

## Up-to-date: microperimetria e applicazioni nella gestione delle patologie maculari



**Monica Varano, MD, - Roma**

**[m.varano@mclink.it](mailto:m.varano@mclink.it)**

L'analisi funzionale della macula è rappresentata dallo studio semeiologico delle diverse componenti della funzione visiva. La quantificazione dell'acuità visiva è la prima tappa di questa valutazione, ma lo studio funzionale non deve fermarsi a questo importante ma *grossolano* parametro. Lo studio microperimetrico fornisce delle informazioni importanti da integrare con l'AV per studiare in maniera più precisa la funzione maculare.

La Microperimetria combina la retinografia (fundus photography) con la perimetria computerizzata (computerized perimetry) in un unico strumento creando una nuova tipologia di esame (microperimetry o fundus-related perimetry).

Tale tecnica consente di effettuare uno studio della fissazione (stabilità e localizzazione) (1) e della soglia di sensibilità retinica (microperimetria) con assoluta precisione topografica, stabilendo con esattezza i punti retinici stimolati (scelti dall'esaminatore) mediante un sistema di visualizzazione diretta della retina ed il tracking dei movimenti oculari. L'MP1 consente anche l'acquisizione di immagini a colori dei 45° centrali del fondo oculare, non è invasivo e soprattutto è ripetibile (2,3). Offre inoltre la possibilità di personalizzare il pattern, così da poter essere adattabile ad ogni tipo di patologia ed a ogni tipo di acuità visiva, e di eseguire esami in modalità: automatica, semi-automatica o manuale. La microperimetria in particolare è stata introdotta nella pratica clinica per lo studio funzionale di soggetti affetti da maculopatie, considerato che queste malattie determinano più o meno precocemente uno scotoma centrale alterando la fissazione. Lo scotoma centrale infatti (prima relativo e poi denso) comporta la perdita della fissazione retinica foveale e lo sviluppo di un'area retinica preferenziale eccentrica (PRL) al fine di potere garantire un'area di fissazione indispensabile alle attività visive quotidiane. Infatti la valutazione microperimetrica evidenzia una correlazione significativa tra la dimensione dello scotoma denso e la velocità di lettura e l'acuità visiva per vicino (4). I pazienti sottoposti ad un training microperimetrico per spostare superiormente ed inferiormente il PRL (preferred retinal locus) migliorano significativamente la loro velocità di lettura (5).

La microperimetria trova la sua principale applicazione nella degenerazione maculare senile, nella retinopatia diabetica, nella patologia dell'interfaccia vitreo-retinica e nella maculopatia miopica.

Le indicazioni principali sono: il monitoraggio della malattia, il monitoraggio della terapia, la valutazione morfo-funzionale, e la terapia riabilitativa.

### **Degenerazione maculare senile**

Nell'ambito della AMD essudativa la valutazione microperimetrica ci permette di effettuare un'esatta correlazione tra difetto anatomico e sensibilità retinica della regione maculare punto per punto, di identificare il sito e stabilità della fissazione, di eseguire un follow-up della malattia e attualmente soprattutto ci consente di identificare e quantificare gli effetti funzionali della diverse terapie (anti-VEGF intravitreale, PDT,..).

Schmidt Erfurth et al.(6) avevano già dimostrato, con microperimetria SLO, in pazienti affetti da CNV subfoveale, la presenza di uno scotoma relativo nel 100% dei casi e di uno scotoma denso nell'88% . Inoltre nello stesso studio il gruppo dei pazienti trattati con PDT dimostrava dopo terapia una riduzione significativa dello scotoma sia relativo che denso rispetto al gruppo placebo. Bolz et al.(7) in un recente lavoro (2010) hanno analizzato in pazienti con AMD essudativa sottoposti ad iniezione mensile intravitreale di Ranibizumab (loading phase) i parametri morfofunzionali. I dati dimostravano un miglioramento sia della BCVA che della sensibilità associata ad una riduzione dello spessore retinico centrale. Non era tuttavia evidenziabile una correlazione significativa tra cambiamenti morfologici e cambiamenti funzionali.

