

AUTOFLUORESCENZA NELLA CORIORETINOPATIA SIEROSA CENTRALE

Chiara Eandi MD, Ph.D – Torino
chiara.eandi@unito.it



INTRODUZIONE

La corioretinopatia sierosa centrale (CSC) è una malattia caratterizzata da un distacco sieroso idiopatico della macula secondario ad accumulo di liquido al polo posteriore proveniente dalla coroide attraverso l'epitelio pigmentato alterato.

La CSC è stata descritta per la prima volta da von Graefe nel 1866 (1), che la definì *retinite centrale ricorrente*. In seguito negli anni '60, Maumenee (2) e Gass (3) descrissero le caratteristiche cliniche (2) e fluorangiografiche (3) che portarono alla definizione attualmente accettata di questa condizione, *corioretinopatia sierosa centrale*.

La mancanza di studi istopatologici ha fatto sì che la patogenesi e la fisiopatologia della CSC non siano ancora completamente chiarite, mentre l'aspetto clinico è stato definito anche grazie all'impiego di tecniche di imaging fluorangiografiche.

L'introduzione negli ultimi anni della tomografia a scansione ottica (OCT) ha fornito nuove conoscenze sulla morfologia della retina in corso di CSC ed ha permesso di seguire nel tempo lo sviluppo di un'atrofia retinica e di correlarla con l'acuità visiva (4 - 6). Tuttavia, molti aspetti della malattia rimangono oscuri per l'incapacità di evidenziare cambiamenti fisiologici indotti dalla patologia stessa.

AUTOFLUORESCENZA DEL FUNDUS

La fotografia in autofluorescenza (FAF) è una tecnica di imaging non invasiva che fornisce immagini del fundus dal punto di vista funzionale sfruttando le proprietà di emissione della luce dopo stimolazione da parte di fluorofori naturali, in particolare la lipofuscina. Nel caso delle cellule dell'epitelio pigmentato retinico (EPR) la produzione di lipofuscina è correlata in gran parte con la fagocitosi dei segmenti esterni dei fotorecettori degenerati. Le molecole di degradazione vengono quindi accumulate nei lisosomi e poi convertite in lipofuscina.

Recentemente l'autofluorescenza è stata impiegata per lo studio della regione maculare in soggetti affetti da CSC. Si è potuto infatti documentare l'intensità e la distribuzione spaziale dell'FAF *in vivo* nei differenti stadi, acuto e cronico, della malattia.

