

**UNIVERSITÀ  
DEGLI STUDI  
DEL MOLISE**

**DOTTORATO DI RICERCA IN  
MEDICINA TRASLAZIONALE E CLINICA  
*CURRICULUM- OFTALMOLOGIA***

**CICLO XXXVI**

**TRATTAMENTO INTRAVITREALE CON  
BROLUCIZUMAB: UNA NUOVA FRONTIERA  
NELLA TERAPIA DELLA CORIORETINOPATIA  
SIEROSA CENTRALE COMPLICATA DA  
NEOVASCOLARIZZAZIONE COROIDEALE**

**Tutor**

Chiar.mo Prof.re

CIRO COSTAGLIOLA

**Coordinatore**

Chiar.mo Prof.re

GIOVANNI SCAPAGNINI

**Candidata**

Dott.ssa Marianna CAROSIELLI

Matricola 169973

**ANNO ACCADEMICO 2020-2021**



# INDICE

	Pag.
<b>Introduzione</b> .....	6
 <b>CAPITOLO I</b>	
Anatomia.....	8
1.1 Coroide.....	8
1.2 Retina.....	8
1.2.1 Struttura retinica.....	10
1.2.2 Vascolarizzazione.....	11
 <b>CAPITOLO II</b>	
Corioretinopatia sierosa centrale.....	13
2.1 Pachicoroide.....	13
2.2 Epidemiologia.....	14
2.3 Fattori di rischio.....	14
2.4 Patogenesi.....	24
2.5 Modalità di presentazione.....	26
2.6 Diagnosi.....	27
2.6.1 Biomicroscopia alla lampada a fessura.....	27
2.6.2 Autofluorescenza del fundus (FAF).....	27
2.6.3 Tomografia a coerenza ottica (OCT).....	28

2.6.4 Angio-OCT (OCT-A).....	29
2.6.5 Fluorangiografia/Angiografia con verde indocianina (FA/ICGA).....	31

### **CAPITOLO III**

Strategie terapeutiche.....	34
3.1 Terapia laser.....	34
3.2 Terapia fotodinamica (PDT).....	35
3.3 Terapia farmacologica.....	36
3.4 Iniezioni intravitreali di agenti anti-VEGF.....	37
3.4.1 Ranibizumab.....	38
3.4.2 Bevacizumab.....	39
3.4.3 Aflibercept .....	40
3.4.4 Brolucizumab .....	41
3.4.5 Faricimab.....	42

### **CAPITOLO IV**

Materiali e metodi .....	43
4.1 Strategia di ricerca.....	43
4.2 Criteri di inclusione ed esclusione.....	43
4.3 Raccolta dei dati.....	44
4.4 Trattamento anti-VEGF.....	45



## Introduzione

La corioretinopatia sierosa centrale (CSC) è una patologia dello spettro della pachicoroide, definita come un aumento dello spessore coroideale dovuto ad una dilatazione dei vasi coroideali stessi [1].

Nella CSC l'ispessimento e l'iperpermeabilità dei vasi della coroide si associano al distacco della retina neurosensoriale. La CSC rappresenta la quarta causa di riduzione visiva più comune dopo la degenerazione maculare legata all'età (AMD), la retinopatia diabetica (RD) e le occlusioni venose. L'età di esordio è variabile, con un picco intorno ai 40-50 anni e con maggior incidenza nel sesso maschile. I soggetti affetti lamentano riduzione dell'acuità visiva (VA), associata a scotoma centrale, metamorfopsie e riduzione della sensibilità al contrasto [2].

La maggior parte dei casi si risolve spontaneamente entro tre mesi, ma circa il 10% dei pazienti può manifestare recidive multiple e/o progressione verso un decorso cronico.

La CSC cronica, nota anche come epitelopatia retinica diffusa, è caratterizzata da alterazioni multifocali dell'epitelio pigmentato retinico (RPE) associati a danni ai fotorecettori. La persistenza del fluido sottoretinico può predisporre allo sviluppo di neovascolarizzazioni della pachicoroide (PNV), la cui prevalenza è stata riportata fino al 24% dopo una media di 17 anni di durata della malattia [3]. Il liquido sottoretinico osservato nella CSC cronica associata a PNV può essere correlato alla PNV stessa e/o può essere causato dalla patologia della pachicoroide sottostante [4].

Nella CSC acuta l'osservazione ed il controllo di eventuali fattori di rischio rappresenta il trattamento di prima linea in presenza di sintomi di durata inferiore ai tre mesi. Al momento, non esiste invece un algoritmo terapeutico standard per il trattamento della CSC cronica complicata da PNV. Alcuni studi suggeriscono l'utilizzo della fotocoagulazione con Argon

laser in presenza di leakage extramaculare, mentre la terapia fotodinamica (PDT) o farmacologica con antagonisti dei recettori dei mineralcorticoidi sembrerebbero essere una valida alternativa in presenza di leakage maculare. In caso di PNV la terapia di scelta consiste nell'utilizzo di farmaci anti-fattore di crescita dell'endotelio vascolare (VEGF), il cui effetto sul riassorbimento del liquido sottoretinico dipende non solo dall'inibizione della crescita di nuovi vasi, ma anche dalla riduzione dell'iperpermeabilità coroideale [5].

Sulla base di queste evidenze e dalla pubblicazione dei risultati dello studio MINERVA, il farmaco ranibizumab intravitreale (Lucentis, Novartis Pharma AG, Basilea, Svizzera) è stato il primo agente anti-VEGF on-label ad essere utilizzato nella CSC associata a PNV secondaria [6]. Ulteriori studi hanno dimostrato che altri agenti anti-VEGF come bevacizumab (Avastin; Genentech, South San Francisco, CA), o aflibercept (Eylea, Bayer HealthCare Pharmaceuticals, Berlin, Germany) possano essere più efficaci di ranibizumab nella CSC cronica complicata da PNV [7-9].

Il brolucizumab (Beovu, Novartis, Basilea, Svizzera) è un nuovo farmaco anti-VEGF costituito da un frammento di anticorpo umanizzato a catena singola con un peso molecolare di 26 kDa, caratterizzato da una maggiore durata di azione e da una maggiore penetrazione tissutale rispetto alle altre terapie anti-VEGF. Rispetto ad altri agenti anti-VEGF, le sue dimensioni molecolari consentono una maggior concentrazione di farmaco a parità di volume somministrato per via intravitreale [10].

Sulla base di queste evidenze, brolucizumab potrebbe avere un effetto più potente sulla vascolarizzazione coroideale e sulla PNV secondaria rispetto ad altre terapie anti-VEGF.

Lo scopo di questo studio è valutare la risposta anatomica e funzionale al trattamento con brolucizumab off-label nella CSC cronica complicata da PNV.

# Capitolo I

## Anatomia

### 1.1 Coroide

La coroide è un sottile strato pigmentato di 60-160  $\mu\text{m}$ , più spesso dietro la macula, altamente vascolarizzato, che riveste posteriormente quasi i 5/6 dell'occhio. Viene perforata dal nervo ottico nel punto in cui è strettamente aderente alla sclera. Altrove, la sua faccia esterna risulta solo lassamente connessa alla sclera ad opera della lamina sopracoroidea o lamina fusca. Internamente aderisce all'RPE e, a livello del disco ottico, si continua con i tessuti piroaracnoidei che circondano il nervo ottico.

La coroide, responsabile del supporto vascolare del terzo esterno della retina e, in particolar modo, dei fotorecettori e dell'RPE, è alimentata dai rami anteriori e posteriori delle arterie ciliari.

Dall'interno all'esterno è suddivisa istologicamente in:

- *Membrana di Bruch;*
- *Lamina coriicapillare (strato di Ruysch);*
- *Strato di Sattler* con vasi di medio calibro;
- *Strato di Haller* con vasi di grosso calibro;
- *Lamina sovracoroidea.*

Lo stroma è costituito da tessuto connettivale lasso, che contiene fibre collagene ed elastiche nel cui ambito abbondano vasi e nervi.

