

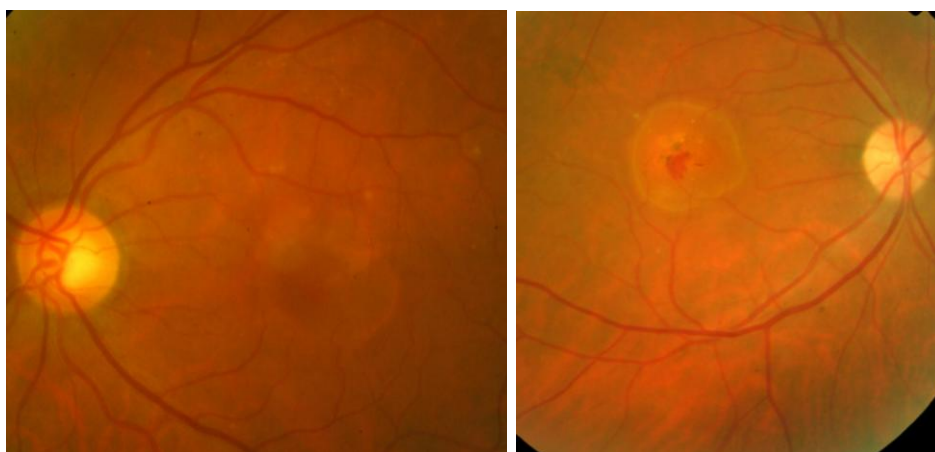
Up-To-Date: Il Distacco dell'Epitelio Pigmentato Retinico (DEP)



Ugo Introini, MD, introini.ugo@hsr.it

Il distacco dell'epitelio pigmentato retinico (DEP) è uno dei quadri caratteristici della degenerazione maculare legata all'età (DMLE). Il DEP sieroso viene definito come un sollevamento cupoliforme dell'epitelio pigmentato retinico, a forma rotonda od ovalare, a margini netti.

Il DEP sieroso, nella maggior parte dei casi, è associato alla presenza di neovasi e viene perciò chiamato DEP vascolarizzato. La presenza di questo tipo di lesione peggiora la prognosi della malattia. L'evoluzione naturale porta infatti alla formazione di ampie cicatrici disciformi con acuità visive residue estremamente basse. Ma soprattutto sono la scarsa risposta ai trattamenti e l'elevata percentuale di complicanze che si accompagnano alla cura del DEP vascolarizzato che rendono particolarmente difficoltosa la terapia di queste lesioni. A tutt'oggi non esistono infatti



