterizzata da lesioni pigmentarie localizzate a livello del polo posteriore, dallo sviluppo di uno scotoma centrale o anulare molto vicino al punto di fissazione e da alterazioni elettrofunzionali a carico di entrambe le popolazioni di fotorecettori, rappresenta molto probabilmente un «artefatto» classificativo, trattandosi di una *cone/rod*.

Molta cautela si rende necessaria anche nel caso di una R.P. unilaterale. Con ogni probabilità infatti, data la mancanza di familiarità, l'esordio tardivo e l'associazione con altre *noxae* patogene, si tratta di una patologia del tutto distinta, assimilabile alle **Pseudo R.P.** Queste retinopatie pigmentarie, in cui spesso possono essere riscontrate alterazioni dei tracciati elettroretinografici e del campo visivo: sono da mettere in relazione con infezioni oculari, tossicità da farmaci o traumi. Nella maggior parte dei casi si tratta di corioretiniti luetiche, virali o da toxoplasmosi o successive ad una malattia esantematica, soprattutto la rosolia. Tra i farmaci più spesso in causa vi sono la clorochinalidrossiclorochina, la clorpromazina e l'indometacina. Attualmente, tra le forme di **Pseudo R.P.** vengono incluse patologie ereditarie in cui possono svilupparsi quadri di deposizione pigmentaria come le retinoschisi giovanili, la distrofia reticolare dell'EPR, la sindrome di **Stickler**, la malattia di **Wagner**, etc. Infine anche la tossiemia gravidica e i distacchi retinici essudativi, ormai risolti, possono mimare una R.P.. Un'attenta anamnesi, la ricerca di anticorpi specifici e l'esame clinico possono aiutare nella diagnosi differenziale, non sempre facile e spesso importante da un punto di vista genetico e prognostico.

Come tutti ben sanno la R.P. si manifesta con una serie di sintomi piuttosto caratteristici, il cui esordio può variare nelle diverse forme, comparando nei casi classici durante l'adolescenza. Il sintomo più precoce è solitamente la difficoltà di adattamento alle variazioni di luminosità

ambientale che progredisce nel tempo fino a dare la cosiddetta («cecità notturna»). Per valutare la presenza e il livello di compromissione dell'apparato fotorecettoriale mantengono tutta la loro validità gli esami elettrofunzionali, che vanno eseguiti in apposite condizioni di stimolazione per poter evidenziare, quando è possibile, il diverso coinvolgimento di coni e bastoncelli.

Purtroppo è difficile generalizzare questo tipo di esami, per owi motivi di costi, attrezzature e logistica. La soluzione più indicata resta la creazione di Centri di Riferimento dedicati a queste patologie che, seguendo le direttive date da protocolli diagnostici validi a livello internazionale, forniscano un'adeguata consulenza e la possibilità di indirizzare il paziente ad eventuali visite di consulenza (audiometrica, pediatrica, nefrologica, cardiologica, etc.) opportune nel caso di una sindrome.

Molto più alla portata di buona parte degli oculisti è l'esecuzione del campo visivo ottico atto a indagare un altro dei sintomi chiave della R.P. Anche in questo caso bisogna peraltro tenere presenti alcuni fattori: gli esami andrebbero eseguiti utilizzando la perimetria fopica cinetica secondo Coldmann, previa dilatazione della pupilla, utilizzando il maggior numero di mire possibile. Il grave deficit visivo e la presenza di una notevole fluttuazione, rendono infatti il campo visivo eseguito con tecnica computerizzata, spesso inconcludente. Non ci si può limitare alla valutazione delle dimensioni delle isoptere periferiche, ma bisogna indagare la presenza di eventuali scotomi relativi di piccole dimensioni che, ad un esame frettoloso o in mano ad un tecnico poco esperto, possono facilmente sfuggire. Inoltre in questo caso, così come per la valutazione dell'acutezza visiva vale il concetto che nella R.P. vi è una notevole fluttuazione a breve termine da tenere in massima considerazione, soprattutto quando si debba valutare la progressione del quadro degenerativo o/e l'efficacia di

un trattamento terapeutico. Troppe volte viene imputato a miglioramento o peggioramento, una variazione per così dire «fisiologica» (i «bad days and good days» degli Autori americani).

La valutazione dell'acutezza visiva merita un certo impegno da parte dell'oculista, soprattutto in pazienti con opacità sottocapsulari posteriori che, anche se di lieve entità, possono creare fastidiosi fenomeni di diffrazione, con peggioramento dell'abbagliamento e riduzione del visus in particolari condizioni di illuminazione.