### 1.2 Retina

La retina è la più interna delle tonache del bulbo oculare. Per la sua derivazione embriologica, per la struttura e per le sue connessioni con il nervo ottico, essa deve essere considerata di

natura nervosa. È compresa fra il punto di entrata del nervo ottico e il margine pupillare dell'iride e consta di due lamine sovrapposte, una interna e una esterna, che a livello del margine pupillare dell'iride continuano l'una nell'altra. Nell'insieme, la retina può essere suddivisa in una zona anteriore, o parte cieca, e in una zona posteriore, o parte ottica. La *retina cieca* è costituita dalle sue parti ciliare e iridea, che aderiscono al corpo ciliare e all'iride contribuendo alla loro formazione. Questa parte della retina è molto sottile e insensibile alla luce ed è costituita in entrambi i foglietti da cellule di natura epiteliale. *La parte ottica o visiva* della retina è compresa fra l'ingresso del nervo ottico e l'ora serrata, ed è la più estesa delle due parti della retina. Il suo foglietto esterno è costituito da uno strato di cellule con caratteristiche epiteliali (strato pigmentato) adese alla membrana basale della coroide. Il foglietto interno, o retina propriamente detta, presenta una struttura più complessa e possiede funzioni visive. La retina propriamente detta è una membrana molto sottile e abbastanza trasparente tale da lasciare intravedere all'esame oftalmoscopico una superficie color rosso scuro dovuta allo strato pigmentato e alla coroide. Per questa sua trasparenza, allo stesso esame, è possibile distinguere i vasi retinici che decorrono sulla superficie interna e, in parte, nel suo spessore. Lo spessore della retina non è uniforme, variando da meno di 100  $\mu\text{m}$  a livello del suo limite anteriore, fino ad un massimo di 300  $\mu\text{m}$  a livello del margine foveale. Nella retina si descrivono tre regioni: la papilla del nervo ottico, la retina centrale o macula lutea e la retina periferica. La *papilla ottica* rappresenta il punto di convergenza delle fibre nervose che, originando dalla retina, vanno a costituire il nervo ottico. Essa si presenta in forma di disco circolare, o talvolta ellittico, di colorito chiaro e con un asse maggiore trasversale. La papilla del nervo ottico è situata in prossimità del polo posteriore del bulbo e presenta al suo centro una depressione che prende il nome di escavazione fisiologica dalla quale si vedono emergere i vasi retinici. La *macula lutea* è una piccola parte della retina (diametro di circa 5-6 mm), leggermente ellittica, a maggior asse orizzontale che si trova in posizione temporale e inferiore rispetto al disco. La sua parte periferica è rilevata, mentre la

sua parte centrale è occupata da una fossetta, la fovea centralis, in corrispondenza della quale la retina diventa molto sottile. La *fovea centralis* è la regione della visione distinta. La *retina periferica* è localizzata all'esterno della retina centrale.

### ***1.2.1 Struttura retinica***

La retina consta di una serie di tipi cellulari epiteliali, nervosi e gliali, la cui distribuzione si divide, per convenzione, in 10 strati (Fig.1).

Embriologicamente, la retina deriva dai due foglietti della vescicola ottica invaginata. Il foglietto esterno diventa uno strato di cellule pigmentate cuboidali che separa la lamina vitrea corioidea dalla retina nervosa, formando quindi lo strato più esterno della retina, l'RPE (strato 1). Gli altri nove strati della retina si sviluppano dal foglietto interno della vescicola ottica e costituiscono la retina nervosa.

Lo strato più esterno della retina nervosa accoglie la porzione dei fotorecettori sensibili alla luce, capaci di convertire l'immagine ottica in attività neuronale. Dai fotorecettori, l'attività neuronale si trasmette in direzione radiale alle cellule bipolari e gangliari, ma anche lateralmente nelle parti più esterne della retina attraverso le cellule orizzontali e nelle parti più interne tramite le cellule amacrine. I fotorecettori prendono contatto sinaptico tra di loro e con le cellule bipolari e orizzontali nello strato plessiforme esterno (OPL, strato 5), mentre le cellule bipolari, amacrine e gangliari contraggono sinapsi nello strato plessiforme interno (IPL, strato 7). Gli assoni delle cellule gangliari decorrono verso il disco ottico nello strato delle fibre nervose (NFL, strato 9); qui abbandonano la retina formando il nervo ottico, che trasporta i segnali retinici in uscita alle aree visive cerebrali, dove viene completato il processo visivo.

Il classico aspetto a 10 strati della retina non si osserva nella papilla del nervo ottico, nella fovea, nella foveola e nell'ora serrata. A livello della papilla del nervo ottico gli assoni delle cellule gangliari retiniche abbandonano la retina per formare il nervo ottico e tutti gli altri tipi cellulari neuronali della retina scompaiono. A livello della fovea e della foveola, i cinque strati

interni della retina vengono dislocati perifericamente. A livello dell'ora serrata, dove la retina confina con il corpo ciliare, l'RPE si fonde con l'epitelio pigmentato esterno del corpo ciliare stesso, mentre la retina nervosa si continua con l'epitelio ciliare interno non pigmentato: qui la retina raggiunge il maggior grado di assottigliamento.

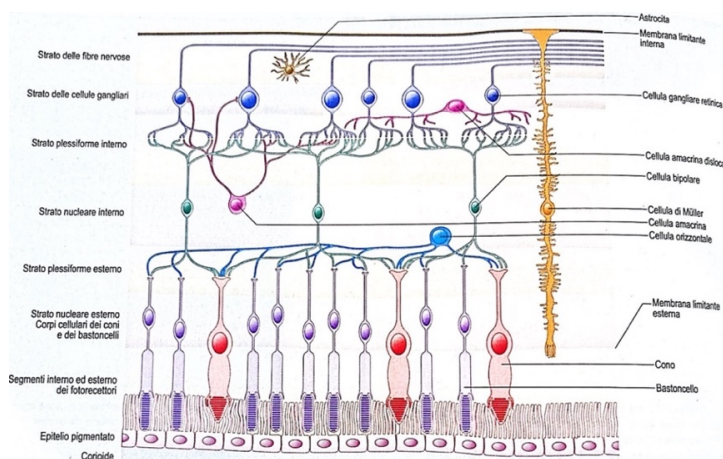


Fig.1: Struttura retinica

### 1.2.2 Vascolarizzazione

La retina possiede una doppia vascolarizzazione arteriosa ed entrambe le sue componenti sono indispensabili per il suo funzionamento. I cinque strati esterni della retina non sono vascolarizzati e dipendono da un'irrorazione indiretta fornita dalla coriocapillare nella corioide. La retina interna, invece, riceve un apporto vascolare diretto, attraverso capillari connessi a rami dell'arteria e della vena centrali della retina.

L'arteria centrale della retina penetra nel nervo ottico come ramo dell'arteria oftalmica, circa 1,2 cm posteriormente al bulbo oculare, e viaggia all'interno del nervo ottico fino alla sua papilla, dove passa attraverso la lamina cribrosa. A questo livello l'arteria si divide in due rami superiore e inferiore uguali, che, dopo pochi millimetri, si dividono nei rami nasali superiore e inferiore e nei rami temporali superiore e inferiore, ognuno dei quali si distribuisce ad un quadrante della retina. Dalle quattro arterie principali, le successive ramificazioni

dicotomiche decorrono dal polo posteriore alla periferia, distribuendosi all'intera retina. Le arterie e le vene si ramificano nello strato delle fibre nervose, mentre le arteriole passano più in profondità nella retina, per rifornire i letti capillari. Le venule, ritornano da questi letti a vene superficiali più grandi, che convergono verso il disco in modo da formare la vena centrale della retina.

Reti capillari retiniche possono essere osservate in tre diversi strati, il cui numero dipende dalla localizzazione. I capillari peripapillari radiali costituiscono le reti capillari più superficiali e giacciono nello strato interno delle fibre nervose. Uno strato di capillari interni decorre negli strati delle fibre nervose e cellule gangliari, mentre uno strato di capillari esterni si trova negli strati plessiforme interno e nucleare interno. Avvicinandosi alla fovea, i capillari si riducono a due strati e i capillari terminali alla fine si uniscono per formare un anello capillare maculare monostratificato, producendo una zona libera da capillari del diametro di 450-500  $\mu\text{m}$  a livello della fovea. Nella periferia retinica i capillari diventano meno numerosi e sono assenti a partire da una zona larga circa 1,5 mm in prossimità dell'ora serrata.