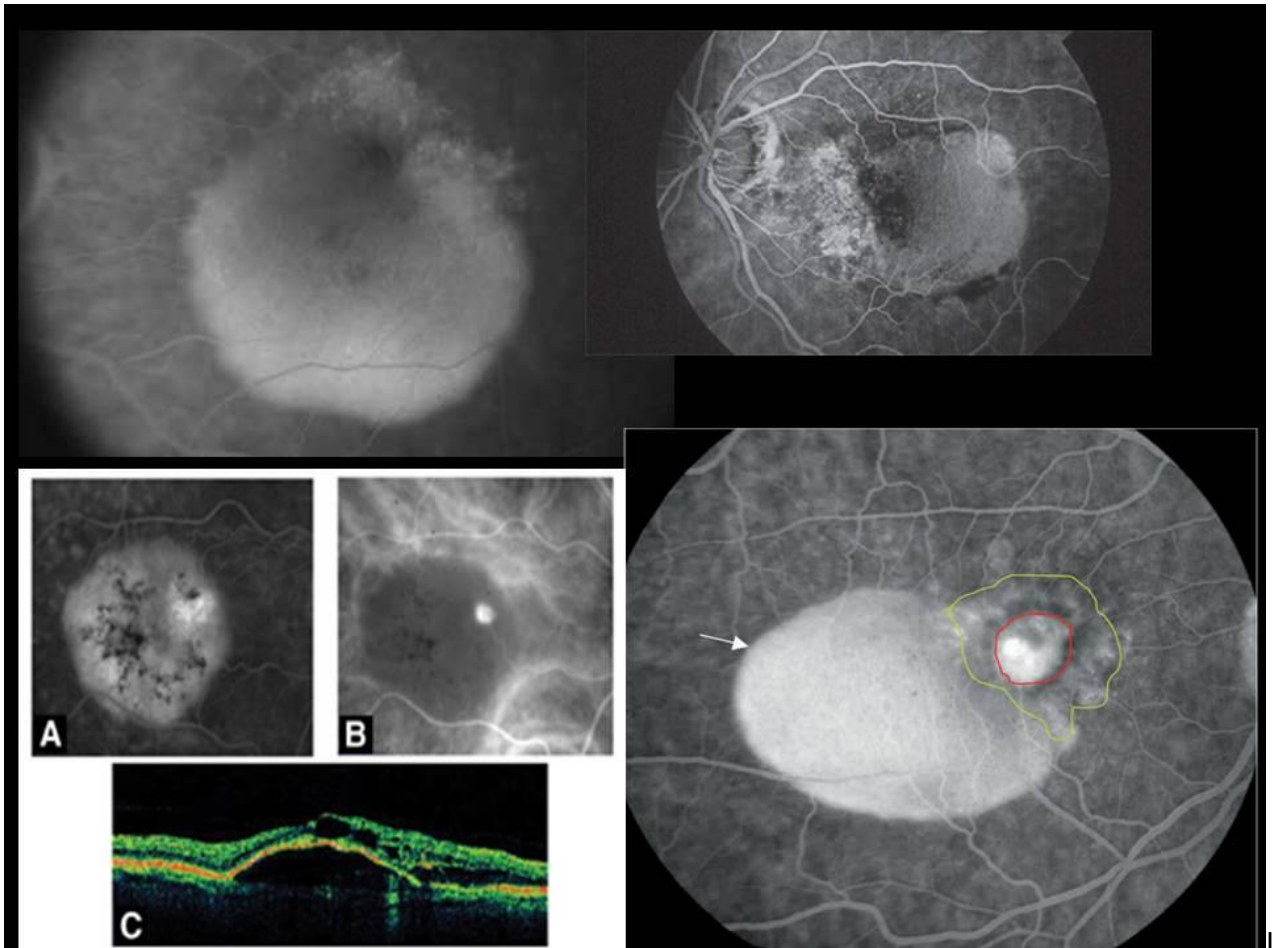
indicazioni terapeutiche precise: la presenza di un DEP vascolarizzato è sempre stata considerata un criterio di esclusione da tutti i principali trials multicentrici, e di conseguenza i dati sul trattamento a nostra

disposizione derivano da dati pubblicati riguardanti serie limitate di pazienti, spesso retrospettive e senza gruppo di controllo.

Istologicamente, il DEP sieroso è caratterizzato dal distacco della membrana basale dell'epitelio pigmentato retinico che, insieme all'epitelio stesso ed alla sovrastante neuroretina, si separa dai rimanenti strati della membrana di Bruch per un accumulo di liquido.

L'eziopatogenesi del DEP sieroso, sebbene non ancora ben conosciuta, appare verosimilmente legata alle alterazioni a carico della membrana di Bruch. L'ispessimento di questa importante struttura e l'accumulo nella membrana stessa di materiale ricco di fosfolipidi dovuto ad alterazioni metaboliche ne provocano una progressiva idrofobicità, che si traduce in una marcata riduzione del normale scambio metabolico tra retina e coriocapillare, con il risultato di ostacolare il flusso di fluido verso la coroide. Inoltre, la formazione di neovasi, quasi sempre presenti nei DEP sierosi, insieme ai fenomeni infiammatori che notoriamente si accompagnano alla loro genesi, concorre probabilmente in modo attivo allo sviluppo del distacco.

Oftalmoscopicamente il DEP sieroso appare come un uniforme rilievo dell'epitelio pigmentato retinico, tondeggiate, di colore giallo-arancio, a margini ben definiti; la superficie è liscia e mostra a volte accumuli pigmentari figurati. La presenza però di una CNV, frequentemente associata a questa lesione, ne può condizionare l'aspetto e la forma. Emorragie ed essudati, aree di sollevamento irregolare dell'EPR o zone di sollevamento del neuroepitelio sono infatti indice della presenza di neovasi; quando questi sono localizzati sul margine del distacco possono modificarne il contorno conferendogli una forma reniforme (segno del "notch").

