

Edema Maculare Diabetico

di Amedeo Lucente

Introduzione

Il Royal College of Ophthalmologists di Londra ha redatto nel 2012 la "Diabetic Retinopathy Guidelines". Le novità scientifiche ispiratrici di questa edizione, leggibili nella prefazione, sono state gli OCT ad alta definizione HD-OCT, la fluoroangiografia ad ampio campo e i laser multispot e/o micropulsati. La precedente edizione prevedeva, per lo screening, essenzialmente l'immagine oftalmoscopica digitale. L'esigenza di scrivere nuove linee guida muove dalla constatazione che le citate novità tecnologiche hanno cambiato, non poco, l'approccio diagnostico e terapeutico della Retinopatia Diabetica DR. Le linee guida sono state scritte e condivise dai quindici membri del "DR Guidelines Expert Working Party Members" e dal revisore esterno Lloyd Paul Aiello (direttore Joslin's Beetham Eye Institute Boston, Massachusetts, USA). Questa versione sarà rivedibile nel dicembre 2015[1]. Riporto parte del testo che si legge in prefazione: *"Similarly technological advances in retinal imaging especially the high definition OCT scans, wide field retinal angiography and new laser technology using multispot and micropulse abilities have widened clinical knowledge and treatment options"*.

Epidemiologia

La DR è una temibile complicanza della prolungata iperglicemia, degli squilibri elettrolitici, delle alterazioni microvascolari conseguenti. La perdita della visione è dovuta alle complicanze, frequentemente irreversibili, che la storia naturale della malattia ha evidenziato, prima che rimedi efficaci come la laserterapia, la chirurgia vitreale, gli anti-VEGF e gli inserti intravitreali a lento rilascio (Ozurdex, Iluvien) fossero disponibili e utilizzabili su larga scala e ne limitassero la comparsa: la retinopatia proliferante e l'edema maculare diabetico EMD. Nel mondo si stima in 250/285 milioni il numero totale dei diabetici, 366 milioni nel 2030 [2]. Oltre il 90% di tutti i pazienti diabetici è di tipo 2, non insulino-dipendente. L'incapacità di utilizzare insulina da parte delle cellule induce il pancreas ad aumentarne la produzione; il risultato finale è il lento esaurimento delle cellule beta β , le più numerose (60% / 80%) dei 5 tipi di cellule endocrine localizzate nelle isole del Langerhans nel parenchima pancreatico (1 milione circa grandi \pm 100 μ m). Molti pazienti diabetici di tipo 2 diventano, nel tempo, insulino-resistenti/dipendenti. In Europa si ha una diffu-

sione del diabete all'8,4% con stime in crescita al 9,2% nel 2025 (Regno Unito 4%, Francia 8,4%, Italia 8,7%, Spagna 7,5%, Germania 11,8%). Percentuali simili si riscontrano in Medio Oriente 7% e Nord-America 7,9%; minore diffusione è presente in Africa 2,4%, Pacifico Occidentale 3,1%, Sud Est Asiatico, America Centro-Meridionale 5,6%.

Un diabetico ha 20/25 volte più possibilità di diventare cieco rispetto a un non diabetico. La DR è, infatti, la causa più frequente di cecità tra i 30 e i 60 anni nelle società industrializzate. Anche se l'invecchiamento della popolazione ha fatto incrementare di molto il loro numero, la causa principale di questa "epidemia" è l'aumento dell'obesità. Il numero totale degli obesi, con indice di massa corporea superiore a 30 (IMC \geq 30 Kg/m²), si è decuplicato (Boston Scientific)[3].

La definizione del Royal College della DR è la seguente: *"Diabetic retinopathy is a chronic progressive, potentially sight-threatening disease of the retinal microvasculature associated with the prolonged hyperglycemia and other conditions linked to diabetes mellitus such as hypertension"*. E' evidente in tale definizione la cronicità, la pericolosità, la comorbilità, il rischio per la visione, sempre impellente in corso di questa malattia. Nell'UK Prospective Diabetes Study Group U.K.P.D.S.G. si evidenzia che, nei pazienti con pressione arteriosa sistemica inferiore a 150/85 mmHg, la progressione della DR si riduce del 34% rispetto a regimi pressori tra 150/85 e 180/105 mmHg. Da qui la necessità di richiedere sempre controlli vascolari completi con il riscontro di DR. Dopo 20 anni di malattia il 60% dei diabetici tipo 2 e, praticamente, il 100% di tipo 1, ha una qualche forma di retinopatia, più frequentemente donne che uomini[4]. Queste caratteristiche cliniche impongono controlli seriati e standardizzati, non sempre correttamente esposti ai pazienti e tanto meno da loro praticati.

Classificazione

La classificazione della DR è dicotomizzata dalla presenza o meno di neovasi:

- a) Non-Proliferativa, NPDR (Background/Preproliferative):
 - National Security Council-United Kingdom, NSC-UK

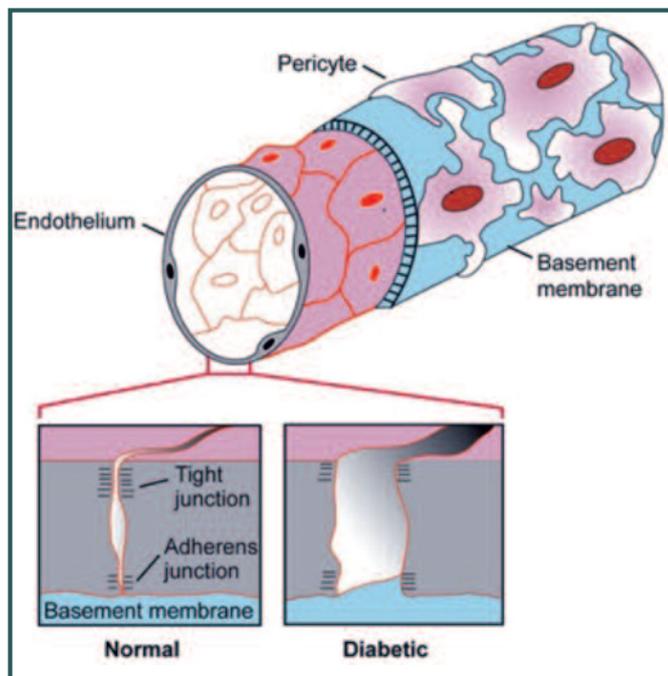


Fig. 1 - Capillari Retinici: Endotelio e periciti. Tight e Adherens Junction - www.caringfordiabetes.com

- Background (Level R1, Livello R1)
- Proliferative (Level R2, Livello R2)
- American Academy of Ophthalmology, AOO:
 - Mild (Lieve)
 - Moderate (Moderata)
 - Severe (Severa)
- Scottish Diabetic Retinopathy Grading Scheme, SDRGS:
 - Mild background (Level R1, Livello R1)
 - Moderate background (Level R2, Livello R2)
 - Severe background (Level R3, Livello R3)
- b) Proliferativa, PDR:
 - Location (Localizzata)
 - Severity (Severa)

La maculopatia diabetica è classificata separatamente:

- Focal oedema, edema focale
- Diffuse oedema, edema diffuso
- Ischaemic, forma ischemica
- Mixed, forma mista

Le classificazioni attuali, come si evince, sono state scritte dall'AAO, American Academy of Ophthalmology e dal NSC-UK, National Security Council-United Kingdom con la variante scozzese, Scottish Diabetic Retinopathy Grading Scheme. Le alterazioni funzionali sono diverse per gravità ed evoluzione della malattia. L'EMD costituisce, per certi versi, un unicum nella storia della malattia retinica.

