

***Dottor Roberto Magni Specialista in Oculistica
Ambulatorio Corso XXV aprile 74 scala C 22036 Erba
Per appuntamenti 335 6066774
Per le urgenze 333 7251808***

Impiego storico dell'elettroretinogramma in fluorescenza per la prevenzione dei danni retinici da antimalarici di sintesi e attuale impiego dell'elettro-oculogramma.

Roberto Magni

Introduzione

La cloroquina ed il suo derivato l'idrossicloroquina sono farmaci antimalarici di sintesi che vengono impiegati dal 1950 in numerose patologie autoimmuni.

E' noto che il deposito di cloroquina (e di idrossicloroquina) avviene elettivamente nell'epitelio pigmentato della retina. Tale deposito può normalmente essere smaltito, ma se supera un determinato livello, causa una lesione oculare che è visibile come una maculopatia "Bull's eye", la quale non è, purtroppo più reversibile ed è fortemente invalidante. L'idrossicloroquina ha dimostrato un effetto tossico a livello oculare enormemente minore rispetto alla cloroquina tuttavia il rischio di un danno oculare induce ad un accurato follow up.

Un corretto monitoraggio della terapia consente di quantificare il deposito di cloroquina nell'epitelio pigmentato e di modificare il dosaggio o sospendere la terapia se i test di pertinenza oculistica evidenziano che ci si avvicina ad un livello di guardia. Naturalmente tali modificazioni terapeutiche devono tenere conto del rapporto danno/beneficio e del fatto che se si esclude la terapia cortisonica non vi sono alternative terapeutiche. L'ipotesi da cui si parte, e che è accettata dalla maggioranza degli studiosi dell'argomento, è che l'accumulo e la tossicità siano indipendenti dalla dose totale, sembra invece che dipendano dalla dose giornaliera e che i pazienti risentano dell'accumulo in ragione di una maggiore o minore sensibilità individuale. E' evidente che non si può prevenire un danno per i

pazienti che presentano un danno a seguito di un'unica somministrazione del farmaco, lo scopo della prevenzione è di trovare un dosaggio che non determini accumulo o, se questo accumulo si verifica, di controllare in quanto tempo esso viene smaltito.

I pazienti a rischio

E' stato determinato che siano a rischio i pazienti che assumono cloroquina a qualsiasi dosaggio, i pazienti che assumono idrossicloroquina (Plaquenil) al dosaggio di 2 compresse al giorno, nei pazienti di sesso femminile al di sopra dei sessant'anni di età.

L'elettroretinogramma in fluorescenza

Per effettuare l'ERG-UV si somministrano al paziente da esaminare dei flash con filtro UV, il recettore oculare normalmente non è sensibile a tale tipo di luce, pertanto non si registra nessuna risposta retinica evocata. Se, viceversa, vi è un accumulo di cloroquina, i fotoni UV colpiscono la cloroquina contenuta nell'epitelio pigmentato che per un effetto di fluorescenza rimanda fotoni nello spettro del verde-blu, tali fotoni essendo nello spettro del visibile sono "percepiti" dai fotorecettori dando origine al processo visivo, in tale caso si registra una risposta evocata retinica. In pratica con il filtro UV è possibile registrare delle risposte solo se è presente a livello retinico il mediatore, la cloroquina appunto.

Limiti attuali del metodo

L'ERG-UV seppure in uso in Italia da molti anni presenta ancora alcuni limiti metodologici:

1) vi sono studi che affermano che solo in età pediatrica una quota di radiazioni UV attraversa il diottro oculare per giungere alla retina, mentre negli adulti le radiazioni più brevi di 400 nanometri vengono totalmente assorbite; altri studi indicherebbero che la maggior parte di tali radiazioni sono assorbite, ma che comunque una certa quota raggiunge la retina. Dal punto di vista pratico, nei soggetti con accumulo di cloroquina vi è una risposta più ampia alle radiazioni UV rispetto ai soggetti normali, quindi il metodo è indicativo di un accumulo, nel quantificare tale accumulo si dovrà tenere conto del fatto che il diottro oculare presenta una variabile di trasparenza agli UV non quantificabile. Tale variabilità potrà essere ridotta praticando un esame prima di iniziare la terapia con idrossicloroquina;

2) il filtro interferenziale UV prodotto dalla Zeiss, quando vengono prodotti stimoli flash di intensità elevata, consente il passaggio anche di fotoni dello spettro visibile (blu); a complicare ulteriormente le cose sembra che lo spettro di emissione dello stimolatore flash, in uso in elettrofisiologia oculare, contenga una quota dichiarata di luce nella banda UV molto limitata.

Sia l'importanza del problema della prevenzione del danno oculare da antimalarici di sintesi, sia la constatazione che a dispetto dell'evoluzione farmacologica non si è ancora trovata un'alternativa terapeutica alla cloroquina e dei suoi derivati, inducono ad insistere nel perfezionare l'elettroretinogramma in fluorescenza per impiegarlo insieme all'EOG ed agli altri esami clinici sotto descritti per un'efficace prevenzione della maculopatia da cloroquina, tale esame deve però a questo punto passare il vaglio della comunità elettrofisiologica internazionale e dimostrare finalmente, non solo empiricamente, la propria ripetibilità.