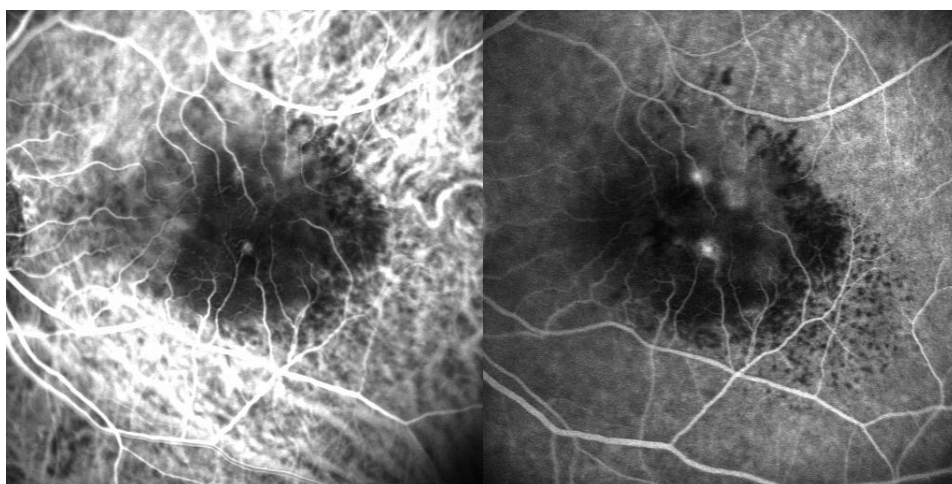


e indagini diagnostiche fondamentali per lo studio del PED sieroso sono la fluorangiografia (FA), l'angiografia con il verde di indocianina (ICGA) e la Tomografia Ottica a luce Coerente (OCT). La diagnosi di DEP sieroso viene fatta con la fluorangiografia. Alla FA (Figura 3), il DEP sieroso classicamente mostra una precoce uniforme iperfluorescenza dell'intera lesione, leggermente ritardata rispetto alla fluorescenza background, che aumenta progressivamente di intensità nel corso dell'esame (pooling). L'iperfluorescenza del DEP sieroso tipicamente non cambia di dimensioni nè di forma durante le fasi dell'esame. La FA può anche dimostrare la presenza dei neovasi, sempre occulti, che, quando sono situati al margine del distacco, appaiono come aree di irregolare diffusione sottoretinica del colorante. Tuttavia, la localizzazione precisa dei neovasi può essere ottenuta solamente con l'ICGA. Le proprietà biofisiche dell'indocianina rendono questo colorante ideale per evidenziare la morfologia dei neovasi attraverso l'epitelio pigmentato, l'essudazione torbida e le emorragie. In particolare, ci permette di distinguere i diversi tipi di neovasi che si possono associare al DEP sieroso. Quest'ultimo, contrariamente a quanto si osserva

con la FA, appare all'ICGA (Figura 4) costantemente ipofluorescente durante tutto l'esame. Quando non sono presenti neovasi, la forma del distacco appare nettamente tonda e non sono visibili iperfluorescenze associate. E' stato stimato che questa evenienza si verifica nel 4% dei DEP sierosi in corso di AMD. Il DEP vascularizzato si ritiene rappresenti invece almeno il 20% dei casi di DMLE essudativa di nuova diagnosi. I neovasi associati al DEP sieroso possono presentarsi in tre differenti sottotipi: neovasi di origine coroideale (CNV), le RAP (Retinal Angiomatous Proliferation) e le Vasculopatie Coroideali Polipoidali (PCV). Il riconoscimento di questi neovasi appare fondamentale perché hanno differenti evoluzioni naturali, diverse prognosi e diverse risposte ai trattamenti.

Il DEP sieroso è più frequentemente associato a neovasi coroideali, o CNV. All'ICGA sono visibili nelle fasi precoci i vasi afferenti (feeder vessels) che originano dalla circolazione coroideale, seguiti dal riempimento dei vasi efferenti, anch'essi collegati alla retrostante coroide. Nella fase venosa la completa trama del neovascolo diventa visibile. La diffusione di questo colorante, in genere modesta o assente, in alcuni distacchi appare vivace ed in questo caso i neovasi vengono considerati molto attivi.

