

Incremento funzionale nella RP dopo innesto sovracoroideale di cellule mesenchimali autologhe: aspetti prognostici

di Paolo Giuseppe Limoli¹, Enzo Maria Vingolo², Sergio Zaccaria Scalinci³, Celeste Limoli¹, Marcella Nebbioso⁴

¹ Centro Studi di Ipovisione - Milano

² UOC Ospedale "A. Fiorini" - Terracina, "La Sapienza" - Roma

³ Clinica Oculistica Universitaria "S. Orsola Malpighi" - Bologna

⁴ Dipartimento Organi di Senso Università "La Sapienza" - Roma



La retinite pigmentosa (RP) è un disturbo genetico caratterizzato da cecità notturna, declino ed estinzione dell'elettroretinogramma (ERGs) e contrazione del campo visivo (1-5), per apoptosi cellulare, con progressione costante verso l'atrofia retinica.

Tali cambiamenti strutturali nell'ambito dei singoli strati retinici sono ben osservabili usando sdOCT.

La RP principalmente colpisce i bastoncelli che hanno la loro massima densità ad una eccentricità di 18° rispetto alla fovea. Successivamente abbiamo perdita secondaria dei coni, che normalmente hanno la loro massima densità al centro della fovea.

La morte dei bastoncelli avviene per alterazione genetica multifattoriale. Esistono almeno 80 siti genetici diversi la cui alterazione porta a un danno cruciale di tali cellule.

I coni nella RP invece non hanno difetti genetici, ma tuttavia successivamente alla morte dei bastoncelli iniziano a degradarsi fino a compromettere in modo irrimediabile la funzione visiva.

La morte dei coni sembra attribuibile alla mancata produzione da parte dei bastoncelli, geneticamente compromessi, di Rod Cone

viability Factor (RdCVF), citochina capace di ritardare in modo significativo la morte del cono nel modello murino di RP RD1.

Ma sono presenti anche altri co-fattori come l'iperossidazione della retina, il ridotto flusso ematico (14), lo stato di micro-infiammazione cronica e l'apoptosi cellulare così innescata. L'assottigliamento della retina che ne deriva a causa della perdita di cellule, è associato ad una riduzione del visus.

La RP non ha terapie allo stato attuale.

La terapia genetica se disponibile potrebbe essere applicabile a retine senza una compromissione massiva della propria citologia e con difetti monogenetici, come nella amaurosi congenita di Leber nelle prime fasi della malattia.

La riabilitazione visiva migliora la visione attraverso filtri fotoselettivi, luci e sistemi a piccolo ingrandimento (19-20). Tuttavia la progressione della perdita fotorecettoriale contribuisce a ridurre le performance ottenute con la riabilitazione visiva provocando in genere frustrazione e depressione.

Molti studi recenti evidenziano che i fattori di crescita (GF), direttamente o in modalità cellulare mediata da cellule, sono

responsabili del neuropotenziamento, per l'azione sia angiogenetica che neurotrofica sulle cellule retiniche.

L'efficacia del trapianto di cellule mesenchimali autologhe è stata dimostrata da diversi studi, in quanto queste cellule sono in grado di produrre fattori di crescita.

Recentemente Oner e colleghi hanno stabilito che la tecnica di innesto sovracoroideale definita Limoli Retinal Restoration Technique (LRRT) rappresenta la modalità più sicura di somministrazione di cellule mesenchimali e staminali in genere.

Lo scopo del lavoro è stato quello di mettere in evidenza l'aspetto prognostico relativo ad autotrapianto mesenchimale nello spazio sovracoroideale (LRRT) in pazienti con RP.

Metodi

Abbiamo eseguito uno studio clinico retrospettivo e osservazionale per conoscere la prognosi visiva del paziente con RP trattato con LRRT, al fine di preservare l'abilità di lettura ottenuta con la riabilitazione visiva.

LRRT rappresenta una tecnica di impianto a livello sovracoroideale di cellule stromali adipose derivate dal grasso orbitario, di cellule staminali derivate dal grasso ottenuto da frazioni vascolari stromali (SVF) del tessuto adiposo e del plasma ricco di piastrine (PRP).