Sempre riguardo alla terapia con Ranibizumab intravitreale, Squirrell et al. (8), hanno riscontrato la stessa discrepanza tra i risultati della BCVA e i dati della microperimetria, sottolineando che l'utilizzo delle tavole ETDRS potrebbe sottostimare il risultato funzionale registrato invece con la microperimetria.

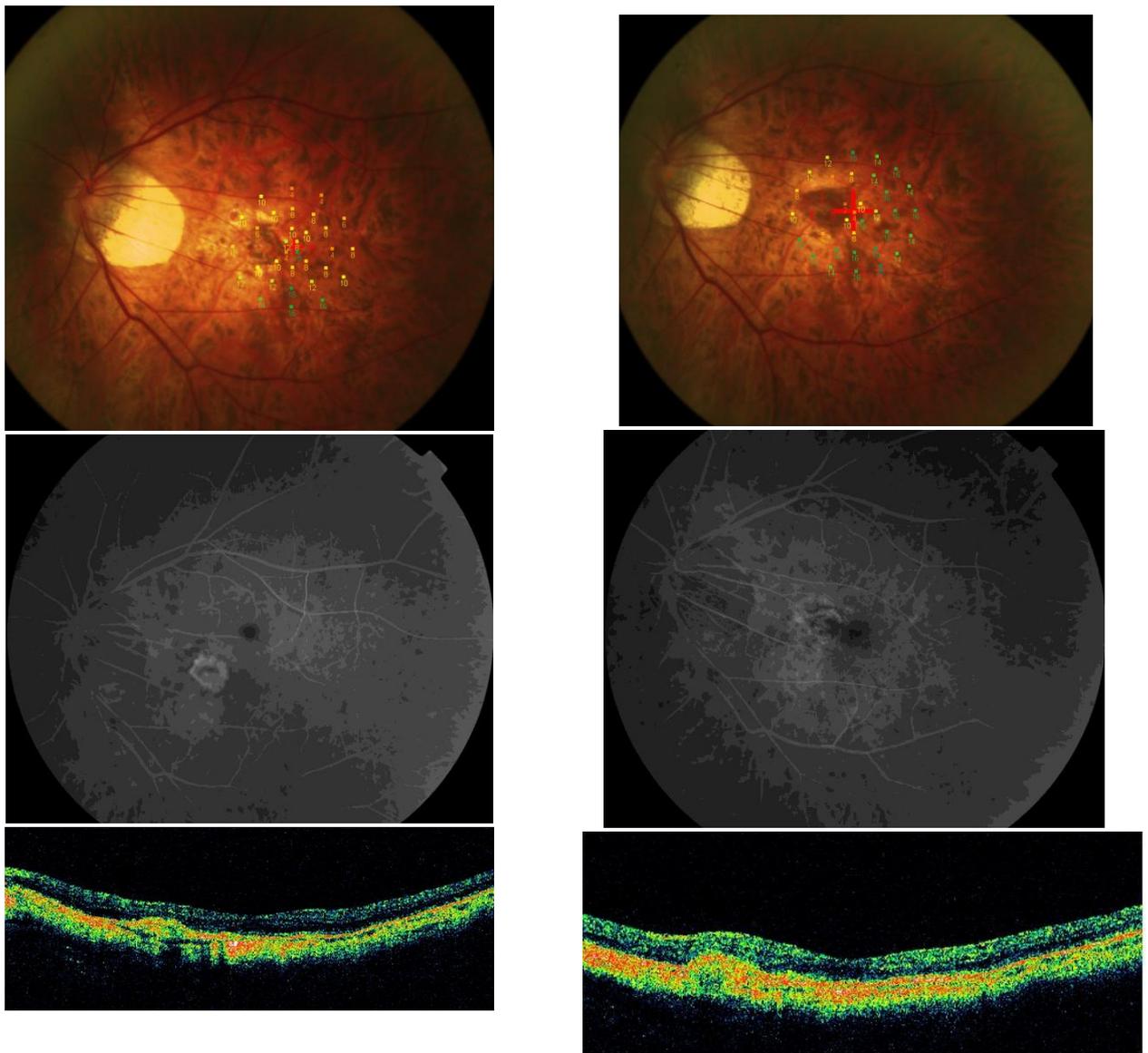
Anche un altro recente studio (Parravano et al) condotto su pazienti trattati con Ranibizumab e con un follow up a 24 mesi conferma che i risultati OCT non sono correlati ai risultati funzionali espressi dalla microperimetria e dalla BCVA. Nello studio, infatti, l'acuità visiva e lo spessore retinico mostravano il picco di miglioramento a 6 mesi, mentre la sensibilità retinica raggiungeva il picco di miglioramento a 24 mesi, suggerendo come la microperimetria possa dare informazioni aggiuntive sulla funzione maculare non fornite dalla sola acuità visiva. Sempre in accordo anche con altri autori (10, 11) questo stesso studio evidenziava come il tipo di lesione neovascolare influenzi la sensibilità retinica media, in quanto le lesioni occulte mostravano un miglioramento della sensibilità retinica inferiore a quello ottenuto nelle lesioni classiche, mentre né la BCVA e né lo spessore retinico centrale (CRT) sembravano influenzate dal tipo di lesione neovascolare.

