

PROSPETTIVE DI IMPIEGO DELL'AUTOFLUORESCENZA DEL FONDO OCULARE

Francesco BANDELLO, Maria Vittoria CICINELLI, Maurizio BATTAGLIA PARODI

Clinica Oculistica, Università Vita-Salute, Istituto Scientifico San Raffaele, Milano

ABSTRACT

FAF is a non-invasive imaging technique that uses natural intraretinal fluorophores (lipofuscin and melanin) to provide a precise picture of the metabolic conditions of the RPE-photoreceptors complex.

In clinical practice, two types of FAF are mostly used: Blue-Light Autofluorescence or Short-Wavelength, also called "short wavelength", specific for lipofuscin, and Near-Infrared Autofluorescence, specific for melanin.

Fundus autofluorescence has been shown to be useful in several retinal diseases, including

age-related macular degeneration and retinal hereditary dystrophies.

The main purposes of this technique are early detection and follow up of different diseases, understanding of pathophysiologic mechanisms, identification of predictive markers, and assessment of new therapies.

Scientific researches are on-going in order to potentiate the use of autofluorescence and set a more objective interpretation of its results.

Ottica fisiopat 2013; XVIII: 249-253

249

INTRODUZIONE

L'Autofluorescenza del fondo oculare rappresenta una metodica di diagnostica per immagini non invasiva che sfrutta la capacità di alcune sostanze normalmente presenti a livello della retina di comportarsi come fluorofori, cioè di emettere energia luminosa quando colpite da un fascio di luce di una specifica lunghezza d'onda. In questo modo la valutazione dell'autofluorescenza consente di ottenere informazioni sulle condizioni metaboliche a carico del complesso epitelio pigmentato-fotorecettori.

Tipi di autofluorescenza

Teoricamente, esiste una lunghezza d'onda specifica per qualsiasi fluoroforo, ma nella comune pratica clinica vengono applicate sostanzialmente due principali metodiche di esame. Prima di tutto,

la Blue-Light Autofluorescence, definita pure "short wavelength", con emissione luminosa a 488nm che risulta specifica per la lipofuscin, e poi la Near-Infrared Autofluorescence, con emissione a 787nm, che è in grado di rilevare gli accumuli di melanina.

Fluorofori

La lipofuscin è prodotta dalla degradazione del segmento esterno dei fotorecettori da parte delle cellule dell'Epitelio Pigmentato Retinico (EPR). È caratterizzata da un picco di emissione a 570-605nm (luce giallo-arancio) quando colpita da una lunghezza d'onda di 488nm (luce blu-violetto).

In condizioni fisiologiche, la lipofuscin viene rapidamente eliminata, tuttavia in seguito all'invecchiamento o in corso di diverse patologie, ereditarie o acquisite, in grado di coinvolgere l'epitelio pigmentato retinico, questo

AUTORE CORRISPONDENTE

Maurizio Battaglia Parodi, Clinica Oculistica, Università Vita-Salute, Istituto Scientifico San Raffaele, Milano battagliaparodi.maurizio@hsr.it

PAROLE CHIAVE:

maculopatie, Autofluorescenza retinica.

KEY WORDS:

Maculopathy, Fundus Autofluorescence.

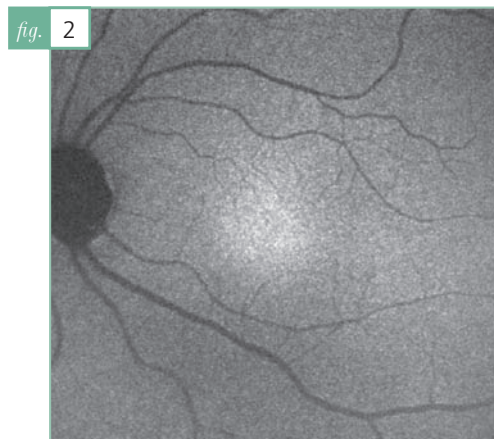
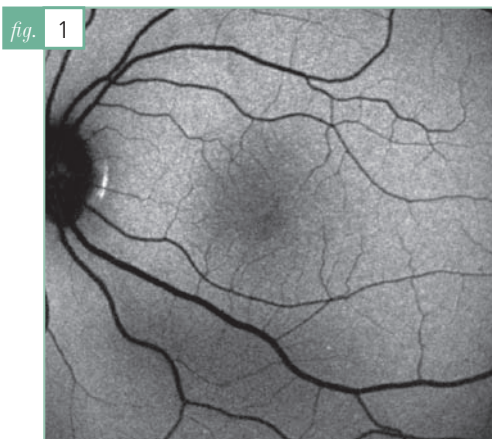


fig. 1
Blue-Light
Autofluorescence
di un paziente
normale,
con ipo-
autofluorescenza
centrale
determinata
dall'accumulo
dei pigmenti
maculari.

fig. 2
Near-Infrared
Autofluorescence
di un paziente
normale, con
la tipica iper-
autofluorescenza
centrale in
relazione
all'accumulo di
melanina.

fluoroforo si accumula sotto forma di granuli nel compartimento basale delle cellule dell'EPR.