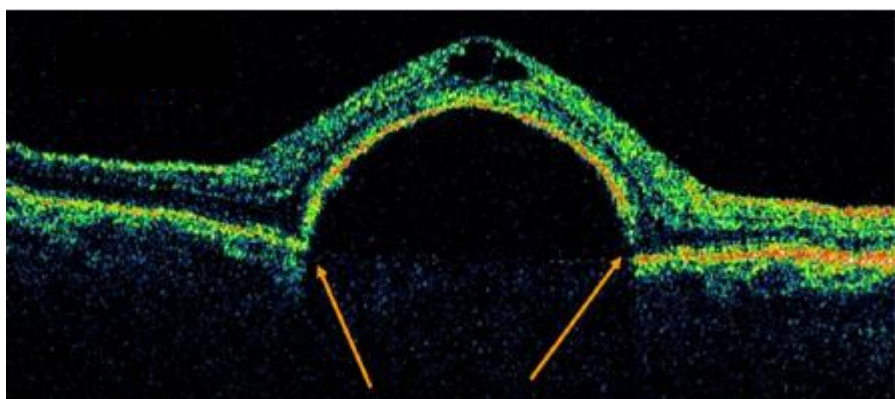
Le Retinal Angiomatous Proliferations (RAP), o type 3 neovascularization come sono state recentemente chiamate, si sviluppano nello spessore della neuroretina coinvolgendo l'EPR attraverso una progressione poco nota: a tutt'oggi infatti non è chiaro se originino dalla circolazione retinica o da quella coroideale. All'ICGA hanno però un comportamento tipico: la RAP appare come un "hot-spot" (Figura 5), un punto precocemente iperfluorescente che aumenta d'intensità durante l'esame, con leakage tardivo. Singole ma anche multiple, le RAP contrastano con l'ipofluorescenza del sottostante PED. Ma il segno angiografico caratteristico delle RAP è la presenza di una connessione tra la circolazione retinica ed il neovascolo intraretinico. In corrispondenza della RAP almeno un vaso retinico, tortuoso e congesto, si approfonda bruscamente verso gli strati retinici più esterni collegandosi alla lesione.



Il terzo tipo di neovasi che si osserva nel DEP sieroso, la PCV (polypoidal choroidal vasculopathy, è una lesione neovascolare coroideale caratterizzata da due componenti vascolari: dilatazioni

aneurismatiche tondeggianti, di colore rosso-arancio, situate al margine di una trama di vasi anastomizzati. All'ICGA le dilatazioni terminali appaiono precocemente iperfluorescenti, ma nelle fasi tardive la loro fluorescenza tende a scomparire per effetto "wash-out". Fenomeni emorragici sono frequenti nei pazienti con PCV. Il DEP sieroso associato a PCV mostra spesso un livello ematico nella parte declive del distacco. Si ritiene che possa essere presente nell'8-13% di pazienti con lesioni da DMLE.

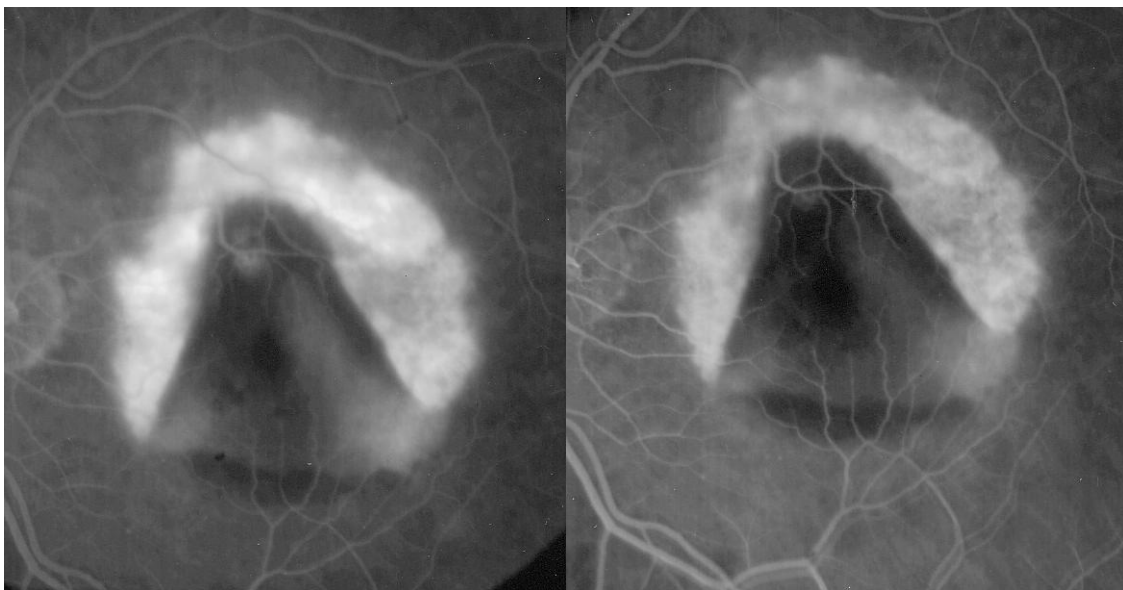
L'OCT completa le indagini diagnostiche fornendoci ulteriori informazioni. Nelle scansioni lineari, il DEP sieroso appare come un sollevamento cupoliforme otticamente vuoto della banda iperriflettente più esterna, riferita all'EPR, che si separa dalla M. di Bruch contestualmente alla