Può colpire la visione centrale in tutte le fasi della ma-

lattia e presentarsi, in modo imprevedibile, nella retinopatia non proliferante/proliferante, alterando significativamente la qualità della visione del diabetico, spesso in modo irreversibile, in presenza anche di modesti segni di vasculopatia, spesso in coincidenza di alterazioni sistemiche della malattia. I giovani con diabete di tipo 1 sono maggiormente coinvolti nella retina periferica, con più alta frequenza di retinopatia proliferante [5,6]. La presenza di un coinvolgimento retinico globale non è, però, infrequente. L'EMD costituisce sempre una priorità terapeutica per i più gravi, precoci e irreversibili danni visivi che può comportare. Quest'articolo si limita ad alcuni aspetti clinici e d'imaging dell'EMD tralasciando i molti innovativi aspetti terapeutici che meritano uno spazio dedicato [7].

Fisiopatologia

Edema deriva dal greco (οίσημα) gonfiore, (edema in American English, oedema in British English), conosciuto anche come idropisia, idropsia o idrope, termini riservati a raccolte di liquidi in cavità sierose. È un aumento di liquidi negli spazi interstiziali capaci di accoglierlo, localizzato o generalizzato (anasarca). Dipende dall'equilibrio tra la pressione osmotica e idrostatica che influenzano, in modo contrario, la dinamica dei fluidi nei capillari. Le leggi di Starling (Ernest Henry Starling, Londra 1866/Giamaica 1927) e di Laplace (Pierre Simone Laplace, Beaumont-en-Auge Normand 1749/Parigi 1827) regolano, entropicamente, questa fine dinamica emoreologica.

L'edema maculare diabetico è la manifestazione finale di un aumento abnorme di "entropia retinica", del disordine tissutale per la rottura di ogni equilibrio nella parete dei capillari, di una totale "deregulation emoreologica" generata dall'iperglicemia. Secondo la legge di Starling la pressione idrostatica favorisce il movimento dei fluidi verso l'esterno dei vasi; la pressione osmotico-colloide tende, invece, a trattenerli all'interno (forze opposte di Starling). Nei diabetici la pressione idrostatica è spesso aumentata per la frequente coesistenza d'ipertensione sistemica e/o per l'ipossia retinica focale. La legge di Laplace spiega perché in un vaso l'aumento della pressione interna dilata il suo diametro, deformandone la parete elastica.

Le alterazioni anatomiche che si determinano nelle pareti favoriscono la discontinuità delle giunzioni endoteliali e aumentano la permeabilità parietale capillare ai liquidi endovasali. Fisiologicamente la pressione idrostatica è bilanciata dall'osmotica. Le pareti dei capillari retinici sono di tipo non fenestrato, caratteristica istologica peculiare dei capillari retinici ed encefalici. Sono vasi a perfetta tenuta per la presenza di Tight e Adherens

Junction, giunzioni serrate tra le singole cellule, ulteriormente rinforzate da astrociti parietali nell'encefalo e da periciti nella retina per mezzo delle loro propaggini citoplasmatiche in modo caratteristicamente geometrico (Fig. 1). L'insieme dei capillari intraretinici costituisce la cosiddetta Barriera Ematoretinica Interna Blood-Retinal Barrier BRB, simile, per caratteristiche fisiologiche e strutturali alla più vasta Barriera Emato-Encefalica BEE. Entrambe sono permeabili solo a molecole sotto i 500 Dalton, come ossigeno, diossido di carbonio, etanolo, ormoni steroidei, zuccheri. Esiste nei tessuti umani un delicato equilibrio che favorisce il risparmio finale di elettroliti, preziosi per il fine mantenimento dell'equilibrio omeostatico dell'organismo. Ogni minima fuoriuscita di liquidi dal circolo ematico è drenata nei vasi linfatici e reimmessa in circolo. Nella retina non esistono vasi linfatici; l'aumento degli spazi intercellulari, per accumulo di liquidi, si manifesta principalmente con l'aumento dello spessore retinico in senso antero-posteriore piuttosto che latero-lateralmente.

La possibilità di riassorbire liquidi nella retina, causata dall'apertura della BRB "Open BRB" è più difficile che in altri distretti. La retina per funzionare pienamente deve essere una "struttura asciutta". Si spiega così la presenza nella retina, in modo esclusivo, di capillari non fenestrati che non permettono passaggio di liquidi per salvaguardare l'esclusiva comunicazione sinaptica cellulare, marginale in tessuti meno specializzati. La rottura della BRB è identificata, com'è noto, dal leakage fluoresceinico in retina e/o in vitreo.

La perdita dei periciti, l'ispessimento della membrana basale dei capillari e l'accumulo di materiale nella matrice extracellulare sembrano essere le prime alterazioni istologiche secondarie al danno iperglicemico. In particolare i periciti (Zimmermann 1923) sono implicati nell'angiogenesi, nella produzione di VEGF oltre ad essere "cellule chiavi" nella tenuta delle BRB/BEE, con meccanismi ancora non del tutto noti[8].

L'aumento della leucostasi e la diminuita deformabilità dei leucociti, frequente in corso d'iperglicemia prolungata, peggiorano l'emoreologia del microcircolo retinico, favoriscono l'occlusione dei capillari, determinano la finale ischemia tissutale. Quest'insieme di noxe innesca una cascata di eventi patogeni con effetto domino, sostenuta e alimentata da numerosi, importanti fattori bio-chimico-umorali:

- *accumulo di polioli;*
- *rilascio di radicali liberi;*
- *produzione di citochine pro-infiammatorie;*
- *diminuzione di PEDF, anti-VEGF;*
- *aumento di VEGF;*

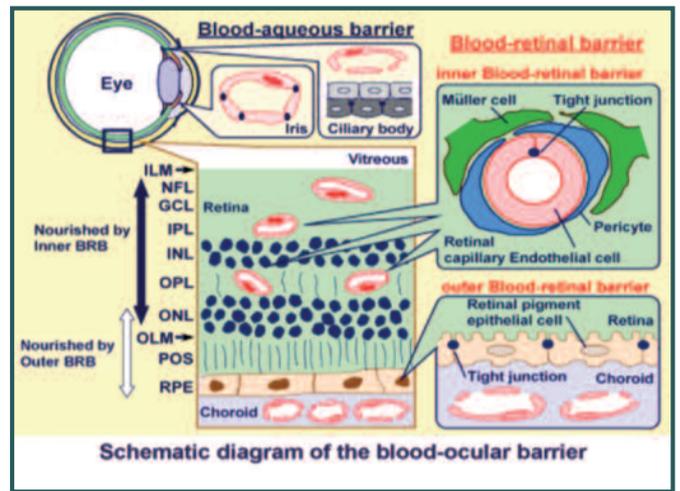


Fig. 2 - Schema delle barriere ematoretiniche - www.mersi.com

- *aumento d'istamina;*
- *aumento di ICAM-1;*
- *cambiamenti biochimici del vitreo/ialoide posteriore.*

La cascata di eventi descritta, con rapidità variabile per intensità e durata, innesca il danno vasale del complesso giunzionale endoteliale (Tight e Adherens Junction). Alla rottura della BRB interna si può aggiungere, con la persistenza dei fattori elencati, la possibile rottura della Barriera Ematoretinica Esterna costituita dall'EPR, anch'essa caratterizzata da giunzioni serrate tra le singole cellule pigmentate (Fig. 2). Si ha così la possibilità di diffusione di liquidi dalla coriocapillare ben più temibile, perché i capillari sono fenestrati e permettono il passaggio di molecole fino a 800 Dalton.