La melanina, invece, è un pigmento contenuto in corpuscoli, detti melanosomi, disposti nella porzione apicale delle cellule dell'EPR, subito sotto lo strato dei fotorecettori.

La melanina riveste un ruolo protettivo per la retina, assorbendo gli stimoli luminosi più intensi e riducendo la diffusione (scattering) del raggio luminoso.

È caratterizzata da un picco di emissione >800nm quando stimolata da una lunghezza d'onda di 787nm.

Aspetto normale del fundus

In entrambe le metodiche, il disco ottico e i vasi appaiono scuri, poiché schermano l'autofluorescenza del fondo. Nella Blue-Light Autofluorescence, la fovea appare scura e l'area perifoveale iperautofluorescente (Fig. 1).

Al contrario, nella Near-Infrared Autofluorescence, l'intensità massima risulta molto elevata nella porzione centrale della macula, mentre degrada nell'area più laterale (Fig. 2).

Applicazioni cliniche dell'autofluorescenza

L'autofluorescenza è usata nella pratica clinica per diversi scopi:

- 1) Diagnosi di condizioni patologiche: questa tecnica può consentire la diagnosi precoce di patologie non altrimenti riconoscibili all'esame del fundus. Risulta particolarmente utile nella forma atrofica della Degenerazione Maculare Legata all'Età (DMLE) e in alcune erodistrofie retiniche come la malattia di Stargardt, le distrofie dei coni, la Distrofia Vitelliforme di Best e le varie forme di Pattern Dystrophy, in cui un marcato segnale di ipo-autofluorescenza è indice di atrofia retinica (Fig. 3, 4).
- 2) Monitoraggio di condizioni patologiche: il grado di iper-autofluorescenza o di ipo-autofluorescenza del fondo si può correlare con la gravità e lo stadio della patologia sottostante. Questo è il caso della DMLE, in cui l'area atrofica si allarga progressivamente con il procedere della malattia.
- 3) Marker predittivo di progressione: le cellule retiniche sofferenti sono caratterizzate da un accumulo di lipofuscina, per alterazione dei normali processi metabolici di degradazione di tale pigmento. Nel caso della DMLE atrofica, la comparsa di un anello iperautofluorescente attorno alle aree di atrofia è correlato ad un successivo allargamento

fig. 3

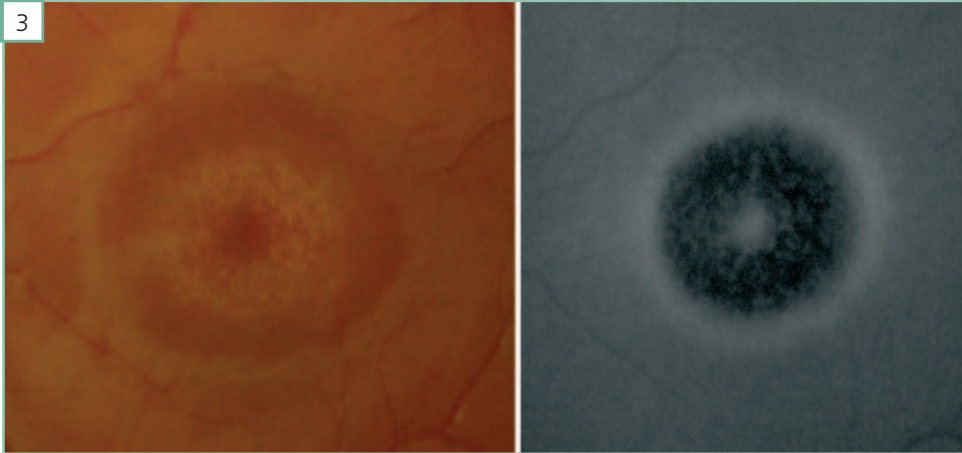
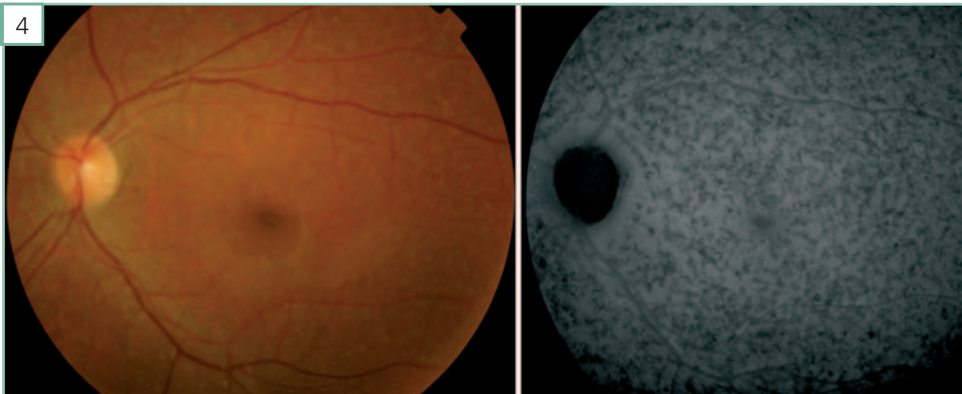