I criteri di inclusione erano RP senza altre malattie dell'occhio come cataratta, pucker maculare o disturbi cerebrali molto invalidanti. Ogni paziente è stato esaminato eseguendo una visita oculistica completa comprendente l'analisi della BCVA (logMAR), del visus per vicino residuo e con ingrandimento (pt), della sensibilità con microperimetria Maia (dB).

Ogni analisi è stata ripetuta dopo 6 mesi. Prima della chirurgia lo spessore foveale retinico è stato analizzato con sdOCT (μ) e l'attività elettrica della retina con ERG (μ V),

secondo gli standard stabiliti nel 2009 dalla Società internazionale di elettrofisiologia della visione (ISCEV).

I principi della Dichiarazione di Helsinki sono stati osservati, è stato ottenuto il consenso informato scritto e l'approvazione da parte del Comitato Etico della Low Vision Academy. Per evitare che le comparazioni tenessero conto di casi in cui il visus fosse troppo basso (> 64 pts) o fosse normale dunque non incrementabile (6 pts), abbiamo selezionato 21 occhi il cui visus per vicino fosse compreso tra i 7 e i 64 corpi di stampa.

In base allo spessore retinico centrale sono stati ulteriormente suddivisi in:

Gruppo A (8 n) $\leq 190 \mu$

Gruppo B (13n) $> 190 \mu$.

Risultati

Relativamente all'analisi delle performance visive studiate nei 21 occhi dopo 6 mesi, si sono registrati i seguenti cambiamenti.

Il visus residuo per vicino nel gruppo A (8 n) passa da 25,88 a 26,13 cp (-0,97 % - $P > 0,5$), nel gruppo B (13 n) da 15,15 a 12,00 cp (+ 20,79% - $P < 0,5$) (Fig. 1).

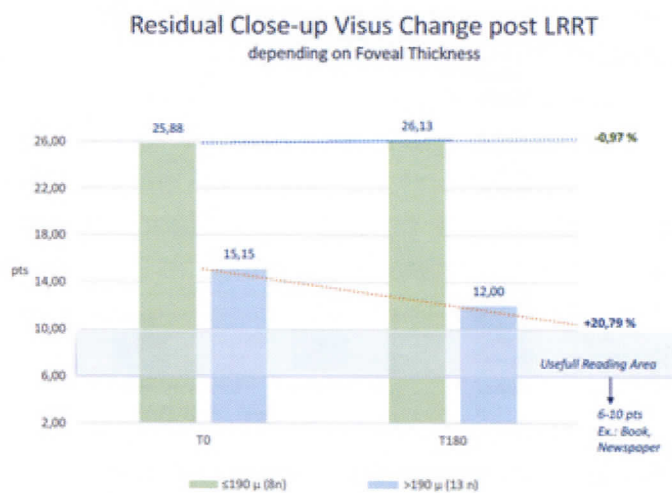


Fig. 1: Il gruppo di pazienti con spessore foveale maggiore presenta un incremento maggiore del visus per vicino residuo rispetto ai pazienti con fovea più atrofica.

La sensibilità nel gruppo A (8 n) passa da 5,45 a 6,29 dB (+ 15,41% - $P > 0,5$), nel

gruppo B (13 n) da 3,15 a 4,18 dB (+ 32,70% - P <0,5) (Fig. 2).

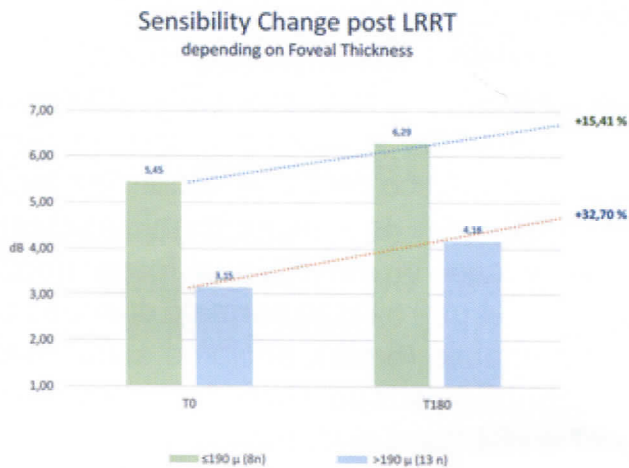


Fig. 2: L'incremento della sensibilità autotrapianto sovracoroideale è percentualmente più importante nel gruppo con FT > 190 μ.

