

Le membrane neovascolari nella corioretinite sierosa centrale cronicizzata



Enrico Peiretti, Filippo Tatti

Abstract: La corioretinite sierosa centrale (CRSC) è una patologia retinica che si manifesta con un distacco della retina sensoriale a livello del polo posteriore. Nonostante nella maggior parte dei casi si tratta di una patologia acuta autolimitante, in circa il 5% dei casi il fluido sottoretinico può essere ricorrente o persistere per più di 6 mesi, determinando una condizione cronica. La persistenza di liquido sottoretinico può predisporre allo sviluppo di membrane neovascolari coroideali. Questo articolo, attraverso la revisione di tre studi principali, ha lo scopo di descrivere la frequenza di lesioni neovascolari associate a CRSC cronica in pazienti caucasici, e di analizzarne le caratteristiche mediante valutazione con multimodal imaging e mettendo soprattutto in risalto l'utilità di indagini diagnostiche innovative come l'angiografia OCT. La nostra discussione mette inoltre in risalto l'efficacia di differenti trattamenti per queste membrane neovascolari identificate in associazione con CRSC cronica, considerando l'assenza sino ad oggi di un vero e proprio standard terapeutico per tali lesioni.

Keywords and abbreviations: Corioretinite Sierosa Centrale (CRSC), Membrane Neovascolari Coroideali (MNV), Polypoidal Choroidal Vasculopathy (PCV), Fluorangiografia (FA), Spectral Domain OCT (SD-OCT), Angiografia al Verde Indocianina (ICG), Angiografia OCT (OCTA), Terapia Fotodinamica (PDT), AntiVEGF.

Introduzione

La corioretinite sierosa centrale (CRSC) è considerata la quarta causa più comune di retinopatia non chirurgica dopo la degenerazione maculare senile, la retinopatia diabetica e l'occlusione venosa di branca. [1] È una patologia retinica caratterizzata da un'alterazione della vascolarizzazione coroideale che si manifesta con un distacco della retina sensoriale a livello del polo posteriore. La prima documentazione della malattia come "retinite ricorrente centrale" è stata fatta da Albert von Graefe nel 1866; un secolo dopo Bennett coniò il termine di retinopatia sierosa centrale [2], le cui caratteristiche cliniche e patogenetiche sono state descritte solo successivamente da Gass nel 1967. [3,4] Dal punto di vista epidemiologico si evidenzia una

maggiore prevalenza in soggetti di sesso maschile con età compresa tra i 20 e i 45 anni. [5] Nonostante non sia ancora ben chiaro il meccanismo fisiopatologico, sono stati identificati differenti fattori di rischio come l'assunzione di antibiotici, ipertensione arteriosa, personalità di tipo A, una condizione di ipercortisolismo endogeno o esogeno, gravidanza e infezioni dell'apparato respiratorio/gastrointestinale. [3,5,6,7] I principali meccanismi patogenetici implicati nella CRSC sono l'iperpermeabilità e la congestione vascolare coroideale, il conseguente danno dell'epitelio pigmentato retinico (EPR) e il passaggio nello spazio sottoretinico di proteine plasmatiche e acqua attraverso l'EPR. [8,9] Nella fisiopatologia della CRSC risulta coinvolto anche l'Aldosterone e il recettore dei

mineralcorticoidi (RM). Alcuni studi clinici supportano infatti l'ipotesi che un'inappropriata attivazione del recettore dei mineralcorticoidi determini una vasodilatazione coroideale. [8;10;11]

Generalmente si tratta di una patologia acuta autolimitante associata ad una buona prognosi, ciò nonostante in circa il 5% dei casi il fluido sottoretinico può essere ricorrente o persistere per più di 6 mesi, determinando una condizione cronica. Nell'evento acuto di corioretinite il paziente riporta i sintomi correlati al distacco sieroso della macula: offuscamento della vista, scotoma centrale, metamorfopsia, discromatopsia, ipermetropia, miopia e ridotta sensibilità al contrasto. [1]

La forma cronica, oggi descritta come la persistenza di leakage in area maculare tra i 4 e i 6 mesi, è stata inizialmente descritta da Yannuzzi nel 1992 come "epiteliopatia retinica diffusa". Questa condizione si caratterizza per uno scompenso dell'EPR, il quale, nelle fasi tardive, può associarsi ad un danno dei fotorecettori con compromissione della vista. [5,12] La persistenza di liquido sottoretinico può predisporre inoltre allo sviluppo di membrane neovascolari coroideali (MNV), la cui prevalenza, secondo la stima di diversi autori, risulta essere compresa tra il 4 e l'8%. [6, 13]. I segni indicativi dell'insorgenza di MNV sono la presenza di emorragie, depositi lipidici o di fibrina sottoretinici, il leakage tardivo alla fluorangiografia, o le interruzioni dell'EPR identificate all'OCT. [14, 15] Secondo alcuni autori, l'insorgenza di MNV nel contesto della corioretinite cronica rappresenta la causa principale di riduzione di acuità visiva,[16] ma essendovi molto spesso in questi casi un'importante compromissione dell'EPR ed a volte una distruzione dei fotorecettori, la valutazione della presenza di MNV nel contesto di una CRSC cronica può essere sottovalutata o a volte misconosciuta. [17]

Prendendo in considerazione quindi la complessità e i cambiamenti che possono interessare il fundus di un paziente affetto da CRSC cronica, il "multimodal imaging" (autofluorescenza, fluorangiografia retinica con fluoresceina sodica, angiografia al verde indocianina, OCT, OCTA) risulta fondamentale nella ricerca di tutte quelle forme di MNV che possono essere presenti in casi dove per anni vi è stato un insulto cronico al neuroepitelio ed alla neuroretina. Tutto ciò potrebbe inoltre avere un impatto nell'eventuale terapia dove ci sia la presenza di una MNV associata alla forma cronica di sierosa centrale. [5, 18]

Mentre la CRSC acuta è una patologia autolimitante e pertanto l'osservazione è l'approccio di prima linea, in caso di forma cronica e /o in associazione a MNV, non si ha uno standard terapeutico.

