

## FOTOSTIMOLAZIONE CON LASER GIALLO MICROPULSATO IN RESIDUO DISTACCO RETINICO POSTCHIRURGICO

Pier Luigi ESPOSTI<sup>1,2</sup>, Rosario DENARO<sup>3</sup>, Eduardo MOTOLESE<sup>1</sup>, Mario FRUSCHELLI<sup>1</sup>,  
Giulia ESPOSTI<sup>1</sup>, Giorgio DORIN<sup>5</sup>, Ennio POLITO<sup>3</sup>, Paolo FREZZOTTI<sup>1</sup>

<sup>1</sup>U.O.C. Oftalmologia, Università degli Studi di Siena, Siena

<sup>2</sup>Studio Oculistico Esposti, Siena

<sup>3</sup>Scuola di Specializzazione in Oculistica, Università degli Studi di Siena, Siena

<sup>4</sup>Facoltà di Medicina e Chirurgia, Corso di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Siena, Siena

<sup>5</sup>Clinical Application Development, IRIDEX Corporation, Mountain View, California – USA

137

ABSTRACT

**Introduction:** The aim of this study, the first of its kind, was to evaluate the safety and efficacy of subthreshold micropulsed yellow laser photostimulation (577 nm) to treat three patients with chronic residual subfoveal retinal detachment after surgery for rhegmatogenous retinal detachment.

**Materials and methods:** Three eyes with residual retinal detachment after surgery were evaluated before and after photostimulation using subthreshold micropulsed diode-laser at a wavelength of 577 nm. Evaluation included visual acuity, tonometry, Amsler test, ophthalmoscopy, autofluorescence and optical coherence tomography.

**Results:** After treatment we recorded improved visual acuity, unchanged tonometry, improved Amsler test, disappearance of subfoveal detachment by ophthalmoscopy, reduced retinal pigment epithelial distress by autofluorescence

and restored macular retinal profile without neuroretinal alterations by optical coherence tomography.

**Conclusions:** Photostimulation with the yellow micropulsed diode laser, selective for the retinal pigment epithelium, proved painless, effective and safe. The possibility of favouring reabsorption of subretinal liquid by stimulating the retinal pigment epithelium, even subfoveally, without damaging the neuroretina, opens new prospects for the therapy of different posterior pole retinal pathologies. If further studies confirm these results, photostimulation micropulsed diode laser treatment may become the only non-invasive option for treating residual retinal detachment after retinal surgery. Although rare and self-limiting, this complication may significantly impair visual function.

*Ottica fisiopat 2014; XIX: 137-144*

### INTRODUZIONE E OBIETTIVO

Per Distacco di Retina Regmatogeno (DRR) si definisce la separazione del Neuroepitelio (NE) dal sottostante Epitelio Pigmentato Retinico (EPR) con passaggio di vitreo nello spazio virtuale tra i due foglietti, lo spazio sottoretinico, attraverso una soluzione di continuo, la Rottura Retinica (RR)<sup>1</sup>. Il DRR non traumatico, in occhi fahici, presenta un'incidenza di circa 1:10000 per anno. La soluzione chirurgica in caso di DRR è l'unica terapia potenzialmente efficace ed in grado di ristabilire o recuperare la funzionalità visiva compromessa. Le opzioni chirurgiche in caso

di DRR sono rappresentate dalla Chirurgia Episclerale (CE) e dalla Chirurgia Vitreo-Retinica (CVR). Tra le complicanze della chirurgia del DRR, nelle sue due principali forme, ricordiamo la persistenza di liquido sottoretinico anche dopo la chiusura delle RR. Tuttavia in molti casi questa condizione può essere solo temporanea per l'azione dell'EPR che favorisce il riassorbimento del liquido dallo spazio sottoretinico verso la coriocapillare promuovendo l'adesione dei due foglietti retinici<sup>1</sup>. Esiste comunque la possibilità che la funzione di questo particolare strato cellulare sia insufficiente e incompleta a ristabilire la normale anatomia della

Nessuno degli autori ha conflitto di interessi e nessun sostegno finanziario è stato ricevuto per questa presentazione.

