

COMPLICANZE DELLA PDT E L'AUTOFLUORESCENZA

Alfonso GIOVANNINI

Istituto di Neuroscienze, Sezione di Oftalmologia, Università Politecnica delle Marche, Ancona

Relazione presentata al Congresso Internazionale di Oftalmologia 'Fermo... l'AMD', svoltosi il 14 e 15 aprile a Fermo AP

255

LE COMPLICANZE DELLA PDT

Sappiamo che uno dei punti di forza della PDT risiede nella sua sicurezza e nella presupposta assenza di effetti collaterali. Ma questo non è del tutto vero: può avere, anche se infrequentemente, dei risvolti negativi importanti, oltre a quelli di minore entità come la dorsalgia, o reazioni avverse nella sede dell'iniezione, o la fotosensibilizzazione, talvolta anche molto severa.

Sotto il profilo della riduzione grave del visus, rari casi si sono verificati: nei primi due studi, 14 pazienti – 3 nel TAP e 11 nel VIP è stato descritto un significativo deficit funzionale di cui non si è chiarita del tutto la causa. In altri casi, invece, il trattamento ha provocato una reazione essudativa. Perché tutto ciò?

Nel primo esempio riportato si possono apprezzare le immagini della retina di un paziente con distacco emorragico maculare trattato con PDT; dopo il trattamento si è osservata la tipica risposta nell'area centrale, ma anche in una zona a ponte tra l'area centrale e l'area paramaculare più distante si osservava una mancata irrorazione da parte della normale vascolarizzazione coroidale. A tre giorni e a tre settimane di distanza si è avuta una graduale riperfusione nell'area "scura": si assisteva ad alterazioni ischemiche della coroide e ad una riperfusione. Dopo tre mesi si osservava un totale ripristino del circolo senza alcun segno di danno a carico dell'epitelio

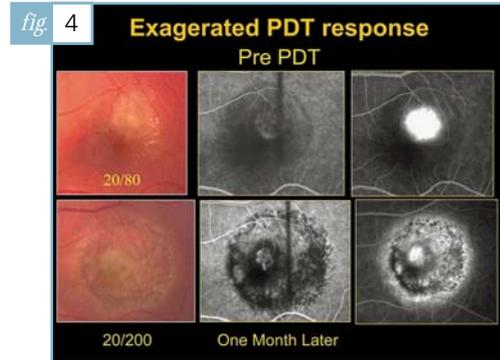
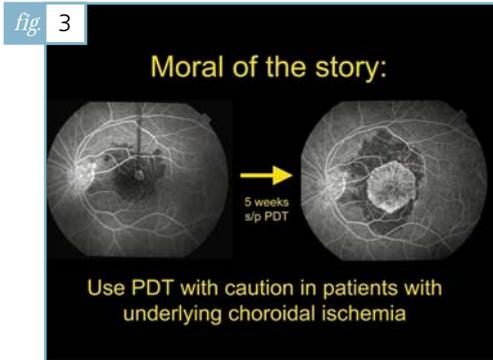
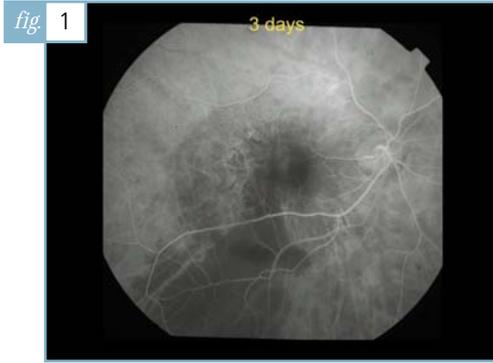
pigmentato come quelle alterazioni che si osservano nel caso di sindrome triangolare (Figg. 1-2).

È un'ischemia coroidale con un improvviso danno collaterale dei vasi coroidali che inizia in corrispondenza dell'area trattata con la terapia fotodinamica per espandersi poi al suo esterno per un'occlusione dei normali vasi coroideali.

Quando si hanno effetti transitori, come nel primo caso descritto, non vi sono gravi sequele, ma in altre situazioni, quando l'ischemia della coroide perdura per un tempo assolutamente maggiore non si può parlare di ischemia, ma di infarto coroidale con conseguente grave perdita di visus, senza alcun ripristino funzionale.

Già Ursula Schmidt dimostrava che ad alte dosi la terapia fotodinamica può indurre un infarto coroidale, ma si è finora ritenuto che con il dosaggio standard per un classico distacco sieroso e una neovascolarizzazione coroidale, non vi fosse la necessità di temere gravi conseguenze. Ma non è così.