I fattori che maggiormente sono coinvolti nel danno delle Tight Junction, tra quelli citati, sono i VEGF e le citochine. Il prevalere di alcuni elementi patogenetici nella catena degli eventi descritti accresce ora la componente trazionale vitreoretinica ora la tissutale dell'EMD, spesso indissolubilmente associate. Del resto gli spazi intercellulari del tessuto retinico sono sottoposti a un continuo accumulo di acqua per l'elevato metabolismo dei fotorecettori. Le cellule retiniche hanno, probabilmente, il più alto tasso ossidativo presente del nostro organismo.

La densità cellulare per mm² nella retina è tra le massime registrabili nei tessuti umani (circa 5 milioni di cellule pigmentate, 130 milioni di fotorecettori, 1 milione di ganglionari, 1 milione di bipolari, cellule Orizzontali, Amacrine, del Müller, quest'ultime con densità crescente al grado di specializzazione funzionale retinica, nei mammiferi in fovea 25000/mm²).

Normalmente il rapporto glia/neurone nei mammiferi è di 9/1; nella retina ci dovrebbero essere quindi circa

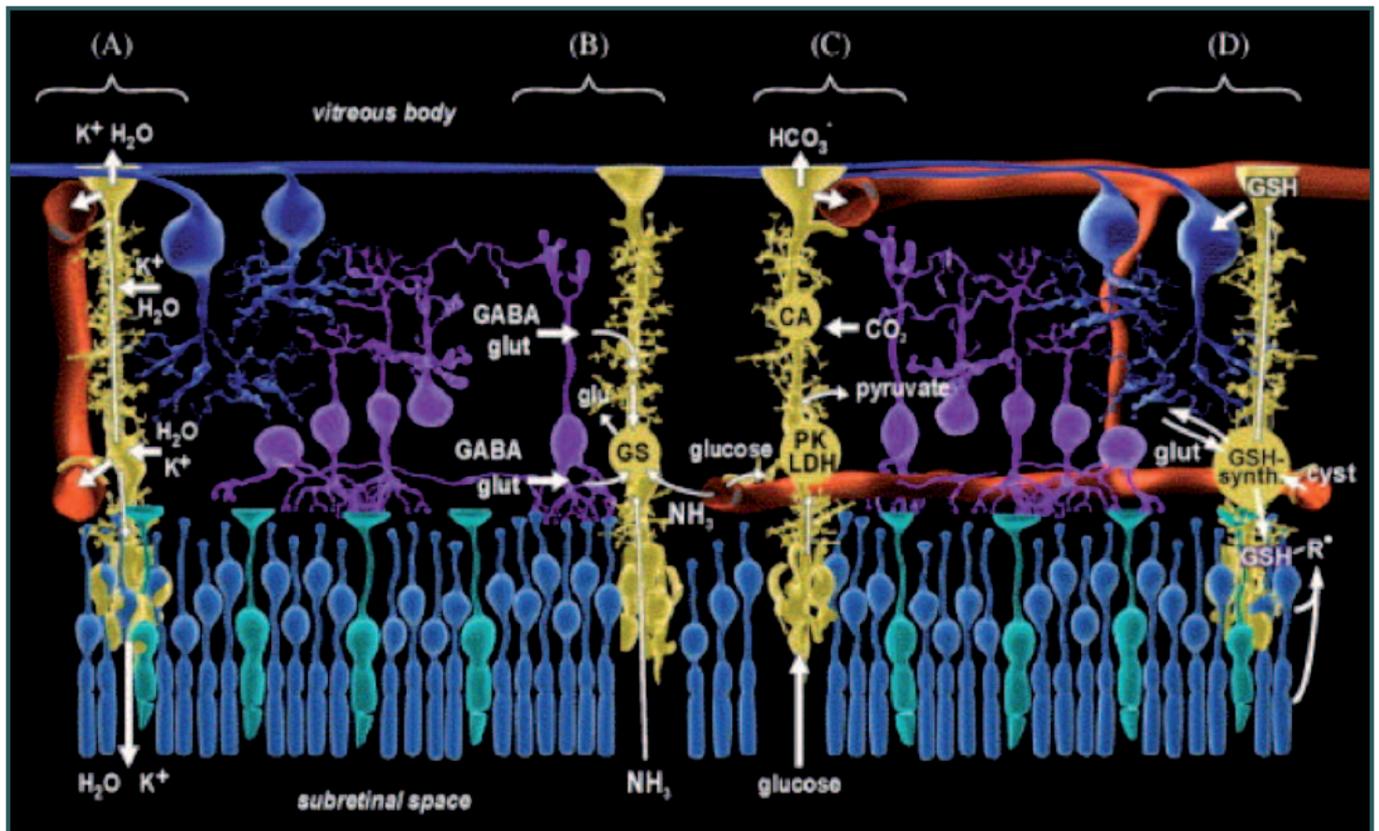


Fig. 3a - Cicli biologici intraretinici delle cellule del Muller - www.sciencedirect.com

9 milioni di cellule di Müller (circa 1 milione sono le cellule ganglionari con i loro assoni, le fibre ottiche retiniche). Questa densità cellulare rende l'habitat retinico un tessuto ad altissima richiesta energetica, con dissimulazione finale di molte molecole di acqua. Il degrado ossidativo di una molecola di glucosio produce 42 molecole di acqua; il glucosio è l'unica molecola capace di fornire energia alla retina.

Il lavoro metabolico di recupero dei liquidi catabolici interstiziali è svolto, attivamente e intensamente dalle cellule di Müller, che realizzano un evidente rapporto di partnership glia/neuroni. Il tappeto cellulare dell'EPR è attivo, con le stesse finalità, nello spazio sub-retinico, dove è altrettanto importante mantenere un'omeostasi perfetta. Il trasporto di acqua è guidato dal passaggio di ioni potassio nei canali delle membrane citoplasmatiche delle cellule del Müller e dell'EPR (acquaporine, proteine di canale scoperte da Peter Agre)[9].