L'unico studio che invece ha evidenziato una significativa correlazione tra morfologia della lesione maculare e sensibilità retinica è stato quello di Kiss et al. (12) che hanno analizzato pazienti

trattati con Ranibizumab con un follow-up di 3 mesi utilizzando un SD-OCT (Cirrus Zeiss). Con tale metodica, oltre allo spessore retinico centrale, e' stato possibile valutare le dimensioni dell'area dell'EPR interessata dalla patologia .Gli autori hanno evidenziato come unica correlazione quella tra la sensibilità retinica e la dimensione dell'area patologica dell'EPR. In questo caso, quindi, la condizione dell'EPR, come misurata dall'SD-OCT, può rappresentare un indicatore indiretto della disfunzione dei fotorecettori sovrastanti correlandosi con il risultato microperimetrico.

Prager et al.(11), invece, hanno analizzato i risultati morfo-funzionali ottenuti in pazienti trattati con Bevacizumab. La terapia determinava una riduzione della grandezza dello scotoma ed un aumento della sensibilità retinica (misurata in media differenziale della luminosità di 41 punti. Inoltre la differenza del grado di funzionalità retinica sembrava essere legata, come già confermato da altri autori (9,10), oltre che al tipo e alla grandezza della lesione, anche alla durata della malattia.

Analoghi risultati in termini di miglioramento morfo-funzionale sono stati ottenuti da Kiss et al.(13) in pazienti affetti da AMD essudativa con componente occulta o prevalentemente classica, sottoposti a terapia combinata (PDT + intravitreale di ranibizumab).



Attualmente anche nello studio della neovascolarizzazione coroideale miopica la maggiore applicazione della microperimetria (14,15,16) è nell'analisi delle variazioni della sensibilità retinica maculare dopo trattamento con farmaci anti-VEGF intravitreali.

Yodoi et al (14) hanno analizzato le variazioni di sensibilità retinica in pazienti affetti da CNV miopica trattati con iniezione intravitreale di 1.25 mg Bevacizumab, trovando un significativo miglioramento dei parametri funzionali (BCVA e sensibilità retinica) dopo il trattamento ed una riduzione delle dimensioni dello scotoma denso nel 68% dei pazienti.

Anche in un recente lavoro di Scupola et al (15) in pazienti affetti da CNV miopica trattati con Bevacizumab gli autori hanno rilevato un miglioramento ad un anno sia della stabilità di fissazione che della sensibilità retinica associata ad una diminuzione delle dimensioni dello scotoma denso rispetto alla baseline.