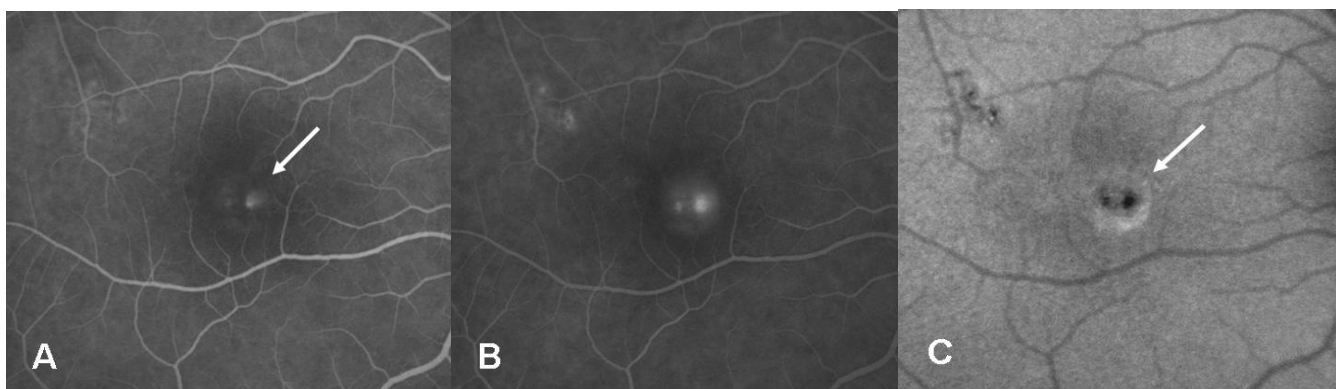


Figura 1. A. La fase precoce della fluorangiografia mette in evidenza il punto focale di leakage in un paziente affetto da corioretinopatia sierosa centrale (freccia). B. Nelle fasi tardive dell'esame invece, si osserva un'area di distacco dell'EPR. C. L'immagine in autofluorescenza corrispondente, acquisita con il sistema fotografico Topcon, mostra un'area di ipoautofluorescenza a livello del sito di perdita acuto (freccia).

Cambiamenti a livello delle cellule dell'EPR possono condurre ad alterazioni significative dell'autofluorescenza in aree specifiche della macula. Come misura indiretta della distribuzione dell'autofluorescenza che riflette l'attività metabolica nell'EPR, l'analisi dell'autofluorescenza potrebbe essere impiegata per monitorare il metabolismo cellulare e fornire così una migliore comprensione della fisiopatologia della CSC (7 - 10).

I lavori presenti in letteratura che valutano questa metodica in casi di CSC sono poco numerosi e talvolta non concordi. Von Ruckmann e collaboratori (11) sono stati i primi a descrivere patterns di autofluorescenza in corso di CSC. Questi autori hanno descritto un'iperautofluorescenza corrispondente al punto di perdita focale a livello dell'EPR in pazienti con CSC acuta (11, 12). Una perdita dei fotorecettori, un aumentato turnover dei segmenti esterni dei fotorecettori, e un

accumulo di lipofuscina nell'EPR sono i fattori che possono spiegare l'osservazione dell'iperautofluorescenza in questi casi, considerando un'aumentata attività metabolica dell'EPR circostante che determina la produzione e l'accumulo di lipofuscina, responsabile di questo aspetto.

Altri autori tuttavia, riportano osservazioni opposte. In particolare Eandi et al. (13) descrivono un'ipoautofluorescenza associata al punto di perdita focale acuto dell'EPR usando un sistema fotografico Topcon (Topcon, Giappone) (**figura 1**). Le aree adiacenti inoltre, mostrano una zona a chiazze di ipo- e iper- autofluorescenza compatibile con il precedente distacco del neuroepitelio (13). Questo spot ipoautofluorescente sembra supportare l'ipotesi eziopatogenetica della malattia. In particolare, in presenza di un DEP un difetto meccanico a livello delle giunzioni tra le cellule dell'EPR ("blow out") può determinare una micro-rottura dell'EPR stesso, permettendo un passaggio del liquido fuoriuscito dalla coroide, che presenta un'alterata permeabilità, nello spazio sottoretinico. Questo determina infine il distacco del neuroepitelio. Pertanto secondo questa teoria, la micro-rottura dell'EPR ("blow out") coincide con il punto di perdita focale visibile alla FAG e allo spot ipoautofluorescente evidente con immagini di autofluorescenza (13, 14). L'assenza di EPR a questo livello risulta in un'assenza di autofluorescenza, in quanto non è presente tessuto dove si possa accumulare la lipofuscina (13).

