

Diagnostica dei disturbi oculari e della visione nel paziente uremico

G. Staurenghi, A. Porta

*Istituto di Scienze Biomediche, Ospedale S. Paolo, Clinica Oculistica dell'Università
Milano*

I pazienti uremici, soprattutto all'inizio di un trattamento emodialitico cronico lamentano spesso disturbi oculari che possono apparire legati o meno allo squilibrio osmotico ad esso conseguente e che possono presentarsi per lungo tempo anche durante ogni singola sessione dialitica.

Accanto, infatti, a disturbi visivi associati a volte a malessere generale, esistono complicanze del segmento anteriore (alcune del tutto asintomatiche) della pressione intraoculare e del segmento posteriore dell'occhio (quindi soprattutto retiniche). Un cenno a parte meritato le alterazioni conseguenti a trapianto renale ed a trattamento dell'accumulo di alluminio con sostanze chelanti.

Segmento anteriore

1) Calcificazioni corneo-congiuntivali

La più frequente complicanza oculare nell'insufficienza renale cronica è rappresentata dalla deposizione di sali di calcio a livello degli strati sottoepiteliali della cornea e della congiuntiva, di solito in corrispondenza della rima palpebrale. Questi depositi calcifici (solitamente asintomatici e correlati con la durata del trattamento emodialitico e con l'età del paziente) in presenza di un film lacrimale alterato (1) e di conseguenza poco protettivo, risultano responsabili di una forma di irritazione congiuntivale tipica di molti pazienti uremici

("occhio rosso da insufficienza renale cronica") e quindi di una sensazione di fastidio.

Presenti sia dal lato nasale che temporale della fessura interpalpebrale, queste calcificazioni vengono meglio esaminate dall'oculista al biomicroscopio e possono essere graduate secondo tre livelli di gravità (2):

Grado 0: assenza di deposizioni;

Grado 1: depositi congiuntivali visibili solo alla lampada a fessura;

Grado 2: depositi congiuntivali e della periferia corneale ("limbus") visibili anche ad occhio nudo con buona illuminazione; non si possono distinguere da alcune degenerazioni di tipo senile, come la "linea alba di Vogt" (3);

Grado 3: depositi congiuntivali e

corneali estesi, biancastri e grossolani, visibili ad occhio nudo anche a luce diffusa.

La patogenesi di queste lesioni sembra legata alla contemporanea presenza di fattori sia distrofici che metabolici.

Da una parte infatti l'incidenza di "pinguecole" (neoformazioni benigne della congiuntiva in corrispondenza della rima interpalpebrale dovuta alla degenerazione delle fibre elastiche e favorite in genere dall'età avanzata e dall'esposizione a fattori ambientali) appare elevata in modo significativo nel paziente dializzato rispetto ai soggetti normali e la presenza di queste lesioni sembra predisporre alla deposizione di sali di calcio.

D'altra parte i depositi calcifici risultano favoriti in modo particolare dalla presenza di uno squilibrio del metabolismo calcio-fosforo, come avviene appunto nel paziente uremico, in cui l'aumento del prodotto $Ca \times P$ sarebbe responsabile delle cosiddette "calcificazioni metastatiche" dei tessuti molli.

La relativa alcalinità della superficie congiuntivale esposta all'aria (dipendente dalla maggiore diffusione della CO_2) facilita infine la deposizione oculare che precede in genere quella sistemica (favorita a sua volta dall'alcalosi post-dialitica): proprio per questo motivo le calcificazioni corneo-congiuntivali possono essere utilizzate per il monitoraggio del $Ca \times P$.

Tuttavia mentre i depositi congiuntivali possono regredire per riduzione del $Ca \times P$ (4) (ottenuta per esempio attraverso la dieta o la somministrazione di anti-acidi leganti i fosfati o con il controllo della rimozione durante la dialisi), quelli corneali tendono a rimanere inalterati ed a regredire soltanto dopo asportazione delle paratiroi-

di o dopo trapianto renale (5).

2) *Emorragie congiuntivali*

Si osservano talvolta nel paziente sottoposto a trattamento emodialitico e sembrano attribuibili alla diatesi emorragica tipica dell'uremico oppure all'uso di eparina (6). Si risolvono spontaneamente senza terapia.

3) *Opacità del cristallino*

La cataratta complicata da emodialisi è una particolare forma di opacamento del cristallino dovuta a marcata e rapida imbibizione di umore acqueo per fenomeni di iposmolarità dei liquidi organici: è correlata alla durata del trattamento e può considerarsi entro certi limiti reversibile per regressione dei fenomeni di imbibizione (7).

