



UNIVERSITA' POLITECNICA DELLA MARCHE

Facoltà di Medicina e Chirurgia

Clinica Oculistica

Direttore Chiar.mo Prof. Cesare Mariotti

**Corso di Dottorato di Ricerca in Salute dell'uomo
XXXII Ciclo**

Coordinatore Chiar.mo Prof. Armando Gabrielli

TERAPIA COMBINATA NELLA GESTIONE DELLE COMPLICANZE IN DOME-SHAPED MACULA: ESPERIENZA DELLA CLINICA OCULISTICA DI ANCONA

Relatore: Chiar.mo

Prof. Cesare Mariotti

Tesi di dottorato:

Dott. Vittorio Pirani

Anno Accademico 2018 - 2019

INDICE

Capitolo I – La dome-shaped macula	3
I.1 Classificazione della dome-shaped macula	7
I.2 Epidemiologia della dome-shaped macula	11
I.3 Eziopatogenesi della dome-shaped macula	12
I.4 Ruolo della coroide nella dome-shaped macula	15
I.5 Clinica e diagnosi della dome-shaped macula	19
I.6 Complicanze della dome-shaped macula	22
I.7 Trattamento delle complicanze della dome-shaped macula: evidenze in letteratura	25
I.8 Decorso clinico della dome-shaped macula	31
Capitolo II- Scopo dello studio	32
Capitolo III- Materiali e metodi	34
Capitolo IV- Risultati	35
Capitolo V-Discussione	36
Capitolo VI-Conclusione	40
Bibliografia	42

CAPITOLO 1 LA DOME SHAPED MACULA

La dome shaped macula (DSM) rappresenta una definizione derivante dalla descrizione OCT di una convessità interna della macula che si riscontra approssimativamente nel 10-20% di occhi altamente miopi [1-5].

La dome-shaped macula (DSM), definita come una alterazione morfologica maculare con conformazione a cupola di duomo, è un'entità recentemente scoperta potenzialmente responsabile di diminuzione del visus in occhi con stafiloma miopico. Gaucher, il primo a descriverla nel 2008 usando la tomografia a coerenza ottica (OCT), la definisce una condizione caratterizzata da una protusione anteriore convessa situata all'interno della concavità dello stafiloma posteriore dell'occhio miope [1] (Figura 1).

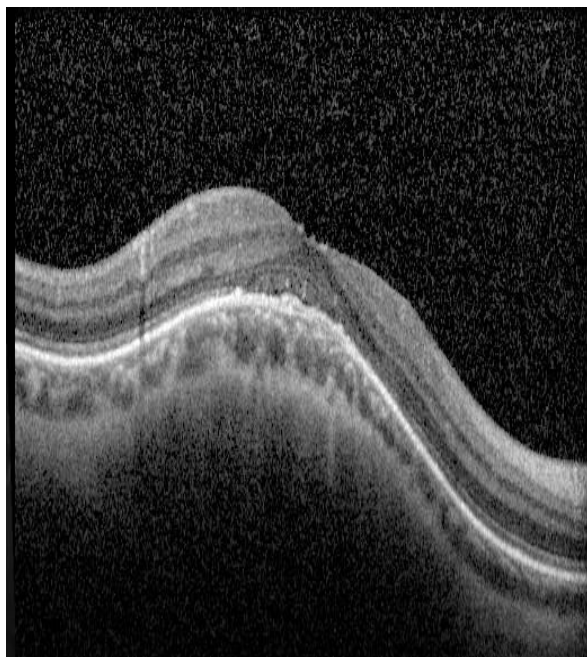


Figura 1 DSM all'esame OCT

Sono possibili diverse varianti della struttura della cupola, dalla completa simmetria rispetto alla foveola alle pronunciate deformazioni asimmetriche a forma di cupola del polo posteriore.

Tale conformazione maculare può complicarsi con un distacco retinico sieroso cronico .

La prevalenza di DSM, secondo vari autori [1-4], varia dal 10,7 al 20,1% dei pazienti con miopia di medio e alto grado. Vengono descritti casi di DSM anche in occhi emmetropi e ipermetropi [6].

Nella maggior parte dei casi, in presenza di DSM, tutti gli strati della retina sono aderenti e il paziente non è sintomatico perciò questa caratteristica della struttura del polo posteriore può essere rilevata incidentalmente durante un esame oftalmologico di routine. Tuttavia, in alcuni casi, si trovano condizioni patologiche che causano una diminuzione della vista e richiedono un trattamento; ciò accade più comunemente in presenza di distacco del neuroepitelio (DNE), con e senza neovascolarizzazione coroideale (CNV), che causa una diminuzione dell'acuità visiva, metamorfopsia, micropsia, scotoma centrale [5,7](Figura 2).

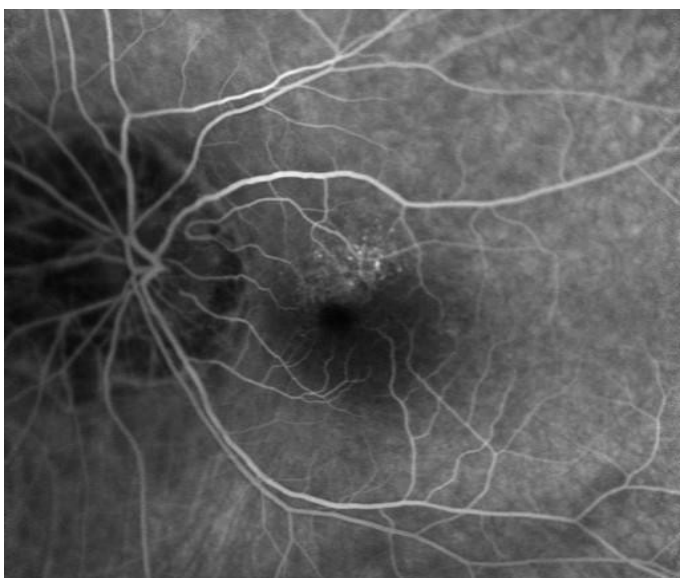
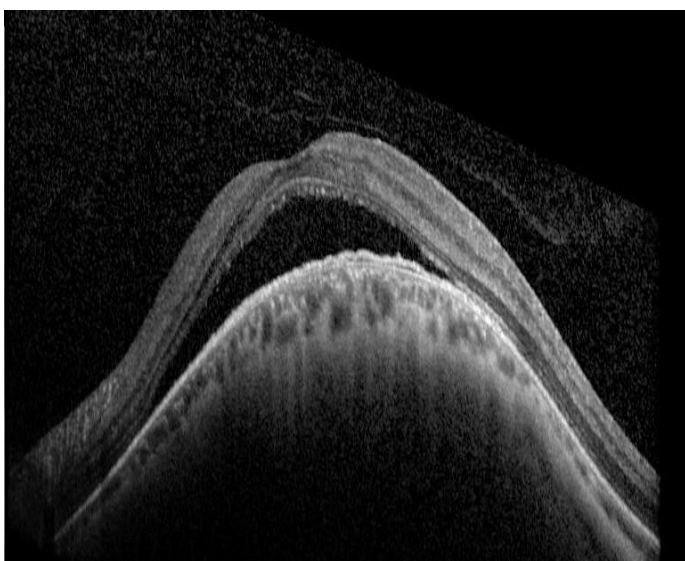


Figura 2 distacco sieroso del neuroepitelio in DSM e FAG

Ad oggi la causa della comparsa di fluido sottoretinico in DSM senza CNV rimane ancora in certi punti di eziologia ignota. Un' ipotesi considera la comparsa di fluido sottoretinico dovuta ad un'alterazione del deflusso dovuto ad un ispessimento locale della sclera causato dallo scompenso dei coriocapillari durante la crescita della cupola [8].

La patogenesi della DSM resta tuttavia ancora oggi da definire nonostante siano state avanzate molteplici ipotesi, da un ispessimento coroideale localizzato a livello maculare ad una resistenza alla deformazione dello stafiloma sclerale, dall'ipotonìa oculare con gradiente di pressione idrostatica a livello coroideale, al ripiegamento sclerale con collasso della parete oculare posteriore fino ad ipotizzare la presenza di trazioni vitreoretiniche tangenziali. Imamura e al. hanno dimostrato una alterazione focale dello spessore della sclera sottostante la macula nei soggetti con dome-shaped macula [2]. Diagnosi e prognosi di questa peculiare condizione sono da definire con maggiore accuratezza non essendo classificabile in nessun tipo di stafiloma posteriore conosciuto come da classificazione di Curtin (Figura 3).

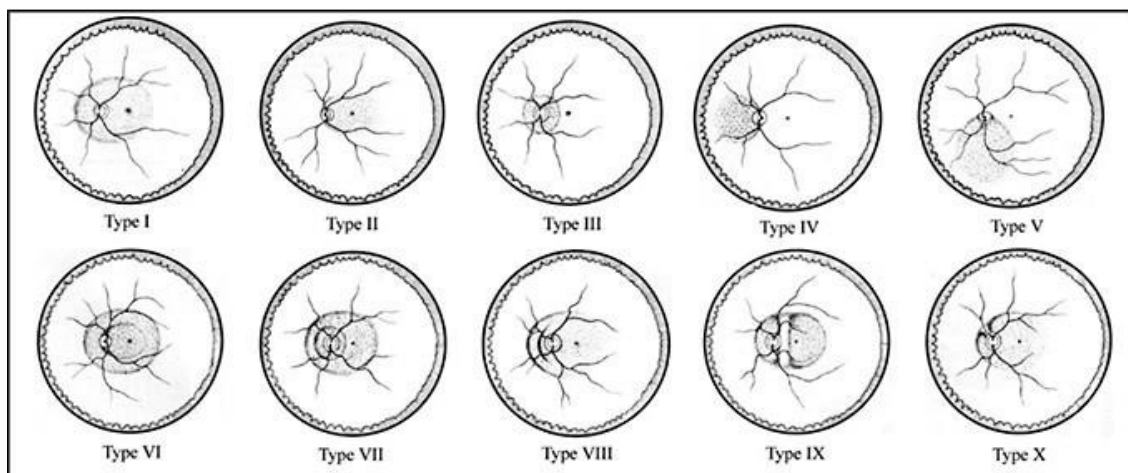


Figura 3 Classificazione di Curtin dello stafiloma miopico

Lo spectral-domain OCT resta comunque lo strumento di elezione per l'analisi delle varie presentazioni cliniche di dome-shaped macula.

