



F.O.V.E.A.

FEDERAZIONE OCULISTI VERONESI ASSOCIATI



EDEMA MACULARE DIABETICO: dalla patogenesi al trattamento

G. Panozzo e B. Parolini

Basi conoscitive sul DME

Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS, 1980-85; 3700 pz) ha stabilito:

- Timing migliore per la panfotocoagulazione
- Aspirina e progressione della retinopatia diabetica
- DME
 - Definizione clinica
 - Trattamento laser

Su questa base si inseriscono molteplici novità speculative...

- Sulla patogenesi
 - Relazione tra vitreo e DME
 - Ruolo dell'ossigeno
 - Ruolo dei mediatori dell'infiammazione
- Sulle modalità di trattamento:
 - Laser a diodi
 - Chirurgia
 - Terapia farmacologia
- Sulle metodiche diagnostiche.
 - OCT

EPIDEMIOLOGIA DELLA RETINOPATIA DIABETICA

La RD e' la causa più frequente di cecità tra i 30 e 60 anni.

Un diabetico ha 20 volte più possibilità di un non-diabetico di diventare cieco.

2-8%% dei diabetici diventano ciechi, più comunemente donne con diabete di tipo II.

Diabete tipo I: associato a retinopatia proliferante (50% dei pz con retinop. prol. si sono ammalati prima dei 20 anni).

Diabete tipo II: associato a edema maculare (75% dei diabetici con edema maculare si sono ammalati dopo i 40 anni).

Con la RD si diventa ciechi con un rischio 20 volte superiore ad un paziente non diabetico. C'e' una differenziazione di pazienti a seconda del tipo di diabete.

La RD colpisce i capillari. Le alterazioni sulla periferia retinica sono estremamente fini, mentre in macula sono meglio evidenti. E' presente in ogni forma di diabete (tipo I e II).

La RD può essere divisa in 2 grandi sottogruppi:

la patologia della periferia retinica oltre le arcate e della macula all'interno delle arcate vascolari.

Questi due sottogruppi non sempre coesistono, hanno modalità di diagnosi, follow-up e trattamento diverse. Pertanto possono essere tenute differenziate.

Vediamo alcuni esempi con estreme semplificazioni

Nei giovani con diabete di tipo I e' spesso coinvolta la periferia retinica con risparmio maculare. Questo paziente rischia complicanze da retinopatia proliferante più che da edema maculare.

Nelle donne con diabete di tipo II e' di solito coinvolta la macula in prima battuta con relativo risparmio periferico. Perdono visus relativamente velocemente dato che e' intaccata soprattutto la macula.

Ci sono comunque casi di coinvolgimento globale. Sono i pazienti con diabete scompensato, di tarda diagnosi.

Vanno trattati entrambi gli aspetti ovviamente ma con precedenza all'edema maculare.

La macula può essere coinvolta nella RD con diverse problematiche:

1. Si può avere una ischemia per grave occlusione della rete capillare e allargamento conseguente della zona avascolare centrale. Per questa forma non esiste trattamento.
2. Si possono avere patologie trattive con membrane epiretينية anche senza edema. La possibile risoluzione e' solo chirurgica.
3. La patologia maculare più frequente nella RD e' però l'edema che può presentare vari livelli di gravità.

L'EMD e' la causa più rilevante di perdita di acuità visiva nei pazienti con retinopatia diabetica.

L'incidenza dell'edema maculare diabetico (EMD) aumenta con la durata del diabete. E' riportata un'incidenza variabile dal 14 al 25%, secondo il tipo di diabete di cui il paziente è affetto.

L'incidenza di EMD aumenta con l'aggravarsi della retinopatia diabetica.

I fattori di rischio per l'aggravamento della retinopatia diabetica sono associati anche allo sviluppo di EMD.

1. Iperglicemia
2. Iperensione sistemica
3. Iperlipidemia
4. Grave anemia
5. Nefropatia

E' stato dimostrato che un buon controllo di questi fattori di rischio contribuisce al miglioramento o almeno alla stabilizzazione della retinopatia diabetica così come dell' EMD, e di conseguenza aiuta a preservare un buon visus.

DEFINIZIONE E DIAGNOSI DELL'EMD

Edema Maculare = Ispessimento Retinico

· Diagnosi clinica

- Biomicroscopia/stereoimaging
 - Aumento diffuso dello spessore retinico maculare
 - Ispessimento "focale": spessore retinico "sospetto" confrontato con zona speculare
- OCT
 - Indipendente dal visus
 - Indipendente dalla angiografia

Essudati duri ≠ da edema, anche se sono di certo il segno di una rottura della BER e quindi spesso associati a edema specie se disposti a cerchio

IPERFLUORESCENZA INTRARETINICA NON SEMPRE E' SINONIMO DI EDEMA/ISPESSIMENTO

Iperfluorescenza SENZA leakage > no edema

intraretinal leakage può non essere associata a ispessimento perché la retina (attraverso l'epitelio pigmentato) è ancora in grado di riassorbire le perdite.

