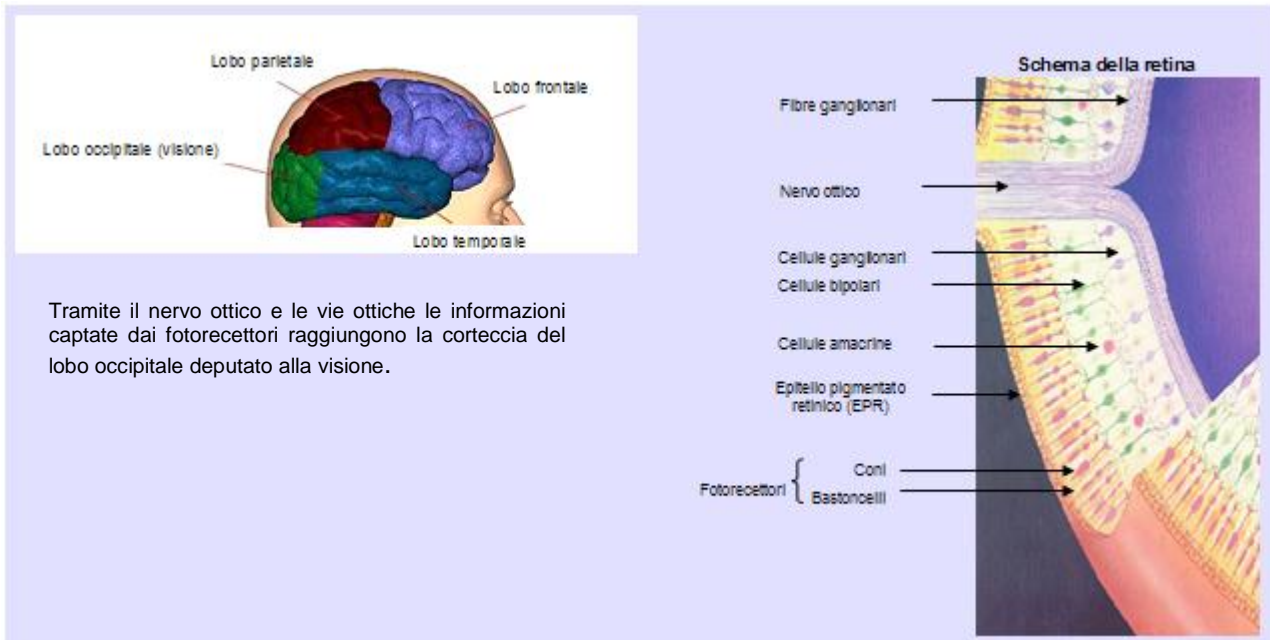


## RETINITE PIGMENTOSA

### DEFINIZIONE DI RETINITE PIGMENTOSA

Retinite Pigmentosa (RP) è la definizione impiegata per indicare un gruppo eterogeneo di **malattie ereditarie degenerative della retina**, a carattere progressivo che colpiscono i fotorecettori (bastoncelli e coni) e le cellule dell'epitelio pigmentato retinico (EPR). L'attività di queste cellule è indispensabile per garantire il normale processo della visione, in quanto i fotorecettori, una volta colpiti dalla luce, trasformano le immagini in un impulso elettrico che viaggia lungo le vie ottiche fino ad arrivare al cervello dove vengono interpretate.



Nella RP la morte dei fotorecettori avviene tramite un processo noto come **apoptosi**, una forma di suicidio che dipende da un ben preciso programma temporale stabilito dalle cellule stesse. Nonostante non sia ancora chiaro quale sia il preciso meccanismo che scatena l'apoptosi nei fotorecettori, recenti ricerche su un modello animale di topo hanno evidenziato come il ceramide, uno sfingolipide, agisca come messaggero di morte, innescando la degenerazione di bastoncelli e coni (questa stessa molecola è responsabile della degenerazione di altre cellule nervose in malattie come l'Alzheimer e il Parkinson). Il processo inizia solitamente nei **bastoncelli**, i fotorecettori responsabili della visione periferica e notturna. Quando un numero sufficiente di queste cellule viene compromesso, insorgono i tipici sintomi della malattia: un ritardato processo di adattamento al buio, che può progredire fino ad una vera e propria cecità notturna e una riduzione del campo visivo periferico. Successivamente vengono colpiti i **coni**, i fotorecettori centrali responsabili della visione diurna, della percezione dei dettagli e dei colori. La loro sofferenza determina una riduzione dell'acutezza visiva, la comparsa di difetti del campo visivo centrale, difficoltà nel riconoscere i colori. La compromissione dei fotorecettori e dell'epitelio pigmentato retinico si evidenzia a livello retinico con la comparsa di tipiche lesioni pigmentarie, atrofiche o distrofiche.

La diagnosi di RP viene posta basandosi sui sintomi, sulle alterazioni del campo visivo, sull'aspetto delle lesioni retiniche e sulle anomalie dell'elettroretinogramma (ERG) che risulta compromesso o estinto in una o più componenti.