Questo articolo nasce con lo scopo di valutare attentamente le caratteristiche delle forme croniche di CRSC mediante valutazione con multimodal imaging e grazie soprattutto all'utilizzo del verde di indocianina (ICG); ma anche con l'obiettivo di analizzare l'efficacia delle terapie di MNV nel contesto di CRSC.

Descrizione degli studi (Metodi e Risultati)

Abbiamo analizzato retrospettivamente le caratteristiche cliniche e tutta la batteria di esami diagnostico clinici di tutti gli occhi che evidenziavano una CRSC di lunga data, persistente o cronica. I pazienti sono stati visitati al centro di Retina Medica della Clinica Oculistica dell'Università di Cagliari. Per 136 soggetti (272 occhi) sono state raccolte le seguenti informazioni: durata della sintomatologia, storia clinica e trattamenti pregressi; sono state raccolte foto fundus a colori, immagini infrarosso, autofluorescenza, fluorangiografia, angiografia ICG e OCT. Tutti i pazienti presentavano almeno un episodio di distacco sieroso del neuroepitelio per 6 o più mesi consecutivi e sono stati seguiti per almeno un anno.

I pazienti inclusi nello studio sono stati selezionati per una condizione di corioretinite sierosa cronica, secondo la comune definizione di distacco sieroso della neuroretina associato a segni di patologia di lunga data come atrofia o iperpigmentazione dell'EPR e la presenza di multipli punti di perdita di colorante alla fluorangiografia (FA). La presenza di questi segni insieme a diffuse zone di iperautofluorescenza o "gravitational tracks", precipitati retinici e assenza di drusen sono stati d'aiuto per distinguere casi di corioretinite sierosa da degenerazioni maculari legate all'età.

I criteri di esclusione sono stati la presenza di maculopatia legata all'età, miopia patologica, strie angioidi, chirurgia vitreoretinica in passato ed esiti di trattamento laser focale centrale o qualsiasi storia di uveite.

Su un totale di 272 occhi (136 pazienti) con una diagnosi di CRSC di lunga data, si è mostrata la presenza di MNV in 41 occhi (34 pazienti, 25%) agli esami FA e ICG.

Tra questi, 37 occhi presentavano una membrana occulta, 3 avevano le caratteristiche di una MNV classica mentre in 1 occhio si è evidenziata la presenza di una MNV fibrotica. L'imaging dell'ICG ha rivelato inoltre la presenza di lesioni polipoidali in 27 dei 37 occhi che mostravano lesioni occulte all'esame FA. In tre pazienti la presenza di una MNV era bilaterale. L'elemento che ha indirizzato verso la diagnosi di lesione polipoidale(PCV) è stata la presenza di lesioni aneurismatiche ipercianescenti ai confini del network vascolare coroideale oppure la presenza di lesioni singole o multiple

rotondeggianti caratteristiche visibili nei tempi indocianinografici. (Fig 1). [19]

Non solo, ma la conferma di dette lesioni PCV, è arrivata dall' esame SD-OCT, il quale ha confermato la presenza dei caratteristici polipi visti all'ICG nel punto dove erano presenti 1 o più distacchi dell'EPR (Fig 2). Dei 136 pazienti valutati con CRSC, il 25% presentava lesioni neovascolari alla FA di cui il 17,6%, ha mostrato l'evidenza di lesioni polipoidali sulla base dell'imaging ICG.

Sulla base di questi risultati, si è andati a valutare la risposta a due diversi tipi di trattamento delle lesioni neovascolari nei nostri pazienti con una storia di CRSC cronica. [20] Un gruppo di 16 occhi (56% PCV) è stato trattato con terapia fotodinamica (PDT); un gruppo di 18 occhi (66% PCV) ha invece eseguito uno schema terapeutico con Anti-VEGF intravitreali. La decisione del trattamento è stata a discrezione del medico ed è stata presa in base a un'attenta e accurata discussione col paziente in base a rischi e complicanze di ciascun trattamento. I soggetti trattati con fotodinamica con Verteporfina hanno seguito il protocollo del trattamento della degenerazione maculare senile (Treatment of Age Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy, TAP). La direzione del fascio laser è stata decisa su guida dell'imaging ICG. (Fig 2) Lo schema fisso di questo trattamento ha previsto un follow-up ogni 3 mesi. Per il gruppo che ha invece eseguito la terapia con iniezioni intravitreali di anti-VEGF, è stato seguito uno degli schemi di trattamento per le MNV secondarie a degenerazione maculare senile (PRN senza loading phase).