La prevenzione

I primi segni che indicano il passaggio da un'alterazione funzionale (reversibile) ad un'alterazione anatomica (irreversibile) sono dati da un'alterazione del senso cromatico. Successivamente i primi segni di maculopatia si manifestano con metamorfopsie.

L'ISCEV, la società internazionale di elettrofisiologia che cerca di regolare con l'emanazione e la discussione di linee guida ha stabilito che se il dosaggio sicuro non viene superato non vi sia la necessità di effettuare gli esami elettrofisiologici salvo in casi selezionati.

Tale società consiglia ancora l'impiego del campo visivo.

Uno studio per il quale sono stato interpellato, presentato come "paper" al XXXIII Symposio dell'ISCEV nel 1995 e avrebbe individuato nell'EOG l'esame di elezione per una corretta prevenzione dei danni da accumulo da antimalarici di sintesi.

Negli ultimi dieci anni l'ISCEV ha emanato una serie di linee guida che non escludono l'effettuazione di test particolari ma che cercano di rendere confrontabili i risultati in tutti i laboratori, da tali standard è stato escluso

l'ERG UV; lasciando ai medici la scelta dell'esame o degli esami più indicati nei singoli casi, scegliendoli fra gli esami standard.

Da quanto detto ritengo che il metodo migliore sia di sottoporre tutti i pazienti trattati ad una visita oculistica e successivamente ai pazienti a rischio come definiti sopra effettuare con cadenza di norma annuale:

Visus

Esame dell'acuità visiva

Esame del fundus oculi

Test di Amsler

Test dei colori (Test di Ishihara dei colori)

Esame del campo visivo

Elettro-oculogramma

Un follow up personalizzato dovrebbe essere effettuato se viene aumentato il dosaggio

Bibliografia essenziale.

Solé P, Alfieri R, Rohuer F. Méthode de surveillance originale des malades traités par antipaludéens de synthèse: l'electrorétinographie de fluorescence. Bull Soc Belge Ophtalmol 1969; 69: 316-325.

Bernstein H, Zvaifler N, Rubin M, Mansour AM. The ocular deposition of cloroquine. Investigative Ophthalmology 1963; 2(4): 384-392.

Moore D, Marshall J, Henry JA. Research into quinine ocular toxicity.

Ribaute E, Lafont M, Despreaux C. Etude analytique d'electrorétinogrammes (ERG) de 280 patients sous antipaludéens de synthèse (A.P.S.). Ophtalmologie 1990; 4: 327-329.

Cruess AF, Schachat AP, Nicholl J, Augsburger JJ. Cloroquine retinopathy. Is fluorescein angiography necessary? Ophthalmology 1985; 92: 1127-1129.

Frenkel M. Safety of hydroxychloroquine. Arch Ophtalmol 1962; 100: 841.

Fleck BW, Bell AL, Mitchell JD, Thomson BJ, Hurst NP, Nuki G. Screening for antimalarial maculopathy in reumatology clinics. Br Med J 1985; 291: 782-5.

Finbloom DS, Silver K, Newsome DA, Gunkel R. Comparison of hydroxychloroquine and chloroquine use and the development of retinal toxicity. J Rheumatol 1985; 12: 692-694.

Mantyljarvi M. Hydroxychloroquine treatment and the eye. Scand J Rheumatology 1985; 14: 171-174.

Tobin DR, Krohel B, Rynes RI. Hydroxychloroquine. Seven-year experience. Arch Ophthalmol 1982; 100: 81-83.

Ramsey MS, Fine BS. Chloroquine toxicity in the human eye. Am J Ophthalmol 1972; 73: 229-235.

Ramsey JF. Chloroquine retinopathy. Arch Ophthalmol 1991; 109: 1362.

Bernstein HN. Ocular safety of hydroxychloroquine. Ann Ophthalmol 1991; 23: 292-296.

Pivetti Pezzi P, Rispoli E, Catarinelli G, Paroli MP, Pileri M, Tucci S, Zorzin LR. Diagnosi precoce del danno retinico da antimalarici di sintesi. Studio elettrofisiologico e fluorofotometrico su pazienti in trattamento con idrossiclorochina. Clin Ocul 1988; 2: 105-11.

Rispoli E, Di Ciò A, Catarinelli G, Luchetti P, Torella M, Zorzin LR, Pivetti Pezzi P. Studio elettrofisiologico e fluorofotometrico su pazienti in trattamento con idrossiclorochina. Bollettino di Oculistica 1993; 72: 561-571.

Lozier JR, Friendlaender MH. Complications of antimalarial therapy. International Ophthalmology Clinics 1989; 29: 172-178.

GuldenSchuh I, Niemeyer G. Fruherfassung von netzhautschaden durch chloroquin und hydroxychloroquin. Klin Mbl Augenheilk 1987; 190: 293-6.

Rigaudière F, Pizzato M, Albuisson E, Le Gargasson JF, Grall Y. Bilan statistique de 700 examens électrophysiologiques (ERG) chez des patients sans signe ophtalmologique traités par antipaludéens de synthèse pour maladie rhumatologique ou dermatologique. Ophtalmologie 1990; 4: 254-9.

Ribaute E, Lafont M, Despreaux C. Etude analytique d'electrorétinogrammes (ERG) de 280 patients sous antipaludéens de synthèse (A.P.S.). Ophtalmologie 1990; 4: 327-329.

Questo documento non può essere pubblicato senza l'esplicita autorizzazione dell'autore.