Dal punto di vista clinico la presenza di DSM si associa frequentemente a riduzione dell'acuità visiva e ipovisus della visione centrale e metamorfopsie

costituiscono i sintomi principali. Mentre le complicanze maculari più frequenti sono il distacco sieroso del neuroepitelio foveolare (DSNF) con una prevalenza che varia dal 5.9% al 66.6%, l'atrofia dell'epitelio pigmentato retinico (EPR) non correlata alla degenerazione maculare legata all'età (DMLE) [1,9], la neovascolarizzazione coroideale (CNV), l'atrofia retinica diffusa, la retino-schisi foveale [3]. Il distacco sieroso del neuroepitelio (DNE) in assenza di CNV è stato riportato raramente in occhi miopi non associati alla DSM [1,2,3,10,11]. Il DNE presenta caratteristiche cliniche ed angiografiche simili a quelle della corioretinopatia sierosa centrale (CSC) [12] e alla sindrome della diversione papillare altrimenti definita come sindrome della rafe mediana (TDS) [13]. La correlazione tra spessore coroideale sub- maculare e la presenza del DSNF [9,10] non è tuttora stato chiarito perciò l'approccio terapeutico, che include varie modalità come la terapia laser fotocoagulante, laser micropulsato e terapia fotodinamica, terapia intravitreale con farmaci anti-VEGF risulta ancora controverso in rapporto ai risultati ottenuti. Quindi nel futuro le caratteristiche della conformazione degli occhi miopi elevati e la DSM dovranno essere studiate in modo longitudinale usando l'OCT in modo da chiarire il processo dell'allungamento del bulbo e la patogenesi delle complicazioni maculari per essere in grado comprendere la patogenesi della DSM e di conseguenza migliorare l'approccio diagnostico e terapeutico per arrivare a formulare delle linee guida precise per il trattamento di questa controversa entità clinica.

1.1 CLASSIFICAZIONE DELLA DOME-SHAPED MACULA

In un recente lavoro Caillaux et al. hanno proposto la classificazione in diversi pattern della conformazione della macula dome-shaped [10]. Tutti i pazienti (48) coinvolti nello studio presentavano all'esame del fundus oculi uno stafiloma posteriore simile al tipo I o II della classificazione di Curtis ma modificato dalla presenza della cupola maculare. Attraverso l'analisi di scansioni orizzontali e verticali dell'OCT e le ricostruzioni 3D della regione maculare sullo Spectralis o sul Cirrus SD-OCT sono riusciti a descrivere tre patterns di DSM.

Il primo pattern di DSM è caratterizzato dalla tipica cupola rotonda nel contesto di uno stafiloma tipo I o II di Curtin e nello studio di Caillaux fu osservato nel 20.8% dei pazienti presi in esame. In questo pattern la cupola è pressoché simmetrica sia nell'asse orizzontale che in quello verticale ed è circondata dallo stafiloma in tutte le direzioni.

Il secondo pattern di DSM consiste in una cupola ovaliforme orientata orizzontalmente che suddivide lo stafiloma in due parti, superiore ed inferiore, e fu osservato nella maggioranza dei pazienti studiati (62.5%). L'asse verticale in questo pattern è quello più bombato al SD-OCT mentre l'asse orizzontale è leggermente convesso o piatto. In alcuni casi il bordo nasale dell'asse orizzontale della cupola raggiunge il margine del disco ottico o sconfina nel cono peripapillare.

Il terzo pattern di DSM consiste in una cupola ovaliforme orientata verticalmente che suddivide lo stafiloma in due parti, nasale e temporale, ed è stato osservato

nel 16.7% della popolazione studiata. L'asse orizzontale è il più bombato al SD-OCT e l'asse verticale risulta leggermente convesso o piatto.

Il secondo e terzo pattern mostrano caratteristiche comuni come la conformazione ovale che suddivide lo stafiloma in due parti.

Da tale studio è emerso comunque che non ci sarebbero differenze in quanto a prognosi tra i tre patterns. Inoltre l'altezza massima della cupola maculare è risultata essere di 407.7 ± 215.1 micrometri (range 120-1130) e significativamente più grande nella cupola orientata verticalmente, terzo pattern di DSM, rispetto agli altri patterns. Non presenti invece significative differenze nell'altezza della cupola tra I e II pattern di DSM. Complessivamente lo spessore coroideale diminuiva progressivamente dall'apice della cupola verso lo stafiloma circostante. Lo spessore coroideale centrale era direttamente correlato all'altezza della cupola maculare ma ciò non influiva sull'acuità visiva (BCVA) nella popolazione considerata nello studio. Il distacco sieroso del neuroepitelio foveale, complicanza più frequente nelle macule a conformazione dome-shaped, era presente nel 52.1% degli occhi esaminati; l'altezza massima della cupola maculare risultava maggiore negli occhi con distacco sieroso del neuroepitelio (489.7 ± 243.5 micron) rispetto a quella riscontrata negli occhi senza DSNE (318.6 ± 135.1 micron). Nessun segno di CNV attiva è stato rilevato negli occhi con DSNE utilizzando la fluorangiografia e l'angiografia al verde di indocianina. In conclusione il DSNE foveale risultava essere molto più comune in occhi con macula a conformazione dome-shaped con altezza massima della cupola superiore a 350 micrometri e nel pattern III dei DSM. Nonostante il maggiore

spessore coroideale riscontrato a livello della cupola rispetto alle aree circostanti la relazione tra spessore coroideale e comparse di DSNE non stata dimostrata in tale studio [10].

Un recente studio italiano di Midenà et al. (Retina, 2017) si è proposto di studiare la sensibilità retinica in DSM usando la microperimetria e correlare i risultati funzionali ottenuti a caratteristiche strutturali specifiche della DSM ottenute alla tomografia a coerenza ottica(OCT) [14]. Da tale studio emerge che la sensibilità retinica (se) è più bassa se vi è presenza di DSNE, complicanza più comune della DSM interessando oltre il 50% dei pazienti coinvolti nello studio. Il danno funzionale è stato analizzato nei differenti patterns di DSM. Non sono emerse differenze né nell'acuità visiva (BCVA) né nella se. Tuttavia le alterazioni della se erano correlabili a specifici aspetti morfologici all'OCT; infatti la se risultava influenzata negativamente dall'altezza della cupola, in particolar modo nella DSM simmetrica a cupola rotonda (S-DSM) e nella DSM con asse orientato verticalmente (V-DSM). Nella V-DSM la se risultava più danneggiata che nella S-DSM, probabilmente a causa della maggior incidenza di DSNE nella S-DSM. La DSM orientata orizzontalmente (H-DSM) è risultata quella con minor riduzione della se anche per la minore altezza della cupola e la minore incidenza di DSNE in questo pattern. La presenza o meno di fluido sottoretinico solo in H-DSM non inficiava significativamente sulla se. I patterns V-DSM e S-DSM mostravano all'OCT un profilo dome-shaped nell'asse orizzontale che risultava invece normale nel pattern H-DSM. Questa particolare conformazione del polo posteriore e soprattutto della coroide potrebbe spiegare la più alta prevalenza di

distacco sieroso del neuroepitelio nei patterns S-DSM e V-DSM. Inoltre da tale studio è emerso che il pattern che si riscontra più frequentemente è il V-DSM (43.40%) seguito dal S-DSM(32.07%) e dal H-DSM(24.53%), in disaccordo con quanto emerso nello studio di Caillaux et al. Tale risultato potrebbe riferirsi alla maggiore presenza di popolazione caucasica in questo studio, mentre in altri spesso i pazienti erano di razza asiatica.

1.2 EPIDEMIOLOGIA DELLA DOME-SHAPED MACULA

La macula dome-shaped è una condizione che interessa più frequentemente il sesso femminile, con una percentuale che varia dal 67 al 85% dei casi totali. Solamente in un lavoro i dati dimostravano una prevalenza leggermente superiore nel sesso maschile (54% del totale) [9].

L'età dei pazienti con diagnosi di DSM è compresa fra i 50 e i 70 anni; tuttavia, sono riportati casi dai 11 agli 89 anni [9,10].

La lunghezza dell'asse oculare antero-posteriore in pazienti affetti da DSM risulta compresa tra i 27.5 e i 30.6 mm associata ad una miopia media di -12 diottrie (D) sferiche da quanto si evince dalla letteratura. Un solo studio [9] sostiene che la media dell'asse antero-posteriore sia 23.7 mm con un coinvolgimento bilaterale in quasi 50% dei pazienti [5].

La prevalenza della DSM negli occhi miopi varia da 9.3% al 10.7% [1,15], senza una netta predilezione per le razze asiatiche in confronto a quelle europee.

Per quanto riguarda la complicità del DSNE in pazienti con DSM la letteratura

mostra importanti differenze in termini di prevalenza tra popolazione europea ed asiatica. Infatti mentre negli studi condotti nel continente europeo vediamo una prevalenza di DSNE in DSM che varia dal 32.7 – 66.6% [1,5,10], nelle coorti di pazienti asiatici questa prevalenza si riduce a cifre che vanno dal 5.9 al 8.7%. I criteri di inclusione/esclusione dei pazienti utilizzati in questi studi potrebbero aver determinato queste sostanziali differenze.

1.3 EZIOPATOGENESI DELLA DOME-SHAPED MACULA

Nonostante siano relativamente numerosi i casi riportati in letteratura, l'eziopatogenesi della DSM associata al DSNE rimane ancora incerta visti i molteplici attori in gioco.

Il primo lavoro che descrisse [1] la DSM come una nuova entità clinica la definì come un nuovo sottotipo di stafiloma miopico caratterizzato da una protrusione locale anomala della sclera e della coroide, precedentemente non riportato nella classificazione di Curtin [16].

Imamura e coll [2] in base ai risultati ottenuti tramite l'EDI-OCT affermarono che la DSM doveva essere considerata una nuova caratteristica anatomica correlata ad un sottogruppo specifico di occhi miopi, dove il collasso anteriore della sclera avviene a causa della ridotta tensione murale come suggerito anche dalla legge

di La Place, visto che il raggio locale non rimane immutato. In questa coorte di pazienti la sclera sottofoveale risultò significativamente più spessa rispetto alla media dei occhi miopi senza DSM, e di conseguenza nei casi associati a DSNE venne ipotizzato che l'origine del fluido sottoretinico prendesse via dall'ostruzione sclerale.

Errera et al, volendo cercare di chiarire la causa del DSNE non associato a CNV nei pazienti con DSM, hanno proposto un meccanismo simile a quello della CSC per quanto riguarda l'accumulo di fluido sottoretinico che sarebbe legato all'aumentato spessore coroideale nei pazienti con DSM associata a DSNE al contrario delle DSM non associate a DSNE [9]. In questo studio sono stati presi in considerazione pazienti emmetropi ed ipermetropi espandendo lo spettro della rifrazione, fattore che può aver influenzato anche i dati.

Inoltre lo studio della curvatura esterna della sclera tramite la risonanza magnetica (RMN) in 3D non ha dimostrato alcuna alterazione nei pazienti con DSM [17].