Il sistema coriicapillare costituisce un distretto vascolare composto da unità funzionali affiancate e disposte a mosaico; è formato da capillari a lume assai largo e pareti lasse. Per questo motivo, i processi di filtrazione sono ampi e poco selettivi. Il sangue giunge al sistema coriicapillare attraverso le arterie ciliari posteriori, che formano un anello arterioso intorno alla testa del nervo ottico. Questi vasi, relativamente ampi, hanno un breve decorso in senso radiale e sfioccano rapidamente nei capillari. Il sangue venoso refluo si dirige verso quattro o più lacune vascolari (vene vorticosi) che fuoriescono dall'occhio dopo un breve tragitto [11].

## Capitolo II

### Corioretinopatia sierosa centrale

La CSC è stata descritta per la prima volta da Albrecht von Grafe nel 1866. La forma cronica di CSC è attualmente definita come epiteliopatia retinica diffusa.

Appartenente allo spettro della pachicoroide, la CSC è caratterizzata dal distacco della retina neurosensoriale causato dall'accumulo di liquido sieroso tra lo strato dei fotorecettori e quello dell'RPE in presenza di lesioni monofocali o multifocali nell'RPE stesso [2].

#### 2.1 Pachicoroide

La pachicoroide è stata definita da Warrow et al. come un incremento focale o diffuso dello spessore della coroide (CT) [16]. La diagnosi della patologia, tuttavia, non si limita solo alla rilevazione di un aumentato CT, ma nello specifico si evidenzia una dilatazione dei vasi coroideali (pachyvessels) nello strato di Haller con relativa diminuzione dello spessore della coroide interna sovrastante comprendente lo strato coriocapillare e di Sattler associata ad un'aumentata permeabilità vascolare (dimostrabile all'angiografia con verde indocianina, ICGA) [12-16].

Lo spettro patologico della pachicoroide comprende la CSC, la PNV, la vasculopatia coroideale polipoidale (PCV), l'epiteliopatia pigmentata multifocale (PPE), l'escavazione focale coroideale (FCE) e la sindrome peripapillare pachicoroideale (PPS) [4]. Lo spettro, in realtà, vuole rappresentare un continuum patologico tra le diverse entità.

La PNV è considerata una complicanza tardiva della CSC a causa della persistenza del liquido sottoretinico. Generalmente la PNV arborizza al di sotto dell'RPE, ma in alcuni casi si può evidenziare la presenza di una neovascolarizzazione concomitante sopra l'RPE e di formazioni polipoidali [17]. Nel dettaglio, le PNV di tipo 1 si configurano come lesioni

neovascolari ad esordio sotto l'RPE, senza interruzione del complesso Bruch/RPE; le PNV di tipo 2 si configurano, invece, come lesioni neovascolari che hanno interrotto il complesso Bruch/RPE e che proliferano sopra l'RPE e sotto la neuroretina senza invasione intraretinica. Le formazioni polipoidali, classificate come PCV, corrispondono invece a lesioni ad esordio intraretinico tra l'RPE e la membrana di Bruch.

## **2.2 Epidemiologia**

La CSC rappresenta la quarta causa di riduzione visiva più comune dopo la AMD, la RD e le occlusioni venose [2]. L'età di esordio è variabile con un picco intorno ai 40-50 anni, con maggior incidenza nel sesso maschile. In uno studio condotto in Minnesota l'incidenza stimata di CSC è pari a 9.9 casi su 100.000 individui per il sesso maschile e 1.7 per il sesso femminile, indicando un'incidenza 6 volte maggiore tra gli uomini rispetto alle donne [18]. La possibilità di una variazione nell'incidenza della CSC tra i vari gruppi etnici rimane controversa. Una sospetta maggiore frequenza tra gli asiatici, caucasici e ispanici rispetto agli afroamericani [19-20] non è stata confermata in tutti gli studi [21].

La prevalenza della CSC complicata da PNV è stata riportata fino al 24% dopo una media di 17 anni di durata della malattia [3].

## **2.3 Fattori di rischio**

I primi casi di CSC descritti sono stati frequentemente associati a condizioni che inducono un aumento del cortisolo endogeno come lo stress, un pattern di personalità di tipo A, la malattia di Cushing, la gravidanza, la sindrome delle apnee ostruttive del sonno, l'infezione da *Helicobacter pylori*, l'aumento del tono simpatico e il trattamento sistemico con glucorticoidi.

### *Fattori genetici*

In diversi studi su pazienti con CSC sono stati identificati molteplici fattori genetici che potrebbero rappresentare fattori di rischio o di protezione per lo sviluppo della malattia, sebbene non sia stato stabilito il loro ruolo specifico nella patogenesi della malattia stessa.

Forti evidenze sul ruolo di fattori genetici nella patogenesi della CSC vengono dall'osservazione che in 14 su 27 famiglie di pazienti con CSC cronica (52%) è stato trovato almeno un membro della famiglia con evidenza strumentale di malattia asintomatica [22].

Il gene codificante il fattore H del complemento (CFH) è stato inizialmente indicato come possibile fattore genetico coinvolto nella patogenesi della CSC. CFH è una proteina regolatoria del sistema del complemento grazie all'azione esercitata su C3 convertasi che permette, a sua volta, la scissione della proteina C3 nei frammenti C3a, che induce il rilascio di istamina dai mastociti, e C3b, che opsonizza i patogeni. Tale proteina, nota anche come proteina legante l'adrenomedullina, stimola la dilatazione dei vasi coroideali. In un gruppo asiatico di 140 pazienti affetti da CSC cronica sono stati riscontrati 5 polimorfismi del gene CFH, suggerendo un suo ruolo nella patogenesi della malattia [23].

In una coorte più ampia di 292 pazienti affetti da CSC cronica (rispetto a 1.147 casi di pazienti affetti da AMD e 1.311 individui sani), sono stati studiati polimorfismi a singolo nucleotide (SNPs) in 19 loci precedentemente associati all'AMD. In questi pazienti è stata dimostrata un'associazione tra CSC cronica e varianti genetiche in ARMS2 e CFH, suggerendo una sovrapposizione genetica e patogenetica tra CSC cronica e AMD. Tuttavia, nell'ambito di questo studio, gli alleli in ARMS2 e CFH che conferiscono aumento del rischio per lo sviluppo di AMD risultano protettivi per CSC e gli alleli in CFH che sono protettivi per AMD sono associati a CSC [24].

Un altro studio ha evidenziato l'importante ruolo nella patogenesi della CSC esercitato dal gene codificante la caderina-5 (CDH5), una glicoproteina di adesione cellulare legante il calcio, importante per il mantenimento delle giunzioni intercellulari presenti nelle cellule

endoteliali. In una coorte di 400 casi di CSC (rispetto a 1400 controlli), è stata trovata un'associazione significativa tra 4 polimorfismi a singolo nucleotide della CDH5 e la CSC. Poiché la caderina-5 contribuisce all'adesione intercellulare nell'endotelio vascolare, ed è down-regolata da corticosteroidi, variazioni genetiche nella CDH5, combinati con eventi scatenanti come il trattamento con corticosteroidi, potrebbero spiegare la percentuale di casi di CSC tra i pazienti di sesso maschile [25].

L'identificazione delle varianti genetiche è un passo cruciale nella comprensione della fisiopatologia della malattia. Sulla base di queste evidenze, la CSC potrebbe essere una malattia mendeliana eterogenea causata da SNPs in molti geni diversi, o in alternativa rappresenterebbe una patologia nella quale i fattori ambientali associati a fattori genetici ricoprono un ruolo fondamentale.