### EPIDEMIOLOGIA

La RP è una malattia rara, la cui prevalenza varia a seconda del paese. Negli Stati Uniti la prevalenza della RP è di circa 1/3700. In Svizzera di 1/7000, in Israele di 1/4500, in Cina di 1/4000, in Norvegia di 1/4400, in Inghilterra di 1/3200.

In Italia si stima un affetto ogni 3500 abitanti, con un numero atteso di circa 18.000 pazienti.

In circa il 20% dei casi la retinite pigmentosa si accompagna ad altri disordini di tipo sistemico che configurano particolari forme sindromiche.

## **SINTOMI DELLA RETINITE PIGMENTOSA**

### ***CECITÀ NOTTURNA***

Uno dei sintomi più tipici della RP è rappresentato da una ridotta capacità di adattamento al buio che insorge frequentemente nell'infanzia e progredisce lentamente fino a determinare una condizione nota come cecità notturna. Quando la cecità notturna insorge durante l'infanzia i bambini tendono a piangere in condizioni di scarsa illuminazione ambientale o cercano la mano dei genitori se si devono muovere al buio.

I pazienti che presentano una perdita diffusa della sensibilità dei bastoncelli (RP bastoncelli/coni) soffrono di cecità notturna dall'infanzia. I pazienti con una perdita regionale della sensibilità di coni e bastoncelli iniziano ad avere problemi di cecità notturna in età adulta. Nel caso di una forma di RP coni/bastoncelli la visione notturna solitamente è discreta fino a quando il campo visivo non si restringe oltre i 10 gradi centrali.

Per quanto riguarda il rapporto tra cecità notturna e modello di trasmissione ereditaria uno studio retrospettivo ha evidenziato che all'età di 20 anni il 75% dei pazienti con RP autosomica dominante, l'87% di quelli con RP legata al cromosoma X, il 61% di quelli con RP autosomica recessiva e il 64% dei pazienti con una forma simplex soffrono di cecità notturna. All'età di 30 anni il 100% dei pazienti con RP legata al cromosoma X, l'89% di quelli con RP autosomica dominante, il 74% di quelli con RP autosomica recessiva e il 79% dei pazienti simplex hanno cecità notturna.

### ***RIDUZIONE DELL'ACUTEZZA VISIVA***

Diversi studi hanno confermato che nei soggetti affetti da RP la funzione visiva centrale si deteriora in modo relativamente lento in confronto alla funzione retinica periferica. Nella maggior parte dei pazienti la visione centrale si conserva per periodi prolungati, anche se c'è una perdita progressiva del campo visivo periferico. Il peggioramento dell'acutezza visiva è lento, circa l'1-2% all'anno. Dopo 10 anni di follow-up le curve di sopravvivenza indicano un peggioramento dell'acutezza visiva (di almeno 2/10) solo nel 45% dei pazienti affetti da RP.

Il peggioramento dell'acutezza visiva nei pazienti affetti da RP è correlato al modello di trasmissione ereditaria: i pazienti con RP legata al sesso, con l'aumentare dell'età, presentano un peggioramento dell'acutezza visiva e del campo visivo maggiore rispetto alle forme autosomiche dominanti e recessive. I pazienti con RP autosomica dominante hanno la migliore prognosi riguardo all'acutezza visiva, e la maggior parte ha una acutezza visiva di 20/30 o maggiore prima dei 30 anni, laddove i casi di RP legata al sesso presentano la prognosi peggiore con un'acutezza visiva inferiore ai 20/200 dopo i 50 anni.

Le forme di RP congenite o a insorgenza precoce sono caratterizzate da una grave compromissione della funzione visiva, con una diversa gravità della riduzione dell'acutezza visiva e del campo visivo a età diverse. Nella Amaurosi congenita di Leber genitori si accorgono di difficoltà visive tra i 3 e i 5 mesi di vita del bambino: c'è una cecità congenita, nistagmo da ricerca, incapacità di fissare una sorgente luminosa e un'acutezza visiva che non raggiunge la capacità di contare le dita. Nella sindrome di Usher di I tipo l'acutezza visiva è compresa tra i 20/20 e i 20/30 nei pazienti più giovani fino ai vent'anni, tra i 20 e i 30 anni l'acutezza visiva cala tra i 20/50 e i 20/70, mentre verso i 40 anni la maggior parte dei pazienti ha una grave compromissione dell'acutezza visiva che raggiunge la capacità di contare le dita o di percepire la luce.

Nella Sindrome di Usher di II tipo il peggioramento dell'acutezza visiva è simile a quello che si riscontra nelle forme di RP non sindromica.

La riduzione dell'acutezza visiva è uno dei parametri, stabiliti dalla Legge 138/2001 che vengono presi in considerazione per il riconoscimento dell'invalidità civile. Questo dato va riportato nel certificato che il medico di famiglia inoltra all'INPS.

### ***ALTERAZIONE DEL CAMPO VISIVO***

I pazienti raramente riferiscono un problema a carico del campo visivo come primo sintomo. Infatti di solito il restringimento dei limiti periferici del campo visivo è successivo all'insorgenza dei problemi di adattamento al buio.

Peraltro il progressivo deterioramento del campo visivo è uno degli aspetti tipici della RP, necessario per porre diagnosi, e solitamente più precoce rispetto alle alterazioni dell'acutezza visiva.