Innanzitutto si è valutato il risultato in termini di differenze della migliore acuità visiva (BCVA) dal momento di prima diagnosi ai 12 mesi di follow-up; secondariamente si è studiato il risultato in termini di spessore maculare centrale all'OCT e regressione della lesione neovascolare in base all'ICG.

Il numero di iniezioni di anti-VEGF eseguite è stato in media di 3.44 ± 0.92 . Il 61% dei soggetti del gruppo trattato con PDT ha invece richiesto ulteriori trattamenti (media di 1.56 ± 0.47) per via di parziale riassorbimento del liquido sottoretinico o persistenza di attività dimostrata con FA e ICG.

Il BCVA medio alla baseline e a fine studio (1 anno di follow-up) non ha mostrato differenze tra i due gruppi (Tab 1) e si è evidenziata la sola differenza

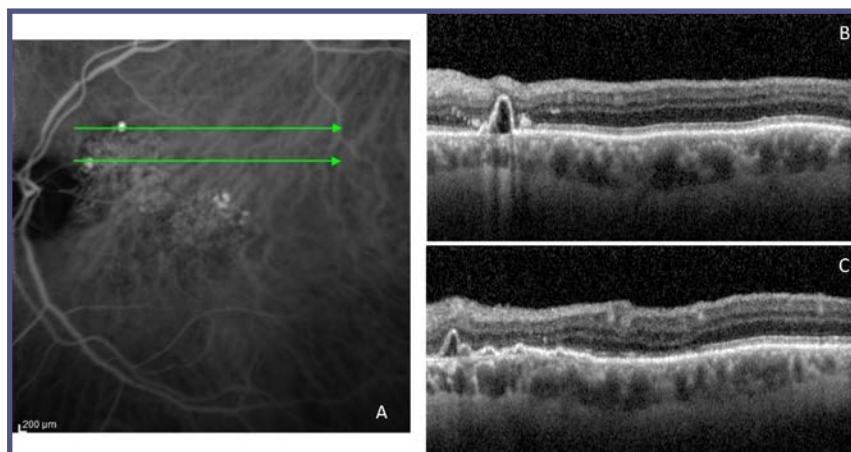


Fig. 1 - A) Esame ICG tempi intermedi (caso 1): lesioni ipercianescenti aneurismatiche ai confini del network neovascolare coroideale. B,C) OCT: sollevamenti dell'EPR in prossimità di lesioni ipercianescenti (double layer sign)

statisticamente significativa nelle variazioni dello spessore centrale maculare con riduzione maggiore nel gruppo PDT. Nel gruppo trattato con fotodinamica si è avuto una scomparsa della lesione PCV nel 50% dei casi mentre nel gruppo delle iniezioni di anti-VEGF la lesione è diventata inattiva solo nel 25% dei casi.

Considerata l'alta prevalenza di lesioni PCV nel contesto di CRSC cronica e visti i limiti della FA in merito all'effetto mascherante del colorante in caso di perdita di colorante (leakage), siamo andati inoltre a valutare la capacità diagnostica dell'Angio-OCT comparandola alla specificità della angiografia ICG. [21]

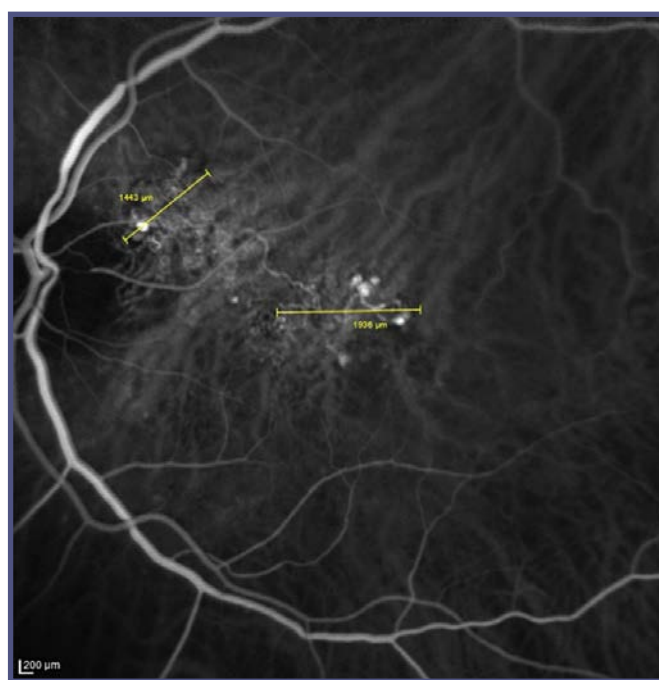


Fig. 2 - Aree trattate con fotodinamica su guida ICG.

Abbiamo analizzato retrospettivamente 20 occhi in 17 pazienti con precedente diagnosi di CRSC cronica complicata da PCV. Per questo studio sono stati esclusi soggetti con patologie oculari concomitanti (retinopatia diabetica, occlusione arteriosa o venosa, membrane epiretinali, DMLE), con opacità diottriche che non permettessero una buona qualità di immagini all'OCTA, e coloro che avevano eseguito precedenti trattamenti con argon laser, PDT e iniezioni intravitreali di anti-VEGF.