### *Corticosteroidi*

I corticosteroidi rappresentano un fattore chiave per comprendere la patogenesi della CSC. I glucocorticoidi, sia endogeni che esogeni, sono stati ampiamente descritti per essere associati alla CSC: alcuni studi suggeriscono che potenzialmente tutti i corticosteroidi, ad eccezione di quelli somministrati direttamente all'interno dell'occhio, sono associati ad un aumentato rischio di malattia [26]. Effettivamente, i corticosteroidi per via sistemica, inalatoria, intraarticolare e topica-transdermica sono ampiamente riconosciuti come fattore di rischio indipendente per la CSC [27]. Tuttavia, sono state riportate diverse segnalazioni di CSC secondarie a iniezioni intravitreali di corticosteroidi [28], e in letteratura è presente uno studio che riporta un'associazione tra CSC e uso di steroidi topici. Questo studio taiwanese, condotto nell'arco di 10 anni, ha esaminato 2921 pazienti con CSC con 17.526 controlli abbinati ed è l'unico che, fino ad oggi, suggerisce un aumento del rischio della CSC con l'uso di colliri steroidei [29].

I corticosteroidi sistemici non sono solo associati all'insorgenza della CSC, ma anche al prolungamento del periodo di malattia, a riacutizzazioni e recidive [30]. Ci sono evidenze che fanno pensare che la CSC indotta da steroidi possa essere correlata ad un effetto di tipo idiosincratco in individui vulnerabili, piuttosto che a un effetto dose-dipendente: steroidi con un dosaggio molto basso potrebbero indurre episodi di CSC in pazienti vulnerabili, mentre altri pazienti in trattamento cronico con steroidi orali potrebbero non sviluppare mai la patologia [31]. Un ampio studio retrospettivo caso-controllo ha incluso 312 casi di CSC, con controlli abbinati per età e sesso. In questo studio, l'uso di corticosteroidi è stato incluso da solo come fattore di rischio ed è risultato essere significativamente associato alla CSC [32].

#### *Fattori endocrinologici*

La sindrome di Cushing, nota anche come ipercortisolismo, si verifica a causa dei livelli elevati dell'ormone cortisolo. La patologia presenta diverse cause: eccessivo uso di corticosteroidi esogeni, sovrapproduzione endogena di corticosteroidi, tumori della ghiandola pituitaria, patologie del surrene, tumori ectopici secernenti ACTH e, infine, sindrome di Cushing ereditaria.

Sono stati pubblicati diversi casi clinici con diagnosi di sindrome di Cushing in pazienti che presentano la CSC [33-35]. In questi pazienti, la CSC è stata la prima entità patologica clinicamente riconosciuta, che ha poi portato alla diagnosi della sindrome di Cushing. Questo accade perché i sintomi e i segni dell'ipercortisolismo, come l'ipertensione, l'obesità centripeta e lo sviluppo di diabete di tipo 2, si sviluppano molto lentamente. Un'ulteriore aggiunta a questa evidenza è uno studio, pubblicato nel 2016 da Abalem et al., che ha analizzato il CT negli occhi di pazienti con sindrome di Cushing attiva rispetto ai controlli sani. Lo studio ha messo in evidenza l'aumento statisticamente significativo dello spessore coroidale sub-foveale (SFCT) del gruppo con sindrome di Cushing rispetto al gruppo di controllo [36]. In aggiunta, un ulteriore studio ha esaminato la concentrazione di cortisolo nei

capelli di 11 pazienti con CSC acuta in confronto con 15 controlli sani, mostrando una concentrazione di cortisolo maggiore nei primi rispetto ai controlli [37].

La sindrome di Conn, nota anche come iperaldosteronismo primario, è caratterizzata dalla sovrapproduzione dell'ormone mineralcorticoide (MR) aldosterone [38]. L'interesse per il ruolo rivestito dall'ormone è aumentato dopo la descrizione di un modello di ratto, in cui la sovrastimolazione dei mineralcorticoidi ha provocato delle caratteristiche coroideali che ricordano la CSC [39]. È stato anche dimostrato che gli antagonisti dei MR come l'eplerenone e lo spironolattone possano ridurre il liquido subretinico (SRF) nei pazienti con la CSC. Uno studio trasversale su 13 pazienti con iperaldosteronismo primario ha rivelato la presenza di SRF nel 15% dei pazienti e alterazioni dell'RPE nel 38% attraverso gli esami strumentali [38]. Quest'ultimo è stato il primo studio ad esaminare l'incidenza di CSC nell'iperaldosteronismo primario.

### *Androgeni*

La CSC presenta un'alta prevalenza nella popolazione maschile in età lavorativa [40]. Sia l'incidenza di patologia che i livelli degli androgeni diminuiscono dopo circa 45 anni di età. Nel sesso femminile, la CSC colpisce tendenzialmente le pazienti durante il terzo trimestre di gravidanza e il periodo post-menopausa [41].

Il testosterone è un ormone vasoattivo che aumenta la vasodilatazione, condizione favorevole per lo sviluppo di CSC. Il legame tra l'ormone e la patologia è stato proposto per la prima volta da Ahad et al. che hanno riportato un caso di CSC verificatosi in un paziente in terapia sistemica a lungo termine con testosterone per ipogonadismo ipogonadotropo [40]. Da allora, un piccolo studio su 30 pazienti e 30 controlli ha mostrato un aumento statisticamente significativo dei livelli totali di testosterone in pazienti con CSC [43].

Un'ulteriore indicazione sul ruolo degli androgeni nella CSC proviene da studi che mostrano livelli più elevati di testosterone urinario in pazienti con personalità di tipo A, un potenziale

fattore di rischio per CSC [41]. Nella coroide e nell'RPE sono presenti i recettori degli androgeni e la 5- $\alpha$  reduttasi, enzima responsabile della conversione del testosterone nel diidrotestosterone, forma biologicamente più attiva. Pertanto, si può dedurre che se i recettori degli androgeni sono presenti nel tessuto bersaglio, l'aumento sistemico dei livelli di androgeni può determinare un effetto locale; tuttavia, sono necessari ulteriori studi per chiarire meglio come questo avvenga.

Un'ulteriore associazione tra sesso maschile, androgeni e CSC si può osservare nei casi di utilizzo di androgeni anabolizzanti. Una serie retrospettiva di casi ha messo in evidenza la presenza di pazienti con visione offuscata durante l'utilizzo di testosterone esogeno come trattamento per bassi livelli di testosterone. In questi pazienti si è riscontrato un aumento dello CT e presenza di CSC. È importante sottolineare che in questo studio altri fattori di rischio noti per la CSC, come l'uso di corticosteroidi, facevano parte dei criteri di esclusione; tuttavia, questo studio includeva solo quelli che presentavano visione offuscata escludendo i possibili casi asintomatici [41]. Di conseguenza, l'incidenza di CSC in coloro che utilizzano androgeni esogeni è attualmente sconosciuta.

### *Gravidanza*

È stato dimostrato che il CT cambia durante la gravidanza, con una diminuzione dal primo al terzo trimestre. Ciononostante, è interessante notare che la CSC si verifica più comunemente nel terzo trimestre, quando la coroide dovrebbe avere uno spessore minore [42]. La coroide è uno dei tessuti più vascolarizzati con il più alto rapporto tra flusso sanguigno e volume tissutale in tutto il corpo, pertanto, durante la gravidanza si ipotizza che la coroide possa rispondere all'aumento del volume e del flusso sanguigno aumentando il suo spessore [43]. Difatti, una metanalisi ha riportato che lo spessore coroideale delle donne in gravidanza sane è significativamente superiore a quello delle donne non gravide [44].

Una serie di casi retrospettivi dalla Corea ha rilevato che la CSC è la principale causa di deficit visivo retinico/coroideale durante la gravidanza [45]. In effetti, i livelli di corticosteroidi endogeni superano i valori basali contribuendo in tal modo allo sviluppo di CSC. Ulteriori cambiamenti nella gravidanza riguardano il sistema renina-angiotensina, il volume di sangue e le concentrazioni sieriche di progesterone e testosterone, che sono tutti fattori di rischio per lo sviluppo della CSC.

Durante la gravidanza c'è un aumento dei disturbi ipertensivi, che colpisce quasi 1 donna su 10 [46]. La pre-eclampsia è una condizione osservata nel 3-4% delle gravidanze in cui le pazienti manifestano ipertensione associata a proteinuria a partire tipicamente dalla seconda metà della gravidanza [47]. La pre-eclampsia non è solo associata all'ipertensione, ma anche all'attivazione del complemento. È stato dimostrato che il complemento è importante per lo sviluppo di un normale funzionamento della placenta: in presenza di anomalie del gene CFH e con l'aumento dei livelli di attivazione del complemento vi è una predisposizione allo sviluppo della pre-eclampsia [48].