In un altro recente lavoro (Varano et al) in cui invece i pazienti affetti da neovascolarizzazione coroideale miopica venivano trattati con 0.5 mg di Ranibizumab la valutazione dei dati dopo un follow-up a 36 settimane evidenziava un incremento medio della BCVA e della sensibilità retinica ed un aumento della stabilità di fissazione dal 45% al 72%. Tutti i pazienti mostravano un completo riassorbimento del fluido sottoretinico ed un'assenza di leakage alla fluorangiografia a 36 settimane. Anche questi risultati confermano, quindi, che il trattamento con farmaci anti-VEGF intravitreali determina un incremento della sensibilità retinica e della stabilità di fissazione.

L'importanza della microperimetria nello studio della funzione maculare ha trovato estese applicazioni anche nella valutazione della maculopatia diabetica in particolare dell'edema maculare diabetico. Esiste una correlazione tra la valutazione morfologica e funzionale dell'edema maculare diabetico ottenuta con OCT e MP1. Vujosevic et al. (17) hanno osservato che lo spessore maculare e la sensibilità maculare sono significativamente correlati con la progressione dell'edema maculare ( $p < 0,0001$ ,  $p < 0,05$ ). Anche Okada et al (18) hanno messo in correlazione parametri funzionali (sensibilità retinica e acuità visiva) con spessore retinico in pazienti affetti da edema maculare diabetico rilevando che la sensibilità media nei 2° e nei 10° centrali risultava essere correlata significativamente all'acuità visiva e allo spessore retinico foveale. Recentemente è stata analizzata anche la relazione tra edema maculare diabetico e fissazione retinica. Carpineto et al (19) hanno dimostrato in uno studio su 84 pazienti affetti da diabete di tipo 2 con edema maculare diffuso una correlazione diretta tra parametri funzionali (acuità visiva, sensibilità retinica centrale) durata dei sintomi, livelli sierici di HbA1c, evoluzione in edema cistoide con un'alterazione della fissazione centrale. Un più recente lavoro di Vujosevic et al (20) ha evidenziato tuttavia che la sede e la stabilità della fissazione sono indipendenti dalle caratteristiche tomografiche dell'edema maculare diabetico eccetto che in presenza di essudati

duri subfoveali sottolineando inoltre l'importanza della durata dell'edema come fattore prognostico negativo ed indicando l'utilità della localizzazione della pseudofovea nella strategia del trattamento laser.

A tal proposito un recente studio di Nakamura et al (21) ha proposto una valutazione della sensibilità retinica in correlazione con l'acuità visiva e lo spessore retinico foveale dopo trattamento laser a diodo micropulsato sottosoglia (SMDLP: subthreshold micropulse diode laser photocoagulation). Gli autori tuttavia non evidenziano a 3 mesi un significativo tra miglioramento della sensibilità retinica nei 10° centrali nonostante la diminuzione dello spessore retinico foveale e il miglioramento dell'acuità visiva.

Infine la microperimetria correlata allo studio tomografico con Spectral Domain OCT è stata impiegata in uno studio recente di Verma et al (22) in pazienti diabetici non affetti da retinopatia diabetica per la valutazione di segni precoci di danno neuronale. È stata valutata la sensibilità retinica media dei 20° centrali, lo spessore foveale e lo spessore dello strato dei fotorecettori (PLT) su 39 pazienti diabetici versus 39 pazienti sani. Gli autori hanno infatti dimostrato una diminuzione significativa sia della sensibilità retinica sia dei parametri morfologici nei soggetti diabetici rispetto ai controlli, dato condizionato dall'età dei pazienti (< di 50 aa). La durata del diabete invece influenzava significativamente solo lo spessore dei fotorecettori (PLT). Questi risultati focalizzano l'attenzione su un precoce danno neurodegenerativo che potrebbe precedere il danno microvascolare nell'eziopatogenesi della RD.