Normalmente ioni potassio sono immessi nel circolo sanguigno per trasporto dagli spazi interstiziali. Se questo lavoro s'interrompe, la pressione oncologica/osmotica intercellulare aumenta, si accumula acqua e si forma edema. La downregulation dei canali potassio ha un ruolo importante nell'EMD. Le cellule sono le prime a soffrire di questo squilibrio elettrolitico, con ipotonia e rigonfiamento del citoplasma, che interessa prima i neuroni, più tardivamente le stesse cellule di Müller. Ciò contri-

buisce all'aumento iniziale dello spessore retinico registrabile nelle tomografie HD (Fig. 3a, 3b).

Molte altre sono le funzioni recentemente scoperte delle cellule di Müller, paragonate a delle vere e proprie "fibre ottiche viventi". Numerosi studi confermano un loro intervento sulla conduzione della luce attraverso gli strati interni dell'architettura della retina, migliorando la qualità finale del segnale/rumore e minimizzando il light scattering intraretinico. Dati di ricerca, ancora da definire e confermare pienamente, vedono le Müller coinvolte nella distribuzione spaziale e configurazione della luce in propagazione per la formazione tridimensionale dell'immagine. In condizioni patologiche infine, un loro sotto-insieme potrebbe trasformarsi in cellule con funzioni simil-staminali rigenerando fotorecettori e neuroni retinici in apoptosi [10].

Clinica

L'edema maculare, oltre che nella DR, si può riscontrare in corso di molteplici evenienze patologiche, com'è a tutti noto. L'ETDRS, Early Treatment Diabetic Retinopathy Study identifica l'EMD clinicamente significativo EMCS se sussistono almeno una delle seguenti caratteristiche (Fig. 4a, 4b, 4c)[11]:

a) *Ispessimento diretto della fovea o entro 500 micron dalla foveola;*

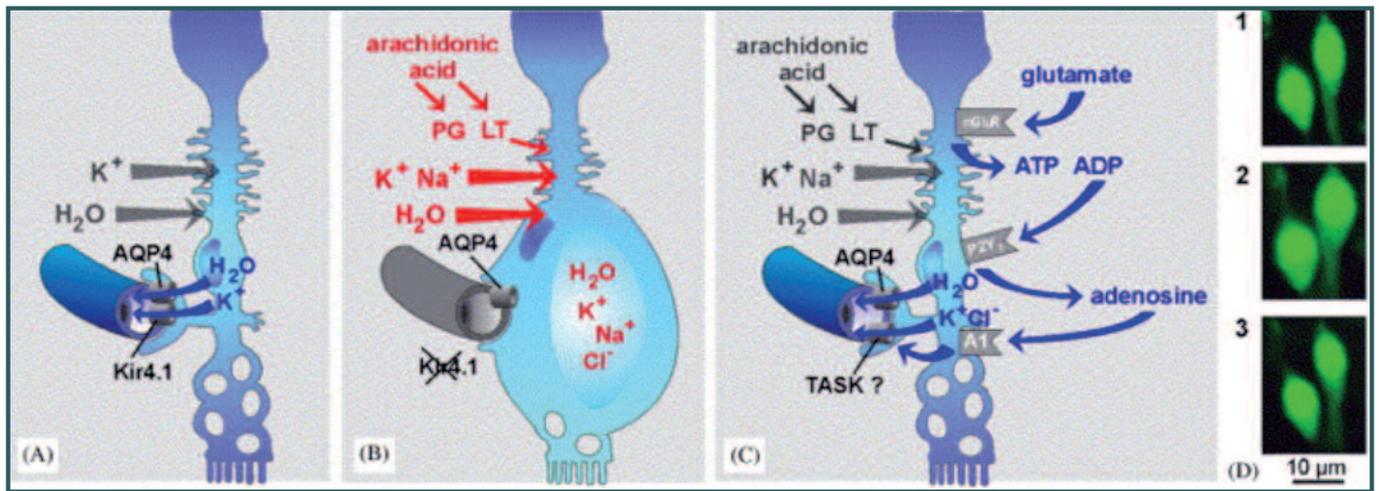


Fig. 3b - Funzioni citoplasmatiche delle cellule del Muller. Modificata da Pannicke et al. (2004) e Uckermann et al.(2006)

- b) Essudati duri in fovea o entro 500 micron dalla foveola, con ispessimento dell'area centrale;
- c) Ispessimento di una o più aree retiniche a un diametro papillare dalla foveola, di ampiezza uguale o maggiore a un diametro papillare (1500 micron).

L'ETDRS svolto sotto l'egida del NEI National Eye Institute Bethesda USA (National Institute of Health), è stato uno studio randomizzato, iniziato nel dicembre 1979, completato nel giugno 1985, comprendente 3711 pazienti, uomini e donne, tra 18 e 70 anni, seguiti fino al 1989 in 22 diversi centri per un minimo di 4 anni, affetti da DR non proliferante/proliferante non precedentemente trattata, con o senza edema maculare. Lo scopo era di valutare la terapia argon laser e l'influenza dell'aspirina nel decorso della malattia.

Quest'ultimo aspetto è stato indagato per la minore prevalenza di DR nei pazienti con artrite reumatoide in terapia con forti dosi di acido acetilsalicilico o ASA. L'uso di aspirina non ha influenzato la progressione della DR, non ha aumentato il rischio di emovitreo, non ha inciso sulla visione finale; non è quindi controindicata nei pazienti con DR. Il suo uso si associa spesso a un ridotto rischio cardiovascolare, comorbilità frequente in corso di DR.

Il termine "Edema Maculare Clinicamente Significativo" EMCS è stato coniato per la prima volta nel corso di questo studio per indicare e sottolineare il coinvolgimento maculare entro i 500 micron dalla fovea, con diminuzione dell'acuità visiva. L'enorme mole di pubblicazioni derivate dall'ETDRS ha, tra l'altro, fatto emergere che:

- il trattamento argon laser precoce nelle forme di DR con leakage alla fluoroangiografia determina una riduzione relativa del rischio visivo, statisticamente si-

gnificativo, in particolar modo nei pazienti non insulino-dipendenti;

- nella retinopatia non proliferante lieve e moderata si è dimostrato sufficiente il solo controllo clinico assiduo;
- il trattamento laser argon è necessario appena si ha un viraggio verso la forma proliferante;
- la fotocoagulazione focale nell'EMCS sicuramente riduce il rischio di perdita visiva con possibili ma poco prevedibili miglioramenti;
- la migliorata prognosi con la laserterapia nella forma proliferante a 5 anni ha ridotto a 5% il rischio di cecità legale e a 1% il rischio di cecità assoluta.

Prima della fotocoagulazione il rischio di cecità legale era del 50%. Il Diabetic Retinopathy Clinical Research Network DRCRnet, nato nel 2002 per la comunicazione tra i centri di ricerca, ha stabilito come significativo e pericoloso un incremento di spessore retinico ad 1 mm (1000 micron) dalla macula, aumentando il diametro centrale retinico d'interesse per fini visivi (DRCR.net overview). Nell'edema maculare spesso lo spessore retinico e acuità visiva non concordano; si possono verificare diminuzioni visive e regressioni dell'edema dopo terapie iniettive o miglioramenti inaspettati e spessori maculari aumentati.