Ci sono altre retinopatie pigmentarie, definite Pseudo RP (di origine infettiva, tossica, traumatica o infiammatoria) che possono presentare una alterazione del campo visivo simile a quella propria della RP. Solitamente però il difetto è stabile nel corso degli anni e spesso il campo visivo è diverso nei due occhi. In

questi casi diventa necessario studiare il decorso naturale della malattia per alcuni anni (fino a 10) per verificare la stabilità del quadro clinico e confermare la diagnosi di Pseudo RP.

La riduzione del campo visivo può diventare responsabile di una riduzione dell'autonomia dei pazienti. Ogni individuo reagisce alla perdita del campo visivo periferico in modo differente e non è insolito che pazienti con lo stesso campo visivo ristretto, a cannocchiale o tubulare, si comportino diversamente nello stesso ambiente. Ciò dipende dal fatto che alcuni pazienti riescono a mettere in atto strategie compensatorie spontanee (maggiori movimenti della testa e degli occhi, inquadramento di un ambiente da lontano e lenta introduzione al suo interno, avendo memorizzato gli ostacoli) che riducono le loro difficoltà.

In tema di accertamento medico-legale per l'invalidità con l'entrata in vigore della legge 3 aprile 2001 n. 138, è stata ampliata la fascia dei minorati della vista e sono state riclassificate le tipologie di ipovisione, tenendo conto anche del difetto del campo visivo. Nel verbale di accertamento deve essere riportato il residuo perimetrico binoculare espresso in percentuale.

Questo dato deriva da uno specifico esame perimetrico computerizzato eseguito in contemporanea nei due occhi (griglia di Esterman e griglia di Zingirian Gandolfo). Il valore espresso in percentuale, consente alla commissione di stabilire come classificare il grado di ipovisione o cecità dei pazienti (Legge 138/2001).

### **Legge 138/2001 (estratto)**

Art. 2: Definizione ciechi totali

1. Ai fini della presente legge, si definiscono ciechi totali:

- a) coloro che sono colpiti da totale mancanza della vista in entrambi gli occhi.
- b) coloro che hanno la mera percezione dell'ombra e della luce o dal moto della mano in entrambi gli occhi o nell'occhio migliore.
- c) coloro il cui residuo perimetrico binoculare è inferiore al 3 per cento.

Art.3: Definizione di ciechi parziali

1. Si definiscono ciechi parziali:

- a) coloro che hanno un residuo visivo non superiore 1/20 in entrambi gli occhi o nell'occhio migliore, anche con eventuale correzione;
- b) coloro il cui residuo perimetrico binoculare è inferiore al 10 per cento

Art. 4: Definizione di ipovedenti gravi

1. Si definiscono ipovedenti gravi:

- a) coloro che hanno un residuo visivo non superiore a 1/10 in entrambi gli occhi o nell'occhio migliore, anche con eventuale correzione;
- b) coloro il cui residuo perimetrico binoculare è inferiore al 30 per cento

Art. 5: Definizione di ipovedenti medio-gravi

1. Si definiscono ipovedenti medio-gravi:

- a) coloro che hanno un residuo visivo non superiore a 2/10 in entrambi gli occhi o nell'occhio migliore, anche con eventuale correzione;
- b) coloro il cui residuo perimetrico binoculare è inferiore al 50 per cento

Art.6: Definizione di ipovedenti lievi

1. Si definiscono ipovedenti lievi:

- a) coloro che hanno un residuo visivo non superiore a 3/10 in entrambi gli occhi o nell'occhio migliore, anche con eventuale correzione
- b) coloro il cui residuo perimetrico binoculare è inferiore al 60 per cento.

... omissis

### **CECITÀ DIURNA**

Mentre il sintomo più caratteristico della RP è la difficoltà di visione in condizione di scarsa luminosità, alcuni pazienti affetti da RP hanno sintomi collegati principalmente con il sistema dei coni e presentano una riduzione della visione centrale e difficoltà di visione in condizione di forte luminosità ambientale. I problemi

maggiori insorgono quando i pazienti escono di casa in una giornata di sole o quando incontrano i fanali delle macchine. Spesso l'uso di filtri foto selettivi riduce i disagi dell'abbagliamento.

### **GENETICA DELLA RETINITE PIGMENTOSA**

L'approccio classificativo più moderno per quanto riguarda la RP è sicuramente quello che poggia sulla individuazione della mutazione responsabile della degenerazione della retina. La genetica molecolare sta giocando un ruolo sempre più importante

Ad oggi già 180 mutazioni in 43 geni diversi sono state riconosciute come responsabili di forme diverse di RP. Alcune mutazioni sono più frequenti ma, a parità di mutazione genotipica, il fenotipo (cioè la manifestazione clinica) e la prognosi possono essere differenti anche in pazienti con la medesima mutazione genetica, per la presenza di variabili ambientali o genetiche.

La RP si trasmette secondo i tre modelli di trasmissione ereditaria Mendeliani: autosomica dominante, autosomica recessiva e legata al cromosoma X.

Nel caso di pazienti "isolati" senza una storia familiare di RP e senza unioni tra consanguinei nell'albero genealogico si utilizza il termine "simplex".