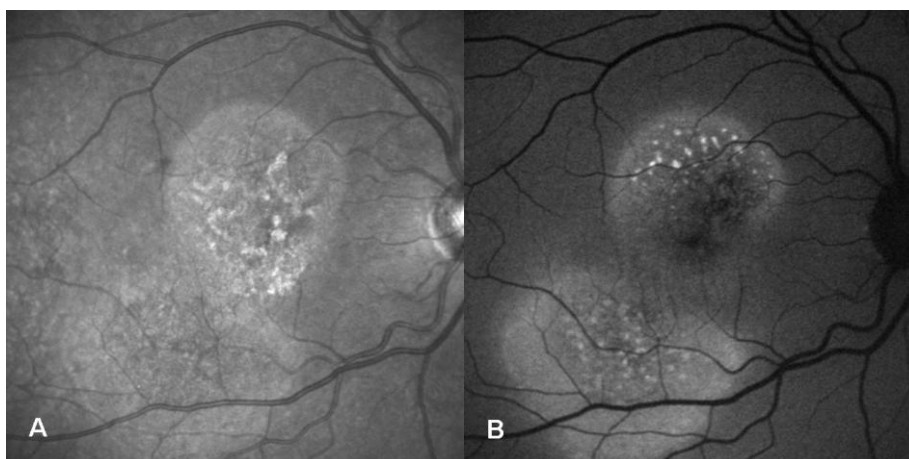


Figura 2. A. L'immagine all'infra-rosso di un paziente con corioretinopatia sierosa centrale cronica in fase attiva mostra un distacco del neuroepitelio in regione maculare con depositi iperriflettenti sottoretinici e distacco gravitazionale inferiormente. B. L'immagine in autofluorescenza, acquisita con il sistema SLO, evidenzia un'iperautofluorescenza granulare in corrispondenza dei precipitati sottoretinici. Il tratto gravitazionale di recente insorgenza mostra un'iperautofluorescenza diffusa.

Queste osservazioni sono supportate da altri autori. Karadimas et al (15), utilizzando un oftalmoscopio a scansione laser (SLO, HRA, Heidelberg), descrivono uno spot di ipoautofluorescenza in corrispondenza del punto di leakage. Anche Spaide e Klancnik (7) riportano un'area di ipoautofluorescenza a livello del difetto dell'EPR, con il sistema fotografico Topcon adattato con filtri specifici. Framme et al (16), impiegando il sistema SLO, riportano una ridotta autofluorescenza nell'area di distacco del neuroepitelio per probabile effetto di mascheramento da parte del fluido sottoretinico, che bloccherebbe la fluorescenza dell'EPR sottostante. La scansione OCT in queste aree conferma la presenza di liquido sottoretinico anche nei casi di distacchi subclinici (5, 6).

In uno studio su 30 pazienti con CSC in vari stadi, Spaide et al (7), usando il sistema fotografico Topcon adattato, hanno dimostrato che l'autofluorescenza non deriva solo dall'EPR, ma anche dalla superficie posteriore della retina (7). Questi autori infatti, descrivono un pattern di iperautofluorescenza granulare evidente dopo 1 – 2 mesi dalla comparsa del distacco della neuroretina (**figura 2**). Queste aree puntiformi di iperautofluorescenza corrispondono ai precipitati sottoretinici presenti sulla superficie esterna della neuroretina sollevata. All'OCT sono responsabili del profilo irregolare del margine esterno del distacco del neuroepitelio, mentre all'osservazione biomicroscopica sono visibili come depositi puntiformi giallastri sottoretinici. Verosimilmente la loro natura è costituita da accumuli di macrofagi contenenti i segmenti esterni dei fotorecettori fagocitati, derivati dalla mancanza del contatto con l'EPR e della fagocitosi da parte di queste cellule. La presenza di questi accumuli di macrofagi è stata dimostrata da studi istopatologici in corso di retinoblastoma e melanoma della coroide (17).

Nei casi di CSC cronica sono presenti gradi diversi di atrofia dell'EPR che si riflettono in una autofluorescenza di varia intensità. Diversi studi riportano un'aumentata autofluorescenza nelle aree di pregresso distacco del neuroepitelio (11, 16). Von Ruckmann et al. (11) descrivono un'iperautofluorescenza con un pattern irregolare ed aree di ridotta autofluorescenza in corrispondenza delle zone di sollevamento retinico. Questo potrebbe rispecchiare una ridotta attività metabolica per perdita dei fotorecettori (9, 18).