Gli ultimi modelli HD-OCT sono capaci di finemente segmentare, identificare, misurare le lesioni presenti, individuare le alterazioni istologiche e il relativo gruppo di cellule retiniche coinvolte. Con una lettura citologica dei tomogrammi le incongruenze prima descritte, che si basano solo sullo spessore, assumono interpretazioni più ragionate, la funzione si avvicina di più alla struttura, l'imaging ad alta definizione si collega meglio alle capacità visive. Su questa scia di lettura si è verificata una correlazione positiva e indicativa tra riduzione dello

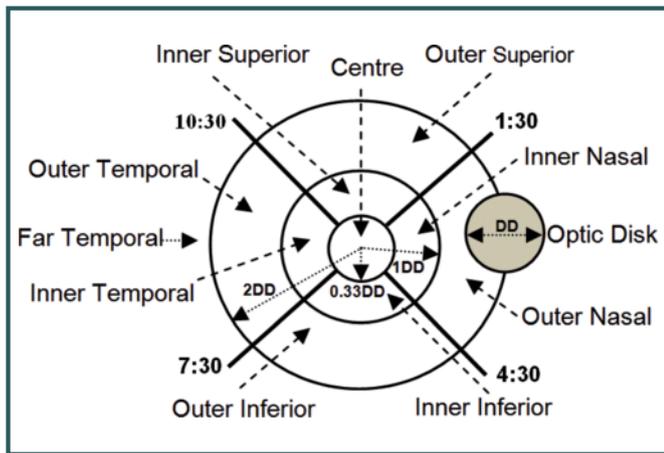


Fig. 4a - Topografia del polo posteriore rispetto al disco ottico.

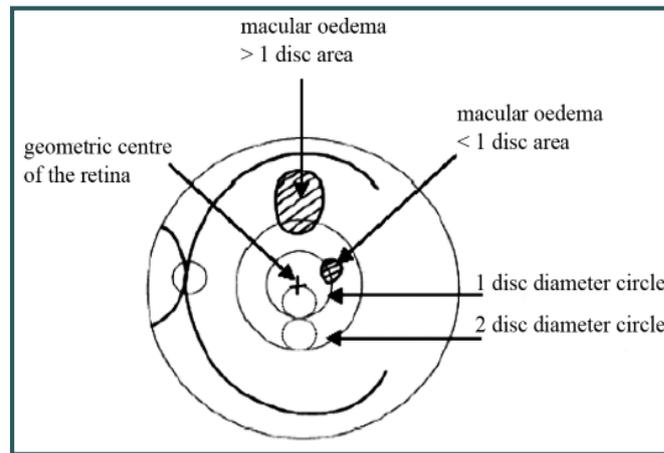


Fig. 4b - ECMS: limiti topografici al polo posteriore

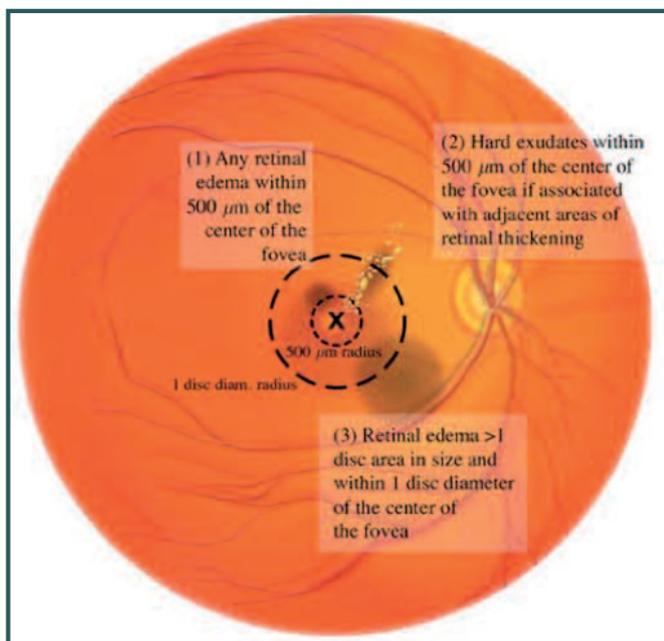


Fig. 4c - Clinically significant macular edema EMCS - Copyright ©2008 Lippincott Williams & Wilkins

spessore della retina interna e acuità visiva, mentre un aumento degli spessori degli strati esterni nell'EMD, dopo vitrectomia, è frequentemente associato a prognosi visive peggiori [12].

Imaging

Certamente l'avvento degli HD-OCT ha permesso di capire e meglio stadiare l'EMD quantitativamente; non esiste attualmente studio e ricerca sulla retina senza imaging tomografico. I nuovi software permettono sempre più un'analisi anche qualitativa dell'EMD. Le alterazioni microstrutturali della retina esterna, visibili con le scansioni HD-OCT, dimostrano una relazione molto stretta con l'acuità visiva. Lo spessore retinico centrale in valore assoluto, come dimostrato dal DRCR Network è, invece, modestamente in relazione con il visus.

Le alterazioni delle bande tomograficamente iperriflettenti, corrispondenti alle giunzioni IS/OS dei fotorecettori (strato mioide ed ellissoide) sono state valutate attentamente dopo vitrectomia via pars plana nell'EMD[13]. I pazienti con migliore rappresentazione degli strati iperriflettenti foveali dopo la vitrectomia erano quelli con migliori performance visive rispetto a pazienti con interruzioni degli strati mioide e/o ellissoide valutati per una distanza di 500 micron dalla fovea centrale.

Altra struttura istologica visibile agli HD-OCT con stretta corrispondenza tra rappresentazione tomografica, istologia e acuità visiva è la Membrana Limitante Esterna MLE. L'integrità di questa struttura è molto significativa per la prognosi visiva in molte patologie retiniche, compreso l'EMD. Oishi A. et al. riferiscono, riferendosi alla degenerazione maculare senile, che l'integrità della MLE è addirittura più utile rispetto alla rappresentazione tomografica IS/OS nella correlazione funzione e struttura[14,15]. Questi studi spostano il timing della tomografia HD definitivamente dal rilievo istologico al citologico, che sarà ulteriormente possibile con l'avvento, non molto lontano, delle nuove ottiche adattive o adattative nel percorso ottico dei futuri HD-OCT. Lo spessore retinico per ora resta il parametro di confronto più importante per stabilire l'efficacia delle nuove terapie. Il confronto tra gli spessori retinici rilevati dallo Stratus e i nuovi Spectral Domain è ancora argomento di discussione. Sono stati trovati spessori retinici maggiori con HD-OCT di 30/50 micron.

Questa differenza è dovuta alla riflettività istologico-tomografica usata dai software degli strumenti come limite: nel Cirrus HD-OCT il limite esterno è l'EPR, nello Stratus è la giunzione IS/OS dei fotorecettori; il limite interno per Time e Spectral Domain resta la Membrana Limitante Interna MLI [16]. Wolf-Schnurbusch et al. hanno paragonato gli spessori retinici nel-

TABELLA 1 - Spessori retinici Central Retinal Thickness CRT SD-OCT e Stratus. Mean CTR values (\pm standard deviation) obtained in central 1.000 μ m diameter area

Instrument	CRT [μm] (average \pm SD)
Stratus OCT	212 \pm 19
Spectralis HRA + OCT	289 \pm 16
Cirrus HD-OCT	277 \pm 19
Spectral OCT/SLO	243 \pm 25
SOCT Copernicus	246 \pm 23
RTVue-100	245 \pm 28

l'area centrale di sei Spectral OCT (diametro centrale di 1000 micron in occhi sani).