Nel processo fisiopatologico in cui si creano le condizioni per lo sviluppo della miopia elevata si sono evidenziate alterazioni dello spessore [18,19], del peso del collagene e delle dimensioni delle fibrille [20] e infine della matrice extracellulare della sclera [21]. Il controllo locale dello spessore sclerale può rappresentare una risposta compensatoria nel quadro di una condizione patologica più ampia come la miopia assiale dove la deprivazione regionale dell'immagine causa un espansione locale della sclera [22-25] oppure un fenomeno di adattamento all'allungamento del bulbo in una specifica categoria

di occhi miopi con l'intenzione di ridurre la defocalizzazione nell'area maculare [26]. In questo scenario la DSM potrebbe rappresentare il risultato di modificazioni anatomiche della morfologia dei vari strati che compongono la parete posteriore del globo oculare, in accordo ai dati riportati in letteratura su galline sottoposte a defocalizzazione ottica e a privazione della forma [27,28]. Nelle galline si è visto un aumento dello spessore corioideale e sclerale più accentuato nel settore posteriore dopo la fine del processo di miopizzazione indotto dalla privazione [29,30]. In questi animali inoltre si è visto che lo sviluppo della miopia si associa ad un aumento della crescita sclerale nel polo posteriore [31-34]. I meccanismi che accompagnano il processo di aumento dello spessore sclerale sarebbero correlati ai segnali molecolari che partono dalla coroide per controllare il processo di allungamento del globo oculare [35,36]. Di conseguenza negli occhi affetti da DSM questo processo potrebbe costringere la macula a mantenere la sua posizione e di conseguenza l'emmetropia mentre i tessuti intorno si espandono [37]. Anche la presenza di alterazioni della membrana di Bruch sembra correlata allo sviluppo di DSM, come si evince da un lavoro di Fang e al [38]. In tale lavoro la presenza di DSM era significativamente associata a presenza di difetti della membrana di Bruch(MB). La morfologia della DSM, in rapporto alle alterazioni della membrana di Bruch, può esser dovuta a un rilassamento focale della sclera posteriore, non più spinta verso l'esterno da un BM in espansione, ma lasciata sporgere parzialmente verso l'interno, portando alla formazione di una conformazione a cupola di duomo della macula.

1.4 IL RUOLO DELLA COROIDE NELLA DOME-SHAPED MACULA

Un recente studio ha dimostrato che i casi di DSNE sono più frequenti negli occhi miopi con DSM rispetto agli occhi miopi senza DSM (1.8% vs 0.2%) [4]. L'ispessimento sclerale al di sotto della cupola che porta alla resistenza al deflusso del fluido coroideale è stato suggerito come possibile meccanismo alla base della formazione del DSNE in assenza di neovascolarizzazione coroideale (CNV). Il DSNE foveale nella DSM è stato associato a una maggiore altezza della cupola maculare e al pattern ad orientamento verticale inoltre lo spessore coroidale sotto l'area foveale all'apice della cupola si è rivelato più spesso rispetto a quello a livello del bordo della cupola.

Uno studio su quattro casi di DSM con DSNE ha segnalato la caratteristica comune di un cambiamento brusco e localizzato dello spessore coroideale in corrispondenza di vasi coroideali sub-foveali di grosso calibro.

Il DSNE è stato riscontrato anche in pazienti con lo stafiloma e in occhi con la sindrome del tilted disk a causa di una alterazione dello spessore sclerale nella regione sottofoveale che provoca un'alterazione della circolazione coroideale. È stato segnalato che lo spessore coroideale si assottiglia sostanzialmente all'interno del bordo dello stafiloma e questa area di marcato assottigliamento è stata associata allo sviluppo di DSNE e altre anomalie. Nello studio di Tan et al. [39] sono stati paragonati occhi con stafiloma/DSM/tilted disk syndrome con DSNE (gruppo 1, 28 occhi di 30 pazienti) con occhi con stafiloma/DSM/tilted disk syndrome senza DSNE (gruppo 2, 30 occhi di 20 pazienti).

Da tale lavoro è emerso come il primo gruppo (occhi con DSNE) presentasse un maggiore spessore coroideale subfoveale e un più alto tasso di variazioni brusche localizzate dello spessore coroideale entro un diametro papillare dal bordo del distacco sieroso del neuroepitelio rispetto al gruppo 2 (occhi senza DSNE).

Ciò suggerisce un coinvolgimento nella patogenesi dello sviluppo del DSNE delle variazioni dello spessore coroideale associate a vasi coroideali di grosso calibro. A differenza di altre patologie dove può manifestarsi DSNE, come la corioretinopatia sierosa centrale (CSC) e la malattia di Vogt-Koyanagi-Harada, i pazienti arruolati nello studio (occhi con stafiloma/DSM/tilted disk syndrome) presentavano una coroide subfoveale più sottile. Da ciò si può dedurre che una coroide diffusamente ispessita (pachicoroide) con iperpermeabilità vasale possa avere un ruolo nello sviluppo del DSNE nella CSC ma non nel DSNE in occhi con stafiloma o DSM dove invece a causare il distacco sieroso sarebbe la presenza di aree focali di coroide ispessita nel contesto di una circostante coroide più sottile [12]. Anche Caillaux et al hanno riportato la presenza di aree focali di coroide subfoveale ispessita in occhi con DSM complicata da DSNE [10]. Le brusche variazioni dello spessore coroideale erano entro o al bordo dell'area del distacco sieroso nel 64% degli occhi del gruppo 1. Quando queste brusche variazioni nello spessore coroideale si localizzavano lontano dal distacco sieroso era sempre entro 1,5 mm (1 diametro papillare) dal bordo dal DSNE. Le brusche variazioni di spessore coroideale potrebbero derivare dalla curvatura anomala di questi occhi con stafiloma e DSM, a causa della presenza di zone focali di aumentato

spessore sclerale [2]. Uno studio precedente aveva paragonato la vascolarizzazione coroideale in occhi miopi con e senza stafiloma tramite l'angiografia al verde di indocianina [40]. Tale lavoro rilevava una maggiore frequenza di variabilità del calibro dei vasi coroideali in occhi miopi con stafiloma rispetto ad occhi miopi senza stafiloma [40]. Nello studio di Tan et al [39] la pachicoroide con vasi di grosso calibro era più comune nel gruppo 1 (con DSNE) rispetto al gruppo 2 (senza DSNE) e grazie all'utilizzo dell'en-face OCT si è potuta confermare la presenza di questi vasi di grosso calibro nell'area adiacente alla zona di brusca variazione dello spessore coroideale. Già un precedente lavoro suggeriva che la presenza di vasi coroideali di grosso calibro (pachyvessels) nella CSC potesse essere dovuta ad una perdita focale della coriocapillare sovrastante con conseguente dilatazione e spostamento dei sottostanti vasi coroideali. Tali alterazioni patologiche della coriocapillare potrebbero giustificare l'iperpermeabilità nelle zone adiacenti le aree di pachicoroide [41]. L'ipotesi è che un'area focale di maggiore spessore sclerale aumenti meccanicamente la resistenza al deflusso del fluido coroideale con una maggiore pressione idrostatica all'interno della coroide che porti alla formazione di grandi vasi coroideali iperpermeabili. Indipendentemente dal fatto che questi grandi vasi siano una causa o una conseguenza del DSNE, questi cambiamenti patologici nella vascolarizzazione coroideale possono portare a disfunzione dell'EPR, formazione di distacco dell'epitelio pigmentato (PED) e distacco sieroso del neuroepitelio sovrastante. È anche possibile che i cambiamenti nella vascolarizzazione coroideale osservati ai bordi di uno stafiloma possano essere

associati ad altre anomalie come lo sviluppo di CNV miopica e la vasculopatia polipoidale [42].

L'atrofia dell'epitelio pigmentato retinico (EPR) nell'area del DSNE e nell'apice della DSM o nella depressione dello stafiloma è di comune riscontro. Non è chiaro se questi cambiamenti dell'EPR siano il risultato o la causa del DSNE. L'alterazione del profilo EPR associato allo stafiloma o alla DSM può causare modificazioni sia della morfologia che della funzione dell'EPR. Il PED invece si è rivelato molto più comune in occhi affetti da CSC che in occhi con DSNE in DSM, fatto che suggerisce una differente patogenesi.

Un altro lavoro in letteratura di Chebil et al. [43] rileva che lo spessore coroideale risulta aumentato negli occhi altamente miopi con DSM rispetto agli occhi altamente miopi senza DSM. Inoltre la coroide sembra essere in grado di produrre mediatori biochimici che possono influenzare la crescita sclerale [36]. È stato anche ipotizzato che una spessa coroide possa essere responsabile della convessità del profilo maculare[1].

1.5 CLINICA E DIAGNOSI DELLA DOME-SHAPED MACULA

I pazienti con DSM sono generalmente asintomatici in assenza di DSNE mentre riferiscono un'alterazione del visus, dal calo progressivo o improvviso dell'acuità visiva alla comparsa di metamorfopsie o di uno scotoma centrale in presenza di DSNE. Alla biomicroscopia si nota spesso la presenza di uno stafiloma miopico solitamente di tipo I o II [16] anche se in alcuni lavori si menziona la presenza dello stafiloma inferiore di tipo V e la diversione papillare, e quelli di tipo III e IV [3]. Il polo posteriore presenta fenomeni di alterazioni dell'epitelio pigmentato retinico e atrofia che si estendono su un'area ellittica orizzontale che include il disco ottico e la macula. Non sono presenti segni di flogosi oculare come vasculite o vitreite. Lo strumento diagnostico più sensibile, che tra l'altro ha permesso l'identificazione e la classificazione della DSM, è la tomografia a coerenza ottica (OCT). L'OCT mette in evidenza una protuberanza a livello maculare costituita da sclera, coroide, membrana di Bruch, EPR e neuroretina. Le caratteristiche tomografiche della DSM associata al DSNE risultano completamente differenti da quelle riscontrate nella CNV classica e occulta [44], sono invece simili a quelle di un DSNE dovuto ad anomalie del complesso coroide-EPR. Lo spessore della coroide sub-foveale studiato tramite l'EDI-OCT rivela dei valori estremamente variabili compresi tra 38.5-176 μm . Negli occhi emmetropi tale valore risulta essere mediamente di 312 μm [45], mentre negli occhi miopi elevati è mediamente di 99.3 μm [46]. Qualche anno fa è stato ipotizzato che negli occhi affetti da DSM con DSNE in presenza di CNV la coroide

sia più sottile, ipotizzando un meccanismo di ipossia alla base del processo neo-angiogenico[15]. Uno studio longitudinale prospettico di Ellabban e coll [3] ha riportato un valore annuo di assottigliamento sclerale sotto la fovea di circa 5.6 μm , mentre la sclera situata nelle regioni paramaculari degli occhi affetti da DSM mostra un assottigliamento annuo di circa 11 μm , tranne che per il settore nasale, il quale mostra un ritmo di assottigliamento più basso.