### **RETINITE PIGMENTOSA AUTOSOMICA DOMINANTE (ADRP)**

La malattia viene trasmessa da una generazione all'altra con un modello verticale.

Sia i maschi che le femmine sono malati e possono trasmettere il tratto genetico con uguale probabilità. Ciascun paziente affetto ha una probabilità del 50% di trasmettere l'allele mutato alla prole.

La ADRP può avere una espressività variabile, in quanto alcuni pazienti affetti possono mostrare segni più lievi della malattia.

Alcuni soggetti possono presentare una penetranza incompleta. Hanno il gene per la RP ma per ragioni ignote non esprimono la malattia. La penetranza della retinite pigmentosa autosomica dominante può essere del 40% dopo l'età di 30 anni e un numero considerevole di casi "simplex" (forse il 75%) potrebbe discendere da un genitore con segni minimi della malattia. Pertanto sarebbe necessario sottoporre i genitori dei soggetti affetti ad un esame oftalmologico ed elettroretinografico per identificare quelle famiglie in cui è presente una forma di RP autosomica dominante che non è stata riconosciuta in quanto il genitore affetto presentava segni della malattia meno gravi. Nell'11,5% delle famiglie con RP autosomica dominante lo studio dell'albero genealogico mostra la presenza di una penetranza ridotta.

Per stabilire un modello di trasmissione ereditaria autosomica dominante la malattia deve essere dimostrata in <b>tre successive generazioni della famiglia. Alcuni ricercatori considerano che sia sufficiente il coinvolgimento di due generazioni data la bassa penetranza del gene per la ADRP.

La ADRP può presentare diversi fenotipi, cioè diverse manifestazioni della malattia. Alcuni pazienti riferiscono un esordio infantile della cecità notturna con una grave progressione del quadro degenerativo retinico, mentre altri hanno una malattia ad esordio tardivo in età adulta con una progressione lenta e una degenerazione dei fotorecettori limitata.

### **RETINITE PIGMENTOSA AUTOSOMICA RECESSIVA (ARRP)**

La manifestazione clinica della malattia è evidente soltanto nei soggetti omozigoti per il gene mutato, con un modello orizzontale. I pazienti hanno i genitori sani e alcuni fratelli affetti.

Sono malati sia i maschi che le femmine.

Due genitori clinicamente sani, eterozigoti per l'allele mutato, hanno una probabilità su 4 (25%) che ciascun figlio sia omozigote per l'allele mutato e quindi affetto. Ci sono 2 probabilità su 4 (50%) che ad ogni gravidanza il figlio o la figlia nati siano eterozigoti per l'allele mutato e che siano pertanto portatori clinicamente sani come i due genitori.

È evidente che la probabilità di trasmissione autosomica recessiva è maggiore nel caso di consanguineità perché questa condizione aumenta la probabilità di ereditare lo stesso allele mutato da un antenato comune. Lo stesso concetto è valido per i casi di unione tra individui con provenienza comune (da piccoli centri o comunità "chiuse).

I portatori autosomici recessivi sono solitamente asintomatici, senza alterazioni misurabili.

### **RETINITE PIGMENTOSA LEGATA AL SESSO (O AL CROMOSOMA X)**

Le malattie legate al cromosoma X sono provocate da geni mutati sul cromosoma X. I geni mutati legati al cromosoma X si esprimono completamente nei maschi che hanno solo un cromosoma X e che sono eterozigoti per i geni legati al cromosoma X. Le cellule somatiche delle femmine contengono due cromosomi X, ma solo uno è geneticamente attivo, perché uno dei due cromosomi X viene casualmente inattivato

durante lo sviluppo embrionale (lyonizzazione). Per questo motivo i tratti legati al cromosoma X si esprimono in modo variabile nelle donne che sono eterozigoti per un gene mutato legato al sesso.

Il caso più tipico di trasmissioni di una malattia legata al cromosoma X è quello di un matrimonio tra una donna portatrice eterozigote ed un uomo normale. Ciascun figlio maschio ha una probabilità del 50% di ricevere dalla madre il cromosoma X contenente il gene mutato e di ammalarsi e ha parimenti una probabilità del 50% di essere portatore. Le figlie hanno una probabilità del 50% di ereditare dalla madre il gene mutato, ma ereditano anche un cromosoma X normale dal padre e generalmente sono clinicamente sane.

Una seconda possibilità è l'unione tra un uomo affetto e una donna omozigote normale. Tutti i figli maschi sono normali in quanto ereditano dal padre malato il cromosoma Y e dalla madre un cromosoma X normale. Tutte le figlie sono portatrici obbligate in quanto ricevono dal padre il cromosoma X sul quale si trova il gene mutato. Perciò non c'è trasmissione di un tratto recessivo legato al sesso da padre a figlio; la mancanza di questa trasmissione da maschio a maschio è la caratteristica tipica della trasmissione ereditaria legata al sesso (al cromosoma X).