sovrastante neuroretina.

I margini sono netti e quasi ortogonali rispetto al circostante EPR accollato (Figura 6). Gli strati retinici più interni, aderenti alla bolla di EPR, possono apparire lievemente sollevati ai margini del distacco. Nei DEP vascolarizzati associate a CNV, l'OCT mostra in corrispondenza dei neovasi un distacco meno elevato, più irregolare ed associato ad un backscattering dovuto alla presenza di tessuto fibrovascolare sotto l'EPR. La sovrastante retina spesso è separata dall'EPR da spazi otticamente vuoti, riferibili a falde di liquido. Nel caso di RAP, sono tipicamente presenti spazi intraretinici otticamente vuoti, particolarmente evidenti in prossimità della lesione vascolare che appare come una zona densa a riflettività medio-alta, contigua alla banda corrispondente all'EPR che qui presenta punti di discontinuità. Nonostante si ipotizzi una connessione con la circolazione coroideale, con le strumentazioni attualmente disponibili non è possibile evidenziare alcuna struttura nell'area otticamente vuota oltre la banda dell'EPR. Quando è presente una PCV, le ectasie polipoidali appaiono come protrusioni ben delineate dell'EPR, del tutto simili a piccoli DEP. Ma spesso l'EPR circostante risulta sollevato da tessuto neovascolare, componente della PCV. Spazi otticamente vuoti sottoretinici e sotto l'EPR, riferibili a fluido, sono frequentemente presenti e sono da mettere in relazione all'attività della lesione.

L'evoluzione naturale del DEP sieroso dipende fondamentalmente dalla presenza e dal tipo di neovasi. In generale, l'esito finale consiste nella formazione di una lesione disciforme. Ma spesso il decorso del DEP viene bruscamente modificato dalla più frequente complicanza, che provoca un improvviso e grave calo dell'acuità visiva: la rottura dell'EPR.



Si verifica al margine del distacco, in genere dalla parte opposta alla neovascolarizzazione. L'EPR, insieme alla sua membrana basale, si arrotola su sé stesso lasciando scoperta la coroide; appare come una banda sottoretinica iperpigmentata e corrugata. Sono stati osservati segni che predicono la rottura dell'EPR, come l'aumento dell'estensione del DEP ed il cambiamento del contorno, la presenza di microfori al margine del distacco, ma la caratteristica che più probabilmente precede la rottura è l'irregolarità del riempimento alla fluorangiografia. La rottura dell'EPR può avvenire spontaneamente ma spesso si verifica a seguito di trattamenti, come la fotocoagulazione laser, la terapia fotodinamica e le iniezioni intravitreali. La patogenesi della rottura non è ben conosciuta. Forze tangenziali all'interno del PED, risultanti dalla presenza di diverse variabili tra le quali la presenza di neovasi gioca sicuramente un ruolo fondamentale, provocano la rottura della sua membrana basale. Quando la rottura avviene dopo un trattamento, sono state ipotizzate varie cause, dal surriscaldamento da fotocoagulazione laser, al brusco incremento del fluido nel DEP nella terapia fotodinamica, alla contrazione della membrana neovascolare con rapida diminuzione del fluido sottoretinico nel caso della terapia antiangiogenica.