Negli occhi con DSM a causa delle irregolarità di curvatura presenti un OCT con scansioni radiali wide-field (12MM) potrebbe rappresentare uno strumento qualitativamente più sensibile nell'acquisizione di immagini che provino la presenza di DSNE rispetto alle scansioni orizzontali o verticali.

La fluorangiografia retinica (FAG) e l'angiografia al verde di indocianina (ICGA) sono fondamentali per lo studio della vascolarizzazione retinica e coroideale (Figura 4)

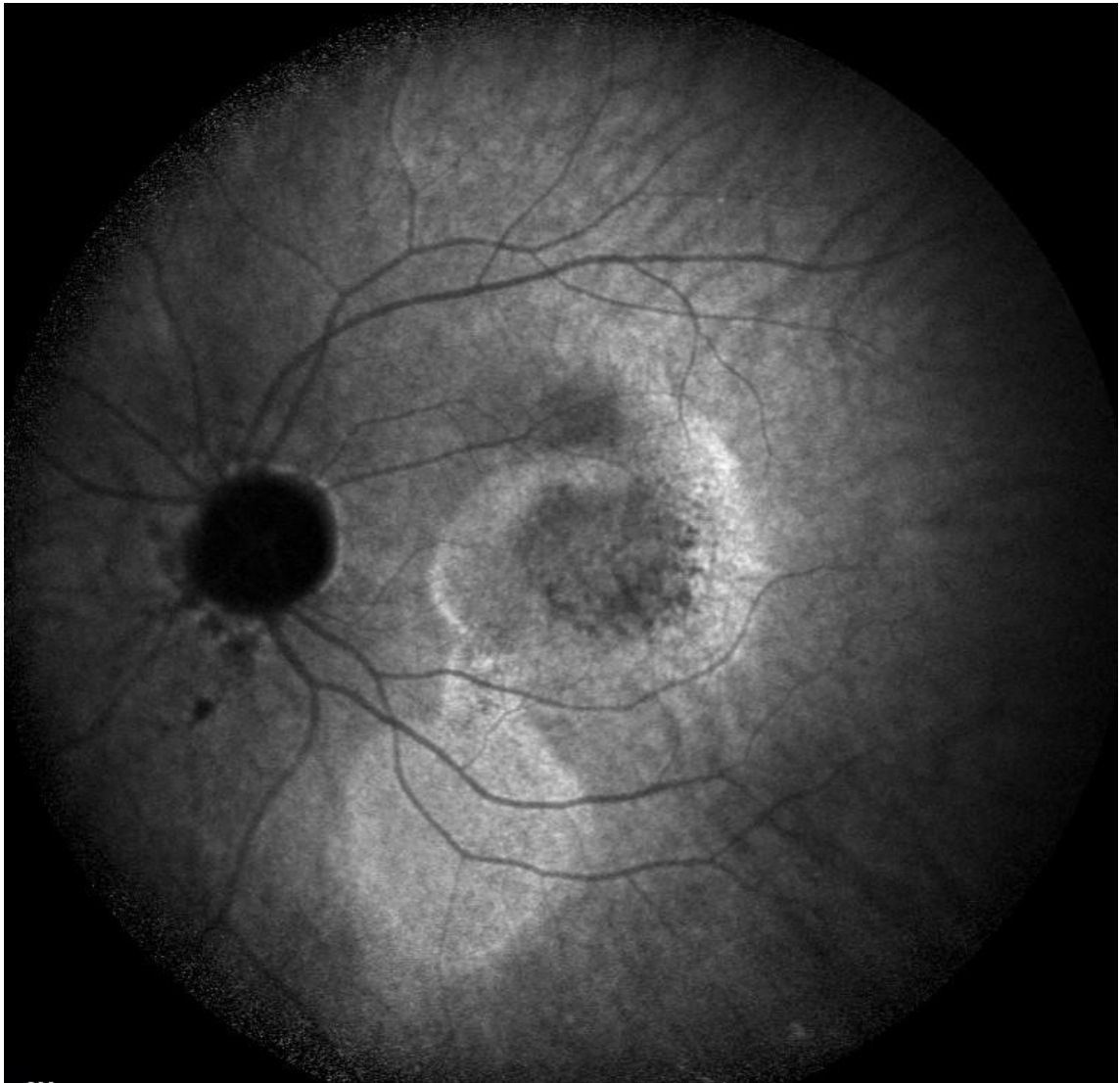


Figura 4 DSM con stria gravitazionale all' ICGA

La FAG insieme all'autofluorescenza AF rivelano i vari gradi di alterazioni dell'EPR in assenza di CNV, con aree di atrofia e aree di accumulo di pigmento. Il DSNE è caratterizzato da punti di diffusione del colorante (leakage) focale tardiva nell'area maculare oppure iperfluorescenza tardiva da effetto finestra dell'EPR non associato a diffusione del colorante [1,47]. Tali anomalie fluorangiografiche si sviluppano principalmente al centro del complesso

cupoliforme. L'ICGA permette la visualizzazione delle alterazioni vascolari della DSM associata a DSNE. Nelle fasi precoci e intermedie dell'esame non si osservano anomalie rilevanti del circolo coroideale tranne la dilatazione perimaculare dei grossi vasi coroideali non associata a iperpermeabilità vascolare. Nelle fasi tardive si rileva un'area ovaliforme di ipocianescenza situata nella zona maculare associata a spot ipercianescenti perimetrali (Figura 5).

Figura 5 alterazioni “ovaliformi” della fluorescenza (AF,FAG,ICGA)

Queste anomalie del circolo corrispondono alle alterazioni dell'EPR sovrastante e dello strato coriocalpillare [1,5]. Queste alterazioni sono molto simili a quelle evidenziate nella CSC cronica. In autofluorescenza (FAF) le alterazioni dell'EPR vengono descritte come aree ovali ipoautofluorescenti situate nell'area foveale

[1].



1.6 COMPLICANZE DELLA DOME SHAPED MACULA

La dome shape macula presenta delle complicanze peculiari maculari di cui più la più frequenti è il distacco sieroso del neuroepitelio foveolare (DSNF) con una

prevalenza che varia dal 5.9% al 66.6 % e l'atrofia dell'epitelio pigmentato retinico (EPR) non correlata alla degenerazione maculare legata all'età (DMLE) [1,9] altre complicanze sono simili a quelle che troviamo nel miope levato come la neovascolarizzazione coroideale (CNV), l'atrofia retinica diffusa, la retino-schisi foveale [5]. Il distacco sieroso del neuroepitelio (DNE) in assenza di CNV è stato riportato raramente in occhi miopi non associati alla DSM [1,2,3,10,11]. Un recente lavoro di Hocaoglu et al si è proposto di studiare la correlazione tra complicanze maculari di occhi con DSM in miopi elevati e caratteristiche demografiche, cliniche e tomografiche all'OCT. Tale studio retrospettivo ha analizzato 167 occhi di 90 pazienti con DSM tramite scansioni verticali ed orizzontali dell'OCT. Ne è emerso che il 63% (106 occhi) presentava complicanze maculari. Gli occhi che presentavano complicanze maculari avevano anche una BCVA più bassa ed una coroide più sottile. L'altezza della cupola nella conformazione DSM era maggiore negli occhi con complicanze maculari seppur questo dato non risultasse statisticamente significativo. Riguardo età, sesso, pressione intraoculare(IOP) e errore di refrazione non vi erano invece differenze significative tra occhi con e senza complicanze maculari. Tra le complicanze maculari la neovascolarizzazione coroideale (CNV) era stata identificata nel 37.1% degli occhi esaminati; tali occhi mostravano una minor BCVA, ridotto spessore foveale, coroide più sottile ed una minore altezza della cupola della DSM. Non vi erano invece differenze significative di tipo demografico (età, sesso) né riguardo IOP o errore refrattivo tra pazienti con e senza CNV. Degli occhi con CNV il 61% mostrava una lesione attiva mentre il 39% presentava

una lesione cicatriziale o atrofia corioretinica. Il 97% degli occhi con DSM e CNV presentava una neovascolarizzazione coroideale di tipo 2 miopica mentre il 3% presentava una CNV di tipo 1 anche se raro è riportato il sottotipo polipoide con un caso in cui si mostrava all'ICGA dilatazione aneurismatica peculiare della lesione polipoidale [48]. Recentemente uno studio di Liang et al. ha confrontato le complicanze maculari della miopia elevata in occhi con e senza DSM. Ne è emerso che la CNV era molto più frequente in occhi senza DSM rispetto a quelli che presentavano DSM. Il 7.8% degli occhi esaminati presentava distacco retinico sieroso non associato a CNV o a trazione vitreo-maculare. Tali occhi presentavano uno spessore foveale maggiore, una coroide più spessa e una maggiore altezza della cupola maculare. Il distacco sieroso era significativamente più comune nel pattern verticale di DSM e quando l'altezza della cupola maculare era superiore a 250µm. La retinoschisi maculare è stata osservata nel 9% degli occhi studiati (6% retinoschisi extrafoveale, 3% retinoschisi foveale); in questi casi la coroide era più sottile e l'equivalente sferico dell'errore refrattivo maggiore. La retinoschisi miopica maculare viene definita come una scissione all'interno della retina neurosensoriale a livello maculare in occhi miopi elevati [4]. Viola et al hanno riportato che tale complicanza fosse pari al 14% della popolazione studiata (10% retinoschisi extrafoveale, 4% foveale) mentre nello studio di Ellaban et al risultava più frequente (20% dei pazienti con DSM esaminati, 18% extrafoveale e 2% foveale) come anche nel lavoro di Liang et al (retinoschisi maculare nel 28% degli occhi con DSM studiati, 27% extrafoveale, 1% foveale) [3-5]. La retinoschisi foveale è risultata essere più

frequenti in occhi affetti da miopia elevata senza DSM mentre la retinoschisi extrafoveale è stata riscontrata con frequenza significativamente maggiore in occhi miopi elevati con DSM rispetto ad occhi miopi elevati senza DSM [4]. Si è ipotizzato che il rigonfiamento negli occhi miopi con DSM potrebbe agire con un meccanismo simile ad una fibbia maculare prevenendo o riducendo l'azione delle forze trazionali sulla fovea diminuendo il rischio di schisi o distacco retinico [11].