Generalmente le forme croniche di CSC presentano un'area di ridotta autofluorescenza attorno ai punti di perdita, che si allarga con la progressione del grado di cronicità. Si possono sviluppare aree di atrofia geografica in sede maculare ed inferiormente alla macula. Questi tratti gravitazionali di recente insorgenza ed i margini esterni di quelli più cronici appaiono iperautofluorescenti (**Figura 3**). Al contrario, le forme croniche con una lunga storia di CSC, inattive

da alcuni anni, risultano ipoautofluorescenti senza segni di autofluorescenza (**figura 4**) (7). Questo stesso pattern è stato descritto anche in altre patologie con interessamento maculare e tendenza a scivolamento dell'essudazione sottoretinica verso i settori della periferia inferiore, quali l'emangioma della coroide (19) ed alcuni casi di distrofia vitelliforme maculare (20).

Quando l'atrofia geografica dell'EPR si localizza in regione maculare, come marcata ipoautofluorescenza, dal punto di vista funzionale si associa una riduzione dell'acuità visiva (6, 7, 13). Le scansioni OCT in questi casi confermano infatti un'assenza dell'EPR e dei fotorecettori, responsabile della ridotta acuità visiva (5, 6).

In conclusione, l'esame in autofluorescenza in corso di CSC presenta caratteristiche diverse a seconda dello stadio della malattia. L'autofluorescenza è una metodica d'indagine non invasiva, che fornisce informazioni sui danni indotti sull'EPR e i segmenti esterni dei fotorecettori. La misura dell'autofluorescenza in regione maculare è inoltre altamente correlata con l'acuità visiva. Questo strumento d'indagine, insieme con l'OCT, pertanto, può essere utile per l'analisi morfo-funzionale dei soggetti affetti da CSC e per cercare di prevedere la risposta ai diversi trattamenti.

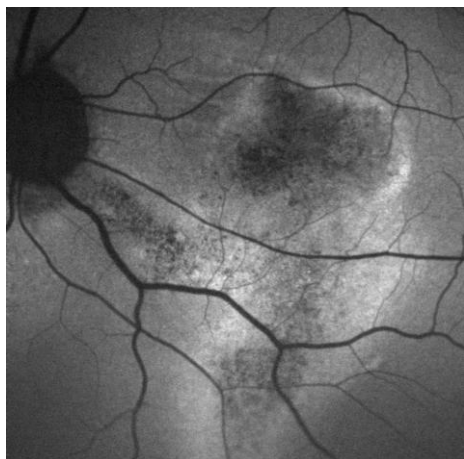


Figura 3. L'immagine in autofluorescenza (sistema SLO) di un paziente con corioretinopatia sierosa cronica mette in evidenza un'area di ridotta autofluorescenza centrale in regione maculare e lungo il tratto gravitazionale in corrispondenza del pregresso sollevamento retinico con margini iperautofluorescenti.

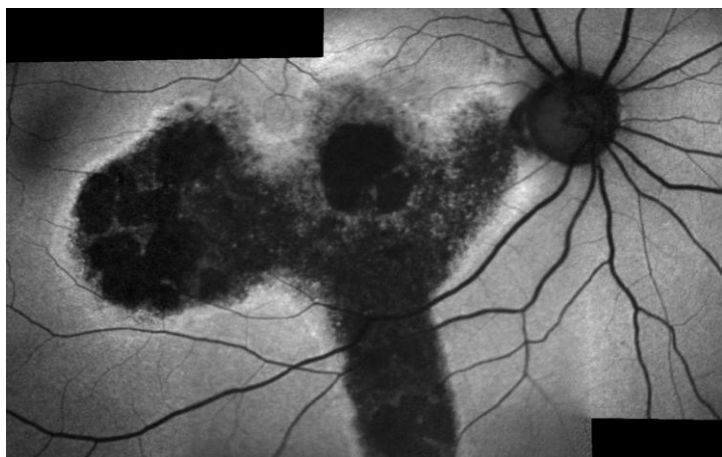


Figura 4. Il montaggio dell'immagine in autofluorescenza (sistema SLO) di un occhio affetto da corioretinopatia sierosa cronica evoluta mostra un'ipoautofluorescenza in corrispondenza delle aree di atrofia dell'epitelio pigmentato, sede del pregresso distacco retinico e accumulo di liquido sottoretinico in regione maculare e nei settori inferiori.