Pertanto, l'ipertensione è un fattore di rischio per la CSC e, come precedentemente discusso, le varianti genetiche nel complemento sono state associate alla patologia aumentando ulteriormente il legame tra lo stato gravidico e l'insorgenza della CSC. Tuttavia, questa relazione deve essere sottoposta ad ulteriori indagini, che potrebbero aiutarci a capire i cambiamenti patologici che si verificano nella corioide durante la gestazione.

#### *Altri farmaci*

Una nota interessante è il legame tra la CSC e i farmaci per la disfunzione erettile, tra cui gli inibitori della 5-fosfodiesterasi [49]. Sia il Sildenafil che il Tadalafil causano un aumento dei livelli di ossido nitrico e potrebbero teoricamente aumentare la dilatazione corioideale [50]. Tuttavia, non esiste ancora un'evidenza chiara sull'associazione tra questi farmaci e lo sviluppo di CSC.

Uno studio di sorveglianza caso-controllo non ha riscontrato alcun aumento del rischio di sviluppo della CSC nei pazienti ai quali era stato prescritto il Sildenafil rispetto a soggetti di controllo di pari età [51]. Inoltre, uno studio prospettico di pazienti con disfunzione erettile trattati con Sildenafil per un mese non ha mostrato una differenza significativa nel CT e nessun paziente ha sviluppato la CSC [52]. Tuttavia, Vance et al. hanno misurato il CT in controlli sani a cui era stato somministrato Sildenafil sia a 1 ora che 3 ore dopo l'ingestione e hanno dimostrato la presenza di una variazione statisticamente significativa [53]. Sono comunque necessari ulteriori studi per confermare questa correlazione.

#### *Profilo psicologico e stress*

Nel 1984 Yannuzzi riportò un'associazione tra individui con "personalità di tipo A" e sviluppo della CSC [20]. Il modello comportamentale di tipo A definisce il soggetto come un individuo sottoposto a stress continuo, ambizioso, perfezionista e caratterizzato da un forte senso della competizione. Nei soggetti con personalità di tipo A i livelli di cortisolo risultano più elevati rispetto a quelli con personalità di tipo B, e questo predisporrebbe allo sviluppo di CSC. In realtà, ad oggi nessuno studio ha mostrato un legame tra riduzione dei livelli di stress e risoluzione della CSC [54]. Alcuni studi hanno utilizzato specifici questionari utili a identificare individui con personalità di tipo A rilevando la mancata correlazione dei tratti di personalità con i pazienti affetti dalla CSC [55]. Tuttavia, sono stati esaminati ulteriori fattori psicosociali, tra cui ansia, livelli di stress, qualità del sonno e storia di malattia psichiatrica, e si è visto come questi fattori possano essere correlati ad un aumentato rischio di recidiva della CSC [41;56-57].

### *Disordini gastroesofagei*

Il reflusso gastroesofageo e la CSC hanno come comune fattore di rischio lo stress. In uno studio caso-controllo retrospettivo i pazienti con CSC avevano un rischio più elevato di reflusso gastroesofageo (OR: 6.05; IC 95%, 2.14-17.11) [58].

Diversi studi hanno riportato anche un'elevata prevalenza di *Helicobacter pylori* in pazienti con CSC [59-64]. Un meccanismo immunitario H. pylori-dipendente e il mimetismo molecolare tra antigeni patogeni e proteine dell'ospite [65] sono stati ipotizzati come possibili meccanismi patogenetici, ma sono necessari ulteriori studi per confermare la relazione tra CSC e H. pylori e i benefici del trattamento dell'infezione da H. pylori sul decorso della CSC, come suggerito da alcuni studi [66-68].

### *Ipossia e apnea ostruttiva del sonno*

Ci sono una serie di segnalazioni di casi di CSC che si verificano dopo l'esposizione a condizioni ipossiche, come i piloti tirocinanti in camere ipobariche e quelle ad alta quota [69]. Tuttavia, è impossibile comprendere se l'ipossia sia il fattore scatenante o se questa associazione sia pura casualità.

L'apnea ostruttiva del sonno è stata associata all'insorgenza della CSC [70], che si ritiene essere correlata all'aumento del tono simpatico con conseguente aumento dei livelli di cortisolo [71]. Uno studio sulla popolazione greca ha recentemente mostrato che i pazienti con CSC hanno una probabilità cinque volte maggiore di avere apnee ostruttive del sonno rispetto ai controlli abbinati per età e sesso [72]. Tuttavia, ci sono stati studi in cui non è stata osservata alcuna associazione con l'insorgenza della CSC [73].

### *Ipertensione arteriosa*

Uno studio pubblicato nel 2021 ha mostrato come la variabilità della pressione arteriosa sistolica e diastolica nelle ore diurne sia significativamente maggiore nei pazienti affetti da

CSC rispetto ai controlli. Questi dati suggeriscono che l'ipertensione arteriosa può essere un fattore di rischio per lo sviluppo della CSC. In effetti, se consideriamo che la coroide è composta da strutture vascolari che possono essere coinvolte in cambiamenti emodinamici sistemici, è possibile intuire come l'ipertensione arteriosa possa essere coinvolta nella patogenesi della CSC attraverso diversi meccanismi: la parete dei vasi sanguigni è più suscettibile allo stress intermittente che allo stress continuo, per cui ampie oscillazioni della pressione sanguigna possono contribuire a causare un danno vascolare coroideale e conseguente leakage; d'altro canto, l'iperpermeabilità vasale può essere causata anche dalla sollecitazione cronica indotta dall'aumento della tensione a livello delle pareti vasali [74].

#### *Esercizio fisico*

Uno studio pubblicato nel 2022 ha dimostrato un'associazione significativa tra attività fisica isometrica e CSC, con un aumento del rischio di malattia di 5.58 volte. La contrazione muscolare isometrica è quella maggiormente capace di aumentare la pressione arteriosa sistemica, già menzionata come fattore di rischio per la CSC. I pazienti con CSC, rispetto agli altri individui, mostrano una maggiore elevazione della pressione arteriosa in risposta allo sforzo fisico. Anche se di base non ipertesi essi possono rientrare nella categoria dell'ipertensione indotta da esercizio fisico, una condizione significativamente correlata, come l'ipertensione franca, a danno d'organo ed eventi cardiovascolari.

Inoltre, nei soggetti con CSC l'aumento della pressione di perfusione oculare prodotto da un aumento pressorio sistemico non trova adeguati meccanismi di compenso del flusso nei vasi della coroide. Ne risulta una maggiore vulnerabilità di questa struttura vascolare allo stress emodinamico prodotto dagli episodi ipertensivi. Questi favorirebbero trasudazione dai vasi coroideali e successivamente passaggio di fluido nello spazio sottoretinico [75].

### *Fattori anatomici*

Oltre ai fattori di rischio finora discussi, è stato ipotizzato un ruolo di fattori anatomici nella patogenesi della CSC: alterazioni del drenaggio venoso delle vene vorticosi e aumentato spessore sclerale. Spaide et al. hanno valutato i modelli vascolari coroideali dell'intero fondo oculare utilizzando l'ultra-widefield (UWF)-ICGA, e hanno osservato in pazienti con pachicoroide anastomosi tra vene vorticosi, che implicano una pressione venosa aumentata con impedimento del deflusso coroideale [76]. Jeong et al. hanno segnalato l'estensione maculare di una vena vorticosa ingorgata come riscontro comune nella pachicoroide e una significativa associazione di questa con un'area di iperpermeabilità coroideale più ampia e un maggiore spessore dello strato di Haller. Queste osservazioni indicano che l'alterazione e il sovraccarico del deflusso venoso possono portare allo sviluppo della pachicoroide [77].

Recentemente utilizzando l'OCT del segmento anteriore è stato osservato come la sclera di pazienti affetti da CSC sia significativamente più spessa rispetto ai controlli. Poiché le vene vorticosi fuoriescono dal bulbo oculare attraverso la sclera, una sclera più spessa potrebbe favorire una congestione venosa coroideale divenendo un ulteriore fattore di rischio per lo sviluppo di CSC [78].