Ispessimento (specie se paracentrale) può anche non dare iperfluorescenza apprezzabile.

Edema cronico cistico terminale dà iperfl ma la retina è già morta e non più ispessita, inutile terapia.

Edema Maculare Clinicamente Significativo (CSME):

ispessimento retinico che coinvolge o minaccia la fovea

REQUISITI MINIMI:

A) Ispessimento retinico entro 500 m dal centro foveale

B) Ispessimento esterno ai 500 m ma essudati duri entro i 500 m

C) Ispessimento = 1 DD una parte del quale giace entro 1DD dal centro foveale

Secondo l'ETDRS:

Csme trattamento fotocoagulativo

Non csme non serve trattare

Il calo visivo nel diabetico può riconoscere varie cause anche diverse dall'EMD:

-opacità dei mezzi

-edema maculare

-blocco meccanico da essudati duri

-blocco meccanico da membrane epiretinali ispessite e opache

-otticopatia diabetica

-ischemia centrale

DIAGNOSI dell'EMD

1. Biomicroscopia: osservazione diretta tramite lampada a fessura e lente da polo posteriore (a contatto, 60,78,90D). E' la tecnica indicata dall'ETDRS. Normalmente in fovea la retina e' piatta.

L'ispessimento retinico e' giudicato come spessore retinico pari ad almeno 2 diametri di una vena retinica maggiore a livello del bordo della papilla

2. Fluorangiografia: la fluorangiografia (FAG) offre solo un dato qualitativo del leakage vascolare. Ricordiamo che l'acuita' visiva non e' correlabile con l'aspetto fluorangiografico, mentre lo e' con l'ispessimento retinico

E' da segnalare comunque che nel 1995 e' stata proposta la possibilita', nel paziente diabetico con edema di tipo cistoide, di correlare la funzione visiva con il dato fluorangiografico dell'area coperta da cisti e con il numero di cisti.

3. OCT: ha una risoluzione di 10 micron. E' lo strumento che in modo piu' preciso riesce a determinare la presenza di EM anche quando non osservabile alla biomicroscopia.

Edema = ispessimento: metodiche di indagine diverse danno informazioni diverse

Localizzazione dell'EMD:

- Biomicroscopia
- Oftalmoscopia indiretta
- Stereoretinografia/FAG
- OCT

Morfologia dell'EMD:

- Biomicroscopia
- Stereoretinografia/FAG
- OCT -Più sensibile <300 micron (edema iniziale)
- Nuova classificazione

Quantificazione dell'EMD

- OCT

Follow up dell'EMD

- Biomicroscopia
- Oftalmoscopia indiretta
- Stereoretinografia/FAG
- OCT

Mentre l'ETDRS aveva classificato l'edema solo in base alla localizzazione dell'ispessimento rispetto la fovea, attraverso l' OCT e' stato possibile riconoscere vari tipi di edema, a seconda della morfologia e delle relazioni con i tessuti epi e sottoretinici

- Ispessimento "spugnoso"
- Edema Cistoide
- Sollevamento Retinico Sieroso
- Retinoschisi
- Membrana epiretinica/Jaloide aderente
- Componente trattiva

Nonostante la corrispondenza, mai dimenticare che OCT è immagine virtuale e non sostituisce la biomicroscopia. Già Gass nel suo testo riporta vari stadi di progressione dell'edema che sono poi stati confermati dall'OCT.

Questa distinzione non è accademica, ma essenziale per stabilire il grado di danno retinico e quindi la possibile risposta terapeutica.

PATOGENESI DELL'EMD

La patogenesi dell'EMD è multifattoriale e certamente non del tutto nota.

I fattori più importanti appaiono essere 3:

1. I cambiamenti biochimici legati alla iperglicemia, promuovono il rilascio da parte delle cellule retiniche e dell'epitelio pigmentato, di messaggeri biochimici (VEGF, Istamina, ICAM-1), che provocano la rottura della barriera ematoretinica, specialmente quella interna, a livello delle cellule endoteliali dei capillari, con conseguente aumento della permeabilità vascolare
2. Uno stato di grave ipossia tissutale che porta come conseguenza a dilatazione arteriolare e quindi a movimento netto di fluidi verso lo spazio extracellulare
3. Il vitreo gioca un ruolo importante sotto molti punti di vista nella formazione e nel mantenimento dell'EMD. Cambiamenti biochimici a livello del vitreo posteriore modificano la struttura del collagene vitreale e ne favoriscono la stretta adesione al polo posteriore. Si creano possibili trazioni antero-posteriori e tangenziali.