La lesione PCV è stata identificata mediante imaging ICG e SD OCT in prima diagnosi. Tramite segmentazione all'OCTA nel 100% degli occhi si è evidenziata la presenza di un network neovascolare (lesione da iperflusso), il quale è risultato localizzato tra l'epitelio pigmentato e la membrana di Bruch nel 90% dei casi, e più profondamente nella coroide nel 10% dei casi. Si è mostrata una buona corrispondenza topografica e morfologica tra la rete neovascolare identificata all'OCTA e quello precedentemente evidenziato dall'iperfiorescenza media-tardiva all'ICG. (Fig 3)

Le analisi OCTA sulle lesioni PCV identificate con la ICG si sono apparse come strutture circolari iperiflettenti in 15 occhi (75%) e iporiflettenti in 3 (15%). I restanti due occhi (10%) invece, non hanno mostrato alcun segnale all'OCTA nella zona retinica in cui era stato possibile identificare le dilatazioni aneurismatiche all'ICG.

Discussione e conclusioni

La CRSC è una patologia relativamente comune che si caratterizza per la formazione di distacchi sierosi del

neuroepitelio che coinvolgono prevalentemente la macula e che si risolvono generalmente in maniera spontanea, ma in alcuni casi possono recidivare o persistere per più di 6 mesi determinando una condizione cronica che in una parte dei casi può portare ad importanti complicanze. [22] Una delle più temibili complicanze è lo sviluppo di una MNV, la cui incidenza risulta essere tra il 4 e l'8%. [6, 13]

In questo studio scientifico che risulta essere il primo al mondo su una popolazione caucasica così vasta affetta da CRSC cronica, si è andati a valutare l'effettiva presenza di CNV anche in quei casi dove non vi era presenza di un'emorragia sottoretinica. Infatti si è dimostrata un'incidenza di MNV in CRSC cronica ben più elevata (34 su 136 pazienti, 25%; 41 su 272 occhi, 15,1%) di ciò che era prima descritto in letteratura [6, 13], con maggior prevalenza di lesioni di tipo 1 (37 di 41 occhi) rispetto alle altre di tipo 2 o 3. È stato ancor più interessante inoltre valutare che la maggior parte di queste membrane occulte apparivano come lesioni PCV grazie all'utilizzo dell'ICGA e al SD OCT (27 occhi), corrispondenti appunto al 66% delle MNV totali identificate nel nostro gruppo di 136 pazienti in studio. La PCV, descritta per la prima volta da Yannuzzi come patologia idiopatica [23], risulta oggi essere anche associata a numerose patologie primarie quali tilted disc syndrome, nevo coroideale e sickle cell retinopathy. [24-27]

È risaputo che PCV e CRSC cronica, condividono una condizione di iperpermeabilità coroideale evidenziabile all'ICG [15,28] ed un aumento dello spessore coroideale come dimostrato dall'esame profondo di scansione

TABELLA 1

MNV in CRSC cronica [17]		AntiVEGF vs PDT [20]		ICGA vs OCTA [21]	
Pazienti (occhi)	136 (272)	Pazienti (occhi)	34 (41)	Pazienti (occhi)	17 (20)
Età media diagnosi CRSC	54.7 ± 11.3 anni	PCV-PDT	9	Lesioni polipoidi ICGA	20 (100%)
Follow-up medio per CRSC	14 ± 12 mesi	PCV-AntiVEGF	12	Lesioni polipoidi OCTA	18 (80%)
MNV	41 occhi (15,1 %)	CNV-PDT	7	OCTA lesioni iperiflettenti	15 (75%)
MNV occulta	37 occhi	CNV-AntiVEGF	6	OCTA lesioni iporiflettenti	3 (15%)
MNV classica	3 occhi	Media iniezioni	3.4 ± 0.92		
MNV fibrotica	1 occhio	Media PDT	1.56 ± 0.47		
Lesioni polipoidi	27 occhi				

EDI-OCT. [29,31] Per questo motivo si potrebbe sostenere che la CRSC appartiene allo spettro delle pachicoroidi. [31] Il meccanismo molecolare alla base dell'associazione tra le varianti cliniche dello spettro delle CRSC, soprattutto nelle forme croniche, non è stato ancora del tutto spiegato, ma la presenza di eventi ischemici nello strato coriocalpillare e la disfunzione dell'epitelio pigmentato retinico potrebbero essere le cause maggiormente accreditate per la formazione di network neovascolari. [31-34]

Alcuni autori hanno proposto che l'esito di un processo di lunga data di CRSC può determinare un leakage cronico proveniente dai vasi coroideali ed inoltre la presenza in un'inflammazione cronica coinvolgente lo strato corio capillare potrebbe alterare lo strato coroideale e indurre la formazione di MNV. [35-37]

Yannuzzi et Al. hanno avanzato l'ipotesi che molto spesso le lesioni polipoidi possono essere mascherate da un quadro clinico che mima la CRSC, e per questo la diagnosi di entrambe deve essere eseguita dopo attenta analisi. L'ICG risulta essere il metodo di analisi migliore per giungere ad una corretta diagnosi. [38]