### AUTORE CORRISPONDENTE

Pier Luigi Esposti  
Strada di Pescaia 54  
53100 Siena  
Tel. +39 0577 40244  
Fax +39 0577 40244  
e-mail: esposti-  
studiooculistico@  
virgilio.it

### PAROLE CHIAVE:

Distacco,  
Fotostimolazione,  
Micropulsato,  
Sottosoglia.

### KEY WORDS:

Detachment,  
Photostimulation,  
Micropulsed,  
Subthreshold.

retina e che tale liquido, per azione gravitazionale, possa depositarsi nello spazio sottoretinico al polo posteriore, in regione maculare, provocando un residuo e cronico Distacco Retinico (DR) subfoveale. Questa patologica condizione retinica è causa di metamorfopsie e riduzione dell'acuità visiva. Il nostro studio preliminare si propone di valutare, per la prima volta, la sicurezza e l'efficacia della fotostimolazione laser micropulsata sottosoglia, con lunghezza d'onda di 577nm (giallo)<sup>2,3,4,5,6,7</sup> selettiva sull'EPR, nel trattamento di tre pazienti che presentano esiti cronici di sollevamento sieroso retinico residuo subfoveale dopo CE e CVR per DRR.

### METODOLOGIA

Giungono alla nostra osservazione in tempi diversi tre pazienti, operati per DRR. Due di questi pazienti sono stati sottoposti a CE mentre uno a CVR. Tutti i pazienti lamentano metamorfopsie, difficoltà alla lettura e riduzione dell'acuità visiva. È stata fatta diagnosi di DR residuo subfoveale per accumulo di liquido sottoretinico dopo chiusura delle RR. Tutti sono stati sottoposti a visita oculistica completa con misurazione dell'acuità visiva Uncorrected Visual Acuity (UCVA), Best Corrected Visual Acuity (BCVA) e della Pressione Intra Oculare (IOP) (tonometro ad applanazione di Goldmann), midriasi farmacologica e valutazione oftalmoscopica del fondo oculare (Volk Aspheric Lens 90D), test di Amsler, Tomografia a Coerenza Ottica (OCT) (Optovue SD-OCT RTVue-100) ed Autofluorescenza (AF) con Ultra-Wide Field Imaging (Optos®, Daytona).

Dopo consenso informato sono stati sottoposti ad un'unica seduta di trattamento di fotostimolazione Laser Diodo Micropulsato (LDM) giallo, sottosoglia, lunghezza d'onda di 577nm (IQ, Iridex Corporation, Mountain View, CA). Il nostro protocollo per il trattamento laser prevede: midriasi farmacologica con Tropicamide 1% collirio; anestesia farmacologica topica con Benoxinato 4% collirio; applicazione di una lente a contatto Area Centralis (Field of View 70/84°, Image Mag. 1.06x, Laser Spot 0.94%, Volk Optical, Mentor, Lake, OH, USA); fotostimolazione con LDM giallo. I parametri usati del laser sono: spot laser "confluenti"; potenza al 70% della potenza minima necessaria ad ottenere lo sbiancamento retinico in modalità micropulsata sulla retina periferica; diametro dello spot di 50  $\mu\text{m}$  (50  $\mu\text{m}$  x 0.94 laser factor = 47  $\mu\text{m}$ ); durata dell'impulso di 200 millisecondi; ciclo operativo al 5%. Il laser è stato eseguito su tutta l'area edematosa risparmiando solo la zona foveolare. I pazienti sono stati medicati con desametasone collirio due volte al giorno per 15 giorni. Sono state eseguite visite oculistiche di controllo con valutazione UCVA, BCVA, IOP, OCT, AF e test di Amsler.