Le femmine portatrici di una RP legata al sesso possono presentare segni della malattia, probabilmente determinati dal grado di lyonizzazione presente. Nelle portatrici sintomatiche le alterazioni della vista iniziano più tardi e possono presentare un decorso simile a quello evidenziato negli eterozigoti. L'incidenza delle alterazioni del fondo o delle anomalie dei test della funzione visiva nelle femmine eterozigoti per una RP legata al cromosoma X varia nei diversi studi, con valori dal 65 al 100%. Ci vuole particolare cautela nel valutare le potenziali portatrici in quanto è possibile che alcune di queste non vengano riconosciute neppure ricorrendo all'esame del fondo e dei traccati elettroretinografici. Riconoscere il modello di trasmissione legato al cromosoma X consente di formulare un'esatta consulenza genetica ai maschi affetti e alle loro famiglie e, in alcuni casi, permette di riconoscere le femmine eterozigoti con sintomi riferibili alla RP. Bisogna prestare particolare attenzione alla valutazione di queste donne in quanto a volte le alterazioni retiniche settoriali associate alla riduzione dell'ERG, che vengono tipicamente riscontrate nelle femmine portatrici di RP legata al sesso, possono essere confuse con una RP a settore, una forma di RP a trasmissione autosomica dominante, con un decorso completamente diverso.

La prevalenza della RP legata al sesso varia dall'1% in Svizzera al 22% in Inghilterra. La prevalenza calcolata negli Stati Uniti è del 7%. In Europa il 4-5% delle RP è legata al cromosoma X.

## DIAGNOSI

La diagnosi di Retinite Pigmentosa si basa su un'attenta indagine anamnestica:

- familiare, con particolare attenzione alla presenza di altri membri affetti da patologie oculari, unioni tra consanguinei, provenienza comune
- ricerca di sintomi oculari,
- presenza di altri sintomi o patologie a carico di altri organi o apparati nell'eventualità che si tratti di una forma sindromica.

La visita oculista deve prevedere:

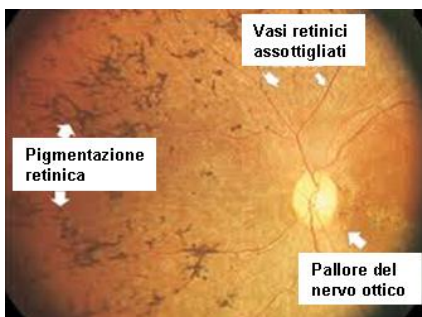
- esame oculare
- esame dell'acutezza visiva corretta,
- elettroretinogramma (ERG) nelle sue diverse componenti (scotopica, massimale, fotopica, flicker e multifocale)
- campo visivo (perimetria manuale di Goldmann)
- valutazione del campo visivo residuo binoculare in percentuale
- OCT maculare
- retinografia infrarosso e studio dell'autofluorescenza retinica
- fluorangiografia e angiografia con verde di indocianina in casi selezionati
- Elettro-oculogramma (EOG)

Si rimanda ai **Percorsi Diagnostici, Terapeutici e Assistenziali (PDTA) per le distrofie retiniche ereditarie (RFG110)** per una completa visione delle procedure.

[http://malattiarare.marionegri.it/images/downloads/PDTA/PDTA\\_schede/distrofie\\_retiniche\\_ereditarie.pdf](http://malattiarare.marionegri.it/images/downloads/PDTA/PDTA_schede/distrofie_retiniche_ereditarie.pdf)

Esame del fondo: nelle fasi precoci della malattia la retina può avere un aspetto normale. Quando il quadro degenerativo progredisce si verificano diverse alterazioni.

**Papilla.** Nelle fasi iniziali della malattia la papilla è generalmente rosea. Successivamente si apprezza un pallore del settore temporale. Nelle fasi avanzate la testa del nervo ottico diventa pallida. Spesso i capillari della testa del nervo ottico sono dilatati o telangectasici. Nei pazienti affetti da RP si osserva spesso un alone di atrofia dell'EPR peripapillare. Possono essere riscontrate drusen della testa del nervo ottico.



Caratteristico aspetto della retina di un paziente affetto da Retinite

Pigmentosa

**Vasi retinici.** Nelle fasi iniziali della RP i vasi retinici sono normali. Nelle fasi intermedie i vasi iniziano ad assottigliarsi e diventano filiformi nelle fasi avanzate, con atrofia dei vasi retinici nelle zone retiniche pigmentate.

**EPR e pigmentazione.** Un aspetto comune nelle fasi precoci della malattia è la depigmentazione dell'EPR. Con il progredire della malattia si può riscontrare una perdita diffusa o settoriale dell'EPR. L'EPR libera il pigmento con conseguente deposizione intraretinica di melanina e formazione dei classici depositi di pigmento a "spicole ossee". L'accumulo di pigmento è più evidente intorno ai vasi. Nelle fasi avanzate della RP si ha una grave perdita dell'EPR. In questi casi, i vasi coroideali restano esposti e appaiono di colore biancastro a causa della sclerosi che coinvolge la coroide. Nella Preserved Para-arteriolar Retinal Pigment Epithelium (PPRPE) RP si osserva un risparmio settoriale dell'EPR intorno ai vasi retinici. Nella Retinite Puntata Albescente si osservano piccole macchiette bianche o giallastre che assumono una disposizione radiale e che sono caratteristiche della malattia e solo nelle fasi più avanzate possono formarsi depositi di pigmento e "spicole ossee".