L'iperpermeabilità della coroide, segno tipico della CRSC, si mostra con un'ipercianescenza diffusa che dalle fasi intermedie si protrae fino ai tempi tardivi per poi andare incontro ad un cosiddetto wash out formando degli anelli di iperfluorescenza (staining tardivo all'ICG). Un'ipercianescenza diffusa, segno di una iperpermeabilità coroideale, guida la diagnosi verso una CRSC; questo reperto è infatti assente nelle PCV idiopatiche. [38] L'identificazione di una lesione polipoide, tramite ICG, nel contesto di un'ipercianescenza diffusa sembra quindi essere un segno di MNV secondaria a CRSC. Dato che la manifestazione clinica e la FA non permettono una distinzione definitiva tra CRSC e PCV, l'ICG dovrebbe quindi essere eseguita in tutti i pazienti con sospetto di CRSC, soprattutto nelle sue forme più avanzate. [38] Negli studi da noi effettuati non possiamo escludere del tutto che i pazienti non presentassero delle lesioni polipoidi prima dell'avvento

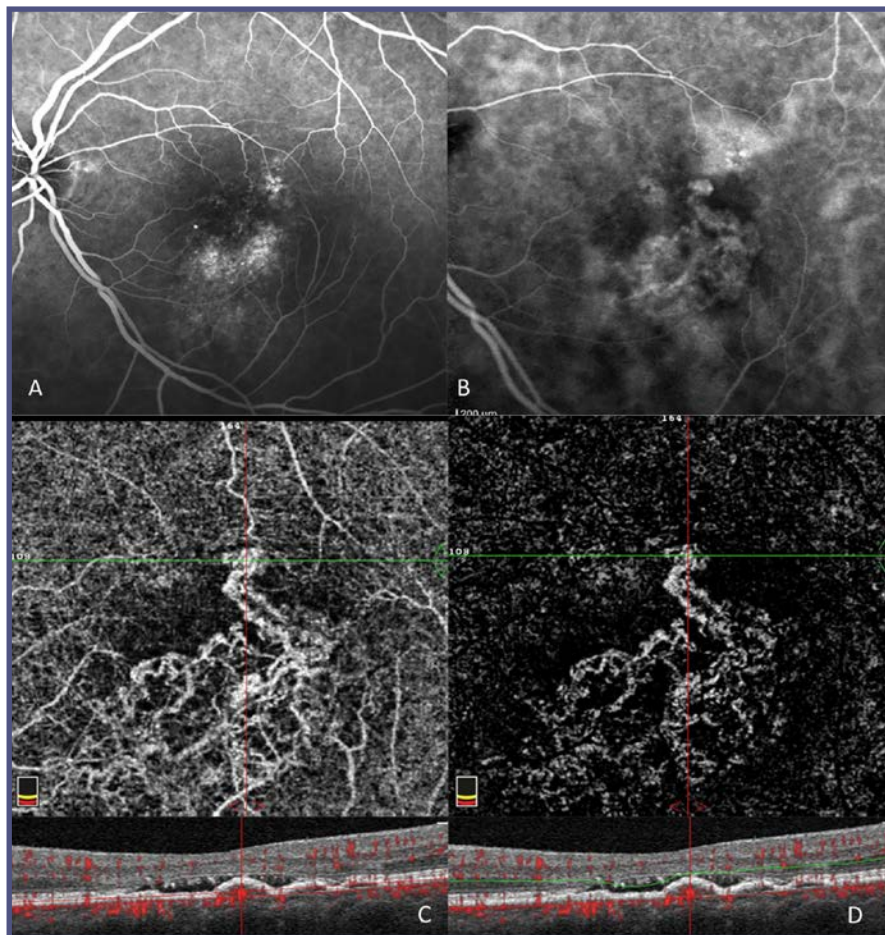


Fig 3 - A) FA leakage in sede maculare tempi intermedi. B) ICG fase intermedia rivela la presenza di un network neovascolare con dilatazione aneurismatica e multiple aree di staining coroideale. C e D) OCTA segmentazioni in coriocalpillare e retina esterna con B scan corrispondente, mostrano network neovascolare e la lesione PCV come una struttura circolare iperiflettente all'estremità.

della corioretinite, ma possiamo sicuramente confermare una stretta correlazione tra queste due patologie. Il nostro lungo follow-up (più di 10 anni) in alcuni pazienti, ci ha consentito di vedere inoltre, che nel tempo si può formare un net neovascolare con lesioni polipoidali, e perciò possiamo dire con sicurezza che il meccanismo di danno da CRSC cronica può portare alla nascita di una PCV.

Bisogna poi sottolineare che l'esame OCTA al giorno d'oggi sta diventando sempre più presente nella pratica clinica ed esso permette di studiare diverse patologie retino coroideali con un'ottima sensibilità e specificità. Da ciò si evince l'importanza di arricchire i nostri studi sulle MNV associate a CRSC con tale metodica.

L'OCTA è la più recente tecnica di imaging per la corio-retina, rapida, semplice da eseguire, senza necessità di mezzo di contrasto necessario per FA e IGA, che restano metodiche efficaci ma invasive, con possibili reazioni allergiche a volte molto gravi.