### RISULTATI

Caso 1. A. Mauro, uomo di 68 anni, è stato operato con CVR in occhio sinistro per un DRR totale non recente. Si presenta alla nostra osservazione con DR residuo maculare da 13 mesi, UCVA 2/50 non migliorabili con lenti, IOP di 19 mmHg, all'oftalmoscopia si rileva un sollevamento maculare,

fig. 1

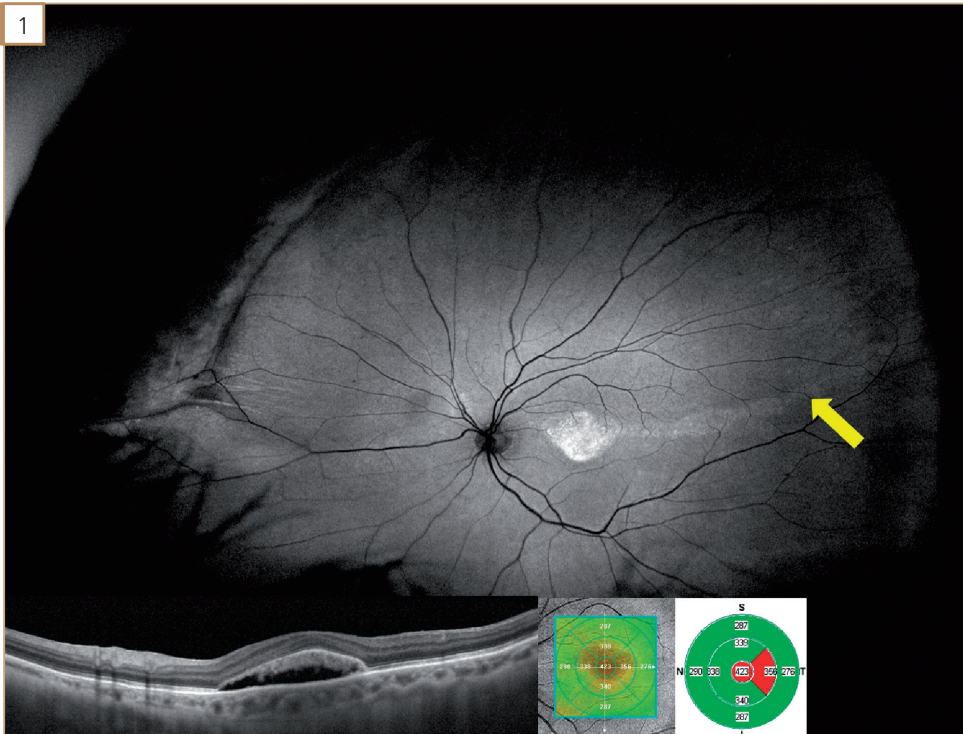


fig. 1  
Autofluorescenza a campo ultra ampio: Iperautofluorescenza in corrispondenza del distacco del NE; tramite iperautofluorescente tra la sede della pregressa RR e il polo posteriore (freccia). In basso a sinistra studio OCT.

fig. 2

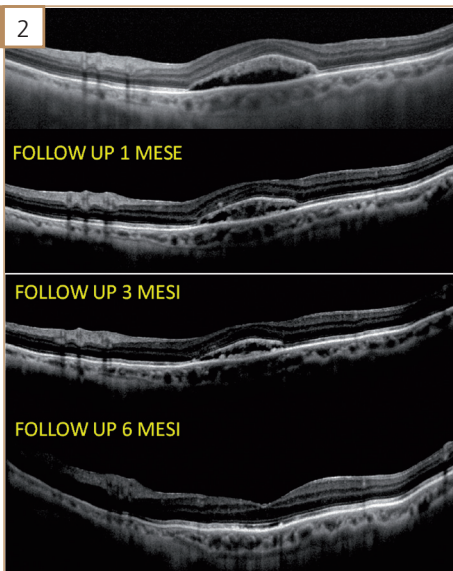


fig. 2

Sequenza di OCT line pre e post fotostimolazione.

