BOLLETTINO DI OCULISTICA ANNO 74 - SUPPL. N. 3 - 1995

ANGIOGRAFIA A SCANSIONE LASER MEDIANTE VERDE DI INDOCIANINA: UN NUOVO APPROCCIO DIAGNOSTICO NELLA COMPRENSIONE DELLA PATOGENESI DELLA CORIORETINOPATIA SIEROSA CENTRALE

E. BERTOJA, S. PIERMAROCCHI
Istituto di Clinica Oculistica dell'Università degli Studi di Padova
Direttore: Prof. C. Bisantis

INTRODUZIONE

Sebbene le caratteristiche cliniche della Corioretinopatia Sierosa Centrale (CSCR) siano state ampiamente studiate, la patogenesi di questa affezione risulta ancora oggi per lo più sconosciuta. Da quando la fluoroangiografia fu introdotta nella pratica clinica, la controversia sulla patogenesi di questa malattia si è essenzialmente incentrata su due principali aspetti patogentici.[1,7]
La prima individua la causa prima della malattia in un difetto localizzato dell'epitelio pigmentato retinico e più precisamente in una perdita da parte di alcune cellule della funzione di barriera e di pompaggio con conseguente passaggio e quindi accumulo di liquido dall'ambiente coroideale allo spazio sottoretinico. Wessing ipotizzò una alterazione focale dell'EPR quale causa dell'accumulo di liquido nello spazio sottoretinico.[1] Spitznas pensò ad una inversione della funzione di pompa dell'EPR con conseguente passaggio forzato del liquido verso l'ambiente retinico.[2] Nadel e coll. ipotizzano sia necessaria una disfunzione particolarmente ampia dell'EPR per mantenere il distacco sieroso.[3]
La seconda individua un processo degenerativo, ischemico od infiammatorio, della coriocapillare quale origine del liquido che determina la formazione del distacco. Gass e Yannuzzi[4,5] per primi, Friberg e Campagna poi[6] e più recentemente Schider e coll[7] pensarono ad una alterata ed abnorme permeabilità dei vasi coroideali quale causa primaria della disfunzione dell'EPR. Una tale abnorme permeabilità avrebbe come conseguenza un essudazione di grandi quantità di proteine dal letto vascolare coroideale con conseguente abbassamento del gradiente pressorio retino-coroideale e quindi riduzione della funzione di pompa normalmente

esercitata dalla coroide. Queste due ipotesi patogenetiche sono state sino ad ora avvalorate dalla fluoroangiografia. Purtroppo poiché la fluoresceina sodica fisiologicamente non viene trattenuta all'interno dei vasi coroideali a causa del suo basso peso molecolare, e poiché la sua fluorescenza viene naturalmente mascherata dall'epitelio pigmentato retinico, non rappresenta il colorante ideale per studiare la fisiologia e la patologia coroideale.
Nel 1973 Flower e Hochmeimer introdussero il verde di indocianina quale possibile colorante alternativo per lo studio angiografico della coroide.[7]
Due caratteristiche rendono questo colorante particolarmente idoneo per questo scopo: 1. la sua fluorescenza nell'infrarosso (assorbimento massimo a 790nm e massima emissione a 835nm) fa si che solo circa il 10% della luce fluorescente sia assorbita dall'EPR[9] 2. Il verde di indocianina si lega per circa il 98% alle proteine plasmatiche in rapporto al 10-30% della fluoresceina sodica che rimane quindi per lo più libera. IL verde di indocianina per le sue caratteristiche rimane in condizioni fisiologiche all'interno dei vasi coroideali.[10]
Dall'introduzione del verde di indocianina come colorante fluorescente si sono fatti molti tentativi per ovviare alla scarsa qualità delle immagini angiografiche ottenute con i primi sistemi di indagine angiografica[11,12] Nel 1982 Mainster e coll. introdussero l'oftalmoscopia a scansione laser (originariamente sviluppata da Webb, Hughes e Pomerantzeff)[14] quale nuova metodica oftalmoscopica. Schider e Schroedel utilizzarono una versione modificata dello strumento per effettuare l'angiografia a scansione laser con verde di indocianina ottenendo angiogrammi caratterizzati da una elevata risoluzione spaziale e temporale[15]
Lo scopo di questo studio è stato quello di identificare mediante un oftalmoscopio a scansione laser ed il verde di indocianina le caratteristiche angiografiche della corioretinopatia sierosa centrale.