Le immagini provengono dall'analisi della differenza di

moto tra le cellule dinamiche che sono presenti all'interno dei vasi e la staticità dei tessuti circostanti. Alcuni studi hanno riportato le analisi con OCTA di lesioni polipoidi in comparazione con altre tecniche di multimodal imaging. [39-42] Dai nostri risultati, su 20 occhi di 17 pazienti con storia di CRSC cronica e sviluppo di PCV, confermata dall'ICG, l'OCTA ha evidenziato la presenza di lesioni di iperflusso, segno di network neovascolare, tra EPR e membrana di Bruch nel 90% dei casi e più profondamente nella coroide nel 10% dei casi. Nell'analisi delle immagini OCTA le lesioni polipoidali identificate all' ICG nel 100% dei casi, si sono mostrate come strutture circolari iperiflettenti nel 75% dei casi e iporiflettenti nel 15% dei casi. Nel 10% dei casi la lesione polipoide non è stata identificata, dimostrando quindi una sensibilità leggermente inferiore rispetto all'ICG. La capacità dell'OCTA di identificare le PCV idiopatiche è stata studiata da Inoue e Cheung che hanno riportato rispettivamente una sensibilità del 43% e del 40,5%. [39,43]

Esiste una lieve discordanza in merito all'aspetto delle lesioni polipoidi nelle immagini OCTA. Kim et al hanno dimostrato che il 50% delle lesioni si mostra iperiflettente [44], Srouf et al hanno invece descritto una predominanza (75%) di strutture circolari iporiflettenti (ipoflusso) [40]. Nel nostro studio la maggior parte delle lesioni (75%) si sono mostrate iperiflettenti. Le lesioni polipoidi nel contesto di CRSC si differenziano dalle lesioni idiopatiche per una maggiore iperiflettività che sembra essere legata al flusso di sangue all'interno dei polipi. Questa differenza non è infatti emersa dagli studi con ICG. Noi crediamo che questa maggiore iperreflettività è basata sul fatto che nei pazienti con una lunga storia di corioretinite sierosa le alterazioni dell'EPR e della membrana di Bruch determinano una minore riduzione di riflettività. È risaputo infatti che i vasi coroideali appaiono bianchi in caso di atrofia dell'EPR e neri nelle aree dove l'EPR risulta risparmiato. Secondo il nostro studio, nonostante l'ICG risulta avere ancora una maggiore sensibilità per la diagnosi di PCV, l'OCTA si è dimostrato uno strumento utile nello studio delle CRSC complicate da MNV e ci ha inoltre permesso di descrivere le caratteristiche di queste PCV che appunto appaiono differenti dai normali polipi idiopatici.

Come detto in precedenza l'insorgenza di MNV nel contesto di CRSC può essere la causa principale di riduzione del visus. Risulta pertanto fondamentale instaurare un'adeguata strategia terapeutica. Uno dei nostri ultimi studi ha valutato l'efficacia dei trattamenti di tale MNV insorte nel contesto di CRSC. Al momento attuale non vi sono delle linee guida sul trattamento di

CNV secondarie a CRSC e generalmente i medici trattano le lesioni neovascolari con iniezioni di anti-VEGF e con la PDT quando si riscontra la presenza di PCV. I farmaci anti-VEGF rappresentano il gold-standard nel trattamento di vari tipi di MNV associate a differenti patologie.[45] Per quanto riguarda le lesioni polipoidali i farmaci anti-VEGF rappresentano un'opzione terapeutica ma la PDT rappresenta ancora il trattamento più ampiamente descritto in letteratura. [46,47] La PDT può essere associata a complicazioni come emorragie sovracoroideali massive, danni dell'EPR, ischemia coroideale a cui può far seguito un aumento della permeabilità vascolare ed edema per produzione di VEGF. Molti autori considerano per questo i farmaci anti-VEGF il trattamento di prima linea per le PCV. [45] Nel nostro studio si sono confrontate le due opzioni terapeutiche, analizzando le risposte in un gruppo di 16 occhi trattati con PDT e 18 occhi trattati con anti-VEGF. Il BCVA medio alla baseline e a fine studio (1 anno di follow-up) non ha mostrato differenze tra i due gruppi e si è evidenziata la sola differenza statisticamente significativa nelle variazioni dello spessore centrale maculare con riduzione maggiore nel gruppo PDT; allo stesso tempo non si sono avute complicanze gravi tali da identificare come migliore o più sicura una piuttosto che l'altra terapia. Nel gruppo trattato con fotodinamica si è avuto una scomparsa della lesione polipoidale nel 50% dei casi mentre nel gruppo delle iniezioni di anti-VEGF la lesione si è risolta solo nel 25% dei casi. La PDT sembra avere un effetto migliore in termini di blocco di produzione di fluido, conseguentemente ad una maggior percentuale di successo di chiusura della lesione. In accordo con altri studi [46,48,49] si è mostrata una buona risposta in termini di BCVA per entrambi i gruppi.

Un approccio razionale delle PCV in CRSC potrebbe comunque essere il trattamento combinato con anti-VEGF e fotodinamica, in quanto quest'ultima potrebbe determinare un aumento dei livelli di VEGF. [50-52] Risultano comunque necessari ulteriori studi per identificare un gold standard nel trattamento delle membrane neovascolari secondarie a corioretinite sierosa cronica. In conclusione tutta questa serie di valutazioni diagnostiche cliniche, compresa la più recente tecnica OCTA, ci ha permesso di studiare meglio cosa succede in alcune forme di CRSC cronica e di valutare l'aspetto delle MNV che possono insorgere. Si può infine affermare come risultati del nostro studio sulla terapia di MNV in corso di CRSC indicano che la terapia fotodinamica associata agli antiVEGF possa rendere ancora più efficace il trattamento di tali temibili complicanze. ■