Non sono invece reversibili quelle capacità legate all'eventuale ipocalcemia, o alla prolungata terapia corticosteroidica dell'affezione renale primaria, o all'eventuale reazione di rigetto al trapianto renale. La terapia in questo caso è ovviamente chirurgica e prevede l'asportazione del cristallino opacato e la sua sostituzione con una lentina intra-oculare ("cristallino artificiale"): l'intervento è oggi possibile anche in regime di Day Hospital.

Pressione intraoculare (PIO)

I pazienti sottoposti ad emodialisi accusano talvolta una serie di disturbi (emicrania, nausea, sonnolenza o spossatezza, ecc.), che si ripetono a volte ad ogni seduta dialitica, ed a cui si associa spesso un aumento della pressione intraoculare (PIO) oltre che del liquor cerebro-spinale.

La natura intermittente della terapia emodialitica, la rimozione di notevoli quantità di soluti uremici e

la contemporanea correzione di squilibri idroelettrolitici che ritornano per altro nel periodo interdialitico, sono responsabili di una "sindrome da disequilibrio" che si manifesta anche tra acqueo e plasma.

La barriera acqueo-ematica si comporta infatti come una membrana semipermeabile, favorendo una clearance tardiva dell'urea dall'acqueo rispetto alla più rapida rimozione plasmatica: l'aumento della PIO continua in questo modo finché si mantiene quel gradiente osmolare che contribuisce al richiamo di fluidi nel compartimento oculare (8,9).

Sebbene in letteratura sia stato riportato un caso di glaucoma acuto durante trattamento emodialitico (10), l'aumento della PIO risulta comunque asintomatico ed i valori pressori tendono a normalizzarsi con la diffusione dell'urea in eccesso verso il compartimento plasmatico.

Nonostante queste oscillazioni della PIO, il paziente affetto sia da glaucoma ad angolo aperto (glaucoma cronico semplice) come da glaucoma ad angolo stretto non incorrono alcun rischio al termine della seduta emodialitica, data la possibilità di prevenire ampie fluttuazioni dell'osmolarità plasmatica istituendo, all'inizio, un regime di dialisi "corte" oppure aggiungendo destrosio al liquido di dialisi.

La terapia di un eventuale attacco di glaucoma acuto è comunque di rapida attuazione consistendo nella instillazione di colliri miotizzanti (per esempio pilocarpina), che migliorano il deflusso dell'acqueo, e nella somministrazione di inibitori dell'anidasi carbonica (acetazolamide), che riducono la produzione dell'acqueo stesso.