test di Amsler positivo, all'AF zona di iperautofluorescenza al polo posteriore con scia iperautofluorescente che collega l'area del distacco residuo all'area della pregressa RR. All'OCT, in area maculare, si evidenzia un distacco del NE, la cui area non risulta otticamente vuota ma in gran parte occupata da granulazioni iperiflettenti sul versante della neuroretina. Spessore

maculare centrale di 423  $\mu\text{m}$  (Fig. 1). Dopo 6 mesi dalla fotostimolazione LDM con 400 spot e potenza 500 Mw, il paziente presenta: BCVA 3/10 con +1.00 D Sf = -3.50 D Cil 180° (D Diottria, Sf Sfera, Cil Cilindro); IOP 18 mmHg; normale riflesso maculare all'oftalmoscopia; test di Amsler negativo; riduzione dell'iperautofluorescenza all'AF; scomparsa dello spazio otticamente vuoto tra EPR e NE, che si presenta inalterato per struttura e riflettanza all'esame OCT (Fig. 2); spessore maculare centrale di 219  $\mu\text{m}$  (-204  $\mu\text{m}$  pari a -48.2% rispetto il valore precedente la fotostimolazione). I dati sono invariati a 16 mesi di follow up.

Caso 2. B. Giancarlo, uomo di 62 anni, è stato operato con CE nell'occhio destro per DRR con macula sollevata. Si presenta alla nostra osservazione con residuo DR maculare sub e para foveolare da circa 12 mesi, UCVA 4/10, BCVA 7/10 con +1.50sf = +0.50cil  $\alpha$ 180°, IOP 17 mmHg, all'oftalmoscopia si rileva un sollevamento maculare, test



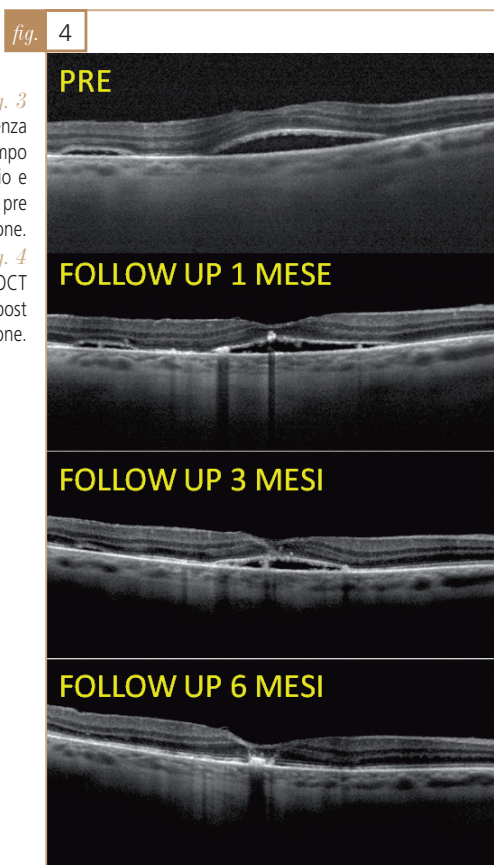


fig. 3  
Autofluorescenza a campo ultra ampio e studio OCT pre fotostimolazione.

fig. 4  
Sequenza di OCT line pre e post fotostimolazione.

di Amsler positivo, all'OCT si rilevano due spazi, uno subfoveale ed uno

parafoveale temporale, otticamente vuoti tra EPR e NE riferibili a doppio distacco del neuroepitelio. Spessore maculare centrale 294  $\mu\text{m}$  (Fig. 3). Dopo 6 mesi dalla fotostimolazione LDM con 480 spot e potenza 480 Mw, e fino al 23° mese di follow up, il paziente presenta: UCVA 9/10; BCVA 10/10 con +0.50sf; IOP 16 mmHg; risoluzione del DR maculare all'oftalmoscopia; test di Amsler negativo; all'OCT scomparsa di entrambi i distacchi del NE (Fig. 4); spessore maculare centrale di 245  $\mu\text{m}$  (-49  $\mu\text{m}$  pari a -16.6% rispetto il valore precedente la fotostimolazione).  
Caso 3. T. Alessandra, donna di 41 anni, con miopia di grado elevato, è stata operata, per DRR con macula sollevata, nell'occhio destro con CE. Alla nostra osservazione presenta da circa 6 mesi BCVA 2/10 con -16 D Sf, IOP 16 mmHg, all'oftalmoscopia si descrive una corioretinopatia distrofica miopica diffusa, test di Amsler positivo, all'AF si segnalano aree ipoautofluorescenti da distrofia miopica,