1.7 TRATTAMENTO DELLE COMPLICANZE DELLA DOME SHAPED MACULA : EVIDENZE IN LETTERATURA

Come precedentemente trattato le principali complicanze in termini numerici e di calo del visus nei pazienti affetti da DSM sono il distacco sieroso del neuroepitelio e la neovascolarizzazione coroideale. Da una ricerca sui principali motori di ricerca riguardanti pubblicazioni scientifiche emerge che ad oggi ancora non vi è una terapia gold-standard del distacco sieroso universalmente accettata perché ancora molteplici interrogativi rimangono riguardo l'eziopatogenesi mentre per ciò che concerne la terapia della complicanza neovascolare il trattamento con anti-VEGF rappresenta al momento la terapia di scelta in termini di efficacia e sicurezza. La terapia medica che è stata sperimentata nel trattamento del DSNE in DSM si avvale di eplerenone e spironolattone. La retina ha dei recettori per i mineralcorticoidi, sensibili ai corticosteroidi sistemici, che possono portare all'accumulo di liquido subretinico, come descritto per l'eziopatogenesi della CSC. Le strategie terapeutiche finora messe in atto si avvalgono di terapie

mediche, laser e chirurgiche.

I farmaci antagonisti del recettore dei mineralcorticoidi, come lo spironolattone, possono essere efficaci nella CSC, attivando i recettori dei canali del potassio SK3, responsabili della vasodilatazione coroidale, diminuendo la pressione del flusso coroideale e riducendo i recettori dei mineralcorticoidi esistenti nell'EPR. La dose giornaliera di 50 mg di spironolattone sembra essere un'alternativa da provare in questi pazienti, poiché un miglioramento della patologia maculare è stato.

Pertanto, il suo uso è postulato per il riassorbimento del fluido sottoretinico in DSM [49]. Dirani et al hanno riportato il caso di due pazienti con DSNE in DSM migliorati sia dal punto di vista clinico che anatomico dopo trattamento con spironolattone orale [50]. Lo studio di Fernandez-Vega-Sanz ha dimostrato, in pazienti con riscontrato fluido sottoretinico in DSM, l'efficacia dello spironolattone nel ridurre lo spessore retinico centrale del 10% in assenza però di un miglioramento dell'acuità visiva [51]. Inoltre il trattamento con spironolattone si è dimostrato sicuro anche se è sempre d'obbligo il controllo periodico del potassio sierico. Non ci sono invece studi sull'utilizzo dell'eplerenone in pazienti con DSM. In letteratura un recente lavoro italiano mostra come l'eplerenone sia efficace nel trattamento di pazienti con CSC, specialmente in alcuni pattern OCT di CSC [52]. Un recente case report ha mostrato come la terapia topica con inibitori dell'anidrase carbonica abbia determinato la risoluzione del distacco sieroso [53]. Un approccio terapeutico che ha dato buoni risultati è rappresentato dalla terapia fotodinamica (PDT). La PDT con verteporfina (Visudyne; Novartis

Pharma,Basel,Svizzera) è un trattamento vaso-occlusivo selettivo che ha come target i vasi anomali coroideali. Inizialmente la PDT fu sviluppata per il trattamento della neovascolarizzazione nella degenerazione maculare legata all'età utilizzando il protocollo PDT "standard" (verteporfina 6mg/m², PDT laser fluence 50J/cm²). Successivamente la terapia fotodinamica si è evoluta fino a diventare un importante strumento terapeutico per varie patologie corioretiniche, comprese la CSC e l'emangioma coroideale. La PDT con verteporfina rappresenta un buon approccio terapeutico nei casi di CSC che non mostrano tendenza alla risoluzione spontanea, portando a buoni risultati anatomici e funzionali. Nel segno delle analogie fra DSM e CSC la terapia fotodinamica ha mostrato in uno studio condotto su 10 occhi di determinare la risoluzione del distacco sieroso nel 60% de casi è da notare come in questa casistica su pazienti europei la risoluzione derivava in maniera stretta dalle caratteristiche coroideali indagate all'ICGA. L'approccio con la terapia fotodinamica, anche ripetuto nel tempo con fluenze maggiori, sembrerebbe più razionale rispetto alla somministrazione di diuretici sistemici o topici che sembrerebbero soltanto terapie sintomatiche gravate inoltre da effetti collaterali sistemici anche gravi. La terapia fotodinamica non risulta essere scevra da complicanze topiche come l'insorgenza di neovascolarizzazione coroideale in risposta all'insulto ischemico della coroide e l'atrofia dell'epitelio pigmentato retinico con una prevalenza non conosciuta nella DSM per il numero esiguo dei pazienti trattati nei vari studi ma mediata dai dati della terapia applicata su larga scala alla CSC patologia anatomicamente diversa dalla DSM. Per ridurre gli effetti collaterali sono state

introdotte modifiche al protocollo standard; infatti la PDT si può usare con una dose ridotta (low dose) o riducendo l'energia (low-fluence). Il meccanismo di funzionamento della PDT è quello di chiudere la diffusione anomala dei vasi coroideali con conseguente rimodellamento vascolare corioideale. Solitamente la PDT è diretta contro gli spots di anomala iperpermeabilità identificati tramite ICGA e secondariamente tramite FAG. La PDT induce quindi una ipoperfusione della coriocapillare in breve tempo[54]. In uno studio condotto presso la nostra scuola di Ancona nel 2015 su 10 occhi miopi con DSM associata a DSNE foveale si è preso in esame la terapia fotodinamica (PDT) nel trattamento di tale condizione [55]. Tutti i pazienti mostravano allo studio fluorangiografico e alla FAF presenza di aree di atrofia dell'EPR associate ad un leakage del colorante localizzato, caratteristiche tipiche della CSC cronica; tale osservazione ha indotto all'utilizzo della PDT per il trattamento del DSNE in DSM. Un precedente studio di Errera et al aveva definito la DSM in occhi miopi che mostravano aree iperfluorescenti alla FAG in assenza di leakage ai bordi delle lesioni e di CNV come fenotipo CSC-like [9]. Nello studio della scuola di Ancona la PDT si era rivelata sicura in tutti i pazienti non risultando alcun caso di allargamento delle aree ipocianescenti al follow-up con ICGA. Inoltre in 4 occhi la superficie dell'area ipocianescente si era ridotta dopo il trattamento con PDT mostrando un parallelo aumento del visus e la risoluzione del distacco sieroso. Nei restanti 6 occhi il visus, il DSNE e le aree ipocianescenti sono rimasti stabili o diminuiti. Risultati simili era stati descritti da Gaucher dove 10 occhi su 15 mostravano ipocianescenza maculare, segno di atrofia della coriocapillare. Quindi

probabilmente la concomitanza di distacco sieroso del neuroepitelio foveale, atrofia del complesso EPR/coriocapillare e ispessimento sclerale foveale ottenuto all'EDI-ODT potrebbe comprovare la relazione causale tra queste manifestazioni e indicare come gli occhi con aree più piccole di ipocianescenza all'ICGA al baseline rispondano meglio in quanto a visus e risoluzione del DSNE alla PDT rispetto agli occhi con aree più ampie di ipocianescenza al baseline. Nonostante non si possano definire delle linee guida certe si può assumere che pazienti con DSNE in DSM con area di ipocianescenza maculare inferiore a 4 mmquadri siano buoni candidati alla terapia fotodinamica [55]. Gli studi riguardanti l'azione anti edemigena degli anti-VEGF hanno spinto alcuni gruppi di studio al trattamento del distacco sieroso del neuroepitelio con una terapia intravitreale anche ripetuto con farmaci quali ranibizumab o aflibercept [56]. Tale approccio almeno a breve termine sembra ridurre l'entità dell'edema ma non andando ad agire sulle cause a parere dello scrivente deve essere riservata a quei casi in cui all'imaging vi sia chiara evidenza di una componente neovascolare poiché il blocco del VEGF determina sì un effetto anti edemigeno ma anche si viene a bloccare un fattore trofico nel contesto di una retina con alterazioni miopiche già in sofferenza. Nei pazienti con trazioni vitreo-retiniche manifeste all'OCT in letteratura vi sono dei reports su un miglioramento del distacco sieroso dopo un approccio chirurgico degli stessi; tale riduzione sembrerebbe però limitata nel tempo con una ricomparsa del liquido dopo breve termine[57]. Interessante la recente introduzione nell'uso clinico di laser retinici non più volti alla fotocoagulazione ma alla fotostimolazione che dando uno

stimolo sotto la soglia del visibile sulla superficie retinica e dell'epitelio pigmentato determina una produzione di proteine dello shock termico e una attivazione della attività di pompa naturalmente espressa dall'epitelio stesso. Finora il SMPL si è dimostrato una procedura sicura, senza effetti collaterali riportati[58].

Dopo che svariati studi sull'efficacia di PDT, fotocoagulazione laser, spironolattone ed eplerenone si sono dimostrati inconcludenti nel trattamento del DSNE in DSM un recente studio pilota di Bandello et al si è proposto di studiare l'efficacia del trattamento laser sottosoglia in 12 occhi con DSNE in DSM dopo un follow-up di 12 mesi. Si è partiti dal presupposto che il trattamento ideale dovesse preservare l'integrità dell'EPR. I risultati ottenuti sono interessanti in quanto si è osservato un aumento statisticamente significativo della BCVA e una riduzione del fluido sottoretinico del DSNE dopo trattamento con laser sottosoglia [59]. I complessi cambiamenti biochimici che avvengono quando la luce laser colpisce le cellule retiniche è tuttora sconosciuto [60,61]. Nonostante ciò dallo studio si evince che gli effetti del trattamento con laser sottosoglia possono portare ad una risoluzione del danno funzionale con conseguente aumento dell'acuità visiva anche in assenza di un completo riassorbimento del fluido sottoretinico. La persistenza del fluido sottoretinico può rappresentare un fattore protettivo contro la progressione atrofica nella degenerazione maculare legata all'età(AMD) e un simile effetto si potrebbe ipotizzare anche in altre condizioni patologiche quali la DSM [62]. Inoltre il trattamento con laser sottosoglia sembra essere più efficace in occhi con DSNE più recente. Da tutto ciò non emergono linee guida univoche di trattamento per il distacco sieroso in DSM i cui vari

target devono essere determinati attraverso un imaging multimodale. Per ciò che concerne la complicità neovascolare pareri univoci pongono nella terapia intravitreale con anti-VEGF l'approccio di prima scelta ; uno studio ha mostrato come non vi siano differenze in termini di acuità visiva nei pazienti trattati con Ranibizumab intravitreale per neovascolarizzazione miopica o secondaria a DSM ribadendo ancor una volta come tale scelta terapeutica sia efficace e sicura in corso di evidente attività neovascolare.