Ogni paziente legge caratteri più piccoli di 10 cp con l'ausilio ottenuto dopo riabilitazione visiva.

La compliance appare buona nel 72,43% dei pazienti (50% del gruppo con spessore foveale uguale o inferiore a 190 micron, 84,62% del gruppo con spessore foveale superiore ai 190 micron) (Fig.3).

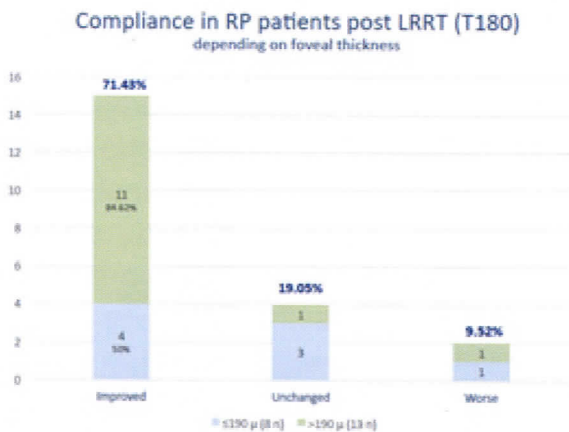
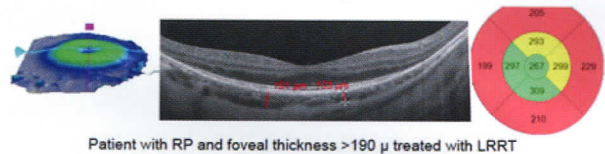


Fig. 3: La compliance è buona nel 71,43% dei casi. I pazienti notano di vedere meglio 6 mesi dopo innesto sovracoroideale di cellule mesenchimali, ma tale percentuale sale all'84,62% se il FT > 190 μ.

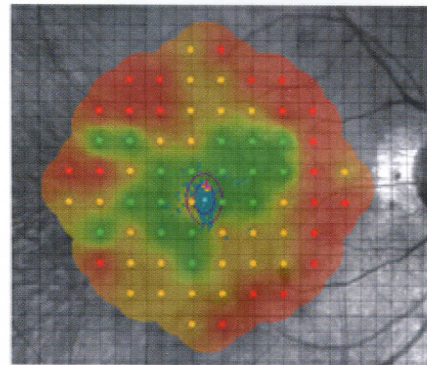
Nessun paziente ha registrato eventi avversi derivati dalla chirurgia.

Conclusioni

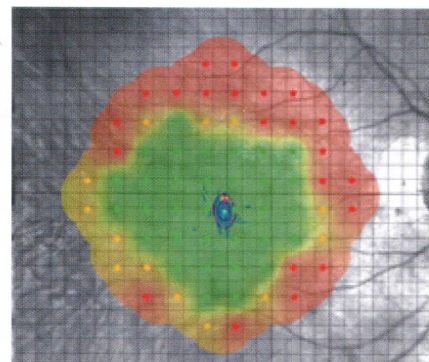
Gli occhi trattati con LRRT hanno mostrato un incremento maggiore del visus per vicino residuo e della sensibilità misurata mediante microperimetria se lo spessore foveale è maggiore di 190 μ (Fig. 4).



Patient with RP and foveal thickness >190 μ treated with LRRT



T0
0,045 logMar (0,9) 7 pts dB 14,41 BCEA 2,0



T180
0,000 logMar (1,0) 6 pts, dB 16,61 BCEA 0,9

Fig. 4: Quando lo spessore retinico foveale è importante, nel nostro studio >190 μ, la cellularità retinica è ancora molta diffusa, le strutture foveale sono normoconservate e il Ph/RPE/BM/CC complex ben riconoscibile. La somministrazione di cellule mesenchimali riesce ad influenzare positivamente i parametri funzionali a sei mesi dall'intervento di LRRT.

Lo spessore foveale, funzione del numero residuo di cellule, è facilmente misurabile con sdOCT. Questo dato, significativamente correlato con la funzione retinica misurata da ERG fotopico, appare un possibile criterio prognostico quando si decide la chirurgia cellulare nei pazienti con RP.