È stata dimostrata una elevata concentrazione di VEGF nel vitreo dei diabetici con un gradiente di concentrazione dalla retina postero-anteriore. La produzione di VEGF da parte delle cellule di Muller, dei periciti, dell'endotelio dell'EPR e' indotta dall'ipossia.

L'ipotesi che il vitreo svolga un ruolo importante nella formazione o nel mantenimento dell'EMD deriva da numerose osservazioni che non hanno però raggiunto una spiegazione patogenetica.

Tra le osservazioni citiamo le seguenti:

Nasrallah 1988: i pazienti diabetici senza EMD hanno una maggior prevalenza di distacco posteriore di vitreo (PVD) rispetto i pazienti con EMD;

Hikichi 1997: PVD può causare una spontanea risoluzione dell'EMD.

TRATTAMENTO LASER

Già nel 1985 Mc Donald e Schatz avevano osservato il possibile vantaggio della fotocoagulazione nell'edema maculare diffuso e attendevano uno studio prospettico per confermare i loro risultati.

McDonald HR, Schatz H. Grid photocoagulation for diffuse macular edema. Retina 1985 Spring-Summer;5(2):65

Tale studio si realizzò nell'ETDRS.

STUDIO ETDRS (1980-85)

Criteri di esclusione dallo studio:

- Retinopatia diabetica proliferante (perché sottoposti a PRP)
- Visus < 1/10
- Altre malattie oculari rilevanti
- RD lieve o moderata e con EMD

Assegnazione pazienti randomizzata ai seguenti gruppi:

1508 > **fotocoagulazione immediata**

754 pz > **PRP + focale**

754 pz > **laser focale**

Risultati ETDRS

Acuita' visiva

MPV (moderata perdita visiva) > raddoppiamento dell'angolo visivo. Es: da 6/10 a 3/10.

CSME non trattato >> rischio di MPV del 30% in 3 anni

CSME trattato (focale o griglia) >> rischio di MPV del 15% in 3 anni

Quindi il laser maculare dimezza il rischio di perdita visiva moderata in 3 anni.

Diminuzione dello spessore retinico (biomicroscopia)

Coinvolgimento foveale all'inizio studio 74%

Coinvolgimento foveale trattati (1anno) 35%

Coinvolgimento foveale non trattati 63%

E' bene tener presente i risultati dell'ETDRS per capire che il laser non sempre e' efficace ma e' l'unico trattamento dimostrato. Il laser ha comunque degli **effetti collaterali** importanti, tra i quali ricordiamo: possibili sanguinamenti, rischio di membrane neovascolari epi e sottoretiniche e gravi riduzioni del campo visivo.

Era stato gia' evidenziato prima dell' ETDRS come l'efficacia del laser diminuisca con l'entita' e la cronicita' dell'edema.

Bresnik GH. Diabetic maculopathy. A critical review highlighting diffuse macular edema. Opthalmol 1983.90:1301

I limiti del trattamento laser ha spinto alla ricerca di altre possibilita' di trattamento.

Esistono altri tipi di trattamento dell'edema maculare diabetico oltre la fotocoagulazione secondo l'ETDRS?

Passiamo quindi dalle ipotesi patogenetiche alle possibilita' di trattamento.

Con questa tabella vi vogliamo presentare una carrellata di vari trattamenti gia' studiati o in studio tuttora che si propongono di combattere l'EMD attraverso l'attacco di uno o piu' dei fattori patogenetici noti.

Trattamento	Ipotesi patogenetica
Laser a diodo	Ipotesi? Stimolo pompa RPE?
Tecniche laser sottosoglia (Argon o diodo)	Ipotesi? Stimolo pompa RPE?

Farmacologico	Mediatori biochimici, ruolo del sorbitolo e della PKC
Terapia iperbarica	Ipossia
Iniezioni intravitreali di steroidi	Rottura della BER
Vitrectomia	Rottura della BER, ipossia, mediatori, ruolo del vitreo

Ai fini dell'impostazione del trattamento, un ruolo determinante svolge il rapporto seguente: "ossigeno/ tessuto richiedente ossigeno".

Il razionale del trattamento può agire sia sul numeratore sia sul denominatore. Per mantenere tale rapporto in equilibrio si potrà infatti diminuire il tessuto richiedente ossigeno distruggendo RPE e fotorecettori (es. fotocoagulazione) o aumentare l'apporto di ossigeno (es. vitrectomia, terapia iperbarica).

DIODO

Di recente è stato provato il laser a diodo. Questa lunghezza d'onda è assorbita soprattutto dagli strati più esterni della retina e dalla coroide, con risparmio di quelli interni.