1.8 DECORSO CLINICO DELLA DOME-SHAPED MACULA

Il decorso naturale della DSM complicata da DSNF non è ancora completamente conosciuto. Nella maggior parte dei pazienti il distacco sieroso del neuroepitelio foveale cronicizza con una prognosi visiva non sempre favorevole. Stando alla letteratura attuale le alterazioni a livello dell' EPR mostrano una prevalenza che varia dal 44 al 100% dei casi di DSM con DSNF [1,5]. Questa ampia forchetta può trovare giustificazione nello stadio clinico di DSM considerato e nei criteri di inclusione/esclusione applicati durante l'arruolamento dei pazienti negli studi considerati. Solitamente il distacco sieroso del neuroepitelio foveale presenta un decorso fluttuante [5] ed i casi di risoluzione spontanea riferiti in letteratura sono abbastanza rari nella pratica clinica. Tamura e coll [63] hanno riportato il caso di un paziente con DSM complicata da DSNF andato incontro a risoluzione spontanea. Gaucher e coll [1] descrissero 2 casi di risoluzione spontanea su 10 pazienti. Il lavoro di Ohsugi e coll [15] condotto su 49 occhi affetti da miopia

elevata mostra una correlazione negativa tra età, lunghezza dell'asse antero-posteriore dell'occhio, spessore della sclera sotto foveale e la comparsa di complicazioni maculari gravi come la CNV miopica. Quindi i pazienti affetti da miopia elevata e DSM, a lungo termine, avrebbero un rischio maggiore di sviluppare complicanze collegate all'assottigliamento sclerale e di conseguenza una riduzione dell'acuità visiva centrale.

CAPITOLO 2 SCOPO DELLO STUDIO

La DSM associata a DSNF rappresenta una condizione clinico/patologica descritta relativamente di recente nell'ambito delle maculopatie miopiche. L'origine dell'accumulo di fluido sotto la fovea rimane ancora da definire. La prevalenza del distacco sieroso in DSM varia dal 10% al 66.6% dei casi; in Italia la prevalenza è del 44% (Viola et al.) con uno spessore medio coroideale subfoveale pari a 174.3 μm [5]. In Giappone la prevalenza è del 10% (Ohsugi et al.) con uno spessore medio coroideale subfoveale pari a 99 μm [15]. Lo spessore coroideale subfoveale decisamente più alto nella casistica italiana potrebbe spiegare la maggior prevalenza di DSNF mentre il ridotto spessore coroideale subfoveale nella casistica Giapponese potrebbe spiegare sia la minor prevalenza di DSNF che la maggior prevalenza di CNV associata a fenomeni di

tipo ischemico. Tra i fattori maggiormente coinvolti nell'eziopatogenesi del distacco si menzionano la compressione e congestione coroideale da parte della sclera, la presenza di neovasi e alterazione e scompenso dell'EPR. Inoltre lo stato dell'EPR è dirimente anche ai fini terapeutici: qualora fosse compromesso verrebbe meno l'indicazione a trattamenti che si propongono il riassorbimento del fluido subretinico attraverso la stimolazione dell'EPR stesso (laser sottosoglia micropulsato). Rimane però ancora da definire il ruolo di ciascuno di questi fattori per arrivare a protocolli terapeutici codificati e personalizzati per il trattamento del distacco sieroso del neuroepitelio foveale in DSM. Lo scopo di questo studio è quello di valutare i risultati a lungo termine, in pazienti refrattari o scarsamente responsivi alla sola terapia fotodinamica eseguita almeno 3 mesi prima, del trattamento con terapia fotodinamica seguito a due settimane di distanza da trattamento con laser sottosoglia micropulsato in una serie di pazienti miopi con DSM e DSNF studiando per la prima volta gli effetti di una combotherapy (PDT+MPL) in pazienti con DSM e distacco sieroso del neuroepitelio foveale.

CAPITOLO III MATERIALI E METODI

E' stato effettuato uno studio prospettico su 11 occhi miopi di 11 pazienti 8 di sesso femminile e 3 maschile con un'età media di 48 anni già sottoposti, almeno nei 3 mesi antecedenti, a light PDT e scarsamente responsivi a tale terapia reclutati presso l'unità di Oftalmologia dell'azienda ospedaliero-universitaria di Ancona. Tutti i pazienti sono stati sottoposti al baseline, a 3 e 6 mesi di follow-up a valutazione oftalmologica completa dell'esame del fundus, tonometria, test dell'acuità visiva (BCVA), OCT (Heidelberg Spectralis, Germany 2012), EDI-OCT, misurazione della lunghezza assiale con biometro ottico Nidek e autofluorescenza (Heidelberg Spectralis, Germany 2012) mentre al baseline e a 6 mesi di follow-up sono state eseguite fluorangiografia (Heidelberg Spectralis, Germany 2012) e angiografia al verde di indocianina (Heidelberg Spectralis, Germany 2012). Inoltre sono stati collezionati i dati riguardanti l'errore refrattivo medio, l'età, il sesso, le comorbidità, la lunghezza assiale e lo spessore sclerale e coroideale tramite EDI-ODT, lo spessore foveale centrale (cft) . I criteri di esclusione considerati erano: pregressa chirurgia episclerale per distacco retinico, intervento di cataratta entro i 6 mesi precedenti, afachia, pazienti con lente a fissazione iridea, anamnesi positiva per uveite con coinvolgimento posteriore e per retinopatia diabetica, pazienti monocoli e pazienti affetti da neovascolarizzazione coroideale di tipo classico. Tutti i pazienti hanno letto e sottoscritto un consenso informato sui trattamenti proposti in ottemperanza alla dichiarazione di Helsinki sugli studi clinici. Al baseline l'errore refrattivo medio risultava essere pari a -6 diottrie, la lunghezza assiale media pari a 27.8mm, lo

spessore coroideale medio pari a 153 μm mentre lo spessore sclerale medio era di 568 μm . I pazienti erano già stati sottoposti a trattamento fotodinamico (PDT) light almeno 6 mesi prima. Sono stati sottoposti a light PDT (con sistema VISULAS 690s PDT, ZEISS) ICGA-guidata half-fluence (6 mg/m^2 di verteporfina, irradiazione 42 secondi, 25 J/cm^2) e dopo 2 settimane ad una seduta di laser giallo micropulsato sottosoglia 577 (Easyret, QUANTEL MEDICAL, Francia) col seguente settaggio: 200micron, 250 mW, 500 spots, duty cycle 5%. Sono state altresì valutate eventuali complicanze derivanti dai trattamenti della combo-therapy.

CAPITOLO IV RISULTATI

I risultati all'ultimo follow-up mostravano una riduzione dello spessore coroideale medio pari a 183.3 μm (SD 75.41 μm) e dello spessore retinico foveale pari a 271.8 μm (SD 64.19 μm). Sono stati considerati responders i pazienti che mostravano una riduzione del DSNF > 30% rispetto al baseline. I responders al follow-up dei 6 mesi risultavano essere 5 occhi di 5 pazienti, con risoluzione del distacco sieroso in 2 occhi già rilevabile all'OCT eseguito alla visita di follow-up dei 3 mesi. Per quanto concerne l'acuità visiva in 6 occhi si è riscontrato un aumento di almeno 2 linee della BCVA. In nessuno dei pazienti trattati è stato rilevato un peggioramento della BCVA né un aumento dello spessore retinico foveale. Riguardo la sicurezza dei trattamenti posti in essere segnaliamo che nessun caso di neovascolarizzazione coroideale post PDT è stato riscontrato durante le visite di follow-up. Nel gruppo di 6 pazienti trattati con terapia

intravitreale con anti-VEGF lo spessore foveale medio al baseline era di 312 micron a 30 giorni dalla terapia intravitreale era pari a 289 micron; 2 pazienti sia nel gruppo trattato con Ranibizumab sia 2 pazienti trattati con Aflibercept hanno avuto a 30 giorni un miglioramento di almeno 2 righe della BCVA.

CAPITOLO V DISCUSSIONE

Il distacco sieroso del neuroepitelio foveale rappresenta la principale causa di calo del visus in pazienti affetti da dome shape macula andando a complicare tale alterazione anatomica fino al 44% dei casi totali. Dalla letteratura emerge in modo chiaro come lo spessore coroideale subfoveale sia decisamente più alto nella casistica italiana rispetto ai dati su pazienti asiatici; ciò potrebbe spiegare la maggior prevalenza di DSNF nei pazienti Europei mentre il ridotto spessore coroideale subfoveale potrebbe spiegare sia la minor prevalenza di DSNF che la maggior prevalenza di CNV associata a fenomeni di tipo ischemico nei soggetti asiatici, ponendo ancora una volta l'accento sul sub-strato genetico alla base del processo miopico. Viste la recente descrizione dell'entità anatomica della DSM non solo nei pazienti miopi e la ancora non definita eziopatogenesi della sua principale complicanza, il DSNF, non vi sono univoche linee guida in letteratura per il trattamento. Non sono ancora stati pubblicati studi randomizzati controllati sulla terapia di tale affezione. Le informazioni riguardanti gli approcci terapeutici nell'attuale letteratura derivano soprattutto da case reports e case series su numeri ridotti di pazienti. Approcci molto diversi tra loro sono stati presi in esame

come la terapia fotodinamica, l'iniezione endovitreal di anti-VEGF, gli antagonisti dei mineralcorticoidi come lo spironolattone fino alla chirurgia vitreo-retinica. Le similitudini dell'aspetto OCT del DSNF in DSM con il distacco sieroso nella CSC hanno indotto inizialmente i clinici ad un simile approccio terapeutico con risultati non soddisfacenti in quanto tale accumulo sub-foveale di fluido deriva nei pazienti con DSM da un'alterazione anatomica e da una compressione meccanica della sclera ipertrofica sui vasi coroideali. Nei pazienti miopi inoltre il complesso coroide-coriocapillare-EPR/membrana di Bruch deputato al controllo del flusso dei fluidi da e per la retina presenta tipiche alterazioni atrofiche che complicano il quadro clinico. L'imaging multimodale risulta essere di centrale importanza per la scelta terapeutica verso una terapia personalizzata e multi-target. Gli aspetti più importanti da valutare sono : l'entità del distacco sieroso, lo spessore coroideale , lo stato di salute dell'EPR e la presenza o meno di una neovascolarizzazione coroideale. Grazie all'OCT nella nostra casistica abbiamo individuato (dato non ancora presente in letteratura) diversi patterns anatomici della coroide che potrebbero nel tempo avere un significato prognostico e dirimente della scelta terapeutica; pattern con coroide uniformemente spessa, pattern con coroide uniformemente sottile, pattern con coroide assottigliata ai bordi della cupola, pattern con coroide di aspetto sinusoidale I patterns con aumento dello spessore coroideale e conseguente aumento della congestione e della permeabilità coroideale, come comprovato dall'ICGA, sembrerebbero quelli maggiormente responsivi a PDT mentre il pattern con coroide diffusamente sottile ed EPR non atrofico comprovato dall'autofluorescenza sembrerebbe

maggiormente responsivo al trattamento con laser micropulsato sottosoglia come in un quadro CSC-like (Figura 6).