MATERIALI E METODI

Sono stati studiati 35 pazienti, 23 uomini e 12 donne affetti da corioretinopatia sierosa centrale di età media 40 anni ± 10 anni. Ciascun paziente è stato sottoposto ad angiografia a scansione laser (Scanning Laser Ophthalmoscope, Rodenstock) utilizzando fluoresceina sodica prima e verde di indocianina poi. L'esame angiografico è stato preceduto dall'oftalmoscopia utilizzando quale fonte di illuminazione l'elio-neon, l'argon e l'infrarosso ed il sistema confocale. Questa tecnica consente una esatta delimitazione dell'estensione del distacco sieroso. L'angiografia con fluoresceina fu effettuata iniettando 400mg di fluoresceina sodica in una vena antecubitale ed utiliz-

zando l'argon-blu quale fonte di illuminazione. L'angiografia con verde di indocianina venne eseguita utilizzando l'infrarosso emesso dal diodo e iniettando 10mg di colorante dissolti in 2ml di soluzione fisiologica iniettati nella vena precedentemente utilizzata per l'iniezione della fluoresceina; di seguito venne iniettato un bolo di lavaggio di circa 10ml di soluzione fisiologica.
L'esame angiografico fu registrato per intero mediante videoregistratore U-Matic mentre alcune sequenze furono digitalizzate e memorizzate su supporto ottico.
Ogni esame è stato quindi valutato ricercando in ciascuno eventuali difetti di perfusione coroideale e segni di diffusione e/o impregnazione sottoretinica ed intracoroideale. I difetti di perfusione furono definiti quali aree di ritardato riempimento coroideale.

RISULTATI

Fluoroangiografia: Tutti i pazienti mostrarono segni di diffusione sottoretinica in corrispondenza del distacco sieroso del neuroepitelio. Tale reperto risultò associato ad uno spandimento focale in 20 pazienti mentre in 15 pazienti si evidenziò uno spandimento di tipo «smokestack».
Angiografia con verde di indocianina: I principali reperti possono essere così riassunti: 1. ritardato riempimento della coroide in ampie aree del polo posteriore 2. diffusione sottoretinica del colorante nelle fasi tardive 3. ampie aree di diffusione intracoroideale profonda del colorante nelle fasi tardive.
Il primo segno fu evidenziato nel 60% dei casi. L'area interessata dal ritardato riempimento ingloba e si estende oltre l'area in cui si rileva la presenza del distacco del neuroepitelio. Una diffusione sottoretinica di colorante fu evidenziata nel 80% dei casi. La localizzazione risultò corrispondere a quella meglio evidenziata con la fluoresceina sodica. Una diffusione intracoroideale fu evidenziata in tutti i pazienti; risultò essere profonda ed interessare un'area più ampia di quella coinvolgente il distacco sieroso.

DISCUSSIONE

Le controversie relative alla patogenesi della corioretinopatia sierosa centrale divennero ancor più accese con l'introduzione della fluoroangiografia nella pratica clinica. Dapprima l'ipotesi di un primitivo difetto dell'epitelio pigmentato retinico risultò ampiamente accettato poiché non vi era alcun valido strumento di indagine per studiare la fisiologia e la patologia coroideale. A causa delle sue caratteristiche biochimiche infatti la fluoresceina sodica apparve subito non essere il colorante adatto a questo scopo.
La recente reintroduzione del verde di

indocianina nella diagnostica per immagini della retina e della coroide ha sottolineato l'importanza della coroide nella genesi della corioretinopatia sierosa centrale. Più in particolare Scheider ha recentemente dimostrato la presenza di una ritardato riempimento coroideale e la presenza di un essudazione localizzata a livello coroideale nei pazienti affetti da corioretinopatia sierosa centrale.

Nel presente studio si confermano i reperti appena citati ed inoltre si evidenzia il fatto che il danno a livello coroideale interessa una area più ampia di quella in cui è evidenziabile il distacco sieroso del neuroepitelio poiché nelle fasi tardive la diffusione intracoroideale profonda eccede i limiti del distacco stesso.

Diversi studi hanno ipotizzato l'importanza di fattori psicologici nella genesi della corioretinopatia sierosa centrale.[15,17] In particolare si è ipotizzato che lo stress in determinati pazienti caratterizzati da un substrato anatomico predisponente possa determinare un alterazione cronica dell'autoregolazione dei vasi coroideali. Il sistema adrenergico potrebbe essere il punto di partenza della malattia se si considerano gli studi sperimentali di Yoshioka e Katsume i quali furono in grado di sviluppare un modello animale nei primati mediante iniezione prolungata di epinefrina.[18,19] Il danno vasale che ne conseguirebbe sarebbe quindi seguito da un abnorme permeabilità dei vasi coroideali con successivo passaggio di proteine nello spazio coroideale extravasale. In tale ambiente un aumento della pressione oncotica determinerebbe un passaggio di liquido dai vasi al tessuto circostante. Si potrebbe a questo punto spiegare la ipoflurescenza iniziale o con un fenomeno di mascheramento o quale conseguenza di una compressione del letto vascolare stesso. L'aumentata concentrazione proteica nell'ambiente extravasale coroideale, potrebbe prima alterare e poi persino invertire la funzione di pompa dell'epitelio pigmentato retinico. L'epitelio sovrastante una tale area di alterata permeabilità coroideale perderebbe quindi la sua funzione di barriera consentendo un passaggio ed un accumulo di proteine e di liquido al di sotto della retina neurosensoriale lungo un gradiente osmotico. Inoltre l'essudazione di grandi quantità di proteine nello spazio extravasale coroideale e la conseguente riduzione della pressione colloidale determinerebbe una attenuazione della intrinseca capacità di «suzione» rendendo il leakage corioretinico più agevole. La perdita della funzione di barriera dovuta a questo meccanismo deve comunque essere intesa in senso funzionale piuttosto che anatomico. La diffusione di fluoresceina dalla coroide allo spazio sottoretinico avverrebbe per via transcellulare e non attraverso una soluzione di continuo dell'epitelio pigmentato. La perdita della funzione di pompa dell'epite-