Lunghezza d'onda di 810 nm. Regione dell'infrarosso. Spettro di assorbimento vicino al krypton. Hanno efficacia sia gli spot visibili che quelli sottosoglia. La maggior parte dell'energia è assorbita dai melanociti della coroide e solo 8% dall'RPE.

L'emoglobina non assorbe l'810 nm.

Non assorbito durante il transito, non assorbito da piccole emorragie né da MA, Non assorbito da xantofilla.

Argon: alto assorbimento da parte RPE >>> energia più elevata e meno controllabile sulla retina

Sottosoglia

Micropulsato

Friberg RJ and Karatza EC. The treatment of macular disease using a micropulsed and continuous wave 810-nm diode laser. Ophthalmology 1997;104:2030-2038.

TERAPIA IPERBARICA

La terapia iperbarica procura un miglioramento ma solo temporaneo, e presenta scarsa utilità pratica al momento.

Ogura Y, Kiryu J, Takahashi K, Honda Y. Visual improvement in diabetic macular edema by hyperbaric oxygen treatment. Nippon Ganka Gakkai Zasshi. 1988; 92(9): 1456-1460.

TERAPIA FARMACOLOGICA

1. Si sono tentati trattamenti farmacologici di vario tipo anche con grossi studi controllati.

Via della poliolo-aldoso-reduttasi: e' noto che nelle cellule esposte ad alti livelli di glucosio, il glucosio e' convertito in sorbitolo dalla aldoso-reduttasi. Il sorbitolo si accumula nella cellula provocando un danno osmotico. Si sono provati con grandi speranze

1. gli inibitori della aldoso-reduttasi (sorbinitole, tolrestat) si sono pero' rivelati inefficaci, con effetti collaterali sistemici

Sorbinil Retinopathy Trial Research Group: A randomized trial of sorbinil, an aldose reductase inhibitor, in diabetic retinopathy. Arch Ophthalmol 1990; 108: 1234-1244.

2. Anidrasi carbonica di incerta efficacia

3. La Protein-kinasi C (PKC) influisce su permeabilita', flusso e turnover delle membrane basali. La PKC e' elevata nel diabete. Inibitori della PKC (vit. E) nei ratti diabetici normalizzano il flusso sanguigno retinico. Integratori contenenti vit. E hanno grande potenziale e sono in fase di studio.

INTRAVITREAL TRIAMCINOLONE (IVT)

0,1 cc Kenacort via pars plana

- Azione anti-infiammatoria
- Azione anti-edematosa
- Effetto rapido (7gg)
- 58% dei casi > 2 linee di AV
- OCT: spessore retinico ridotto del 48%
- Aumento PIO >21 mmHg in 36% (provvisoria)
- Reiniezione per recidiva di edema: 33%
- Complicanze:
 1. PIO > 30 mmHg: 6%
 2. Cataratta: 6%
 3. Endoftalmite: 0,5%

IL TRATTAMENTO CHIRURGICO DELL'EDEMA MACULARE DIABETICO

- · VTK su jaloide tesa e ispessita
- · VTK senza jaloide tesa e ispessita
- · VTK e rimozione degli essudati duri
- · VTK e cistotomia
- · VTK con rimozione della membrana limitante interna (ILM)
- · VTK con mezzi tamponanti (nostro studio)

Vitrectomia con Tamponamento Gas

Razionale del gas: forza "meccanica" sull'area maculare che favorisce la risoluzione dell'edema, aumento della disponibilita' di ossigeno, riduzione dell'ipossia.

Vitrectomia con Tamponamento Gas: differenti approcci

- C3F8 versus SF6
- ILM peeling*?
- Gas diluito in ossigeno?

Nostro studio

Visual improvement > 2 lines: 8 eyes (36.8%)

Stable VA: 10 eyes (46.4%)
Decreased VA: 4 eyes (16.8%)
(Serie ridotta senza gruppo di controllo per ora)

- Riduce l'edema maculare all'OCT in casi dove il laser ETDRS fallisce.
- Lo stato vitreale (distacco posteriore o no) non influenza il risultato finale.
- Meccanismo sconosciuto.
- Gas a lunga permanenza agisce meglio.
- Manipolazione retinica sembra inutile.

Attuali nostri criteri di scelta del trattamento dell'EMD (Panozzo, Parolini)
tabella trattamento edema maculare diabetico:

Tipo edema	Jaloide	Visus	Trattamento da noi scelto
Localizzato			ETDRS focale
Diffuso	Se ispessita e adesa		VTK
	No ispessita e adesa	=6/10	Griglia diodo sottosoglia
		=5/10	Griglia diodo sottosoglia VTK
Cistoide			IVT