## **2.4 Patogenesi**

Le recenti tecniche di imaging hanno permesso di formulare diverse ipotesi patogenetiche; la teoria più accreditata dimostra che lo stadio iniziale di malattia è caratterizzato da una maggior permeabilità della coroide, suggerendo che quest'ultima rappresenti il *primum movens* della patologia. Nell'area di iperpermeabilità individuata all'ICGA, è infatti possibile notare successivamente una disfunzione progressiva dell'RPE e un'attenuazione dello strato coriocalpillare [4].

L'iperpermeabilità della coroide sembrerebbe essere causata da una condizione di congestione vascolare dovuta verosimilmente ad un aumentato metabolismo steroideo. Alcuni studi hanno

avanzato l'ipotesi secondo la quale i glucocorticoidi inducono un'alterazione della regolazione vascolare dovuta all'aumentata trascrizione dei recettori adrenergici, un'ipertensione sistemica indotta da steroidi, un effetto protrombotico, danni alla membrana di Bruch, dovuta alla riduzione della sintesi di collagene, e infine un alterato trasporto ionico transmembrana [79].

Ulteriori studi hanno confermato che, in assenza di patologia, vi è la presenza di recettori dei mineralcorticoidi nella coroide e che la stimolazione di questi recettori induca effettivamente un aumento del CT [4].

L'ipotesi patogenetica alla base della formazione di liquido in presenza di distacco della retina neurosensoriale e/o del distacco dell'epitelio pigmentato (PED) resta ancora non completamente chiarita. È stato suggerito che l'aumentato spessore coroideale sia associato ad una maggior pressione idrostatica che sfiderebbe il complesso membrana di Bruch-RPE e, eventualmente, danneggerebbe le tight-junction dell'RPE con l'esito di leakage focale/diffuso [4]. Nel dettaglio, l'espansione dello strato di Haller determinerebbe un danno meccanico allo strato sovrastante inducendo atrofia dell'RPE e interruzioni della membrana di Bruch. Difatti, con i successivi danni atrofici a carico dell'epitelio e l'aumentata rottura della tight-junction si instaurerebbe una riduzione della capacità di riassorbire il liquido sottostante la rottura retinica.

Il SRF osservato nella CSC cronica complicata da PNV può inoltre essere conseguente alla presenza di PNV stessa. La formazione di PNV sembrerebbe derivare dalla presenza di pachyvessels e della riduzione dello spessore dello strato interno della coroide. Effettivamente, l'ispessimento della coroide può influenzare la capacità della coriocapillare a fornire ossigeno e sostanze nutritive alla retina esterna inducendo l'instaurarsi di un ambiente ischemico. Ciò può portare ad un aumento della secrezione di mediatori proangiogenici come il fattore di crescita endoteliale vascolare A (VEGF-A) e il fattore di crescita placentare (PIGF) da parte delle cellule dell'RPE. Questi mediatori citochinici si legano ai recettori

tirosin-chinasi (VEGFR1 e VEGFR2) attivandoli e inducono vasodilatazione, chemiotassi e angiogenesi. Nello specifico, VEGF-A aggrava il danno citotossico a carico dell'RPE diminuendone la funzione di drenaggio e aumentando la permeabilità a livello del complesso EPR/Bruch. In aggiunta, il fattore stimola la migrazione di cellule infiammatorie, come i macrofagi e le cellule della microglia, e la proliferazione di cellule endoteliali che si organizzano e formare neovasi. Questo fenomeno sembra il responsabile dello sviluppo di PNV [12;14].

## **2.5 Modalità di presentazione**

La CSC può presentarsi in una forma acuta o cronica, quest'ultima descritta come la persistenza di SRF per almeno tre mesi. La forma acuta si risolve spontaneamente con minime sequele ed è caratterizzata dalla presenza di lesioni monofocali dell'RPE e possibili depositi granulari subretinici se la durata è maggiore a poche settimane [2]; la forma cronica è invece caratterizzata da un esteso danno funzionale e cellulare dell'RPE che induce, insieme all'aumentata permeabilità della coroide, il mancato riassorbimento di fluido la cui persistenza aggrava ulteriormente il danno citotossico dei fotorecettori [79]. Come già menzionato, la coroide presenta una maggior permeabilità probabilmente causata da una condizione di stasi e/o infiammazione; i vasi coroideali appaiono dilatati e presentano una maggior pressione idrostatica che promuove la formazione di fluido che, superando la capacità di riassorbimento dell'RPE lesionato, si accumula al di sotto della neuroretina inducendone il distacco. I sintomi riflettono pertanto la perdita di contatto tra i fotorecettori e l'RPE (scotoma relativo), distensione bollosa della fovea (metamorfopsie e micropsia), danno ai fotorecettori e atrofia dell'RPE (riduzione della sensibilità al contrasto e della VA).

## **2.6 Diagnosi**

### ***2.6.1 Biomicroscopia alla lampada a fessura***

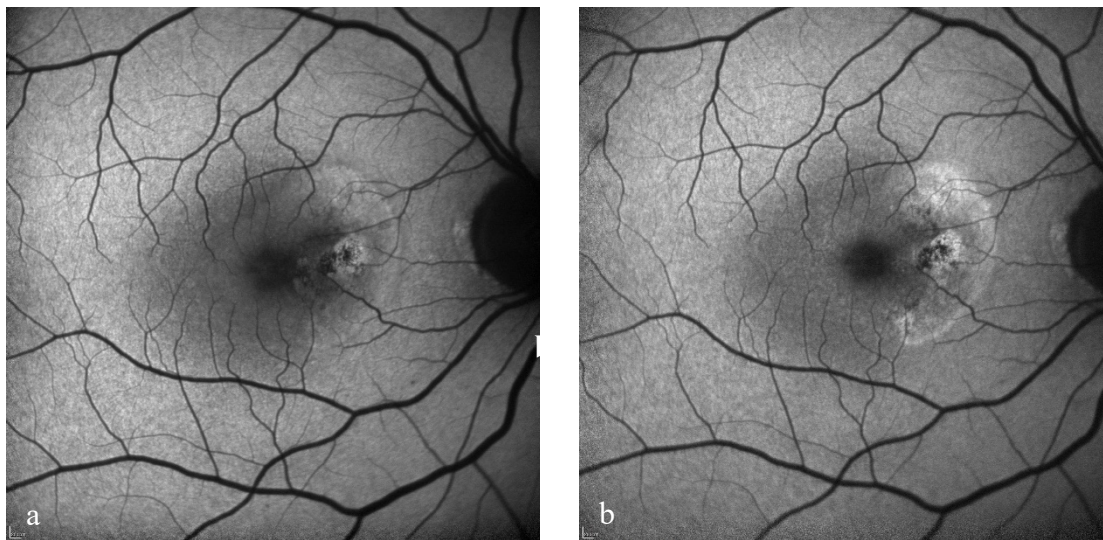
Dal punto di vista diagnostico la biomicroscopia alla lampada a fessura in midriasi rappresenta il primo approccio nel valutare il segmento posteriore. Tale esame permette di visualizzare nella CSC un'alterazione del riflesso foveale, il distacco sieroso del neuroepitelio associato eventualmente a depositi di fibrina e, nelle fasi più avanzate, lesioni dell'RPE visibili come aree ipopigmentate, dilatazioni capillari, atrofia coriocapillare, telegectasie ed emorragie indice di PNV.

### ***2.6.2 Autofluorescenza del fundus (FAF)***

La FAF è un esame non invasivo che permette di indagare aree autofluorescenti senza l'iniezione di un mezzo di contrasto. Nel dettaglio, la FAF permette di rilevare la presenza di fluorofori endogeni nelle cellule pigmentate capaci di emettere un segnale di fluorescenza se eccitati da adeguate lunghezze d'onda. Dopo aver dilatato la pupilla, il paziente viene posizionato davanti ad un oftalmoscopio laser a scansione confocale (SPECTRALIS® HRA + OCT, Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germania) che permette di acquisire sia le immagini della FAF che angiografiche. La tomografia a coerenza ottica (OCT) presenta una sorgente luminosa capace di emettere la luce a lunghezze d'onda prestabilite per le diverse acquisizioni: per l'esame FAF viene utilizzata una lunghezza d'onda pari a 488 nm che ci permette di indagare la presenza di lipofusina. Quest'ultima è un prodotto di degradazione lisosomiale che, in caso di sofferenza dell'RPE, si accumula nel citoplasma cellulare.