Non dobbiamo in ultimo dimenticare la rilevanza dell'applicazione della microperimetria nella diagnosi, nel follow-up e nell'indicazione chirurgica delle sindromi dell'interfaccia vitreo-retinica.

Diversi studi hanno evidenziato l'utilità della microperimetria nell'indicazione chirurgica dei pucker maculari in caso di persistente difetto o graduale riduzione dell'acuità visiva associata o meno ad una riduzione della sensibilità retinica maculare (23,24). Si è visto che, a parità di BCVA preoperatoria, i migliori risultati funzionali venivano ottenuti in quei pazienti che presentavano la migliore sensibilità retinica alla baseline (25), mentre venivano considerati come fattori prognostici negativi al recupero funzionale un tardivo trattamento chirurgico associato ad un decadimento della sensibilità retinica e la presenza pre-operatoria di uno scotoma assoluto (23,25). Ricordiamo anche come lo studio microperimetrico permetta da un punto di vista funzionale di differenziare gli pseudofori maculari dai fori lamellari e dai fori maculari a tutto spessore (presenza di scotoma denso o relativo), e di indicare negli pseudofori maculari il progressivo decremento della sensibilità retinica come indicatore di progressione verso la formazione di un foro a tutto spessore (26). Anche nello studio dei fori maculari a tutto spessore è stata ampiamente dimostrata in passato l'importanza di una valutazione precoce del danno

funzionale nell'area centrale e perilesionale, l'individuazione del punto di fissazione da preservare da un danno iatrogeno intraoperatorio e la valutazione funzionale nel follow up postoperatorio (25,27,28,29,30,31). Si e' visto inoltre come una significativa riduzione della sensibilità retinica, anche con visus stabile, rappresenti un parametro importante per l'indicazione chirurgica (26,32). Amari et al nel 2001(31) hanno inoltre rilevato come una migliore sensibilità preoperatoria sia un fattore prognostico positivo nel postoperatorio di questi pazienti.

La recente letteratura riguardante la microperimetria nella patologia dell'interfaccia vitreo-retinica offre diverse ed interessanti valutazioni. Uno studio di Richter (33) del 2007 ha preso in analisi la sensibilità retinica centrale in pazienti sottoposti a chirurgia per patologie vitreomaculari (pucker maculari e fori maculari) rilevando un miglioramento significativo nella maggior parte dei pazienti dell'acuità visiva ed un miglioramento ancor piu' significativo della sensibilità retinica nel post-operatorio, dato che suggerisce come la sola acuità visiva possa sottostimare il risultato funzionale. Piu' recentemente alcuni autori hanno analizzato le caratteristiche della fissazione dopo chirurgia nel foro maculare (34) studiando la correlazione tra le dimensioni dello scotoma nel pre-operatorio e lo spostamento del punto di fissazione nel post operatorio associato ad uno shift dei vasi retinici che indurrebbe uno spostamento centripeto della retina neurosensoriale intorno al foro ottenuto con la chirurgia. Uno studio recente di Karacorlu (35) infine propone una correlazione morfo-funzionale nelle membrane epiretinarie idiopatiche rilevando, mediante microperimetria MP1, una correlazione negativa tra lo spessore retinico e la sensibilità retinica media dei 10° centrale indicando ancora una volta la necessità di un approccio morfo-funzionale completo in queste patologie.

**In conclusione** la microperimetria sembra offrire sempre piu' nuove applicazioni nello studio della funzionalita' maculare e certamente rappresenterà in futuro un parametro indispensabile nello studio e nel trattamento delle patologie maculari .

Bibliografia

1) Fujii GY, de Juan E Jr, Sunness J, Humayun MS, Pieramici DJ, Chang TS: Patient selection for macular translocation surgery using the scanning laser ophthalmoscope. *Ophthalmology*. 2002 Sep;109(9):1737-44.