La tabella 1 mostra i risultati trovati. Lo scarso agreement è dovuto alla differente capacità di risoluzione tra gli strumenti, al diverso software di segmentazione e/o all'allineamento adottato degli algoritmi; il maggior divario è tra Stratus e HD-OCT [17,18] (Tab. 1).

E' stato riscontrato che l'EMD può assumere diversi patterns d'imaging alla tomografia ad alta definizione. Kim e al. hanno proposto cinque patterns principali al prevalere del breakdown della BRB interna, esterna o di entrambe. I patterns principali all'HD-OCT secondo Kim sono [19, 20] (Fig. 5):

- a) *Edema degli strati retinici interni (Breakdown of inner/outer BRB)*
- b) *Edema cistoide localizzato/diffuso (Breakdown of inner/outer BRB)*
- c) *Accumulo di fluido sottoretinico (Breakdown of outer BRB)*
- d) *Edema trazionale (Breakdown of inner BRB)*
- e) *Combinazione dei patterns A, B, C, D*

I diversi patterns evidenziati non sono mera classificazione d'imaging, una standardizzazione delle possibili tipologie tomografiche dell'EMD. Denotano ed evidenziano aspetti diversi fisiopatologici del breakdown della BRB stabilendo, per molti versi, differenti vie fisiopatologiche evolutive, che iniziano ad essere identificabili con la tomografia HD. Numerosi studi hanno dimostrato che gli HD-OCT permettono di scoprire condizioni di edema maculare in retine altrimenti giudicate normali alla biomicroscopia.

Il CSME, più urgente da identificare e diagnosticare, è difficilmente quantificabile solo con la biomicroscopia; solo il 14% dei pazienti con EMD subclinico, con spessore tra 200 e 300 micron è, infatti, accertabile con

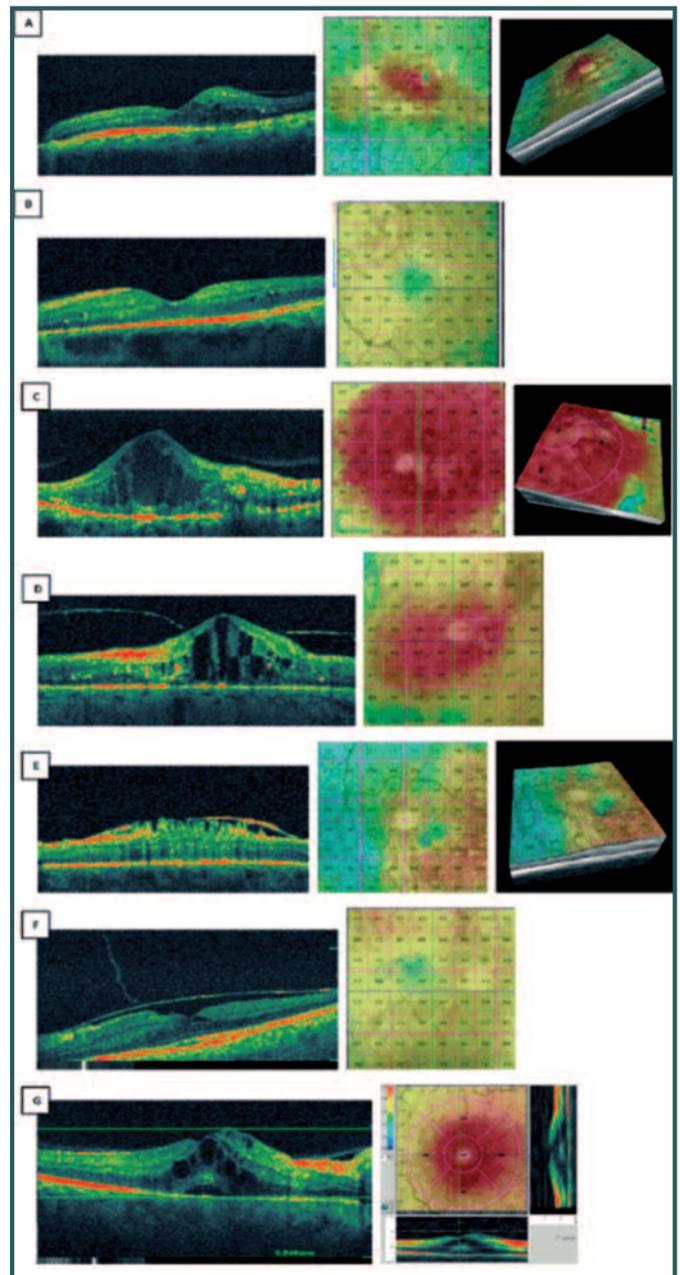


Fig. 5 - Imaging HD OCT dell'EMD secondo Kim, modificate da Maalej et al.

l'esame biomicroscopico[21].

Il leakage fluorescintico, com'è noto, è alla base e identifica la rottura della BRB cui segue ispessimento retinico per dispersione di liquidi. Un recente lavoro di Bernardes et al. ha dimostrato che è possibile scoprire e seguire le iniziali alterazioni della BRB nell'EMD con HD-OCT, minimizzando l'uso invasivo della fluoroangiografia[22].

L'altro importante tassello tecnologico che ha spinto il Royal College of Ophthalmologists di Londra a redigere nuove linee guida nella DR è stato l'Ultra-Wide Field. L'Ultra-Wide Field è una recente tecnica d'imaging, presente dal 2011 in forma usufruibile su larga scala, studiata da almeno un decennio, che permette una visione ad am-

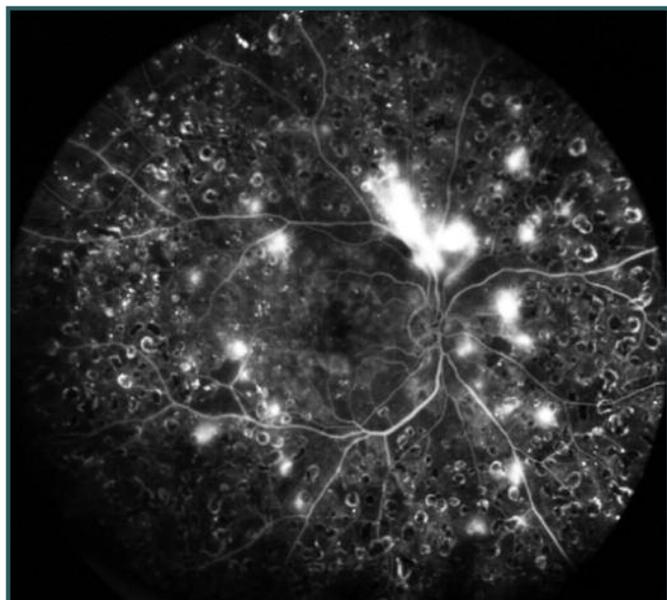


Fig. 6a - Fluorangiografia di retinopatia diabetica proliferante ultra-widefield già parzialmente trattata - G. Staurenghi

