

di Massimo Nicolò

## L'imaging multimodale nella degenerazione maculare legata all'età

Negli ultimi 15 anni la diagnostica delle patologie degenerative e vascolari della retina si è arricchita di diversi esami utili a comprendere meglio l'anatomia della macula, la patogenesi delle maculopatie e a meglio comprendere gli effetti di molti nuovi approcci terapeutici su numerose malattie degenerative e vascolari della retina con particolare riferimento alla macula. La fluorangiografia e l'angiografia con verde di indocianina hanno consentito di caratterizzare la maggior parte delle patologie degenerative e vascolari della retina ma essendo sostanzialmente fotografie il loro limite risiede nella bidimensionalità delle immagini ottenute su un piano frontale. Nei primi anni del secondo millennio è stato introdotto il time-domain OCT e in seguito lo spectral-domain (SD)-OCT che ha rivoluzionato e migliorato la conoscenza e la gestione della maggior parte delle maculopatie consentendo la visualizzazione qualitativa e la valutazione quantitativa della macula mediante una ricostruzione in-vivo bidimensionale e tridimensionale. Negli stessi anni sono stati introdotti i concetti di autofluorescenza e la maggior parte delle fundus camera è ora dotata di filtri appositi per eseguire la autofluorescenza del fondo oculare (FAF). Le nuove informazioni ottenute con gli OCT spectral e la FAF insieme alle informazioni già note utilizzando la fluorangiografia e l'angiografia con verde di indocianina hanno contribuito a introdurre la terminologia di Imaging Multimodale.

Tuttavia se da un lato queste nuove e relativamente poco invasive indagini diagnostiche sono ormai entrate nella pratica clinica, trovano una certa difficoltà a essere inserite come valutazioni diagnostiche nell'ambito di sperimentazioni cliniche randomizzate di fase III in quanto al momento i dati sulla riproducibilità e standardizzazione di queste indagini sono in corso di valutazione.

E' questo il motivo per cui nelle sperimentazioni cliniche di fase III pubblicate sino ad ora l'OCT ammesso era lo stratus OCT e non i più moderni spectral domain. Lo stratus OCT si basa sulla ormai obsoleta tecnologia time-domain. Lo stratus è stato il primo e unico OCT time-domain sul mercato prodotto da una sola azienda che ne aveva il brevetto. Essendo l'unico sul mercato ed essendo stati eseguiti studi che ne attestavano la riproducibilità inter e intraoperatore (Massin et al Arch. Ophthalmol. 2001), è stato inserito come esame diagnostico nell'ambito delle sperimentazioni cliniche randomizzate di fase III. Di conseguenza i reading center hanno organizzato corsi di certificazioni e procedure di

acquisizione standardizzate con lo stratus. A seguito della perdita del brevetto da parte dell'azienda originaria e con l'avvento della tecnologia SD diverse aziende hanno iniziato a produrre SD-OCT utilizzando tecnologie hardware e software diverse. L'elevato numero di aziende produttrici di SD-OCT, se da un lato ha contribuito a creare concorrenza dal punto di vista commerciale, dall'altro sta creando non pochi problemi in termini di riproducibilità e interpretazione delle misurazioni degli spessori retinici, rendendo complicato il processo di definizione delle linee guida e delle procedure da parte dei reading center nei trial clinici multicentrici. L'ultimo studio (Giani et al. Am J Ophthalmol 2010) pubblicato a riguardo è stato condotto misurando lo spessore retinico utilizzando diverse macchine SD-OCT presenti sul mercato. I risultati hanno rivelato che il confronto è quasi impossibile in quanto le differenze nella misurazione dello spessore retinico sia in macule sane che malate è troppo elevato. I motivi di questa variabilità tra una macchina e un'altra sono i software di acquisizione troppo diversi che le aziende progettano. Giani et al. concludono affermando che l'unica possibilità affinché lo SD-OCT possa essere preso in considerazione negli studi clinici controllati è o che si utilizzi solo un determinato modello, oppure che le diverse aziende coinvolte decidano di mettersi d'accordo e producano un software comune che possa garantire gli standard necessari per la riproducibilità della misurazione. A tal riguardo è in corso una sperimentazione clinica proprio per valutare le variazioni dello spessore retinico in retine normali o patologiche ma utilizzando un solo tipo di SD-OCT (cirrus della Zeiss) e una sperimentazione clinica di confronto delle misurazioni tra due diversi tipi di SD-OCT (cirrus Vs spectralis).