2) *Perimetry and the Fundus*, Ed. E. Midena 2007

3) Weingessel B, Sacu S, Vécsei-Marlovits PV, Weingessel A, Richter-Mueksch S, Schmidt-Erfurth U.: Interexaminer and intraexaminer reliability of the microperimeter MP-1. *Eye (Lond)*. 2009 May;23(5):1052-8. Epub 2008 Aug 1.

4) Ergun E., Maar N., Radner W., Barbazetto I., Schmidt-Erfurth U., Stur M.: Scotoma size and reading speed in patients with subfoveal occult choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2003; 110:65-69

5) Nilsson U.L., Frennesson C., Nilsson S.E.: Patients with AMD and a large absolute central scotoma can be trained successfully to use eccentric viewing, as demonstrated in a scanning laser ophthalmoscope. *Vision Res*. 2003; 43:1777-1787

6) Schmidt Erfurth U. M., Elsner H., Terai N., Benecke A., Dahmen G., Michels S.M.: Effects of verteporfin therapy on central visual field function. *Ophthalmology* 2004; 111:931-939

7) Bolz M, Simader C, Ritter M, Ahlers C, Benesch T, Prunte C, Schmidt-Erfurth U: Morphological and functional analysis of the loading regimen with intravitreal ranibizumab in neovascular age related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 2010; 94: 185-189

8) Squirrel D, Mawer NP, Mody CH, Brand CS: Visual outcome after intravitreal ranibizumab for wet age related macular degeneration. A comparison between Best- Corrected Visual Acuity and Microperimetry. *Retina*, 2009; 10: 1-7

9) Parravano M., Oddone F., Tedeschi M., Chiaravalloti A., Perillo L., Boccassini B., Varano M.: Retinal functional changes measured by microperimetry in neovascular age-related macular degeneration treated with ranibizumab. 2010. Epub.

10) Schneider U, Inhoffen W, Gelisken F, Kreissig I : Assessment of visual function in choroidal neovascularisation with scanning laser microperimetry and simultaneous Indocyanine green angiography. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1996; 234: 612-617

11) Prager F, Michels S, Simader C, Geitzenauer W, Schmidt- Erfurth U, Simader C : Changes in retinal sensitivity in patients with neovascular age-related macular degeneration after systemic bevacizumab (avastin) therapy. *Retina*,2008; 28: 682-688

12) Kiss CG, Geitzenauer W, Simader C, Gregori G, Schmidt-Erfurth U.: Evaluation of ranibizumab-induced changes in high-resolution optical coherence tomographic retinal morphology and their impact on visual function. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009 May;50(5):2376-83. Epub 2009 Jan 10.

13) Kiss CG, Simader C, Michels S, Schimdt –Erfurth U. : Combination of verteporfin photodynamic therapy and ranibizumab: effects on retinal anatomy, choroidal perfusion and visual function in the Protect Study. *Br J Ophthalmol* 2008; 92: 1620-1627

14) Yodoi Y, Tsujikawa A, Nakanishi H et al. Central retinal sensitivity after injection of bevacizumab for myopic choroidal neovascularization. *Am. J Ophthalmol* 2009; 147:816-824

15) Scupola A, Tiberti AC, Sasso P, Savastano MC, Mastrocola A, Marangoni D, Minnella AM, Falsini B, Balestrazzi E.:Macular functional changes evaluated with MP-1microperimetry after intravitreal bavacizumab for subfoveal myopic choroidal neovascularization: One year results .*Retina* 2009 Dec 24 (Epub)

16) Varano M., Tedeschi M.,Oddone F., Perillo L., Coppè A.M., Parravano M.: Microperimetric retinal changes in myopic choroidal neovascularization treated with intravitreal ranibizumab. *Retina*.2009 Epub

17) Vujosevic S.,Midena E., Pilotto E, Radin PP, Chiesa L, Cavarzeran F: Diabetic macular edema: correlation between microperimetry and optical coherence tomography findings. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006 Jul;47(7):3044-51.