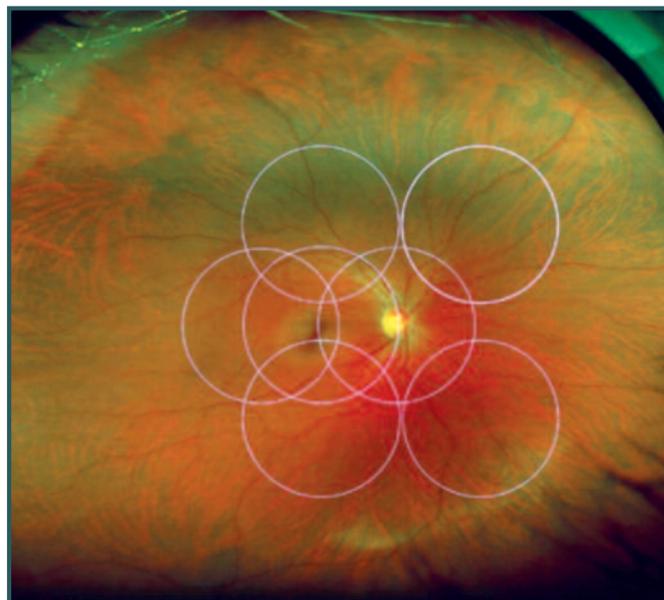


Fig. 6b - The seven standard ETDRS fields superimposed on a ultra-widefield fundus photo, showing the 75° view vs. the 200° view - Ravi D. Patel, MD

pio campo della retina. L'introduzione del nuovo dispositivo Optos Optomap 200Tx (Optos Inc., Marlborough, Mass; ora Daytona System – Prod. Optos - USA) offre immagini della retina a tutto campo a colori, Red-Free, fluoroangiografia, indocianina e autofluorescenza.

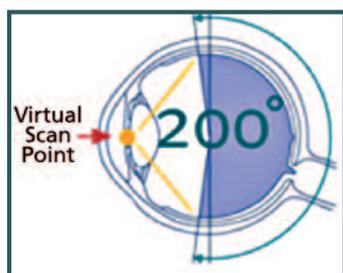


Fig. 6c - Angolo visivo dell'ultra-widefield

E' possibile avere una visione del polo posteriore e della periferia, senza contatto, simultaneamente, per un'estensione di più dell'80% del polo posteriore (83%), 200 gradi della cupola posteriore retinica, oltre l'equatore, in una singola acquisizione.

Szilárd Kiss su Ocular Surgery News riferisce di aver utilizzato "ultra-widefield imaging system" in oltre 1000 pazienti per quattro anni (giugno 2012). Kiss dichiara testualmente tra l'altro: "However, it is turning out that there is more to life than just what we see in the posterior retina, especially for diseases like diabetes", la necessità cioè di allargare lo sguardo alla retina periferica specie nella DR.

Questo studio, pubblicato su Retina, ha rilevato che con l'ultra-widefield fluorangiografia può essere valutata una superficie retinica 3,2 volte più estesa rispetto all'imaging tradizionale con i sette campi standard 7SF (7 Standard Field) (Fig. 6a, 6b, 6c).

Il coinvolgimento retinico nella DR, utilizzando questa

nuova imaging, si è rilevato essere 3,9 volte superiori per le zone non perfuse, 1,9 volte per aree di neovascolarizzazione e 3,8 volte per zone di fotocoagulazione panretinica[23, 24].

L'intuizione e la necessità di allargare il campo dell'esplorazione retinica sono state merito di ricerche italiane [25, 26]. Da oltre un decennio Giovanni Staurenghi ha svolto e pubblicato numerosi studi con l'ausilio dell'oftalmoscopia SLO ad ampio campo. La lente a contatto da lui progettata, 230 SLO (Staurenghi 230 SLO lens, Ocular Instruments, Inc. Bellevue WA, USA), è stata un primo efficace ed economico passo in avanti verso l'ultra-widefield imaging. L'esplorazione a grande campo è diventata una necessità indifferibile nella diagnosi e terapia di molte malattie retiniche, altrimenti non valutate pienamente nella periferia retinica.

Di recente l'Heidelberg ha sviluppato una tecnologia no-contact, con lenti ultra-widefield, modulari, da abbinare nel percorso ottico allo Spectralis e all'HRA2 (Heidelberg Engineering Inc., Carlsbad, Calif).

Questo modulo non permette, per ora, un'efficace tomografia a grande campo ma apre, definitivamente, lo scenario a un'indagine clinica senza limiti, su tutta la coroide e la retina in campo fotografico, fluoroangiografico e/o con indocianina, limitato a 150 gradi.

La rilevanza diagnostica e terapeutica dell'ultrafield imaging, insieme alla tomografia HD e ai laser multispot e/o micropulsati, è stata tale da motivare il Royal College of Ophthalmologists di Londra a redigere nel 2012, come riferito, nuove "Diabetic Retinopathy Guidelines". Sempre Kiss afferma che meno del 20% degli oculisti

utilizza correntemente questa tecnica, e che oltre il 10% dei pazienti classificati sani all'imaging tradizionale presentano all'ultrafield imaging segni più o meno importanti di DR.

Considerazioni Finali

Le novità tecnologiche High-Tech stanno cambiando ogni consolidata abitudine clinica e terapeutica.

Offrono, con sempre maggiore copiosità, qualità istologica e dati fisiopatologici da correlare alla clinica, cosa sempre necessaria per non smarrirci nell'abbondanza dei singoli risultati strumentali.

Gli algoritmi sono la chiave di lettura per rendere fruibili i dati rilevati, un aiuto indispensabile per la statistica e l'iconografia. Wikipedia definisce l'algoritmo "intuitivamente come una sequenza ordinata e finita di passi (operazioni o istruzioni) elementari che conduce a un ben determinato risultato in un tempo finito". Quest'accelerazione e continua evoluzione High-Tech non devono "ubriacarci".

Le recenti linee-guida dell'American College of Physicians (ACP), pubblicate sugli Annals of Internal Medicine (aprile 2012), così riassumono le evidenze cliniche emerse nel diabete:

- a) *La terapia antidiabetica orale andrebbe aggiunta alle raccomandazioni sullo stile di vita (dieta, attività fisica, calo ponderale) solo dopo aver constatato l'insuccesso di queste nel migliorare sufficientemente il compenso glicemico;*
- b) *Per la maggior parte dei pazienti, l'opzione di prima scelta è data dalla monoterapia con metformina;*
- c) *L'aggiunta a questa di un secondo farmaco va riservata ai soggetti con iperglicemia persistente.*

Affermano altresì che la comorbilità, l'aspettativa di vita e le preferenze del paziente devono contribuire alla scelta della terapia, così come dell'obiettivo glicemico da perseguire, con un'HbA1c target <7% per la maggior parte dei casi.