lio pigmentato retinico si estrinseche-rebbe dal punto di vista angiografico con la comparsa di una diffusione sottoretinica a «fumaiolo» o puntiforme.
Il liquido che dall'ambiente coroideale passa a quello retinico determinando un sollevamento del neuroepitelio deve annullare le normali forze di adesione esistenti tra la neuroretina e lo strato dell'epitelio pigmentato retinico.[5] In condizioni fisiologiche vi sono dei meccanismi grazie ai quali viene ostacolato l'acumulo di liquido nello spazio sottoretinico. Tra questi la pressione colloidale coroideale che facilita il flusso di liquido dalla retina verso la coroide; la funzione di pompa metabolica dell'epitelio pigmentato retinico, le forze elastiche in seno alla retina stessa che si oppongono ad ogni deformazione della superficie retinica, nonché le forze di adesione tra i segmenti esterni retinici e lo strato dell'epitelio pigmentato retinico. Il flusso di liquido determinato dal gradiente di pressione idrostatica tra la coriocapillare e lo spazio sottoretinico faciliterebbe la formazione di un distacco sieroso del neuroepitelio. Un tale distacco inoltre dovrebbe progredire nella sua estensione sino a quando le prime tre forze non siano eguagliate dalla quarta cosicché la rimozione del fluido raccolto nello spazio sottoretinico avvenga alla stessa velocità alla quale il fluido si raccoglie nello stesso spazio.
Un ulteriore quesito relativo alla corioretinopatia sierosa centrale è rappresentato dal perché il distacco del neuroepitelio si formi prevalentemente in corrispondenza del polo posteriore. Una spiegazione per una tale predilezione anatomica può essere spiegata, sulla base delle nostre osservazioni angiografiche e tenendo in debito conto l'architettura del letto vascolare coroideale alla localizzazione delle arterie ciliari posteriori in relazione alla coriocapillare della regione maculare. La loro vicinanza, in soggetti caratterizzati da una alterazione dell'autoregolazione sottoporrebbe la coriocapillare della regione maculare ad un particolare stress idrodinamico. In corrispondenza della periferia viceversa, la successiva ramificazione del letto vascolare tenderebbe naturalmente a determinare una riduzione del carico pressorio. Riassumendo, tenuto conto delle nostre osservazioni, si possono trarre le seguenti conclusioni: l'alterazione della permeabilità dei vasi coroideali avrebbe come conseguenza un abnorme passaggio di proteine e quindi di liquido nello spazio extravasale; conseguirebbe quindi un deficit della funzione di pompa dell'epitelio pigmentato retinico inizialmente limitato ad una piccola area di questo monostrato cellulare con conseguente passaggio di liquido nello spazio sottoretinico e conseguente formazione del distacco sieroso del neuroepitelio. Rimane da stabilire se il ritardato riempimento coroideale da noi osservato sia primario o secondario ad una eventuale compres-

sione extravasale. Il distacco sieroso del neuroepitelio rappresenterebbe ovviamente solo l'alterazione responsabile dei sintomi soggettivi mentre il punto di partenza risiederebbe in un disordine cronico dell'autoregolazione. Nuovi protocolli diagnostici atti a studiare le modificazioni emodinamiche a livello coroideale sono quindi auspicabili al fine di ricercare eventuali nuove terapie in grado di modificare la naturale evoluzione di questa malattia.