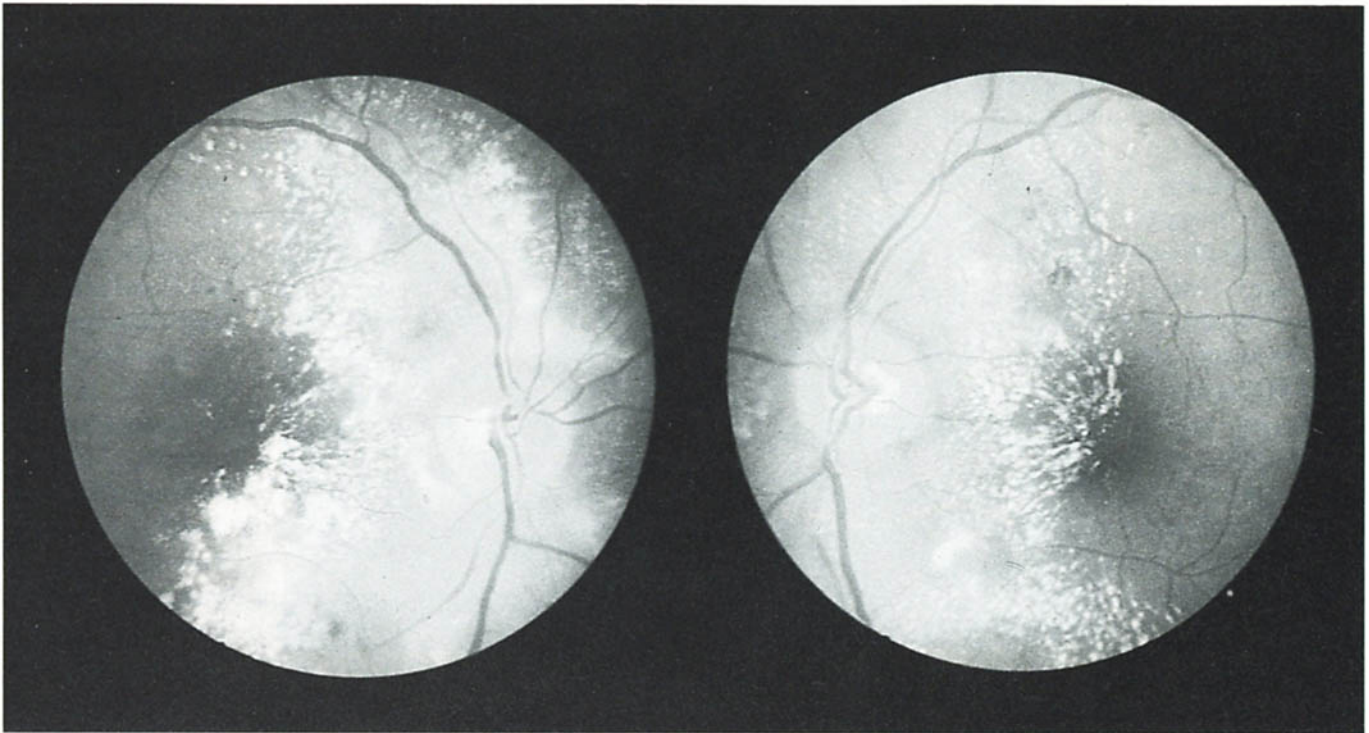


Fig. 1 - Retinopatia essudativa in ipertensione con insufficienza renale.

Segmento posteriore

Per quanto riguarda le alterazioni del fondo oculare, le principali anomalie osservate possono essere correlate all'ipertensione ed all'arteriosclerosi che si manifestano nelle fasi terminali della patologia renale o che comunque ne sono alla base: *occlusioni vascolari, papilledema, edema maculare ed emorragie intraretiniche spontanee* sono infatti frequenti nei pazienti dializzati (Fig. 1) (11). Il mantenimento dei valori pressori entro limiti più contenuti consente qualche volta la regressione dei segni di vasculopatia.

Le alterazioni metaboliche indotte dall'insufficienza circolatoria corioideale sono state di recente ritenute responsabili di uno stato di sofferenza dell'epitelio pigmentato retinico (EPR: importante intermedio tra il circolo coriocapilla-

re e la retina) chesi manifesta con i segni di una atrofia localizzata (degenerazione pigmentaria) che può mimare da una parte quadri evoluti di retiniti infettive (per esempio post-esantematiche) dall'altra alcune retinopatie ereditarie (retiniti pigmentose), senza riprodurne però la progressività e la gravità: si definiscono per questo pseudo-retiniti pigmentose (12).

Sempre in correlazione con uno stato di insufficienza circolatoria corioideale cronica sembrano essere le cosiddette "drusen" cioè delle escrescenze situate sotto l'EPR (che ne risulta sollevato) che rappresentano il mancato smaltimento e quindi l'accumulo di materiali derivati dai fotorecettori ed elaborati appunto dall'EPR.

In corso di emodialisi è infine possibile il peggioramento di una retinopatia diabetica, da attribuirsi soprattutto ad un meccanismo epari-

no-dipendente. Il trapianto renale può in questi casi contribuire a stabilizzare il quadro retinico oppure, in alternativa, la dialisi peritoneale che non necessita di un trattamento eparinico.

Lo studio delle alterazioni retiniche necessita di metodiche diagnostiche abbastanza particolari: per esempio innumerevoli informazioni ci vengono fornite dall'*angiografia retinica a fluorescenza* (fluorangiografia o FAG) che prevede l'infusione in vena di pochi cc di un colorante organico giallo (fluoresceina sodica), di basso peso molecolare (376 dalton), di elevata idrosolubilità e che diviene fluorescente se "eccitato" da luce blu. In questo modo la ripresa fotografica del fondo oculare con pellicola b/n consente di evidenziare, in progressione temporale, il riempimento del circolo corioideale (fluorescenza "di fondo"), la fase di riempimento

delle arterie retiniche e quindi delle vene, delineando ogni particolare presente sul fondo oculare. Ricordiamo che il paziente uremico in trattamento emodialitico può essere sottoposto a questo esame senza alcuna controindicazione, dato che il colorante iniettato viene eliminato nel corso della successiva seduta dialitica. In genere la presenza di un pH acido in questi pazienti comporta soltanto delle immagini fotografiche meno contrastate.