fig. 5

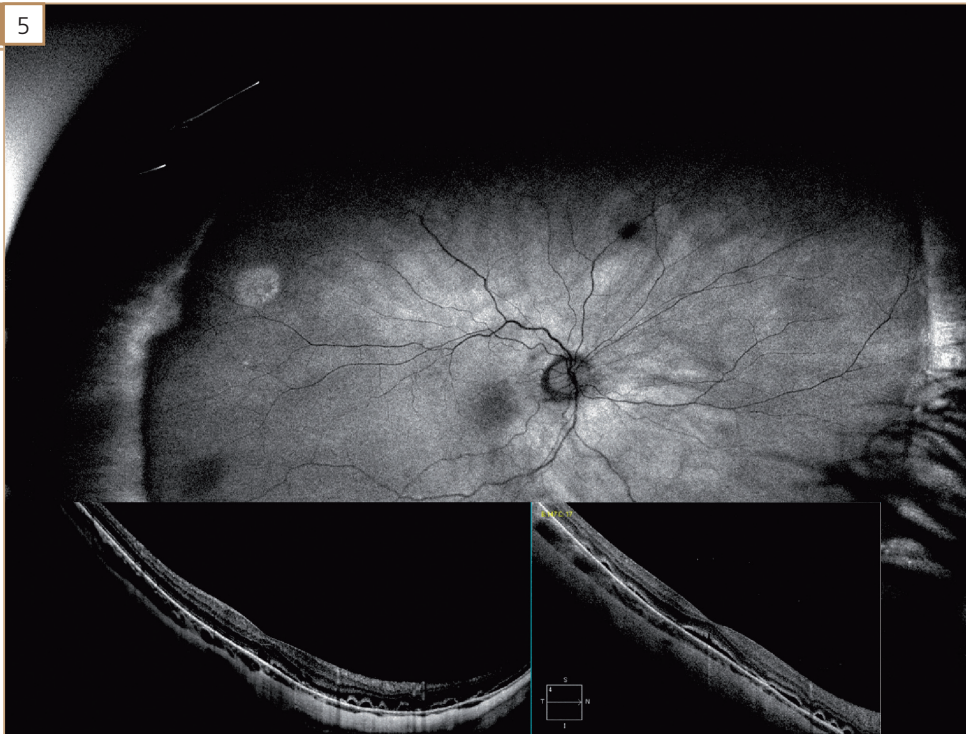
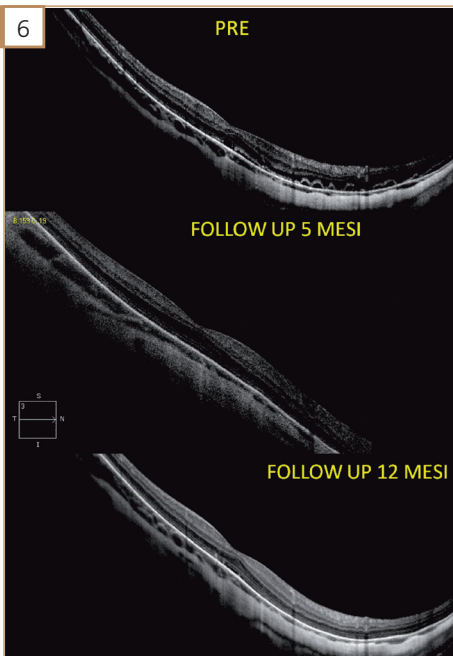


fig. 5  
Autofluorescenza a campo ultra ampio e studio OCT pre fotostimolazione.

fig. 6  
Sequenza di OCT line pre e post fotostimolazione.

fig. 6



IOP, oftalmoscopia e AF invariati; test di Amsler negativo; all'OCT scomparsa di tutte le aree di distacco del NE (Fig. 6). Lo studio dello spessore maculare centrale non è stato eseguito a causa della elevata miopia che non ha permesso di ottenere una mappa attendibile.