Presso i Centri viene applicata una classificazione delle lesioni del fondo che vengono documentate fotograficamente e con fluorangiografia. Ciò permette non solo di avere a disposizione un termine di valutazione obiettivo della evoluzione della R.P. ma anche di evidenziare quadri iniziali di edema maculare e di altre manifestazioni essudative, complicanze frequenti a volte passibili di terapia.

T E R A P I A

Dall'inizio del secolo ad oggi sono stati proposti più di cinquanta trattamenti per la R.P., alcuni dei quali, pur senza avere dato prova di efficacia, vengono tuttora impiegati. Tra queste terapie, vale la pena di ricordare il protocollo di trattamento dell'Istituto Helmholtz di Mosca a base di ENCAD, un preparato composto da mono e oligonucleotidi da associare a iniezioni sottocongiuntivali di taurina, utilizzato allo scopo di stabilizzare i fotorecettori, mantenendo l'integrità strutturale della retina. Per anni migliaia di pazienti affetti da R.P., provenienti da tutto il mondo, si sono sottoposti periodicamente a questa cura, tenacemente convinti della bontà della terapia ed estremamente riluttanti ad abbandonarla, anche dopo la dimostrazione clinica della sua inefficacia. Quasi altrettanto conosciuta, almeno in Italia, è la terapia a base di Sinemet. Questa

nuova prospettiva terapeutica si basava sull'ipotesi di un deficit qualitativo o quantitativo del sistema dopaminergico nei pazienti affetti da R.P., suggerito dalla constatazione che soggetti parkinsoniani, in overdose di dopamina, presentavano un aumento dell'ampiezza dell'onda b del tracciato elettroretinografico con accorciamento dell'implicita-time, diversamente da quanto riscontrato in soggetti non in terapia 0 in terapia a dosaggio ottimale. La possibilità di effetti collaterali, nonostante il basso dosaggio utilizzato e la mancanza di un effettivo vantaggio derivante dal trattamento hanno fatto sì che anche questo trattamento venisse abbandonato. Un altro percorso terapeutico, tuttora ampiamente battuto, è quello della terapia vascolare, che propone di ritardare il progresso della malattia, fornendo agli elementi retinici un maggior apporto di ossigeno e di metaboliti. A tale scopo sono stati effettuati interventi chirurgici di by-pass, trattamenti chirurgici e irradiativi sui gangli simpatici cervicali, periarteriosi, sono stati utilizzati farmaci vasodilatatori, anticoagulanti, è stata proposta la terapia iperbarica e, da ultima la cosiddetta «terapia cubana». Questa, di estrema attualità, consiste nell'autotrasfusione di sangue ozonizzato, associata a stimolazione elettrica (applicata alla testa, ai piedi e alle spalle) e ad un intervento chirurgico consistente in un impianto sclerale di grasso retrobulbare e di vasi a livello della parte posteriore del bulbo oculare, allo scopo di aumentare l'irrorazione ematica della retina. Nonostante campagne, da giudicare di livello pubblicitario, che affermano il successo fino all'82% dei casi trattati, anche questa terapia, una volta sottoposta ad una valutazione con trials clinici randomizzati (RCTs), effettuati da gruppi di studio non cubani, si è dimostrata inefficace, non determinando un miglioramento né dell'acutezza visiva, né del campo visivo, né dell'ERG. È stato invece evidenziato che dopo 6-8 mesi dal tratta-

mento i tracciati elettroretinografici fotopici presentano una riduzione di ampiezza, statisticamente significativa, suggerendo la possibilità che questo trattamento possa essere addirittura lesivo. A tutt'oggi l'unica terapia che ha dimostrato di agire positivamente sulla malattia è quella proposta da Berson nel 1993 con vitamina A. In realtà l'impiego delle vitamine A ed E, associato o meno all'uso degli antocianosidi, è stato proposto molti anni fa, in quanto ognuna di queste sostanze svolge un suo ruolo a livello dei fotorecettori. La Vitamina A è infatti implicata, in modo diretto, nel ciclo visivo per la sintesi dei fotopigmenti di coni e bastoncelli, la vitamina E stabilizza la porpora visiva e ne favorisce la sintesi, mentre gli antocianosidi ne accelerano la rigenerazione. Finora però non esistevano prove scientificamente valide della loro efficacia. Il trial clinico di Berson, randomizzato, in doppio cieco, condotto su 600 pazienti, con un follow-up di sei anni, ha peraltro dimostrato solo che i pazienti trattati con vitamina A, sotto forma di palmitato al dosaggio di 15.000 U.I/die (lontano dalla dose potenzialmente tossica), presentano un declino dei tracciati elettroretinografici fotopici inferiore rispetto al gruppo di controllo, statisticamente significativo. Secondo gli Autori ciò indicherebbe che questo tipo di trattamento cronico sarebbe in grado di ridurre il peggioramento delle funzioni retiniche di circa il 20%. La critica, più che ragionevole, mossa a questo studio è che accanto alla sua «precisione», nel senso che vi è una esatta quantificazione e reperibilità delle misurazioni, è scarsamente «accurato», in quanto è poco attendibile nel rappresentare l'andamento clinico della malattia. Infatti non sono stati dimostrati benefici significativi per quanto riguarda gli «end points» più rilevanti per il decorso della R.P. come il campo visivo, l'acutezza visiva e la visione notturna. Se a ciò si aggiunge che la somministrazione cronica di vitamina A non è scevra da effetti secondari