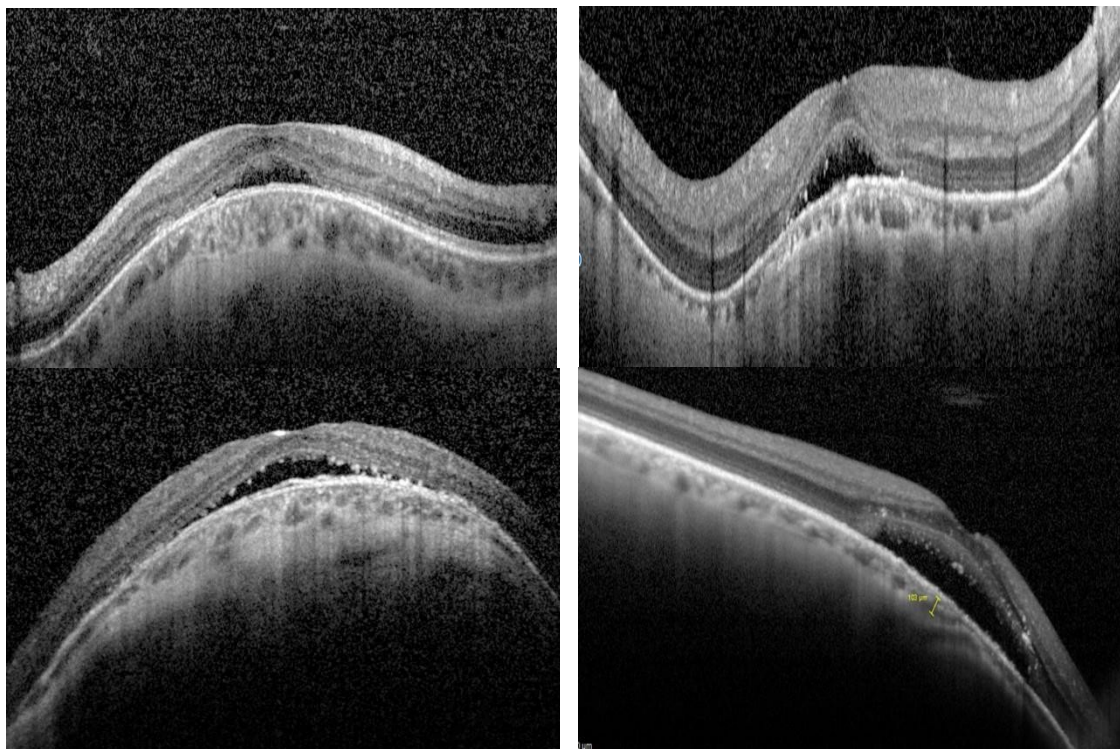


Figura 6 differenti patterns di coroide all'oct strutturale

Nel nostro studio abbiamo utilizzato la PDT che ha un effetto angio-occlusivo selettivo e riduce la permeabilità e la vasodilatazione coroideale e il laser giallo 577 micropulsato sottosoglia volto a stimolare l'attività di pompa dell'EPR mediante l'attivazione della cascata delle proteine dello shock termico. Il razionale dell'utilizzo in "combo" cioè il trattamento combinato con PDT e, a distanza di due settimane, con laser giallo micropulsato sottosoglia è di ottenere un effetto sinergico bloccando il rifornimento del fluido subfoveale e stimolandone il deflusso, agendo quindi sulla causa di accumulo e favorendo i meccanismi fisiologici di drenaggio del fluido stesso. Tale approccio si è rivelato sicuro nei

pazienti presi in esame in quanto nessun paziente ha mostrato un peggioramento della BCVA né un aumento del DSNF né comparsa di neovascolarizzazione coroideale (complicanza della PDT riportata in letteratura). La neovascolarizzazione coroideale può essere anche una complicanza della DSM soprattutto se associata a miopia elevata e la natura di tale neovascolarizzazione può essere sia di tipo classico sia di tipo occulto e più specificatamente polipoide. La prima si giova di trattamento intravitreale con anti-VEGF mentre nella seconda anche il trattamento fotodinamico trova un suo razionale.

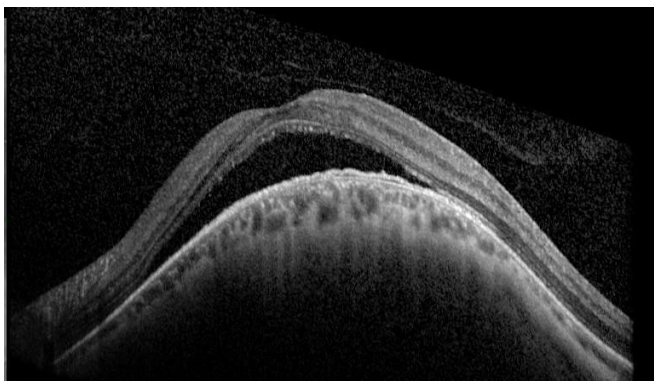
Abbiamo inoltre osservato che alcuni pazienti definiti non responders in quanto la riduzione dello spessore foveale risultava inferiore al 30% rispetto al baseline riferivano un miglioramento soggettivo della qualità visiva. Le limitazioni del nostro studio sono rappresentate dal numero ridotto di pazienti e dalla mancanza di un gruppo di controllo. Al fine di ottenere una terapia standardizzata per i pazienti con DSNF in DSM saranno necessari ulteriori studi di approfondimento dell'eziopatogenesi e della risposta terapeutica ai vari trattamenti disponibili su campioni più ampi di pazienti.

I 2 gruppi di pazienti trattati con terapia intravitreale con diversi anti-VEGF (Aflibercept e Ranibizumab) non avevano differenze statisticamente significative in termini di miglioramento della BCVA e per ciò che riguarda la riduzione dello spessore retinico maculare. Lo spessore coroideale sub.foveale medio al baseline era pari a 130 micron a 30 giorni dalla terapia intravitreale era pari a 125 micron dati che mostrano ancora una volta come i quadri di DSM complicati da

neovascolarizzazione abbiano coroidi di spessore minore e quindi l'ischemia con la conseguente ipossia sia la condizione essenziale per l'insorgenza e per il mantenimento della attività neovascolare.

CAPITOLO VI CONCLUSIONI

La “combo-therapy” sfruttando l'effetto sinergico tra PDT e laser giallo micropulsato sottosoglia rappresenta una valida scelta terapeutica sia in termini di efficacia che di sicurezza (Figura 7).



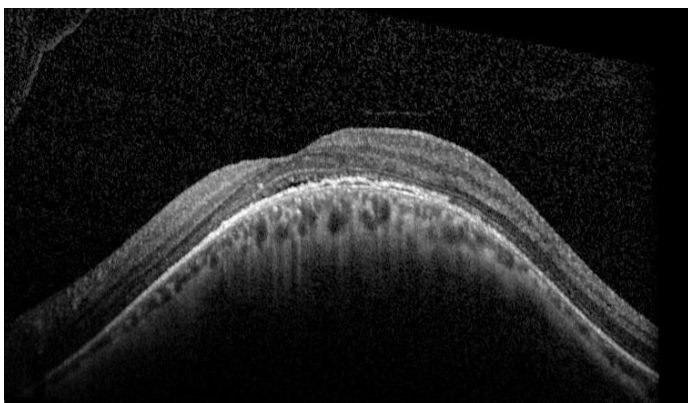


Figura 7 un caso selezionato responsivo alla “combo therapy”

Pertanto tale approccio può essere preso in considerazione una volta esclusa la presenza di un neovasolo coroideale. Ulteriori studi di approfondimento in merito saranno utili per stabilire cause e protocolli terapeutici mirati.

BIBLIOGRAFIA

1. Gaucher D, Erginay A, Lecleire-Collet A, et al. Dome-shaped macula in eyes with myopic posterior staphyloma. *Am J Ophthalmol* 2008;145:909–914.
2. Imamura Y, Iida T, Maruko I, et al. Enhanced depth imaging optical coherence tomography of the sclera in dome-shaped macula. *Am J Ophthalmol* 2011;151:297–302.
3. Ellabban AA, Tsujikawa A, Muraoka Y, et al. Dome-shaped macular configuration: longitudinal changes in the sclera and choroid by swept-source optical coherence tomography over two years. *Am J Ophthalmol* 2014;158:1062–1070.
4. Liang IC, Shimada N, Tanaka, et al. Comparison of clinical features in highly myopic eyes with and without a dome-shaped macula. *Ophthalmology* 2015;122:1591–1600.
5. Viola F, Dell’Arti L, Benatti E, et al. Choroidal findings in dome-shaped macula in highly myopic eyes: a longitudinal study. *Am J Ophthalmol* 2015;159:44–52.
6. Kedkovid N, Afshar A, Damato B, Stewart J. Dome-Shaped Macula with Thickened Choroid in an Emmetropic Patient. *Retinal Cases & Brief Reports*. 2015;1.
7. Soudier G, Gaudric A, Gualino V, Massin P, Nardin M, Tadayoni R, Speeg-Schatz C, Gaucher D. Long-term evolution of dome-shaped macula. *Retina*. 2016;36(5):944-952.
8. Torres V, Brugnoli N, Kaiser P, Singh A. Optical Coherence Tomography Enhanced Depth Imaging of Choroidal Tumors. *American Journal of Ophthalmology*. 2011;151(4):586-593.e2.
9. Errera MH¹, Michaelides M, Keane PA, Restori M, Paques M, Moore AT, Yeoh J, Chan D, Egan CA, Patel PJ, Tufail A. The extended clinical phenotype of dome-shaped macula. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2014 Mar;252(3):499-508.

10. Caillaux V, Gaucher D, Gualino V, Massin P, Tadayoni R, Gaudric A. Morphologic characterization of dome-shaped macula in myopic eyes with serous macular detachment. *Am J Ophthalmol*. 2013 Nov;156(5):958-967.
11. Coco RM, Sanabria MR, Alegría J. Pathology associated with optical coherence tomography macular bending due to either dome-shaped macula or inferior staphyloma in myopic patients. *Ophthalmologica*. 2012;228(1):7-12.
12. Yzer S, Fung AT, Barbazetto I, Yannuzzi LA, Freund KB. Central serous chorioretinopathy in myopic patients. *Arch Ophthalmol*. 2012 Oct;130(10):1339-40.
13. Cohen SY, Quentel G, Guiberteau B, Delahaye-Mazza C, Gaudric A. Macular serous retinal detachment caused by subretinal leakage in tilted disc syndrome. *Ophthalmology*. 1998 Oct;105(10):1831-4.
14. Pilotto, Guidolin, Parravano et al. Morphofunctional evaluation in dome-shaped macula. A microperimetry and optical tomography study. *Retina*. 2017.
15. Ohsugi H, Ikuno Y, Oshima K, Yamauchi T, Tabuchi H. Morphologic characteristics of macular complications of a dome-shaped macula determined by swept-source optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol*. 2014 Jul;158(1):162- 170.
16. Curtin BJ. The posterior staphyloma of pathologic myopia. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1977;75:67-86.
17. Ohno-Matsui K, Akiba M, Modegi T, Tomita M, Ishibashi T, Tokoro T, Moriyama M. Association between shape of sclera and myopic retinochoroidal lesions in patients with pathologic myopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012 Sep 7;53(10):6046-61.
18. Funata M, Tokoro T. Scleral change in experimentally myopic monkeys. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1990;228(2):174-9.