La già citata *insufficienza vascolare coroideale* del paziente uremico viene confermata dal ritardo di riempimento di alcuni settori della coroide (oltre i valori fisiologici di 0,5-1 sec.) rispetto a quello dei vasi retinici (Fig. 2,3).

La circolazione coroideale risulta infatti condizionata dalla pressione di perfusione, cioè dalla differenza tra pressione sanguigna media (P diastolica + 1/3 della differenza tra P sist. e P diast.) e la PIO, e indirettamente dalle resistenze

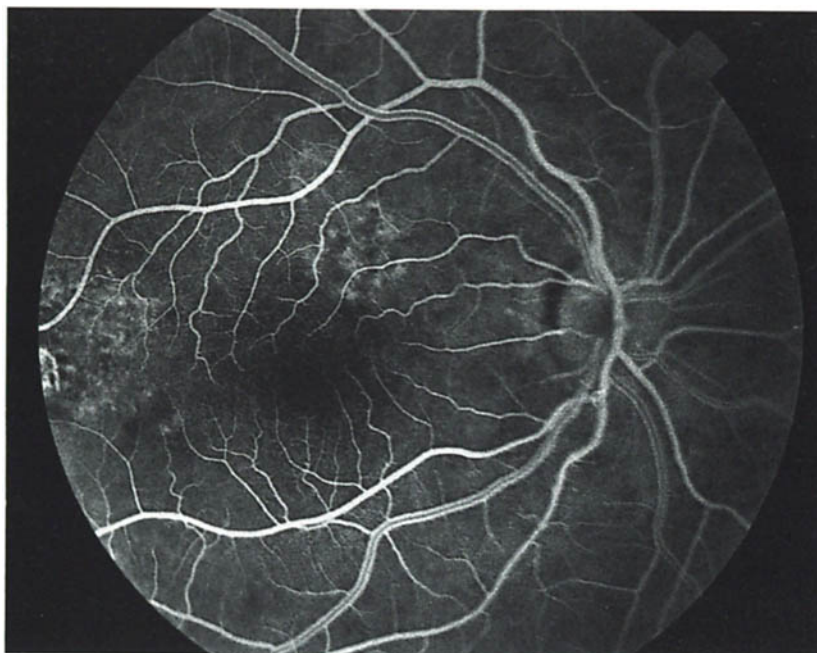


Fig. 2 - Fag in fase laminare venosa: evidenti i difetti dell'EPR (zone iperfluorescenti) ed i ritardi di riempimento del circolo coroideale.

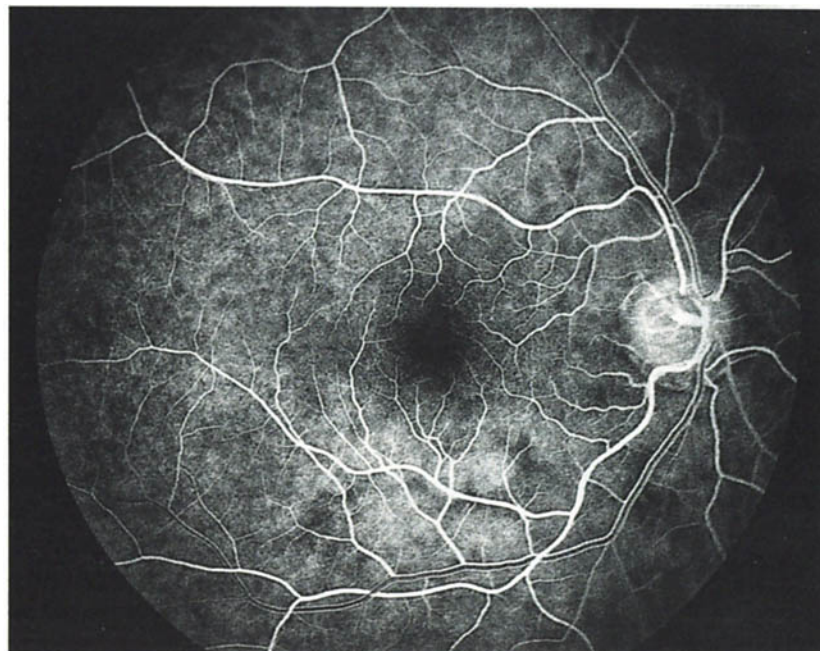


Fig. 3 - Fag in fase laminare venosa: ritardi di riempimento coroideale.

periferiche: poiché i reperti istopatologici evidenziano la presenza di pareti vasali coroideali più ispessite e sclerotiche rispetto a quelle dei vasi retinici, l'associazione con una

diminuzione della P di perfusione può essere responsabile di una sofferenza di circolo di certi settori.