a livello epatico, è facile comprendere come questo schema terapeutico sia applicato solo sporadicamente.

Restano infine da considerare i trattamenti di due complicanze frequenti della R.P., l'edema maculare, che insorge in circa il 13% dei casi e la cataratta che si sviluppa nel 40% dei soggetti, fin dalla seconda decade di vita, sotto forma di tipiche opacità capsulari posteriori. Nelle R.P. complicate da edema maculare, il trattamento con acetazolamide ha determinato in numerosi casi un miglioramento dell'acutezza visiva, perdurato anche per alcuni anni, con dosaggi minimi (125 mg ogni tre giorni).

Il meccanismo d'azione non è ancora del tutto chiaro, ma l'ipotesi più probabile è che il miglioramento dell'acutezza visiva non dipenda tanto dall'azione del farmaco sull'anidraasi carbonica dei capillari, quanto piuttosto da una sua azione a livello retinico. L'acetazolamide infatti, provocando una lieve riduzione del pH nell'ambiente retinico circostante i fotorecettori, inibisce il metabolismo energetico dei segmenti interni dei bastoncelli, ne riduce le necessità energetiche, ottenendo di conseguenza un loro «risparmio», che si traduce funzionalmente in un miglioramento visivo.

L'intervento di cataratta, che fino ad una decina di anni fa era ritenuto inutile, se non addirittura dannoso, data la contemporanea presenza del quadro degenerativo, rappresenta invece oggi in fin dei conti l'unica procedura terapeutica efficace, da proporre a questi pazienti quando vi sia l'indicazione. I criteri di operabilità utili per la valutazione dell'appropriatezza dell'intervento chirurgico sono: a) presenza di opacità centrali o che si proiettino sulla regione retinica sfruttata dal paziente, b) un peggioramento dell'acutezza visiva o dei disturbi di abbagliamento, non spiegabili con variazioni del fondo oculare, ma contemporanei ad un aumento delle opacità in termini di dimensioni o di intensità, c) l'eventuale miglioramento del visus a pupilla dilatata, d) un'acutezza

visiva preintervento di almeno 1/10, e) un campo visivo centrale pari 0 superiore ai 10 gradi. In una nostra ampia casistica il 70% dei casi sottoposti a facoemulsificazione della cataratta con impianto in camera posteriore ha registrato un miglioramento dell'acutezza visiva di almeno due decimi, associato ad un decorso straordinariamente favorevole.

Citiamo in conclusione il trattamento della R.P. proposto ultimamente dal Prof. Di Bella, dal momento che ha suscitato in questo periodo un notevole scalpore. Anche in questo caso, come per tutte le terapie finora proposte per questa malattia, non risulta che sia stato condotto un trial clinico per la valutazione dell'effetto terapeutico. Vale senz'altro la pena di ripetere che solo l'impiego di rigorose strategie di valutazione, rappresentate per ora dagli RCTs, deve essere considerato irrinunciabile quando si debba considerare l'effetto terapeutico di trattamenti volti a curare malattie come la R.P., dove le caratteristiche del decadimento funzionale rendono molto difficile la quantificazione di tale effetto.

Il futuro terapeutico della R.P. è comunque affidato all'approfondimento delle nostre conoscenze sugli esatti meccanismi che portano alla disfunzione dei fotorecettori e soprattutto alla genetica molecolare. Come sta accadendo per altre malattie, la terapia genica, utilizzando un vettore virale, potrà consentirci di introdurre di introdurre nel genoma alterato del malato, il gene sano onde prevenire lo sviluppo del processo degenerativo. Purtroppo, data la complessità del gruppo R.P., questo traguardo è da considerarsi assai lontano.

Molto recentemente sono iniziati anche tentativi di trapiantare sia cellule dell'epitelio pigmentato che fotorecettori in casi di R.P. A tutt'oggi non vi sono più di una decina di casi di soggetti trapiantati e per il momento le prospettive di questo tentativo sono a dir poco incerte.

Nicola Orzolesi