**Macula.** Le più comuni alterazioni maculari che si riscontrano nella RP sono rappresentate da alterazioni dell'interfaccia vitreoretinica (maculopatia a "cellophane"), dalla formazione di un alone atrofico a livello dell'EPR (Bull's eye), da atrofia maculare e da edema maculare.

La **retinografia** consente una documentazione fotografica delle immagini retiniche, utile per la diagnosi e il follow-up della malattia. Particolarmente utile è lo studio dell'autofluorescenza retinica che, utilizzando la luce blu, permette di valutare lo stato di salute della retina, evidenziando la presenza di aree di atrofia dell'EPR (di aspetto ipoautofluorescente) o di un accumulo di lipofusina (di aspetto iperautofluorescente) indicatore di uno stato di sofferenza della retina.

L'**OCT** (Tomografia a Coerenza Ottica) offre la possibilità di esaminare le strutture della retina, viste in sezioni tomografiche offrendo la possibilità di una visione molto dettagliata di questo tessuto. L'OCT permette di valutare lo spessore della regione maculare, la conservazione o l'alterazione dei diversi strati retinici. Nel caso della RP l'oculista è particolarmente interessato allo studio dello strato dei fotorecettori e dell'epitelio pigmentato retinico. L'OCT inoltre ha un posto di riguardo nella diagnosi dell'edema maculare cistoide e nella valutazione di efficacia di trattamenti farmacologici o chirurgici. L'OCT consente anche di porre diagnosi di un ispessimento della membrana limitante interna, eventuale causa di edema maculare o di raggrinzimento della superficie retinica.

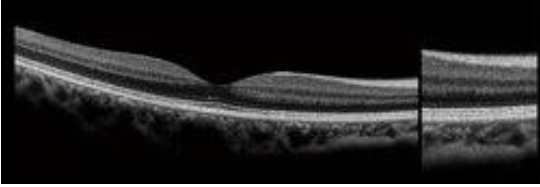


Immagine di retina sana all'OCT

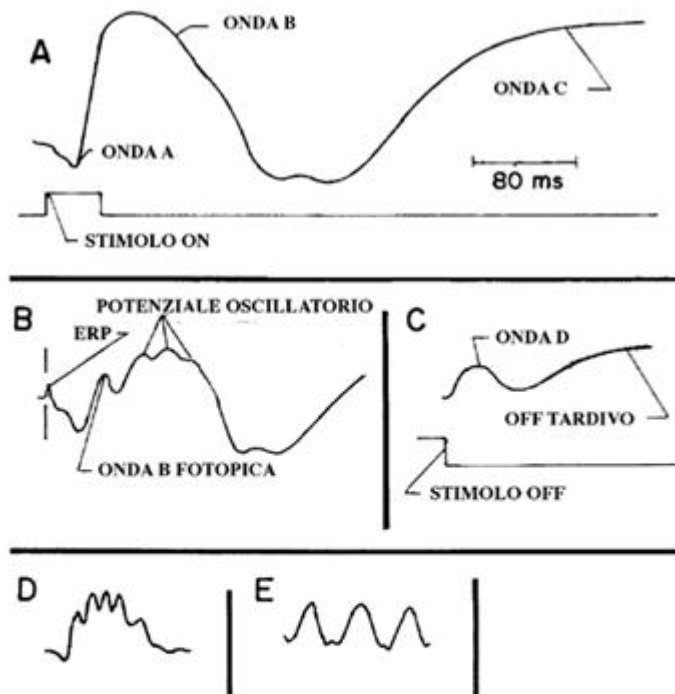
### L'ELETTRORETINOGRAMMA (ERG)

L'elettroretinogramma (ERG) è la risposta elettrica che nasce nella retina a seguito di una stimolazione luminosa. Il potenziale elettrico viene solitamente registrato tramite un elettrodo corneale, anche se nel caso di bambini si può ricorrere all'impiego di elettrodi cutanei palpebrali che consentono però di ottenere tracciati elettroretinografici di qualità inferiore. La risposta dei bastoncelli (ERG scotopico) può essere separata da quella dei coni (ERG fotopico).

Nei pazienti con RP in fase iniziale le onde a e b del tracciato elettroretinografico registrate in condizioni scotopiche sono ridotte, con un tempo di latenza normale o allungato, oppure risultano estinti. Nei casi in fase avanzata i tracciati dell'ERG sono estinti.

Determinare la risposta dei bastoncelli rappresenta un elemento cruciale della diagnosi nei soggetti giovani a rischio di sviluppare una RP. Alterazioni a carico dell'ERG sono state riscontrate in bambini di soli sei anni. Si considera che soggetti che rischiano di sviluppare una RP e che presentano un ERG normale a 20 anni non si ammalano in seguito.

Femmine portatrici di una RP legata al sesso possono essere identificate valutando le alterazioni dell'ERG nella risposta mista di coni e bastoncelli dopo adattamento alla luce o considerando l'allungamento del tempo di latenza durante l'ERG flicker.



Tipici tracciati elettroretinografici.