BIBLIOGRAFIA

1. Wang M, Munch IC, Hasler PW, Prunte C, Larsen M. Central serous chorioretinopathy. *Acta Ophthalmol* 2008; 86: 126–45
2. Bennett G. Central Serous Retinopathy *Br J Ophthalmol*. 1955 Oct; 39(10): 605–618.
3. Yannuzzi LA. Type-A behavior and central serous chorioretinopathy. *Retina* 1987; 7: 111–31.
4. Gass JD. Pathogenesis of disciform detachment of the neuroepithelium. *Am J Ophthalmol* 1967; 63 (Suppl.): 1–139.
5. Spaide RF, Campeas L, Haas A, et al: Central serous chorioretinopathy in younger and older adults. *Ophthalmology* 1996;103:2070–2079; discussion 2079–2080.
6. Liew, G., Quin, G., Gillies, M., Fraser-Bell, S., 2013. Central serous chorioretinopathy: a review of epidemiology and pathophysiology: Central serous chorioretinopathy. *Clin. Exp. Ophthalmol.* 41, 201e214.
7. Carvalho-Recchia CA, Yannuzzi LA, Negrão S, et al: Corticosteroids and central serous chorioretinopathy. *Ophthalmology* 2002;109:1834–1837.
8. Daruich A, Matet A, Dirani A, et al: Central serous chorioretinopathy: recent findings and new physiopathology hypothesis. *Prog Retin Eye Res* 2015;48: 82–118.
9. Spaide RF: Central serous chorioretinopathy; in Krieglstein GK, Weinreb RN (eds): *Medical Retina*. Heidelberg, Springer, 2005, pp 77–95
10. Zhao M, Célrier I, Bousquet E, et al: Mineralocorticoid receptor is involved in rat and human ocular chorioretinopathy. *J Clin Invest* 2012;122:2672–2679.
11. Bousquet E, Beydoun T, Zhao M, et al: Mineralocorticoid receptor antagonism in the treatment of chronic central serous chorioretinopathy: a pilot study. *Retina* 2013;33:2096–2102.
12. Yannuzzi LA, Slakter JS, Kaufman SR, Gupta K: Laser treatment of diffuse retinal pigment epitheliopathy. *Eur J Ophthalmol* 1992;2:103–114.
13. Bandello F, Virgili G, Lanzetta P, et al. ICG angiography and retinal pigment epithelial decompensation (CRSC and epitheliopathy). *J Fr Ophthalmol* 2001;24:448–451
14. Yannuzzi LA, Shakin JL, Fisher YL, Altomonte MA. Peripheral retinal detachments and retinal pigment epithelial atrophic tracts secondary to central serous pigment epitheliopathy. *Ophthalmology*. 1984;91(12):1554-1572.
15. Fung AT, Yannuzzi LA, Freund KB. Type 1 (sub-retinal pigment epithelial) neovascularization in central serous chorioretinopathy masquerading as neovascular age-related macular degeneration. *Retina*. 2012;32(9):1829-1837.
16. Loo RH, Scott IU, Flynn HW Jr, et al. Factors associated with reduced visual acuity during long-term follow-up of patients with idiopathic central serous chorioretinopathy. *Retina*. 2002;22(1):19-24.
17. Peiretti E, Ferrara DC, Caminiti G, Mura M, Hughes J. Choroidal neovascularization in caucasian patients with longstanding central serous chorioretinopathy. *Retina* 2015
18. Iida T, Yannuzzi LA, Spaide RF, Borodoker N, Carvalho CA, Negrão S. Cystoid macular degeneration in chronic central serous chorioretinopathy. *Retina*. 2003;23(1):1-7.
19. Spaide RF, Yannuzzi LA, Slakter JS, et al. Indocyanine green videoangiography of idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy. *Retina* 1995;15:100–10.
20. Peiretti E, Caminiti G, Serra R, Querques L, Pertile R, Querques G. Anti-vascular endothelial growth factor therapy versus photodynamic therapy in the treatment of choroidal neovascularization secondary to central serous chorioretinopathy. *Retina* 2018
21. Peiretti E, Iovino C, Sacconi R, Caminiti G, Querques G. Optical Coherence Tomography Angiography characteristics of polypoidal choroidal vasculopathy secondary to chronic central serous chorioretinopathy. *Retina* 2018
22. Castro-Correia, J., Coutinho, M.F., Rosas, V., Maia, J., 1992. Long-term follow-up of central serous retinopathy in 150 patients. *Doc. Ophthalmol.* 81, 379e386.
23. Yannuzzi LA, Sorenson J, Spaide RF, Lipson B. Idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy (IPCV). *Retina* 1990;10: 1–8.
24. Baillif-Gostoli S, Quaranta-El Maftouhi M, Mauget-Fajssse M. Polypoidal choroidal vasculopathy in a patient with angioid streaks secondary to pseudoxanthoma elasticum. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2010;248:1845–1848.
25. Mauget-Fajssse M, Cornut PL, Quaranta El-Maftouhi M, Leys A. Polypoidal choroidal vasculopathy in tilted disk syndrome and high myopia with staphyloma. *Am J Ophthalmol* 2006;142:970–975.
26. Smith RE, Wise K, Kingsley RM. Idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy and sickle cell retinopathy
27. Peiretti E, Pozzoni MC, Fossarello M, Spaide Rf. Polypoidal choroidal vasculopathy and sickle cell retinopathy.
28. Khan S, Engelbert M, Imamura Y, Freund KB. Polypoidal choroidal vasculopathy: simultaneous indocyanine green angiography and eye-tracked spectral domain optical coherence tomography findings. *Retina* 2012;32:1057–1068.
29. Rosa RH Jr, Davis JL, Eifrig CWG. Clinicopathologic reports, case reports, and small case series: clinicopathologic correlation of idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy. *Arch Ophthalmol* 2002;120:502–508.
30. Imamura Y, Fujiwara T, Margolis R & Spaide RF (2009): Enhanced depth imaging coherence tomography of the choroid in central serous chorioretinopathy. *Retina* 29: 1469–1473.
31. Warrow DJ, Hoang QV, Freund KB. Pachychoroid pigment epitheliopathy. *Retina* 2013;33:1659–1672.
32. Pang CE, Freund KB. Pachychoroid neovascularopathy. *Retina*. 2015;35:1–9.
33. Gallego-Pinazo R, Dolz-Marco R, Gomez-Ulla F, Mrejen S, Freund KB. Pachychoroid diseases of the macula. *Med Hypothesis Discov Innov Ophthalmol*. 2014;3:111–115.