fig. 4



delle stesse, per progressiva scomparsa delle cellule dell'epitelio pigmentato retinico (Fig. 5). Inoltre, in base al tempo che intercorre fra la comparsa di tale anello e l'ampliamento della zona atrofica, si può stimare anche la velocità di progressione della malattia, suddividendo i pazienti in "fast progressers" e in "slow progressers".

- 4) Correlazioni funzionali: alcuni studi dimostrano che la sensibilità retinica, misurata mediante acuità visiva o microperimetria, correla con il pattern di autofluorescenza in maniera più precisa rispetto a tutte le altre tecniche di imaging del fundus oculare. Sempre in riferimento alla DMLE atrofica, si è osservato come l'acuità visiva sia conservata nelle aree iso-autofluorescenti, che non

sono interessate dalla malattia; sia leggermente peggiore nelle aree iper-autofluorescenti, in corrispondenza delle cellule retiniche sofferenti; sia nulla o marcatamente ridotta (scotoma relativo) nelle aree retiniche ipo-autofluorescenti, per i processi di atrofia.

Un altro esempio è rappresentato dalle eredodistrofie retiniche, come la Retinite Pigmentosa, in cui spesso si riscontra un anello di iper-autofluorescenza parafoveale che demarca la porzione di retina risparmiata da quella coinvolta dalla malattia (Fig. 6).

Infine, il livello di autofluorescenza si correla bene anche con le informazioni ricavate dall'OCT: in caso di edema intra- o sub-retinico, ad esempio, si nota una buona corrispondenza fra il dato

fig. 3
Immagine a colori e Blue-Light Autofluorescence di un paziente affetto da distrofia dei coni. L'immagine in auto fluorescenza rivela l'anello iper-autofluorescente che corrisponde al margine di conservazione dei fotorecettori.

fig. 4
Immagine a colori e Blue-Light Autofluorescence di un paziente colpito da malattia di Stargardt/Fundus Flavimaculatus, con migliore visualizzazione delle alterazioni epiteliali.

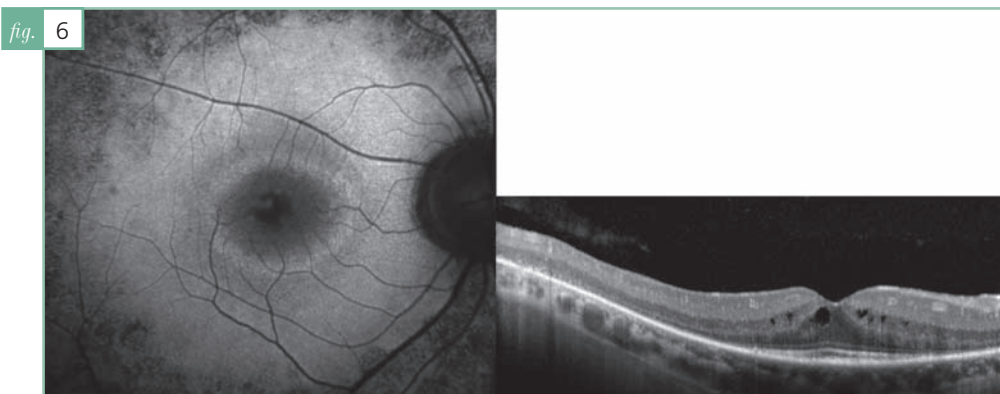
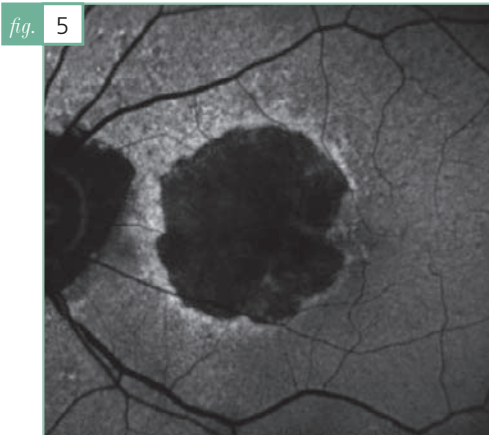


fig. 5

Blue-Light Autofluorescence di paziente con degenerazione maculare legata all'età di tipo atrofico (con ampia ipo-autofluorescenza centrale) circondata da anello iper-autofluorescente perilesionale.

fig. 6

Blue-Light Autofluorescence e OCT di paziente con retinite pigmentosa. L'anello perilesionale corrisponde al limite della zona che accoglie ancora fotorecettori funzionalmente attivi.

morfologico dell'OCT e il dato funzionale dell'autofluorescenza, che dimostra l'eventuale sofferenza o morte dei fotorecettori sottostanti.