Il pattern della CSC acuta può presentare ipoautofluorescenza in seguito a perdita cellulare dell'RPE nel punto di leakage; in caso di CSC acuta persistente è inoltre possibile apprezzare iperautofluorescenza, confluyente o granulare, secondaria all'accumulo di prodotti non degradati come i segmenti esterni dei fotorecettori non fagocitati dall'RPE lesionato. Nella forma cronica di CSC è possibile evidenziare sia aree di ipoautofluorescenza multifocale o

diffusa a causa dell'atrofia dell'RPE, che possibili aree di iperautofluorescenza. Nel dettaglio, quest'ultima si rileva nell'area del distacco del neuroepitelio, lateralmente all'area di ipoautofluorescenza, sede di leakage [80] (Fig.2).



*Fig 2: Donna di 62 anni con CSC cronica esaminata alla FAF: a) prima del trattamento con brolocizumab: la FAF mostra aree di iper/ipoautofluorescenza a margini sfumati; b) post trattamento la FAF mostra aree di iper/ipoautofluorescenza a margini più definiti.*

### **2.6.3 Tomografia a coerenza ottica (OCT)**

L'OCT è un sistema di acquisizione basato sul principio dell'interferenza che impiega un fascio di radiazioni luminose vicino alla frequenza dell'infrarosso a bassa coerenza. L'uso di una luce di una lunghezza d'onda relativamente lunga consente di penetrare maggiormente nel mezzo di dispersione. L'OCT permette un'analisi per strati del tessuto retinico a sezione trasversale, consentendo di evidenziare le alterazioni retiniche con un potere di risoluzione spaziale pari a circa 10  $\mu\text{m}$ . Negli ultimi anni la tecnologia OCT è ulteriormente progredita con l'introduzione dello Spectral Domain OCT (SD-OCT) e dello Swept Source OCT (SS-OCT). La tecnologia SD impiega lunghezze d'onda di 800-870 nm per una penetrazione più profonda dei tessuti, ed esegue circa 20.000-40.000 A-scan al secondo, riducendo la probabilità di artefatti da movimento e migliorando la risoluzione che può arrivare a circa 5-

7  $\mu\text{m}$ . Oltre 20 anni fa, inoltre, l'avvento dell'enhanced depth imaging (EDI) ha consentito una migliore valutazione della coroide e dell'interfaccia coroido-sclerale, utilizzando la tecnologia SD.

La tecnologia SS consente velocità di acquisizione più elevate di 100.000-400.000 A-scan al secondo. Questa tecnologia utilizza lunghezze d'onda maggiori di 1.050-1.060 nm per una penetrazione più profonda nei tessuti senza la necessità di EDI. Questa lunghezza d'onda fornisce una risoluzione assiale di circa 5  $\mu\text{m}$ . La risoluzione assiale migliorata, insieme alla velocità di scansione più elevata, consente una maggiore media delle immagini, migliorando la qualità delle immagini e la capacità di visualizzare strutture più profonde in modo più dettagliato.

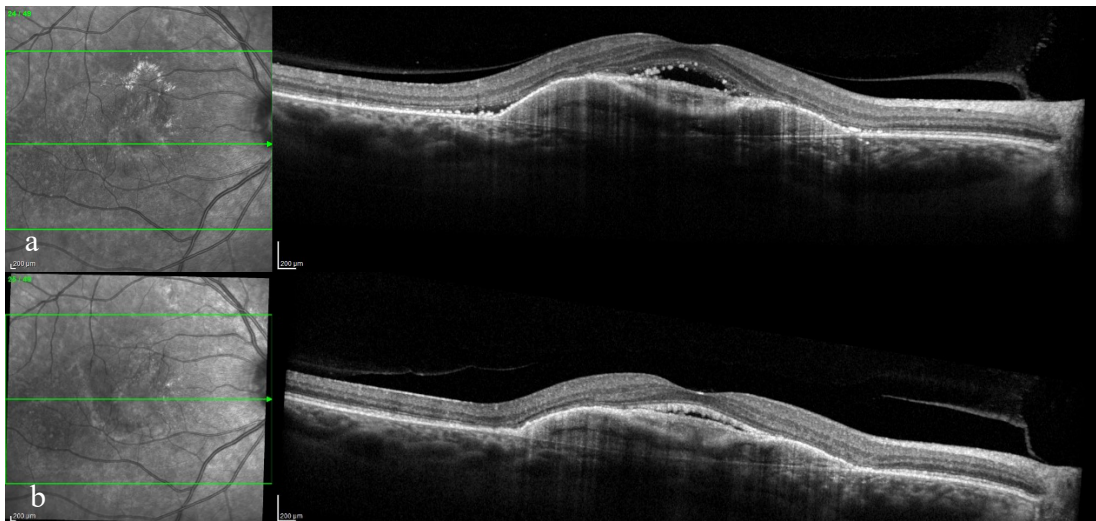
L'OCT rappresenta l'esame di scelta nella diagnosi e nel follow-up dei pazienti con CSC per la capacità di quantizzare e monitorare in modo obiettivo e ripetibile la presenza di liquido sottoretinico e il distacco del neuroepitelio [81]. Nella CSC cronica si possono rilevare con l'OCT cavità cistoidi intraretiniche, indice di degenerazione retinica, distacchi piani irregolari dell'epitelio pigmentato (PED) e PNV. L'analisi computerizzata dei dati ottenuti con l'EDI permette la misurazione di parametri anatomici come il CT, il SFCT e lo spessore centrale coroidale (CCT). Questi parametri sono fondamentali per la valutazione della risposta anatomica ai vari trattamenti effettuati nella CSC durante il periodo di follow-up (Fig.3).

#### ***2.6.4 Angio-OCT (OCT-A)***

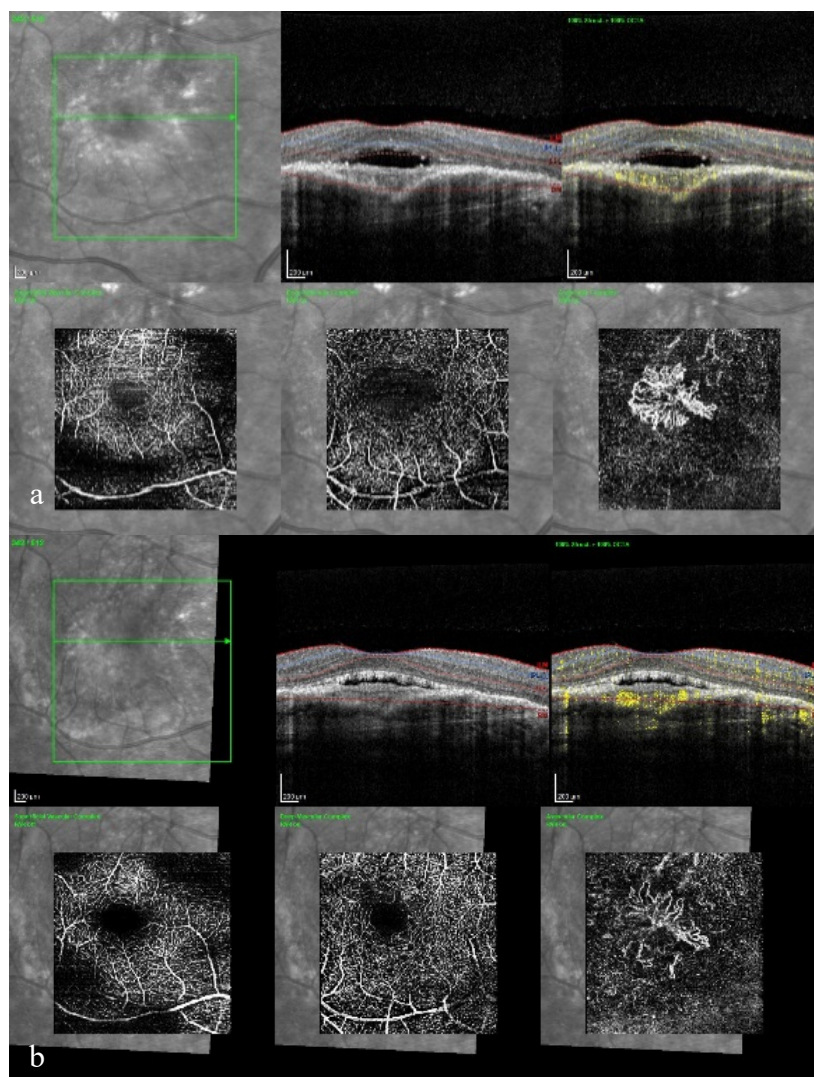
L'angio-OCT (OCT-A) consente di identificare il flusso vascolare nella coroide e nei diversi strati della retina senza l'utilizzo di un mezzo di contrasto. L'esame fornisce una ricostruzione tridimensionale del microcircolo perfuso all'interno della retina e della coroide studiando in maniera dettagliata il network vascolare e valutando separatamente i plessi superficiale, profondo e coriocalillare. La tecnologia OCT-A utilizza la riflessione della luce laser sulla superficie dei globuli rossi in movimento per rappresentare accuratamente i vasi attraverso