•••>

BIBLIOGRAFIA

34. Dansingani KK, Balaratnasingam C, Klufas MA, Sarraf D, Freund KB. Optical coherence tomography angiography of shallow irregular pigment epithelial detachments in pachychoroid spectrum disease. *Am J Ophthalmol*. 2015;160:1243–1254.e2.
35. Ciardella AP, Donsoff IM, Huang SJ et al. Polypoidal choroidal vasculopathy. *Surv Ophthalmol* 2004; 49:25-37
36. Uyama, M., Matsunaga, H., Matsubara, T., Fukushima, I., Takahashi, K., Nishimura, T., 1999. Indocyanine green angiography and pathophysiology of multifocal posterior pigment epitheliopathy. *Retina (Phila. Pa.)* 19, 12e21.
37. Kitaya N, Nagaoka T, Hikichi T, et al: Features of abnormal choroidal circulation in central serous chorioretinopathy. *Br J Ophthalmol* 2003;87:709–712.
38. Yannuzzi LA, Freund KB, Goldbaum M, et al: Polypoidal choroidal vasculopathy masquerading as central serous chorioretinopathy. *Ophthalmology* 2000;107: 767–777.
39. Inoue m, Balaratnasingam C, Freund KB. Optical coherence tomography angiography of polypoidal choroidal vasculopathy and polypoidal choroidal neovascularization. *Retina* 2015;35:2265-2274
40. Srour M, Querques G, Semoun O, et al. Optical coherence tomography angiography characteristics of polypoidal choroidal vasculopathy. *Br J Ophthalmol* 2016;100:1489-1493
41. Chen FK, Viljoen RD, Bukowska DM. Classification of image artefacts in optical coherence tomography angiography of the choroid in macular disease.
42. Tanaka k , Mori R, Kawamura A, et al. Comparison of OCT angiography and indocyanine green angiography findings with subtypes of polypoidal choroidal vasculopathy. *Br J Ophthalmol* 2017; 101:51-55
43. Cheung CM, Yanagi Y, Mohla A, et al. Characterization and differentiation of polypoidal choroidal vasculopathy using swept source optical coherence tomography angiography
44. Kim JY, Kwon OW, Oh HS, et al. Optical coherence tomography angiography in patient with polypoidal choroidal vasculopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2016;254:1505-1510
45. Chan WM, Lai TY, Liu DT, Lam DS. Intravitreal bevacizumab (avastin) for choroidal neovascularization secondary to central serous chorioretinopathy, secondary to punctate inner choroidopathy, or of idiopathic origin. *Am J Ophthalmol* 2007;143: 977–983.
46. Wong RL, Lai TY. Polypoidal choroidal vasculopathy: an update on therapeutic approaches. *J Ophthalmic Vis Res* 2013;8:359–371.
47. Wang W, He M, Zhang X. Combined intravitreal anti-VEGF and photodynamic therapy versus photodynamic monotherapy for polypoidal choroidal vasculopathy: a systematic review and meta-analysis of comparative studies. *PLoS One* 2014;9: e110667.
48. Yong M, Zhou M, Deng G. Photodynamic therapy versus anti-vascular endothelial growth factor agents for polypoidal choroidal vasculopathy: a meta-analysis. *BMC Ophthalmol* 2015; 15:82.
49. Smreetschnig E, Hagen S, Glittenberg C, et al. Intravitreal anti-vascular endothelial growth factor combined with half-fluence photodynamic therapy for choroidal neovascularization in chronic central serous chorioretinopathy. *Eye (Lond)* 2016; 30:805–811.
50. Imamura Y, Engelbert M, Iida T, et al. Polypoidal choroidal vasculopathy: a review. *Surv Ophthalmol* 2010;55:501–515.
51. Cho HJ, Kim HS, Jang YS, et al. Effects of choroidal vascular hyperpermeability on anti-vascular endothelial growth factor treatment for polypoidal choroidal vasculopathy. *Am J Ophthalmol* 2013;156:1192–1200.
52. Sonoda S, Sakamoto T, Otsuka H, et al. Responsiveness of eyes with polypoidal choroidal vasculopathy with choroidal hyperpermeability to intravitreal ranibizumab. *BMC Ophthalmol* 2013;13:43.