### DISCUSSIONE

La persistenza di un residuo DR localizzato al polo posteriore, dopo CE o CVR per DRR, è una complicanza chirurgica, non rara, che prevede l'osservazione clinica con possibile risoluzione spontanea (non sempre presente). La retina per mantenere l'adesione agli strati esterni usa una varietà di sistemi attivi e passivi (pressione idrostatica e pressione oncologica corioideale) che agiscono in complementarietà<sup>1</sup>. Tuttavia l'azione più importante è svolta dall'EPR che grazie alla funzione di pompa attiva è in grado di drenare verso la corioide 0.1-0.3 ml/h per mm<sup>2</sup>, pari al 70% del

all'OCT aree multiple di distacco del NE la più estesa delle quali in sede subfoveale con perdita della fisiologica depressione foveale (Fig. 5). Dopo 5 mesi dalla fotostimolazione con 766 spot e con 530 Mw di potenza, presenta: BCVA 7/10 con -16 D Sf;

passaggio di liquido che lo attraversa. Questo strato monocellulare polarizzato riesce a mantenere tale gradiente ionico grazie all'attività della pompa  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  e dei canali acquaporina-1, localizzati sull'apice della membrana plasmatica delle cellule<sup>8</sup>. Altri fattori di aderenza tra la retina e la coroide sono rappresentati dalle interdigitazioni apicali dell'EPR e dalla presenza nello spazio sottoretinico di una matrice mucopolisaccaridica, detta Matrice Interfotorecettoriale (MPI)<sup>9,10</sup>, prodotta dall'EPR che funge da collante passivo. Pertanto l'attività dell'EPR è fondamentale per l'adesione del NE e per il riassorbimento del liquido residuo sottoretinico post chirurgia per DRR una volta chiusa la RR. La nostra intuizione di fotostimolare questo strato cellulare, con un laser micropulsato che lavora sottosoglia con una lunghezza d'onda di 577nm, trova piena giustificazione per il fine che si vuole raggiungere: riattivare l'attività fondamentale dell'EPR al fine di favorire il riassorbimento del liquido residuo sottoretinico. È importante ricordare che mentre il laser in onda continua emette un flusso costante di energia, anche con tempi brevissimi di esposizione, in modalità micropulsata l'emissione continua è frazionata in un treno di brevi impulsi, la cui durata (on) e l'intervallo (off) possono essere variati dall'operatore. Una più breve durata dell'impulso limita il tempo in cui il calore indotto dal laser diffonde nei tessuti adiacenti (NE); un intervallo più lungo fornisce un tempo addizionale per il raffreddamento del tessuto<sup>11</sup>. Per tali caratteristiche, il laser in modalità micropulsata non presenta l'endpoint "sbiancamento" retinico<sup>2,7</sup>.

Non è stato possibile evidenziare tomograficamente e all'autofluorescenza lesioni retiniche laser indotte, sia durante il trattamento che nel follow up<sup>12,13</sup>. Il laser micropulsato utilizzato nel nostro studio presenta una lunghezza d'onda di 577nm. La scelta di questa importante caratteristica è legata all'interazione che il raggio laser ha con i tessuti che incontra e che consiste nell'assorbimento e conversione della energia in calore. Ricordiamo che i tre principali cromofori retinici che assorbono la luce sono: la melanina (presente nell'EPR e nella coroide); l'emoglobina (presente come Ossiemoglobina, HbO, nella coriocapillare); la xantofilla (situata negli strati plessiformi interni ed esterni della macula). Poiché una lunghezza d'onda di 577nm è assorbita per la maggior parte dalla melanina e dalla HbO, mentre lo è solo in minima parte dalla xantofilla, il laser impiegato nel nostro studio si presenta fortemente selettivo per l'EPR, risparmiando gli strati interni della neuroretina. Ricordiamo inoltre che la melanina è distribuita in modo non uniforme sulla superficie retinica mentre l'ossiemoglobina è presente in maniera uniforme nella coriocapillare, assorbendo tutta l'energia usata dal laser. La diversa distribuzione dei due cromofori garantisce un uniforme effetto del laser in occhi con scarsa o irregolare pigmentazione del fondo<sup>14</sup>. Il LDM sottosoglia 577nm, a differenza della tradizionale fotocoagulazione, permette un'azione di fotostimolazione che induce dei benefici effetti biologici intracellulari. La fotostimolazione dell'EPR è la causa della riattivazione dell'attività della pompa cellulare, attraverso meccanismi ancora poco