Ovviamente, bisogna tener presente che ci può essere un grado di suscettibilità individuale molto variabile. In un processo infiammatorio bisogna eseguire con grande cautela la terapia fotodinamica, anche in caso di neovascolarizzazione classica ed è necessario essere prudenti anche in pazienti con ischemia coroidale sottostante di origine infiammatoria (Fig. 3).



Attenzione deve essere, inoltre, dedicata in caso di distacco essudativo con un'elevata concentrazione di essudato attorno ai vasi neoformati, possibilmente costituito da fibrina, il quale può mostrare iper-reattività alla PDT (Fig. 4), con un danno da fototossicità a carico dell'epitelio pigmentato aggravato dal calore che comunque non è penetrato abbastanza da raggiungere i neovasi per ottenere l'effetto desiderato.

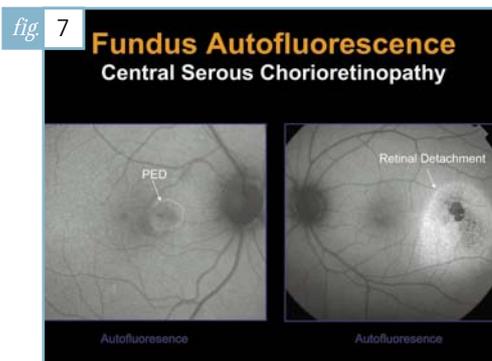
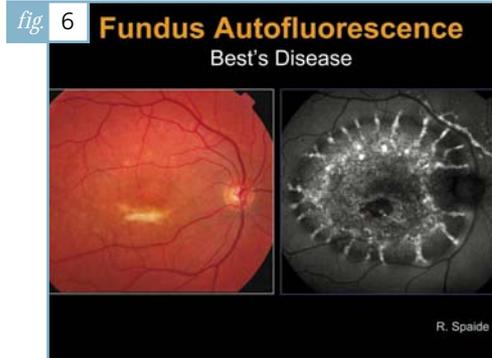
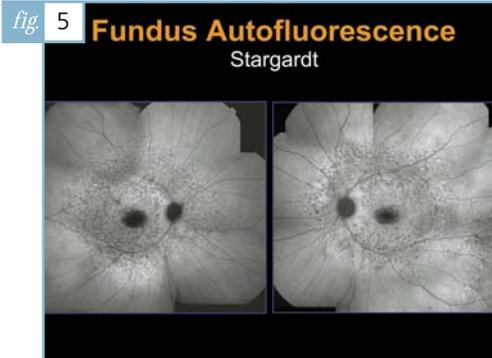
In sintesi, quando vi è presenza di una neovascolarizzazione di natura sierosa, con associazione di fibrina e distacco essudativo, si deve evitare di ricorrere alla terapia fotodinamica.

L'AUTOFLUORESCENZA

Sappiamo che da anni tale metodica di imaging è disponibile sull'HRA, ma dobbiamo a Yannuzzi ed al suo team l'introduzione sul sistema Topcon di due filtri per produrre l'autofluorescenza con una normale camera per l'esame del fondo oculare, utile soprattutto nella degenerazione maculare senile per evidenziare le cellule a rischio di apoptosi e le cellule atrofiche. Tecnicamente, l'autofluorescenza sarebbe dovuta alla presenza di

lipofuscina e soprattutto di A2E, ma anche di altri cromofori. In passato, gran parte del lavoro di ricerca condotto principalmente nel Regno Unito e in Germania mirava a dimostrare che nei pazienti affetti da degenerazione maculare senile si avesse un graduale accumulo di lipofuscina, altamente autofluorescente, e che le aree atrofiche fossero caratterizzate da un'atrofia dell'epitelio pigmentato. Più recentemente si è cercato di individuare anche la neovascolarizzazione coroideale, ma tale aspetto pare non essere di semplice interpretazione.

Questa metodica permette di visualizzare l'epitelio pigmentato e il contenuto di lipofuscina, e basta (non le neovascolarizzazioni). Ovviamente la lipofuscina appare anche sul fondo oculare in altre patologie: degenerative, infiammatorie, infiltranti. La tecnica di imaging dell'autofluorescenza risulta utile anche per malattie degenerative, come la malattia di Stargardt (Fig. 5) dove è noto verificarsi un accumulo di lipofuscina, ma non si possedeva esperienza sui patterns correlati alla



malattia, come aree di iperfluorescenza a livello del fondo oculare, o piccole aree focali di iperfluorescenza destinate a un'atrofizzazione progressiva; purtroppo manca ancora una conoscenza chiara delle basi genetiche, delle differenze fenotipiche, non abbiamo ancora una spiegazione genetica o molecolare o biologica per queste alterazioni, ma sicuramente sarà un traguardo futuro.