BIBLIOGRAFIA

1. von Graefe A. Uber centrale recidivirende Retinitis. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 1966; 12:211-215.
2. Maumenee AE. Symposium: macular diseases, clinical manifestations. Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol 1965; 69:605-613.
3. Gass JDM. Pathogenesis of disciform detachment of the neuroepithelium. H. Idiopathic central serous chorioidopathy. Am J Ophthalmol 1960; 63:587-615.
4. Wang M, Sander B, Lund-Andersen H, Larsen M. Detection of shallow detachments in central serous chorioretinopathy. Acta Ophthalmol Scand 1999; 77:402-405.
5. Eandi CM, Chung JE, Cardillo-Piccolino F, Spaide RF. Optical coherence tomography in unilateral resolved central serous chorioretinopathy. Retina 2005; 25:417-421.
6. Piccolino FC, de la Longrais RR, Ravera G, Eandi CM, Ventre L, Abdollahi A, Manea M. The foveal photoreceptor layer and visual acuity loss in central serous chorioretinopathy. Am J Ophthalmol 2005; 139:87-99.
7. Spaide RF, Klancnik JM Jr. Fundus autofluorescence and central serous chorioretinopathy. Ophthalmology 2005; 112:825-33.
8. Delori FC, Dorey CK, Staurenghi G, Arend O, Goger DG, Weiter JJ. In vivo fluorescence of the ocular fundus exhibits retinal pigment epithelium lipofuscin characteristics. Invest Ophthalmol Vis Sci 1995; 36:718-729.
9. von Ruckmann A, Fitzke FW, Bird AC. Distribution of fundus autofluorescence with a scanning laser ophthalmoscope. Br J Ophthalmol 1995; 79:407-412.
10. Eldred GE, Katz ML. Fluorophores of the human retinal pigment epithelium: separation and spectral characterization. Exp Eye Res 1988; 47:71-86.
11. von Ruckmann A, Fitzke FW, Fan J, Halfyard A, Bird AC. Abnormalities of fundus autofluorescence in central serous retinopathy. Am J Ophthalmol 2002; 133:780-786.
12. von Ruckmann A, Schmidt KG, Fitzke FW, Bird AC, Jacobi KW. Serous central chorioretinopathy: Acute autofluorescence of the pigment epithelium of the eye. Ophthalmologie 1999; 96:6-10.
13. Eandi CM, Ober M, Iranmanesh R, Peiretti E, Yannuzzi LA. Acute central serous chorioretinopathy and fundus autofluorescence. Retina 2005; 25:989-93.

14. Ober MD, Yannuzzi LA, Do DV, Spaide RF, et al. Photodynamic therapy for focal retinal pigment epithelial leaks secondary to central serous chorioretinopathy. *Ophthalmology* 2005; 112:2088-2094.
15. Karadimas P, Goritsa A, Paleokastritis GP, et al. Autofluorescence imaging in central serous chorioretinopathy and correlation with Fluorescein angiography and indocyanine green angiography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005; 46: E-Abstract 3463.
16. Framme C, Walter A, Gabler B, et al. Fundus autofluorescence in acute and chronic-recurrent central serous chorioretinopathy. *Acta Ophthalmol Scand* 2005; 83:161-167.
17. Takagi T, Tsuda N, Watanabe F, Noguchi S. Subretinal precipitates of retinal detachments associated with intraocular tumors. *Ophthalmologica* 1988; 197:120-126.
18. Feeney L. Lipofuscin and melanin of human RPE, fluorescence, enzyme cyto-chemical and ultrastructural studies. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1978; 17:583-600.
19. Eandi CM, Sugan S, Spaide RF. Descending atrophic tracts associated with choroidal hemangioma. *Retina* 2005; 25:216-8.
20. Spaide RF, Noble K, Morgan A, Freund KB. Vitelliform macular dystrophy. *Ophthalmology* 2006; 113:1392-400.