chiari<sup>15,16,17,18</sup>, molto probabilmente agendo anche sulla produzione di fattori di crescita (VEGF, PEDF)<sup>9</sup>, che ha come conseguenza il passaggio di liquido dall'ambiente sottoretinico, causa del residuo DR, verso la coriocapillare. Nessuno dei pazienti sottoposti al trattamento laser ha lamentato dolore durante la procedura. In tutti è stata dimostrata l'integrità dei tessuti sia all'esame oftalmoscopico, all'autofluorescenza che all'esame OCT. L'efficacia funzionale ed anatomica del trattamento è oltre che soggettiva, con il miglioramento dell'acuità visiva e la scomparsa delle metamorfopsie, anche strumentale ed oggettiva all'esame OCT con la riduzione dello spessore maculare. È importante sottolineare come il tempo tra la diagnosi di distacco di retina subfoveale ed il trattamento laser sia stato rispettivamente di 6, 12 e 13 mesi (media 10.3 mesi).

### CONCLUSIONE

L'utilizzo della fotostimolazione con LDM 577nm sottosoglia, si è dimostrata indolore, efficace e sicura. La possibilità di favorire il riassorbimento del liquido sottoretinico stimolando l'EPR anche a livello para e foveale, senza provocare danni alla neuroretina, apre nuove speranze per la terapia di diverse patologie retiniche del polo posteriore<sup>6,20,21</sup>. Se ulteriori studi confermeranno i risultati di questo studio pilota, il trattamento LDM IQ 577nm potrà essere considerato la prima ed unica opzione terapeutica non invasiva per i residui DR cronici post intervento di chirurgia retinica per DRR che, se pur rari e autorisolventi,

qualora permangano, possono essere la causa di importanti limitazioni funzionali visive.

### RIASSUNTO

*Obiettivo: questo studio pilota, il primo del suo genere, si propone di valutare la sicurezza e l'efficacia della fotostimolazione laser micropulsata sottosoglia con lunghezza d'onda di 577nm (giallo) nel trattamento di tre pazienti che presentano un cronico residuo sollevamento retinico subfoveale dopo chirurgia per Distacco di Retina Regmatogeno (DRR).*

*Procedure di base: tre occhi, che presentano Distacco Retinico (DR) residuo dopo chirurgia, sono stati sottoposti a misurazione dell'acuità visiva, tonometria, test di Amsler, oftalmoscopia, Autofluorescenza (AF) e Tomografia a Coerenza Ottica (OCT) prima e dopo trattamento con Laser Diodo Micropulsato (LDM) sottosoglia con lunghezza d'onda 577nm.*

*Risultati: dopo trattamento LDM 577nm si descrivono i seguenti dati: miglioramento dell'acuità visiva, tonometria invariata, test di Amsler migliorato, risoluzione del sollevamento subfoveale all'oftalmoscopia, riduzione della sofferenza dell'Epitelio Pigmentato Retinico (EPR) all'AF e miglioramento e risoluzione, con ripristino del profilo retinico maculare, all'OCT senza alterazioni della neuroretina.*

*Conclusioni: l'utilizzo della fotostimolazione LDM 577nm, selettivo per EPR, si è dimostrata indolore, efficace e sicura. La possibilità di favorire il riassorbimento del liquido sottoretinico stimolando l'EPR anche a livello subfoveale, senza provocare*

danni alla neuroretina, apre nuove speranze nella terapia di diverse patologie retiniche del polo posteriore. Se ulteriori studi confermeranno i risultati di questo studio pilota, il trattamento LDM IQ 577nm sottosoglia potrà essere considerato l'unica opzione terapeutica non invasiva per i residui DR cronici post intervento per DR che, se pur rari e autorisolvibili, qualora permangano, possono essere la causa di importanti limitazioni funzionali visive.