A: risposta scotopica ad una breve illuminazione di un occhio adattato al buio

B: potenziale precoce di recettore (ERP), normalmente non visibile perché si presenta solo con elevate intensità di stimolazione. I potenziali oscillatori sono sovrapposti alla componente scotopica dell'onda B.

C: l'onda D della risposta off compare alla cessazione dello stimolo e può essere seguita da una serie di onde lente.

D: ERG di un occhio prevalentemente fotopico con evidenti potenziali oscillatori.

E: risposte fotopiche ad uno stimolo intermittente.

## CAMPO VISIVO

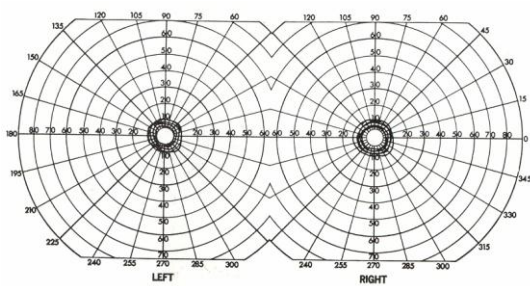
Rappresenta uno degli esami cardine non solo per la diagnosi ma anche per valutare la progressione della patologia.

È consigliabile ricorrere alla perimetria manuale di Goldmann.

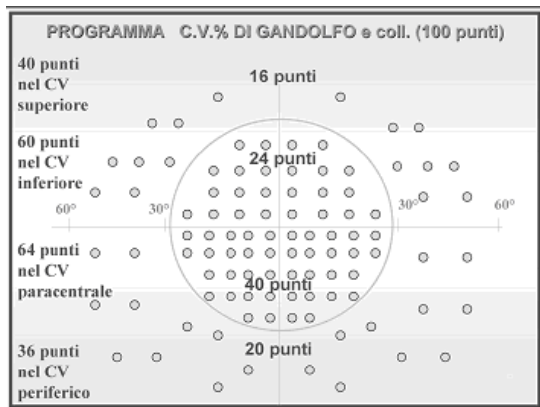
Alternativamente viene proposta la perimetria computerizzata che dovrebbe però essere eseguita con studio della funzione periferica.

In tutti i tipi di RP è stata osservata una variabilità del campo visivo valutato con perimetria cinetica di Goldmann. Tale variabilità può essere dovuta a differenza delle condizioni di esecuzione dell'esame (variazione della presentazione dello stimolo, perdita della calibrazione dello strumento o differenza tra diversi perimetri, diametro pupillare), a diverse modalità di esecuzione da parte dell'operatore o del paziente (affaticamento, instabilità della fissazione, effetto apprendimento, fluttuazioni della sensibilità retinica, "giorni buoni e giorni cattivi"). Tutti questi elementi devono essere presi in considerazione prima di stabilire un effettivo peggioramento del campo visivo di un paziente.

Alcuni pazienti presentano un peggioramento del campo visivo in concomitanza con malattie sistemiche, interventi chirurgici, ma solitamente si tratta di una situazione provvisoria, con recupero del danno. Non si hanno dati univoci che indichino un peggioramento del campo visivo durante la gravidanza o dopo il parto.



Esempio di campo visivo tubulare (Perimetria di Goldmann)



Il test perimetrico binoculare per la valutazione del residuo %

## ELETTRO-OCULOGRAMMA

L'EOG misura un potenziale tra la cornea e il polo posteriore dell'occhio, impiegando elettrodi cutanei posizionati a livello dei canti interni ed esterni. L'EOG viene espresso sotto forma di un rapporto (rapporto di Arden) che viene ottenuto dividendo la massima ampiezza ottenuta in condizioni di adattamento alla luce con il valore più basso ottenuto in condizioni di adattamento al buio e moltiplicando il risultato per 100. I valori normali del test di Arden variano da 175% a 220%.

Nei pazienti affetti da RP l'EOG è solitamente alterato, con valori del test di Arden del 100-120% nelle RP bastoncelli/coni e del 130-150% nelle RP cono/bastoncelli.

Fluorangiografia. Questo esame diagnostico può essere utile per documentare le alterazioni retiniche più precoci, per definire il tipo di danno retinico e per valutare condizioni di vasculopatia essudativa (malattia di Coats) e la presenza di edema maculare, una frequente complicanza della RP. La fluorangiografia può evidenziare anomalie retiniche nelle femmine portatrici della RP legata al sesso.



## **CLASSIFICAZIONE DELLA RETINITE PIGMENTOSA**

Ancora oggi non esiste una classificazione della Retinite Pigmentosa accettata in modo uniforme. La prima grande distinzione riguarda la suddivisione tra forme di RP primaria (in cui è presente solo la patologia oculare) e le forme sindromiche (in cui la RP è associata ad altre malattie sistemiche).