19. Rada JA, Shelton S, Norton TT. The sclera and myopia. *Exp Eye Res.* 2006 Feb;82(2):185-200.
20. Norton TT, Rada JA. Reduced extracellular matrix in mammalian sclera with induced myopia. *Vision Res.* 1995 May;35(9):1271-81.
21. McBrien NA, Cornell LM, Gentle A. Structural and ultrastructural changes to the sclera in a mammalian model of high myopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2001 Sep;42(10):2179-87.
22. Smith EL 3rd, Huang J, Hung LF, Blasdel TL, Humbird TL, Bockhorst KH. Hemiretinal form deprivation: evidence for local control of eye growth and refractive development in infant monkeys. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2009 Nov;50(11):5057-69.
23. Wallman J, Gottlieb MD, Rajaram V, Fugate-Wentzek LA. Local retinal regions control local eye growth and myopia. *Science.* 1987 Jul3;237(4810):73-7.
24. Gottlieb MD, Fugate-Wentzek LA, Wallman J. Different visual deprivations produce different ametropias and different eye shapes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1987 Aug;28(8):1225-35.
25. Diether S, Schaeffel F. Local changes in eye growth induced by imposed local refractive error despite active accommodation. *Vision Res.* 1997 Mar;37(6):659-68.
26. Keane PA, Mitra A, Khan IJ, Quhill F, Elsherbiny SM. Dome-shaped macula: a compensatory mechanism in myopic anisometropia? *Ophthalmic Surg Lasers Imaging.* 2012 May 31;43 Online:e52-4.
27. Ehrlich D, Sattayasai J, Zappia J, Barrington M. Effects of selective neurotoxins on eye growth in the young chick. *Ciba Found Symp.* 1990;155:63-84; discussion 84-8.

28. Beresford JA, Crewther SG, Crewther DP. Anatomical correlates of experimentally induced myopia. *Aust N Z J Ophthalmol*. 1998 May;26 Suppl 1:S84-7.
29. Wallman J, Wildsoet C, Xu A, Gottlieb MD, Nickla DL, Marran L, Krebs W, Christensen AM. Moving the retina: choroidal modulation of refractive state. *Vision Res*. 1995 Jan;35(1):37-50.
30. Gottlieb MD, Joshi HB, Nickla DL. Scleral changes in chicks with form-deprivation myopia. *Curr Eye Res*. 1990 Dec;9(12):1157-65.
31. Rada JA, Thoft RA, Hassell JR. Increased aggrecan (cartilage proteoglycan) production in the sclera of myopic chicks. *Dev Biol*. 1991 Oct;147(2):303-12.
32. Rada JA, McFarland AL, Cornuet PK, Hassell JR. Proteoglycan synthesis by scleral chondrocytes is modulated by a vision dependent mechanism. *Curr Eye Res*. 1992 Aug;11(8):767-82.
33. Rada JA, Matthews AL, Brenza H. Regional proteoglycan synthesis in the sclera of experimentally myopic chicks. *Exp Eye Res*. 1994 Dec;59(6):747-60.
34. Christensen AM, Wallman J. Evidence that increased scleral growth underlies visual deprivation myopia in chicks. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1991 Jun;32(7):2143-50.
35. Wallman J, Winawer J. Homeostasis of eye growth and the question of myopia. *Neuron*. 2004 Aug 19;43(4):447-68.
36. Nickla DL, Wallman J. The multifunctional choroid. *Prog Retin Eye Res*. 2010 Mar;29(2):144-68.
37. Norman RE, Flanagan JG, Rausch SM, Sigal IA, Tertinegg I, Eilaghi A, Portnoy S, Sled JG, Ethier CR. Dimensions of the human sclera: Thickness

measurement and regional changes with axial length. *Exp Eye Res.* 2010 Feb;90(2):277-84.

38. Fang, Jonas, Yokoi et al. Macular Bruch's membrane defect and dome-shaped macula in high myopia. *PLoS ONE* 12(6): e0178998. 2017, June.

39. Anna C.S. Tan, S. Yzer, K. Bailey Freund et al. Choroidal changes associated with serous macular detachment in eyes with staphyloma, dome-shaped macula or tilted disk syndrome. *Retina.* 0:1–11, 2016.

40. Moriyama M, Ohno-Matsui K, Futagami S, et al. Morphology and long-term changes of choroidal vascular structure in highly myopic eyes with and without posterior staphyloma. *Ophthalmology* 2007;114:1755–1762.

41. Dansingani KK, Balaratnasingam C, Naysan J, Freund KB. En face imaging of pachychoroid spectrum disorders with swept-source optical coherence tomography. *Retina* 2016;36:499–516.

42. Nakanishi H, Tsujikawa A, Gotoh N, et al. Macular complications on the border of an inferior staphyloma associated with tilted disc syndrome. *Retina* 2008;28:1493–1501.

43. Chebil A, Ben Achour B, Chaker N, et al. Choroidal thickness assessment with SD-OCT in high myopia with dome-shaped macula. *J Fr Ophtalmol* 2014;37:37–41.

44. Hee MR1, Bauman CR, Puliafito CA, Duker JS, Reichel E, Wilkins JR, Coker JG, Schuman JS, Swanson EA, Fujimoto JG. Optical coherence tomography of age-related macular degeneration and choroidal neovascularization. *Ophthalmology.* 1996 Aug;103(8):1260-70.

45. Shin JW, Shin YU, Lee BR. Choroidal thickness and volume mapping by a six radial scan protocol on spectral-domain optical coherence tomography. *Ophthalmology.* 2012 May;119(5):1017-23.

46. Ikuno Y, Tano Y. Retinal and choroidal biometry in highly myopic eyes with spectral-domain optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009 Aug;50(8):3876-80.
47. Chinskey ND, Johnson MW. Treatment of subretinal fluid associated with dome-shaped macula. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. 2013 Nov 1;44(6):593-5.
48. Hocaoglu M., Giray Ersoz M., Isil Sayman Muslubas et al. Factors associated with macular complications in highly myopic eyes with dome-shaped macular configuration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2019. Sept.
49. Rocha Cabrera P, et al. Mácula en cúpula asociada a la retinocoroidosis miópica. Utilidad de la espironolactona. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2016.
50. A. Dirani, A. Matet, T. Beydoun, I. Mantel, and F. Behar-Cohen, "Resolution of foveal detachment in dome-shaped macula after treatment by spironolactone: report of two cases and mini-review of the literature," *Clinical Ophthalmology*, vol. 8, pp. 999– 1002, 2014.
51. Fernández-Vega Sanz A, Mario Rangel C, Villota Deleu E, Fernández-Vega Sanz B, Mauricio Sánchez-Ávila R. Serous retinal detachment associated with dome-shaped macula and staphyloma edge in myopic patients before and after treatment with spironolactone. *J Ophthalmol*. 2016;2016:8491320.
52. Borrelli, Bandello, Querques et al. Optical Coherence Tomography Parameters as Predictors of Treatment Response to Eplerenone in Central Serous Chorioretinopathy. *Journal of clinical medicine*. 2019. July.
53. Chen NN, Chen CL, Lai CH. Resolution of Unilateral Dome-Shaped Macula With Serous Detachment After Treatment of Topical Carbonic Anhydrase Inhibitors. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. 2019. Aug.

54. Matušková V, Vysloužilová D, Uher M et al. Half-Fluence Photodynamic Therapy for Chronic Central Serous Chorioretinopathy: Predisposing Factors for Visual Acuity Outcomes. Semin.Ophthalmol.2018. Dec.
55. Arapi I, Neri P, Mariotti C, et al. Considering photodynamic therapy as a therapeutic modality in selected cases of dome- shaped macula complicated by foveal serous retinal detachment. Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina 2015;46: 217–223.
56. Giacomelli G., Mencucci R., Sodi A. et al. Aflibercept in Serous Foveal Detachment in Dome-Shaped Macula: Short-Term Results in a Retrospective. Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina Study. 2017.Oct.
57. Guillaume Soudier Alain Gaudric Vincent Gualino et al. Epiretinal Membrane in Dome-Shaped Macula Complicated with Serous Retinal Detachment: Transient Efficacy of Surgery. Case Rep Ophthalmol 2017;8:515520.
58. Gawęcki M, Jaszczuk-Maciejewska A, Jurska-Jaśko A et al. Transfoveal Micropulse Laser Treatment of Central Serous Chorioretinopathy within Six Months of Disease Onset. J CLIN MED. Sept 2019.
59. Battaglia Parodi, Iacono, Bandello. Subthreshold laser treatment for serous retinal detachment in dome-shaped macula associated with pathologic myopia. Retina, the journal of retinal and vitreous diseases. 2017.
60. Inagaki K, Shuo T, Katakura K, et al. Sublethal photothermal stimulation with a micropulse laser Induces heat shock protein expression in ARPE-19 cells. J Ophthalmol 2015;2015: 729792.
61. Brader HS, Young LH. Subthreshold diode micropulse laser: a review. Semin Ophthalmol 2016;31:30–39.
62. Sharma S, Toth CA, Daniel E, et al. Macular morphology and visual acuity in

the second year of the comparison of age-related macular degeneration treatments trials. *Ophthalmology* 2016;123:865–875.

63. Tamura N, Sakai T, Tsuneoka H. Spontaneous resolution of foveal detachment in dome-shaped macula observed by spectral domain optical coherence tomography. *Clin Ophthalmol*. 2014;8:83-6.

RINGRAZIAMENTI

Ringrazio mia moglie Claudia e mia figlia Linda Maria che mi tengono per mano ogni giorno e mi aiutano a non cadere nelle tante buche del nostro cammino; loro sono gli occhi con cui a me piace vedere il mondo il cuore che sento battere l'aria che respiro il pensiero più dolce e più vero. Ringrazio coloro che con me hanno fatto questo cammino il dream team, Giulia, Edoardo, Daniela, ringrazio i miei genitori in particolar modo mio padre che in qualche modo ha dato il via a questo cammino , mia sorella e mio fratello ..infine ringrazio il Prof Mariotti e tutti coloro della Clinica Oculistica che in questi anni mi sono stati vicino senza scriverli perché loro già sanno ciò che penso e provo per loro.