Completano infine i quadri patologici del segmento posteriore le *retiniti da Cytomegalovirus* la cui incidenza è aumentata non solo nell'ambito dei pazienti emodializzati, ma soprattutto tra quelli sottoposti a trapianto renale.

Possono apparire come focolai di retinite necrotizzante o molto più genericamente come vasculiti retiniche: in ogni caso la diagnosi è possibile solo in presenza di test di laboratorio positivi.

Altre complicanze

Il paziente sottoposto a *trapianto renale* può andare incontro a tutta una serie di modificazioni del suo quadro obiettivo.

Da una parte la normalizzazione del prodotto Ca x P comporta la possibile regressione, come abbiamo già visto, delle calcificazioni congiuntivali, mentre il conteni-

mento dei valori pressori può migliorare il quadro della vasculopatia retinica. D'altra parte la terapia corticosteroidica è fonte di complicanze oculari ben conosciute, come la cataratta ed una forma di ipertensione oculare in genere reversibile con la sospensione del cortisone e comunque rispondente alla consueta terapia. In presenza di difetti del campo visivo indotti dall'ipertono oculare, è invece lecito parlare di glaucoma vero e proprio. Infine il sovraccarico di alluminio nei pazienti sottoposti a trattamento emodialitico (responsabile, tra l'altro, di una forma di encefalopatia rapidamente progressiva), viene contrastato con l'uso di sostanze in grado di legare il metallo favorendone l'escrezione.

La desferrioxamina (DFO) (agente chelante già utilizzato per esempio nel trattamento dell'accumulo di ferro nelle talassemie) può essere somministrato nei pazienti uremici anche in dose unica allo scopo di rivelare la presenza di accumulo di alluminio (DFO-test). Risulta tuttavia responsabile, attraverso meccanismi poco conosciuti, di una serie di disturbi visivi che vanno da una diminuzione transitoria della acuità visiva sino ad un altrettanto fugace e caratteristica alterazione del senso cromatico: tale tossicità, già conosciuta per quanto riguarda il trattamento cronico, si può verificare anche dopo una sola somministrazione (13).

Bibliografia

1. Porter R, Crombie AL. Corneal and conjunctival calcification in chronic renal failure. *Br J Ophthalmol* 1973; 57: 339.
2. Polack BCP. Ophthalmological complications of haemodialysis and kidney transplantation. MD Thesis. University of Leiden. The Netherlands. The Hague, Dr W Junk BV, 1980.
3. Sugar HS, Kobernick S. The white limbus girdle of Vogt. *Am J Ophthalmol* 1971; 72: 861.
4. Berlyne GM, Shaw AB. Red eyes in renal failure. *Lancet* 1967; 1: 4.
5. Parfitt AM. Soft tissue calcification in uremia. *Arch Intern Med* 1969; 124: 544.
6. Pambor R, Pap I. Netzhautveränderungen unter der Hamodialyse (Retinal alterations during haemodialysis treatment). *Folia Ophthalmol* (in German) 1977; 2: 114.
7. Miglior M, Miglior S. Patologia del cristallino e della zonula. In "Oftalmologia Clinica" Monduzzi Editore 1989; 14: 371.
8. Gardner WA, Greenwood WR. Studies on the intraocular pressure during hemodialysis. *Canad J Ophthalmol* 1966; 1: 4.
9. Galin MA, Davidson R, Pansmanik S. An osmotic comparison of urea and mannitol. *Am J Ophthalmol* 1963; 55: 244.
10. Paul W, Bahlmann G. Chronic haemodialysis and intraocular pressure. *Folia Ophthalmol* (in German) 1976; 1: 43.
11. Scheie HG. Evaluation of ophthalmoscopic changes of hypertension and arteriolar sclerosis. *Arch Ophthalmol* 1953; 49: 117.
12. De Laey JJ. Fluorescein angiography of the choroid in health and disease. *Int Ophthalmol* 1983; 6: 125-38.
13. Staurenghi G, Porta A, Autelitano A, et al. Ocular effects of desferrioxamine infusion in uraemic patients on chronic haemodialysis, 10th Symposium of the international research group "Colour Vision Deficiencies" Cagliari, June 1989; (in press): June 25-8.