Altra entità patologica studiata con grande interesse attraverso l'autofluorescenza è stata la malattia di Best (Fig. 6), dove le alterazioni dell'EPR appaiono molto più chiaramente con l'autofluorescenza, fornendo un quadro sicuramente "sui generis", che permette di avere un più preciso orientamento diagnostico, attraverso una metodica di imaging priva di rischi, e verosimilmente più ricca di informazioni prognostiche.

Secondo Yannuzzi con il tempo si acquisirà più esperienza nell'uso di questa tecnica per caratterizzare queste manifestazioni potendole esaminare longitudinalmente nel tempo, e potremo prevedere con più precisione il loro decorso e arrivare ad una prognosi più precisa della prognosi

visiva. Per il momento ancora non siamo in grado di farlo.

Importante è poi l'utilizzo dell'autofluorescenza in caso di corioretinopatia sierosa centrale dove l'immagine appare nera in assenza di epitelio pigmentato, cioè di coriocapillare fisiologicamente funzionante, mentre la zona grigiasta e granulata dell'immagine corrisponde all'area in cui l'epitelio pigmentato è in fase di degenerazione e la coriocapillare è ancora intatta, mentre i depositi bianchi corrispondono alle aree focali in cui il tessuto è a rischio di morte cellulare programmata per apoptosi. Nel caso della corioretinopatia sierosa centrale l'autofluorescenza è in grado di delineare chiaramente il distacco essudativo evidenziando il margine della lipofusina posto al punto di contatto tra l'epitelio pigmentato ancora adeso e quello distaccato (Fig. 7).

Talvolta questo appare chiaramente all'esame clinico come un margine di colorito arancio alla biomicroscopia, ma talvolta non è possibile fruire di tale dato clinico, cosa assolutamente banale da individuare mediante l'indagine del fondo in autofluorescenza.

Il rilascio di A2E o di lipofusina nello spazio retinico sottostante allo strato neurosensoriale conduce anch'esso a un accumulo di lipofusina nella stessa sede. Anche nel caso di un occhio asintomatico con l'occhio controlaterale affetto da una corioretinopatia sierosa centrale si possono riscontrare delle aree interessate, subcliniche, semplicemente mediante una fotografia effettuata impiegando un sistema a doppio filtro in grado di individuare delle aree patologiche.

Quale può essere il problema dell'applicazione clinica dell'autofluorescenza? Proprio i "facili entusiasmi": le immagini che si ottengono sembrerebbero altamente specifiche, con patterns di ben determinata caratterizzazione clinica, ma non si è acquisita ancora un'esperienza su una casistica abbastanza vasta per trarre delle conclusioni.

L'errore che spesso si compie con le nuove metodiche è di credere di sapere quasi ogni aspetto della tecnica di imaging, ma la grande esperienza del Dr Yannuzzi ci invia un imperativo categorico: attenzione a non obnubilare la razionalità con i facili entusiasmi.

L'autofluorescenza è uno strumento diagnostico semplice, non invasivo, economico, non solo per ottenere informazioni sulla natura e la progressione della DMLE ma anche per monitorare la terapia della forma secca o non-essudativa della degenerazione maculare, per capire se una terapia farmacologica può avere un effetto su queste lesioni del fondo iper- o ipo-fluorescenti.

Di grande importanza sarà poi il suo interfacciarsi con metodiche già in uso, come l'OCT, o la fluoresceina, o l'esame al verde indocianina in modo da poter giungere a delle conclusioni razionali sui meccanismi sottostanti e sui processi patogenetici che possono costituire un importante contributo alla ricerca di nuove modalità terapeutiche.

BIBLIOGRAFIA

- Ergun E, Costa D, Slakter J, Yannuzzi LA, Stur M. *Photodynamic therapy and vitelliform lesions*. Retina **24**(3): 399-406, 2004 Jun
- Yannuzzi LA, Ober MD, Slakter JS, Spaide RF, Fisher YL, Flower RW, Rosen R. *Ophthalmic fundus imaging: today and beyond*. Am J Ophthalmol Mar **137**(3): 511-524. Review, 2004
- Ciardella AP, Donsoff IM, Huang SJ, Costa DL, Yannuzzi LA. *Polypoidal choroidal vasculopathy*. Surv Ophthalmol Jan-Feb **49**(1): 25-37. Review, 2004
- Fernandes LH, Freund KB, Yannuzzi LA, Spaide RF, Huang SJ, Slakter JS, Sorenson JA. *The nature of focal areas of hyperfluorescence or hot spots imaged with indocyanine green angiography*. Retina Oct **22**(5): 557-568, 2002
- Klais CM, Ober MD, Freund KB, Ginsburg LH, Luckie A, Mauget-Faysse M, Coscas G, Gross NE, Yannuzzi LA. *Choroidal infarction following photodynamic therapy with verteporfin*. Arch Ophthalmol **123**(8): 1149-1153, 2005 Aug