Il trattamento del DEP vascolarizzato è tutt'ora una sfida, a tutt'oggi non esistono infatti linee guida per la terapia di questa lesione. I DEP sierosi non associati a neovasi sono stati trattati in passato con la fotocoagulazione laser a griglia, tuttavia con risultati scoraggianti.

Al contrario, quando il DEP sieroso è associato a una neovascolarizzazione, il trattamento è focalizzato sui neovasi. La fotocoagulazione laser e la terapia fotodinamica sono stati abbandonati per l'elevata percentuale di complicanze, prime tra tutte la rottura dell'epitelio pigmentato retinico. L'associazione iniezione intravitreale di triamcinolone con la PDT può invece ridurre il rischio di rottura dell'EPR, ma le complicanze legate all'uso di quello steroide – cataratta e glaucoma – ne hanno limitato l'uso. I brillanti risultati ottenuti recentemente con i farmaci antiangiogenici intravitreali nella terapia dei neovasi occulti hanno esteso il loro impiego anche nel trattamento dei DEP vascolarizzati. I risultati riportati in letteratura, ottenuti su serie limitate di pazienti, appaiono però deludenti: le complicanze acute e la scarsa risposta al trattamento frequentemente vanificano i tentativi di guarire tali lesioni. Sono infatti riportate rotture dell'EPR ed emorragie associate all'impiego di Ranibizumab e Bevacizumab. Inoltre, il fluido presente sotto l'EPR risponde con difficoltà alla terapia anti-VEGF, verosimilmente in relazione alle modificazioni della membrana di Bruch. In un recente lavoro riguardante 328 pazienti suddivisi in quattro gruppi trattati rispettivamente con bevacizumab, ranibizumab, pegaptanib o PDT+IVTA con un follow-up medio di 42,4 settimane, gli Autori riportano una stabilizzazione dell'acuità visiva in tutti i gruppi, migliore in quelli trattati con bevacizumab o ranibizumab rispetto agli altri due. Tuttavia, considerando tutti i gruppi esaminati, riferiscono che solo una parziale regressione delle lesioni può essere ottenuta, e che le rotture dell'EPR si sono verificate nel 12.5% dei casi. In futuro, nuove terapie combinate e soprattutto strategie terapeutiche testate in studi multicentrici specificamente disegnati per includere queste lesioni potranno darci delle linee guida utili a migliorare la prognosi dei pazienti affetti da DEP vascolarizzato.

References

1. Abdelsalam A, Del Priore L, Zarbin MA: Drusen in age-related macular degeneration: pathogenesis, natural course, and laser photocoagulation induced regression. *Surv Ophthalmol* 44:1--29, 1999
2. Holz FG, Pauleikhoff D, Klein R, et al: Pathogenesis of lesions in late age-related macular disease. *Am J Ophthalmol* 137:504--10, 2004
3. Hartnett ME, Weiter JJ, Garsd A, et al: Classification of retinal pigment epithelial detachments associated with drusen. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 230:11--9, 1992
4. Kuhn D, Meunier I, Soubrane G, et al: Imaging of chorioretinal anastomoses in vascularized retinal pigment epithelium detachments. *Arch Ophthalmol* 113:1392--8, 1995
5. Slakter JS, Yannuzzi LA, Schneider U, et al: Retinal choroidal anastomoses and occult choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 107:742-53, discussion 753-4, 2000