RIASSUNTO

Non vi è attualmente accordo sul fatto se la Corioretinopatia Sierosa Centrale (CSCR) rappresenti l'esito di una disfunzione focale dell'epitleio pigmentato retinico o la conseguenza di un abnorme permeabilità dei vasi coroideali. Se la fluoresceina sodica consente di studiare con particolare dettaglio le alterazioni dell'epitelio pigmentato retinico, le caratteristiche biochimiche del verde di indocianina se paragonate a quelle della fluoresceina sodica, rendono più agevole la visualizzazione e quindi lo studio dei vasi coroideali.
L'intento di questo studio è stato di analizzare con verde di indocianina ed angiografia a scansione laser le caratteristiche angiografiche di 35 pazienti affetti da corioretinopatia sierosa centrale. I risultati possono essere così riassunti: 1. ritardato riempimento coroideale di ampie aree localizzate prevalentemente al polo posteriore al di sotto ed oltre il distacco sieroso del neuroepitelio. 2. diffusione sottoretinica di colorante nelle fasi tardive. 3. diffusione intracoroideale ampia e profonda dello stesso colorante.
I nostri risultati sembrano avvalorare quelle ipotesi che individuano in una cronica anomala autoregolazione dei vasi coroideali la causa della corioretinopatia sierosa centrale.

SUMMARY

Thirty-five patients affected by Central Serous Chorioretinopathy have been studied with the aid of a Scanning Laser Ophthalmoscope, sodium fluorescein end indocyanine green in search of peculiar angiographic features regarding choroidal filling dynamics, subretinal and intrachoroidal diffusion of both dies. Results and pathogenetic hypothesis are discussed.

BIBLIOGRAFIA

1) Wessing A. : *Zur Pathogenese und Terapie der sogenannten Retinitis Centralis Serosa.* Ophthalmologica, 153: 259, 1967.

2) Spitznas M.: *Pathogenesis of central serous retinopathy. A new working hypotesis.* Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol, 224: 321-324, 1986.

3) Nadel A. J., Tuan M.I., Coles R.S.: *Central Serous Retinopathy. A generalized disease of the pigment epithelium.* Mod Probl Ophthalmol, 20: 76-78, 1979.

4) Gass J.D.M.: *Stereoscopic Atlas of Macular Diseases.* 3rd edn. Mosby, St Louis, 11: 46-59.

5) Yannuzzi L.A., Glitter K.A., Shatz H.: *Central Serous Chorioretinopathy.* In: *The Macula:*

A comprehensive text and atlas. Williams and Wilkins, Baltimore, 145-165.

6) Friberg T.R., Campagna J.: *Central Serous chorioretinopathy: an analysis of the clinical morphology using image-processing techniques.* Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol, 227: 201-205, 1989.

7) Schider A., Nasemann J.E., Lund O.E.: *Fluorescein and indocyanine green angiographies of central serous choroidopathy by scanning laser ophthalmoscopy.* Am J Ophthalmol, 115: 50-56, 1993.

8) Flower R.W., Hockemeimer B.F.: *A clinical apparatus for simultaneous angiography of the separate retinal and choroidal circulations.* Invest. Ophthalmol, 12: 248-261, 1973.

9) Benson R.C., Kues H.A.: *Fluorescein properties of indocyanine green as related to angiography.* Phys Med Biol, 23: 159-163, 1976.

10) Cherrick G.R., Stein S.W., Leevy C.M.: *Indocyanine green. Observations on its physical properties, plasma decay and hepatic extraction.* J Clin Invest, 39: 592-596, 1960.

11) Paumgartner G.: *The handling of indocyanine green by the liver.* Ed 1 Basel, Switzerland, Schwabe & Co 1-30, 1975.

12) Gabel V.P., Birngruber R., Hillenkamp F.: *Individuelle Unterschiede der Lichtabsorbtion am Augenhintergrund im sichtbaren und infraroten Spektralbereich.* Ber Dtsch Ophthalmol Ges, 74: 418-423, 1977.

13) Maister M.A., Timberlake G.T., Webb R.H., Hughes G.W.: *Scanning Laser Ophthalmoscopy, clinical applications.* Ophthlmol, 89: 852, 1982.

14) Webb R.H., Heghes G.W., Pomerantzeff O.: *Flying spot ophthalmoscope.* Appl Opt, 19: 2991, 1980.

15) Scheider A., Schoedel C.: *High resolution indocyanine green angiography with a scanning laser ophthalmoscope.* Am J Ophthalmol, 108: 458, 1989.

16) Harrington D.O.: *Psycosomatic interelationships in ophthalmology.* Am J Ophthalmol, 31: 1241-1251, 1948.

17) Lipowsky Z.J., Kiriakos R.Z.: *Psycosomatic aspecta of central serous retinopathy: a review and case report.* Psycosomatics, 12: 398-401,1971.

18) Yoshioka H., Katsume Y.: *Experimental central serous chorioretinopathy. II. Ultrastructural findings.* Jpn J Ophthalmol, 26: 397-409, 1982.

19) Yoshioka H., Katsume Y., Akune H., Nagasaki H.: *Experimental central serous chorioretinopathy. Fluorescein angiography and electron microscopy.* Karume Med, 31: 89-99, 1984.