L'esigenza di poter utilizzare in modo standardizzato e riproducibile i diversi SD-OCT presenti sul mercato è ancora maggiore se si pensa che la tecnologia SD, grazie alla sua alta risoluzione, è fondamentale per lo studio osservazionale o interventista non solo nella DMLE essudativa ma anche nella forma secca sia in fase iniziale (drusen) che avanzata (atrofia geografica) nei cui confronti stanno iniziando vari studi clinici di fase I e II. Gli SD-OCT data la loro elevata risoluzione e potenziale penetrazione dei tessuti sono in grado anche di visualizzare la coroide. Questo tessuto situato sotto l'epitelio pigmentato retinico e quindi difficilmente accessibile in vivo se non con l'angiografia con verde di indocianina è coinvolto primariamente o secondariamente in molti processi patologici come la DMLE, la CSC, la CMF e in ultimo anche nel glaucoma per il quale l'Università di Zurigo sta pianificando una sperimentazione clinica. Richard Spaide del gruppo di Yannuzzi è stato il primo a sfruttare le potenzialità dello SD-OCT per studiare la coroide. I primi studi pubblicati riguardano la valutazione dello spessore coroideale nei pazienti affetti da CSC

che sembra essere aumentato rispetto a soggetti sani. Dati ancora in corso di pubblicazione suggeriscono inoltre che lo spessore coroidale subisca significative variazioni nell'arco della giornata.

La fotografia in autofluorescenza (FAF) è una tecnica di imaging non invasiva che fornisce immagini del fundus e dalle quali si possono ottenere informazioni funzionali sullo stato di salute dell'EPR. LA FAF sfrutta le proprietà di emissione della luce dopo stimolazione da parte di fluorofori naturali. Uno dei fluorofori più studiati è la molecola A2PE che si forma nei segmenti esterni dei fotorecettori ed è il principale precursore della lipofuscina. Questa molecola una volta eccitata dai fotoni genera specie reattive dell'ossigeno come l'ossigeno singoletto che innescano la cascata dello stress ossidativo portando ad un danno cronico in particolare a carico dell'EPR che per sua natura svolge il ruolo di fagocitare i segmenti esterni dei fotorecettori degenerati. Le molecole di degradazione dei segmenti esterni (A2PE), si accumulano nei lisosomi dell'EPR e sono convertite in lipofuscina. Per cui qualsiasi tipo di cambiamento a livello delle cellule dell'EPR può portare ad alterazioni significative dell'autofluorescenza (iper o ipo) in aree specifiche della macula. In questo modo, le variazioni della autofluorescenza possono essere utilizzate come misura indiretta dello stato di salute e dell'attività dell'EPR e fornire così una migliore comprensione della fisiopatologia in tutte quelle patologie retiniche nelle quali l'EPR gioca un ruolo fondamentale come la DMLE e la CSC.

Nel 2003 è stato organizzato un workshop in Germania nel quale è nato il FAM (Fundus Autofluorescence in Age-Related Macular Degeneration) con l'intento di delineare una classificazione delle modificazioni della FAF correlata all'età. I risultati di questo gruppo di studio sono stati pubblicati su IOVS nel 2005 e costituiscono un modo per cercare di fare chiarezza tra la miriade di pattern di autofluorescenza osservati in corso di DMLE iniziale. Si tratta di 7 diversi tipi di pattern spesso impossibili da valutare sulla sola base della retinografia a colori e che costituiscono un punto di partenza per poter disegnare studi osservazionali sulla storia naturale della DMLE così come per monitorare l'andamento di questi pattern a seguito di protocolli terapeutici in corso di sperimentazione.