6. Yannuzzi LA, Slakter JS, Sorenson JA, et al: Digital indocyanine green videoangiography and choroidal neovascularization. *Retina* 12:191--223, 1992
7. Yannuzzi LA, Hope-Ross M, Slakter JS, et al: Analysis of vascularized pigment epithelial detachments using indocyanine green videoangiography. *Retina* 14:99-113, 1994
8. Yannuzzi LA, Negrao S, Iida T et al. Retinal angiomatous proliferation in age-related macular degeneration. *Retina* 2001; 21:416–434
9. Gass JDM, Agarwal A, Lavina AM et al. Focal inner retinal hemorrhages in patients with drusen. An early sign of occult choroidal neovascularization and chorioretinal anastomosis. *Retina* 2003; 23:741–751
10. Axer-Siegel R, Bourla D, Priel E, Yassur Y, Weinberger D. Angiographic and flow patterns of retinal choroidal anastomoses in age-related macular degeneration with occult choroidal neovascularization. *Ophthalmology* 2002;109: 1726 –1736.
11. Yannuzzi LA, Ciardella A, Spaide RF: The expanding clinical spectrum of idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy. *Arch Ophthalmol* 115:478–85, 1997
12. Coscas F, Coscas G, Souied E, et al. Optical coherence tomography identification of occult choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2007;144:592–599.
13. Coscas G. Optical coherence tomography in age-related macular degeneration. (ed) Springer Medizin Verlag Heidelberg 2009: pag 201-203
14. Iijima H, Imai M, Gohdo T, Tsukahara S. Optical coherence tomography of idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy. *Am J Ophthalmol* 1999;127:301–305.
15. Gass JD: Pathogenesis of tears of the retinal pigment epithelium. *Br J Ophthalmol* 68:513--9, 1984
16. Lafaut BA, Aisenbrey S, Vanden Broecke C, et al: Clinicopathological correlation of retinal pigment epithelial tears in exudative age related macular degeneration: pretear, tear, and scarred tear. *Br J Ophthalmol* 85:454-60, 2001
17. Zayit-Soudry S, Moroz I, Loewenstein A. Retinal pigment epithelial detachment. *Surv Ophthalmol* 2007; 52(3): 227–243.
18. Hoskin A, Bird AC, Sehmi K: Tears of detached retinal pigment epithelium. *Br J Ophthalmol* 65:417-22, 1981
19. Giovannini A, Amato G, Mariotti C, et al. Optical coherence tomography in the assessment of retinal pigment epithelial tear. *Retina* 2000;20:37–40.
20. Coscas G, Koenig F, Soubrane G. The pretear characteristics of pigment epithelial detachments. A study of 40 eyes. *Arch Ophthalmol* 1990;108:1687–169

21. Pece A, Introiini U, Bottoni F, et al: Acute retinal pigment epithelial tear after photodynamic therapy. *Retina* 21:661-5, 2001
22. Gelisken F, Inhoffen W, Partsch M, et al: Retinal pigment epithelial tear after photodynamic therapy for choroidal neovascularization. *Am J Ophthalmol* 131:518--20, 2001
23. Michels S, Aue A, Simader C, et al. Retinal pigment epithelium tears following verteporfin therapy combined with intravitreal triamcinolone. *Am J Ophthalmol* 2006;141:396–398.
24. Dhalla MS, Blinder KJ, Tewari A, et al. Retinal pigment epithelial tear following intravitreal pegaptanib sodium. *Am J Ophthalmol* 2006; 141(4): 752–754.
25. Nicolo M, Ghiglione D, Calabria G. Retinal pigment epithelial tear following intravitreal injection of bevacizumab (Avastin). *Eur J Ophthalmol* 2006;17:770–773.
26. Lee GKY, Lai TYY, Chan WM, Lam DSC. Retinal pigment epithelial tear following intravitreal ranibizumab injections for neovascular age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007; 245(8): 1225-7.
27. Carvounis PE, Kopel AC, Benz MS. Retinal pigment epithelium tears following ranibizumab for exudative age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2007;143: 504–505.
28. Chang LK, Sarraf D. Tears of the retinal pigment epithelium. An old problem in a new era. *Retina* 2007; 27: 523-34.
29. Axer-Siegel R, Ehrlich R, Avisar I, et al. Combined photodynamic therapy and intravitreal triamcinolone acetonide injection for neovascular age-related macular degeneration with pigment epithelium detachment. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2006; 37(6): 455–461.
30. Lai TY, Chan WM, Liu DT, Lam DS. Ranibizumab for retinal angiomatous proliferation in neovascular age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007; 245(12): 1877–1880.
31. Lommatzsch A, Heimes B, Gutfleisch M, et al. Serous pigment Epithelial detachment in age-related macular degeneration: comparison of different treatments. *Eye* 2009; 23(12): 2163-8.