Queste precisazioni devono far ricordare che ogni nostro sforzo per la difesa della vista nella DR e, nell'EMD in particolare, si vanifica senza lo stretto contatto con il diabetologo, e che ogni segno semeiologico strumentale bisogna sempre incastarlo nello stato generale del singolo paziente. Essere moderni e attenti oculisti, soprattutto oggi nell'era High Tech, vuol dire non dimenticare di essere, prima di tutto, anche autenticamente dei medici. ■

GLAUCOMA A BRAIN DISEASE: 2014

From Experimental Models to Clinical Recommendation

ROMA - VILLA MIANI
11/12 Aprile 2014

PRESIDENTE:
M.G. Bucci

COORDINATORE SCIENTIFICO:
G.L. Manni

SEGRETERIA ORGANIZZATIVA
E PROVIDER ECM

Jaka
CONGRESSI

info@jaka.it - www.jaka.it


omikron

BIBLIOGRAFIA

- 1) Diabetic Retinopathy Guidelines, December 2012, Scientific Department, The Royal College of Ophthalmologists, 17 Cornwall Terrace Regent's Park London.
- 2) Marco Brancato. Trattamento dell'edema maculare diabetico: nuovi approcci farmacologici. tesi di laurea, anno accademico 2011/12; Relatore prof. S. Cillino; Università di Palermo.
- 3) British Heart Foundation. Estimated prevalence of diabetes by country, 2003 and 2005, Europe. 2.
- 4) UK Prospective Diabetes Study Group (U.K.P.D.S.G.): Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *Brit. Med. J.* 1998, 317, 703.
- 5) Fong D.S. et al.: Diabetic Retinopathy. *Diabetes Care* 2003, 26, Suppl 1, S99-S102
- 6) G. Panozzo, B. Parolin. Edema maculare diabetico: dalla patogenesi al trattamento. FOVEA, Federazione Oculisti Veronesi Associati.
- 7) Francesco Bandello, Umberto De Benedetto, Karl Anders Knutsson, Maurizio Battaglia Parodi, Maria Lucia Cascavilla, Pierluigi Iacono. Evidence for Anti-vascular Endothelial Growth Factor Treatment of Diabetic Macular Oedema. *Diabetic Macular Oedema. European Endocrinology*, 2012; 8(1):36-41.
- 8) Christer Betsholtz. Prize for ground-breaking knowledge on how blood vessels are formed. Press Release 2010-10-26. Karolinska Institutet, Svezia.
- 9) Wahl V, Vogler S, Grosche A, Pannicke T, Ueffing M, Wiedemann P, Reichenbach A, Hauck SM, Bringmann A. Osteopontin inhibits osmotic swelling of retinal glial (Müller) cells by inducing release of VEGF. *Neuroscience*. 2013 Aug 29;246:59-72. doi: 10.1016/j.neuroscience. 2013.04.045. Epub 2013 Apr 30.
- 10) Andreas Reichenbach, Andreas Bringmann. New Functions of Müller cells. *Glia* [Epub ahead of print doi:10.1002/glia.22477], 2013.
- 11) Kinyoun J, Barton F, Fisher M, Hubbard L, Aiello L, Ferris F 3rd. Detection of diabetic macular edema. Ophthalmoscopy versus photography—Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report Number 5. The ETDRS Research Group. *Ophthalmology*. 1989 Jun;96(6):746-50; discussion 750-1.
- 12) T. Murakami, K. Nishijima, T. Akagi, et al. Segmentational analysis of retinal thickness after vitrectomy in diabetic macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, vol. 53, no. 10, pp. 6668-74, 2012.
- 13) Sakamoto A., Nishijima K., Kita M., Oh H., Tsuyikawa A., Yoshimura N. Association between foveal photoreceptor status and visual acuity after resolution of diabetic macular edema by pars plana vitrectomy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2009; 247:1325-1330.
- 14) Oishi A, Hata M, Shimozono M, Mandai M, Nishida A, Kurimoto Y. The significance of external limiting membrane status for visual acuity in age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*. 2010 Jul; 150(1):27-32.e1. doi: 10.1016/j.ajo.2010.02.012.
- 15) Anjali S. Maheshwary, Stephen F. Oster, Ritchie M.S. Yuson, Lingyun Chen, Francesca Mojana, William R. Freeman. The Association Between Percent Disruption of the Photoreceptor Inner Segment–Outer Segment Junction and Visual Acuity in Diabetic Macular Edema. *Am.J.Ophthalmol*. Volume 150, Issue 1, Pages 63-67.e1, July 2010.
- 16) A.M. Schimel, Y.L. Fisher, H.W.Flynn. Optical coherence tomography in the diagnosis and management of diabetic macular edema: Time-Domain versus Spectral-Domain. *Ophthalmic Surgery, Laser & Imaging*. Vol.42, No.4 (Suppl), 2011.
- 17) Virgili G., Menghini F, Murro V., Peluso E., Rosa F, Casazza G. Optical coherence tomography (OCT) for detection of macular oedema in patients with diabetic retinopathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Jul 6; (7):CD008081. Doi:10.1002/14651858.pub2.
- 18) U. Wolf-Schnurrbusch, L. Ceklic, C.K. Brinkmann, M. Iliev, M. Fre, S. Rothenbuehler, V. Enzmann, S. Wolf. Macular Thickness measurements in healthy eyes using six different optical coherence tomography instruments. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 50(7), 3432-3437 (2009).
- 19) B.Y. Kim. S.D. Smith, P.K. Kaiser. Optical coherence tomographic patterns of diabetic macular edema. *Am.J.Ophthalmol.* 142(3), 405-412 (2006).
- 20) Afef Maalej, Wathek Cheima, Khallouli Asma, Rannen Riadh and Gabsi Salem. Optical Coherence Tomography for Diabetic Macular Edema: Early Diagnosis, Classification and Quantitative Assessment. *J Clinic Experiment Ophthalmol* 2012, S:2.
- 21) G.E. Lang. Optical coherence tomography findings in diabetic retinopathy. *Diabetic Retinopathy*, vol. 39, ed. by G.E. Lang. *Dev Ophthalmol* (Karger, Basel.2007), pp.31-47.
- 22) R. Bernardes, T. Santos, P. Serranho, C. Lobo, J. Cunha-Vaz. Noninvasive evaluation of retinal leakage using optical coherence tomography. *Ophthalmologica* 226 (2), 29-36 (2011).
- 23) Wessel MM, Aaker GD, Parlitsis G, Cho M, D'Amico DJ, Kiss S. Ultra-wide-field angiography improves the detection and classification of diabetic retinopathy. *Retina*. 2012;32(4):785-791.
- 24) Wessel MM, Nair N, Aaker GD, Ehrlich JR, D'Amico DJ, Kiss S. Peripheral retinal ischaemia, as evaluated by ultra-widefield fluorescein angiography, is associated with diabetic macular oedema. *Br J Ophthalmol*. 2012;96(5):694-698.
- 25) Staurengi G, Viola F, Mainster MA, Graham RD, Harrington PG. Scanning laser ophthalmoscopy and angiography with a wide-field contact lens system. *Arch Ophthalmol*. 2005 Feb; 123(2):244-52.
- 26) Staurengi G, Invernizzi A, de Polo L, Pellegrini M. Diagnosis and detection. *Eur J Ophthalmol*. 2011;21 Suppl 6:S27-36. doi:10.5301/EJO.2010.6052.