18) Okada K, Yamamoto S, Mizunoya S, Hoshino A, Arai M and Takasuna Y.: Correlation of retinal sensitivity measured with fundus-related microperimetry to visual acuity and retinal thickness in eyes with diabetic macular edema. *Eye* 2006 20.805-809

19) Carpineto P, Ciancaglini M, Di Antonio L, Gavalas C, Mastropasqua L.: Fundus microperimetry patterns of fixation in type 2 diabetic patients with diffuse macular edema. *Retina* 2007 27:21-29

20) Vujosevic S.,Pilotto E., Bottega E., Benetti E.,Cavarzeran F., Midenà E.: Retinal fixation impairment in diabetic macular edema. *Retina*, 2008; 28: 1443-1450

21) Nakamura Y, Mitamura Y, Ogata K, Arai M, Takatsuna Y, Yamamoto S. Functional and morphological changes of macula after subthreshold micropulse diode laser photocoagulation for diabetic macular oedema. *Eye*, 2009 Aug 14 (Epub)

22) Verma A, Rani PK ,Raman R, Pal SS Laxmi G, Gupta M, Sahu C, Vaitheeswaran K, Shatma T.: Is neuronal dysfunction an early sign of diabetic retinopathy? Microperimetry and Spectral Domain Optical Coherence Tomography (SD-OCT) study in individuals with diabetes, but no diabetic retinopathy. *Eye* 2009 23:1824-1830

23) Goto M, Nishimura A, Shirao Y: Scanning Laser Ophthalmoscopic microperimetry on idiopathic epiretinal membrane and vitreomacular traction syndrome *Nippon Ganka Gakkai Zasshi* 200;104:559-566

24) Massin P, Paques M, Masri H et al. Visual outcome of surgery for epiretinal membranes with macular pseudoholes *Ophthalmology* 1999;106:580-585

25) Varano M, Scassa C. SLO microperimetry. *Semin Ophthalmol.*1998;13:203-209

26) Varano M, Scassa C, Capaldo N, et al. Development of macular pseudoholes. A 36-month period of follow-up. *Retina*,2000; 22:435-442

27) Tsujikawa M, Ohji M; Tano Y, et al. Differentiating full thickness macular holes from impending macular holes and macular pseudoholes. *Br J Ophthalmol* 1997;81:117-122

28) Guez JE. Is there a systematic location for the pseudofovea in patients with central scotoma? *Vision Res* 1993;33:1371-1379

29) Timberlake GT: Reading with macular scotoma: retinal location of scotoma and fixation area *Invest Ophthalm Vis Sci* 1986; 27 1137-1147

30) Guez JE, Gargasson JF, Massin P et al. Functional assessment of macular hole surgery by scanning laser ophthalmoscope. *Ophthalmology* 1998;105:694-699

31) Amari F, Ohta K, Yoshimura N et al. Predicting visual outcome after macular hole surgery using scanning laser ophthalmoscope microperimetry. *Br J Ophthalmol* 2001;85:96-98

32) Byhr E, Lindblom B: Preoperative measurements of macular with scanning laser ophthalmoscope. Correlation with functional outcome. *Acta Ophthalmol Scand* 1998; 76:579-583

33) Richter\_Mueksch S, Vecsei-Marlovits PV, Sacu SG, Kiss CG, Weingessel B, Schmidt-Erfurth U: Functional macular mapping in patients with vitreo-macular pathologic features before and after surgery. *Am J Ophthalmol* 2007 Jul 144(1): 23-31

34) Yanagita T, Shinizu K, Fujimura F, Takano M. Fixation point after successful macular hole surgery with internal limiting membrane peeling. *Ophthalmic Surg Laser Imaging*. 2009;40(2):109-14

35) Karacorlu M., Ozdemir H., Senturk F., Karacorlu SA., Uysal O: Correlation of retinal sensitività with visual acuity and macular thickness in eyes with idiopathic epimacular membrane. *Int. Ophthalmol.*,2009; Dec 30 (Epub)