Classificazione delle forme primarie (solo coinvolgimento oculare) della Retinite Pigmentosa

Retinite Pigmentosa Autosomica Dominante

- RP bastoncelli-coni
- RP coni-bastoncelli
- Retinite Pigmentosa a Settore
- Amaurosi Congenita di Leber

Retinite Pigmentosa Autosomica Recessiva

- RP bastoncelli-coni
- RP coni-bastoncelli
- Amaurosi Congenita di Leber (due forme: ad insorgenza infantile e ad insorgenza giovanile)
- Preserved Para-arteriolar Retinal Pigment Epithelium (PPRPE)
- Retinite Puntata Albescente
- Malattia di Goldmann-Favre

Retinite Pigmentosa legata al cromosoma X

- RP bastoncelli-coni
- RP coni-bastoncelli
- Coroideremia

Retinite Pigmentosa Simplex

- RP bastoncelli-coni
- RP coni-bastoncelli
- Pigmented Paravenous Retinochoroidal Atrophy (PPRCA)
- 

### **Classificazione delle Retiniti Pigmentose Sindromiche**

- Sindrome di Usher (tipo I, II, III e IV)
- Sindrome di Almstrom
- Sindrome di Cockayne
- Sindrome di Charcot-Marie-Tooth
- Sindrome di Edwards
- Sindrome di Flynn-Aird
- Osteopetrosi (Malattia di Albers-Schönberg)
- Sindrome di Alagille
- Sindrome di Bassen-Kornzweig
- Malattia di Refsum
- Sindrome di Bardet-Biedl
- Sindrome di Laurence-Moon
- Sindrome di Batten
- Sindrome di Kearns-Sayre (Miopatia Mitocondriale)

## **TRATTAMENTO DELLA RETINITE PIGMENTOSA**

### **VITAMINA A**

Il decorso delle comuni forme di Retinite Pigmentosa nei pazienti in età adulta potrebbe essere rallentato dalla assunzione di Vitamina A palmitato alla dose di 15.000 UI al giorno. Il meccanismo con cui la vitamina A potrebbe essere in grado di modificare il naturale decorso della degenerazione della retina nella RP non è ancora chiaro. La vitamina A potrebbe salvaguardare la funzione dei fotorecettori. È possibile che nella RP i fotorecettori abbiano una ridotta capacità di immagazzinare la vitamina A all'interno della retina o che vi sia una anomalia a carico della proteina deputata al trasporto della vitamina A dal siero alla retina. L'assunzione giornaliera di vitamina A potrebbe proteggere i pazienti dalla riduzione della concentrazione di retinolo nel siero che provoca un danno alle funzioni dei fotorecettori. Prima di iniziare il trattamento e in seguito almeno una volta all'anno bisognerebbe valutare i dosaggi serici di vitamina A e i test di funzionalità epatica per essere sicuri che questi valori siano e rimangano normali.

### **LUTEINA**

La luteina è un carotenoide, diverso dalla vitamina A, normalmente presente a livello maculare.

Dopo sei mesi di assunzione di luteina da parte di un gruppo di pazienti affetti da RP e da Sindrome di Usher non si sono avute variazioni a carico della visione centrale. La mancata riduzione dell'acutezza visiva durante questo intervallo di soli sei mesi potrebbe peraltro dipendere dalla storia naturale della malattia. Per una valutazioni degli effetti a lungo termine della luteina sono necessari ulteriori studi. Resta ancora da stabilire l'esatto meccanismo (presumibilmente legato ad una azione sul danno ossidativo) con cui i carotenoidi prevengono l'apoptosi, il meccanismo di morte cellulare che si osserva nei fotorecettori e nell'EPR.

Uno studio pilota condotto via Internet su pazienti affetti da RP in terapia con luteina ha evidenziato un maggior beneficio sull'acutezza visiva dei soggetti trattati rispetto ai non trattati.

### **ACETAZOLAMIDE**

L'acetazolamide, un inibitore dell'anidrasi carbonica, è efficace nel migliorare l'acutezza visiva in alcuni casi di RP complicata da edema maculare. Il miglioramento dell'acutezza visiva non è peraltro accompagnato da una parallela riduzione dell'edema maculare. Ciò suggerisce che a livello dell'EPR l'acetazolamide potrebbe influenzare le funzioni metaboliche oltre che il trasporto di ioni e di acqua. È possibile che un'alterazione della polarità delle cellule dell'EPR possa influenzare il trasporto di importanti metaboliti, come gli acidi grassi e i retinoidi, e che l'acetazolamide possa correggere questa anomalia, ripristinando la stabilità del segmento esterno dei fotorecettori e migliorando l'acutezza visiva.

### **CHIRURGIA DELLA CATARATTA**

La cataratta è una delle più frequenti complicanze della RP e può iniziare a svilupparsi già nella seconda decade di vita-

Alcuni pazienti possono trarre vantaggio dall'estrazione della cataratta. In uno studio retrospettivo sulla chirurgia della cataratta nella RP, l'acutezza visiva dopo l'intervento è migliorata nel 73,4% degli occhi e i sintomi soggettivi sono migliorati nel 97,5% dei casi.

La facoemulsificazione è semplice nella RP in quanto la cataratta di questi pazienti non è dura, grazie alla giovane età dei pazienti.

Le linee guida per l'intervento di cataratta includono una storia di abbagliamento, una riduzione dell'acutezza visiva non motivata dall'aspetto della macula, una valutazione dell'effetto determinato dall'opacità del cristallino sulla possibilità di esaminare la macula, il miglioramento dell'acutezza visiva in midriasi ed un campo visivo centrale superiore a 5 gradi.