## BIBLIOGRAFIA

- Marmor MF. *Mechanisms of normal retinal adhesion*. Ryan S.J. Retina, Mosby St. Louis 2006 Vol III; 1891-1908
- Lanzetta P, Dorin G, Piracchio A, Bandello F. *Theoretical bases of non-ophthalmoscopically visible endpoint photocoagulation*. Semin Ophthalmol **16**(1): 8-11, 2001
- Dorin G. *Subthreshold and micropulse diode laser photocoagulation*. Semin Ophthalmol **18**(3): 147-153, 2003
- Dorin G. *Evolution of retinal laser therapy: minimum intensity photocoagulation (MIP). Can the laser heal the retina without harming it?* Semin Ophthalmol **19**(1-2): 62-68, 2004
- Lanzetta P, Polito A, Verritti D. *Subthreshold laser*. Ophthalmology **115**(1): 216, 2008
- Sivaprasad S, Elagouz M, McHug D, Shona O, Dorin G. *Micropulsed diode laser therapy: evolution and clinical applications*. Surv Ophthalmol 2010. In press.
- Ohkoshi K, Tsuiki E, Kitaoka T, Yamaguchi T. *Visualization of subthreshold micropulsed diode laser photocoagulation by scanning laser ophthalmoscopy in the retro mode*. Am J Ophthalmol **150**(6): 856-862, 2010
- Stamer WD, Bok D, Hu J, Jaffe GJ, McKay BS. *Aquaporin-1 channels in human retinal pigment epithelium: role in transepithelial water movement*. Invest Ophthalmol Vis Sci **44**: 2803-2808, 2003 Jun
- Berman ER. *Mucopolysaccharides (glycosaminoglycans) of the retina: identification, distribution and possible biological role*. Bibl Ophthalmol **79**: 5-31, 1969
- Edelman GM. *Cell adhesion molecules*. Science **219**: 450-457, 1983
- Berger JW. *Thermal modeling of micropulsed diode laser retinal photocoagulation*. Laser Surg Med **20**(4): 409-415, 1997
- Desmettre TJ, Mordon SR, Buzawa D, Mainster MA. *Micropulsed and continuous-wave diode retinal photocoagulation: visible and subvisible laser parameters*. BR J Ophthalmol **90**(6): 709-712, 2006
- Merrill K, Truong SN, Morse LS, Telander DG. *The comparative histologic effects of subthreshold 530nm and 810nm diode micropulse laser on the retina*. Invest Ophthalmol Vis Sci; 48:ARVO E-Abstract 1424. 2007
- Mainster MA. *Wavelength selection in macular photocoagulation. Tissue optics, thermal effects, and laser systems*. Ophthalmology **93**(7): 952-958, 1986
- Desmettre T, Maurage CA, Mordon S. *Heat shock protein hyperexpression on chorioretinal layers after transpupillary thermotherapy*. Invest Ophthalmol Vis Sci **42**(12): 2976-2980, 2001
- Flaxel C, Bradle J, Acott T, Samples JR. *Retinal pigment epithelium produces matrix metalloproteinases after laser treatment*. Retina **27**(5): 629-634, 2007
- Colome J, Ruiz-Moreno JM, Montero JA, Fernandez E. *Diode laser-induced mitosis in the rabbit retinal pigment epithelium*. Ophthalmic Surg Lasers Imaging **38**(6): 484-490, 2007
- Kaushal S, Afzal A, Ko H, Neeley A, Grant M, Anamalai M. *Upregulation of the stem cell chemoattractant SDF-1 by laser or heat shock to the RPE*. 26th Meeting of the Club Jules Gonin, September 2008, St. Moritz, Switzerland
- Ricci FU, Mazzarelli P, Zonetti MJ, Missiroli F, Cesareo M, Pucci S. *810nm micropulse laser irradiation selectively regulates VEGF 165 isoforms expression acting on RNA binding splice factor activation in indocyanine green loaded ARPE19 and caco2 cultured cells*. Invest Ophthalmol Vis Sci **51**(5): 409-415, 2010
- Sliney DH, Marshall J. *Tissue specific damage to the retinal pigment epithelium: mechanisms and therapeutic implications*. Laser Light in Ophthalmol **5**(1): 17-28, 1992
- Moorman CM, Hamilton AM. *Clinical applications of the micropulse diode laser*. Eye **13**(2): 145-150, 1999