- 5) Follow up in terapia: nuovi promettenti studi sono stati disegnati per verificare se cambiamenti nel livello di autofluorescenza delle lesioni retiniche possano essere usati come marker di risposta a terapie lungo un follow-up post-terapeutico.

In effetti, si è riscontrata una riduzione degli accumuli di lipofuscina alla FAF, dopo somministrazione di Fenretinide, un composto capace di ridurre, agendo in modo competitivo sul recettore di membrana, l'assorbimento di retinolo da parte delle cellule dell'EPR, abbassando

i livelli di stress ossidativo intracellulare, anche se i risultati clinici complessivi dello studio sono risultati insoddisfacenti.

Anche nel caso di una panfotocoagulazione laser mediante laser Pascal per Retinopatia Diabetica Proliferante, l'autofluorescenza potrebbe essere utile nel monitoraggio delle aree trattate, potendo porre indicazione ad una seconda seduta, qualora gli spot non si rivelassero sufficientemente densi.

Prospettive future

Questi semplici esempi forniscono una chiara idea dell'importanza dell'autofluorescenza del fondo oculare nella pratica clinica e nella diagnostica in campo oftalmologico. Sicuramente questa tecnica è destinata a diventare un tassello

essenziale nell'iter diagnostico e terapeutico di numerose patologie retiniche.

La ricerca clinica dovrebbe sicuramente essere indirizzata alla scoperta di nuovi possibili campi di applicazione e alla creazione di score quantitativi che riducano la variabilità interoperatore nell'interpretazione dei risultati.

RIASSUNTO

L'Autofluorescenza (AF) del fondo oculare è una metodica di diagnostica per immagini informativa sulle condizioni metaboliche a carico del complesso epitelio pigmentato - fotorecettori.

Esistono due tecniche di AF: la Blue-Light Autofluorescence, in grado di rilevare la lipofusina, e la Near-Infrared Autofluorescence, specifica per la melanina. Alterazioni del segnale di queste due sostanze si possono verificare in diverse condizioni patologiche, spesso poco riconoscibili all'esame del fundus, come la degenerazione maculare legata all'età o alcune eredodistrofie.

Questa tecnica si rivela utile per confermarne una nuova diagnosi, per monitorare una condizione già nota, per predirne l'andamento clinico e funzionale, o per verificare gli effetti di un trattamento.

Nuovi studi sono dedicati alla scoperta di nuovi possibili campi di applicazione e alla creazione di score quantitativi che riducano la variabilità interoperatore nell'interpretazione dei risultati.

BIBLIOGRAFIA

- Schmitz-Valckenberg S, et al. *Fundus autofluorescence imaging: review and perspectives*. Retina **28**(3): 385-409, 2008
- Schmitz-Valckenberg S, et al. *Fundus autofluorescence and progression of age-related macular degeneration*. Surv Ophthalmol **54**(1): 96-117, 2009
- Querques L, et al. *Microperimetric correlations of autofluorescence and optical coherence tomography imaging in dry age-related macular degeneration*. AJO **153**: 1110-1115, 2012
- Pilotto E, et al. *Short wavelength fundus autofluorescence versus near-infrared fundus autofluorescence, with microperimetric correspondence, in patients with geographic atrophy due to age-related macular degeneration*. BJO **95**: 1140-1144, 2011
- Vujosevic S, et al. *Diabetic macular edema: Fundus autofluorescence and functional correlations*. IOVS **52**: 442-448, 2011
- Mata NL, et al. *Investigation Of Oral Fenretinide For Treatment Of Geographic Atrophy In Age-related Macular Degeneration*. Retina 2012. [Epub ahead of print]
- Muqit MM, et al. *Pilot randomised clinical trial of Pascal TargETEd Retinal versus variable fluence PANretinal 20 ms laser in diabetic retinopathy: PETER PAN study*. Br J Ophthalmol **97**(2): 220-227, 2013
- Delori F, et al. *Quantitative Measurements of Autofluorescence with the Scanning Laser Ophthalmoscope*. IOVS **52**(13): 9379-9390, 2011