diverse aree segmentate dell'occhio, eliminando così la necessità di coloranti intravascolari. La scansione OCT della retina di un paziente è composta da più A-scan, che vengono unite per fornire informazioni strutturali trasversali. Con la tecnologia OCT-A, la stessa area di tessuto viene ripetutamente sottoposta a imaging e le differenze vengono analizzate tra le scansioni nel tempo, consentendo così di rilevare zone contenenti flussi elevati (ad es. con cambiamenti marcati tra le scansioni) e zone con flusso più lento o nullo, che saranno simili tra le scansioni.

L'OCT-A mostra un'elevata sensibilità nell'individuare la PNV complicante la CSC cronica definendone le dimensioni e la morfologia. Difatti, Quanranta-El Maftouhi et al. hanno riportato che l'OCT-A possa essere impiegato per evidenziare la presenza di PNV senza ricorrere ad esami invasivi (FA e/o ICGA) [82] (Fig.4).



*Fig.3: Uomo di 57 anni con CSC cronica esaminata all'esame OCT: a) presenza di distacco dell'epitelio neurosensoriale retinico con quota di SRF e presenza di PNV di tipo 1; b) parziale riassorbimento di SRF in seguito a trattamento con brodalumab.*



*Fig. 4: Uomo di 58 anni affetto CSC cronica esaminata all'OCT e OCT-A: a) Evidenza di fluido subretinico e presenza di PNV di tipo filamentoso finemente arborizzato prima del trattamento con brolicizumab; b) risoluzione parziale della quota di fluido subretinico all'OCT, PNV con aspetto meno arborizzato con vasi di calibro maggiore, segno di cronicità della PNV.*

### **2.6.5 Fluorangiografia/Angiografia con verde indocianina (FA/ICGA)**

L'angiografia retinica è una metodica utile nello studio della patologia retinica e coroideale. La diagnosi di CSC può avvenire senza il ricorso all'angiografia retinica che risulta però un elemento cruciale nel riconoscimento di PNV. L'esame consiste nell' eseguire fotografie del fondo oculare in rapida successione dopo aver iniettato nella vena antecubitale anteriore 3-4 cc di fluoresceina sodica (fluorangiografia) o di indocianina (angiografia al verde di

indocianina). Per eseguire l'esame viene utilizzato un retinografo corredato da un sistema ottico, in grado di mettere a fuoco il fondo oculare, e da una sorgente luminosa monocromatica. Le due sostanze hanno caratteristiche differenti: la fluoresceina, presente all'interno dei vasi retinici, riesce a diffondere grazie alle sue ridotte dimensioni molecolari nello spazio extravasale coroideale attraverso i pori della coriocalpillare. Dalla coroide non raggiunge però lo strato retinico in quanto incontra un'altra barriera rappresentata dall'epitelio pigmentato. L'indocianina, invece, si lega all'albumina plasmatica per il 95% e non fuoriesce dai vasi retinici né da quelli della coriocalpillare, nonostante questi siano fenestrati.

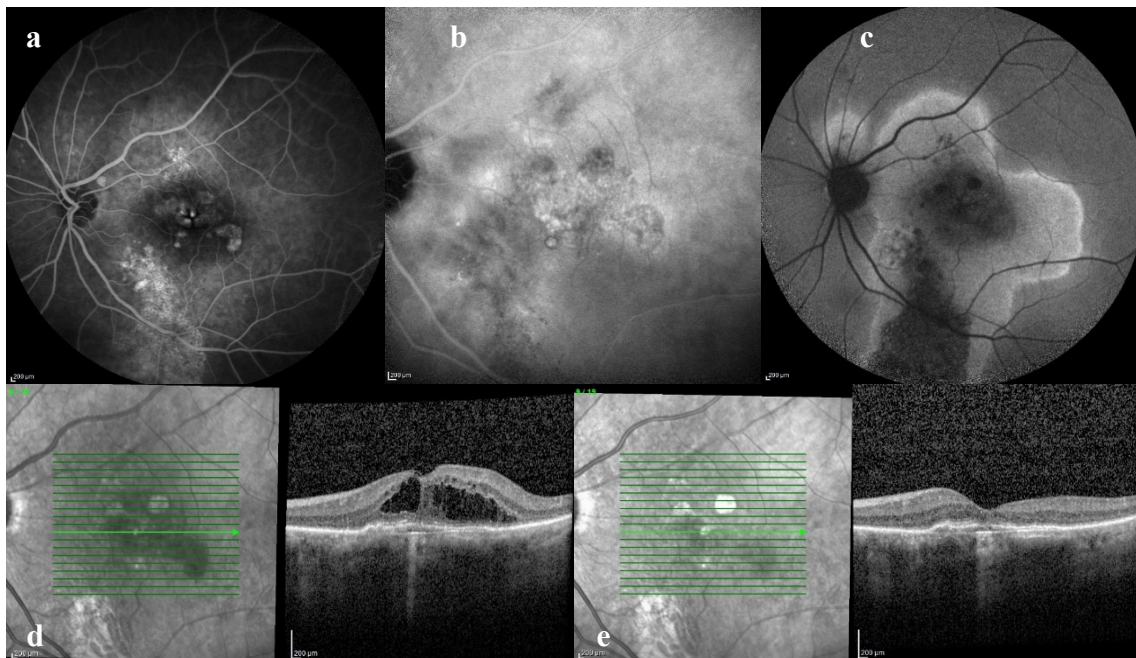
La fluoresceina viene eccitata da una luce blu di lunghezza d'onda di 465-490 nm, emettendo luce con una lunghezza d'onda maggiore nello spettro giallo-verde (520-530 nm). Un filtro barriera di 520-530 nm consente di catturare solo la luce emessa dalla fluoresceina eccitata.

L'indocianina invece viene eccitata dalle radiazioni infrarosse che, diversamente dal blu, attraversano bene l'epitelio pigmentato. Queste caratteristiche peculiari fanno sì che l'angiografia con verde di indocianina consenta una migliore definizione della patologia coroideale.

Nella CSC acuta la FA rileva nella maggior parte dei casi leakage focale del colorante nella sede del distacco del neuroepitelio, con aspetto a "fumo di ciminiera" nel 10% dei casi [83]; la forma cronica, invece, mostra multiple aree di iperfluorescenza indicative di danno di tipo funzionale e/o di atrofia dell'RPE a causa della persistenza del liquido subretinico. La FA può inoltre indagare la presenza di PNV secondaria evidenziabile con reti neovascolari nelle fasi iniziali e leakage in quelle tardive.

L'ICGA permette di valutare con maggior sensibilità le alterazioni della coroide come la dilatazione vascolare, la riduzione e i ritardi della perfusione, aree a maggior permeabilità evidenziabili come aree ipercianescenti. L'ICGA nella fase precoce mostra difetti della perfusione coroideale dovuti a un ritardo del riempimento dell'arterie e della coriocalpillare; nella fase tardiva mostra aree di ipercianescenza dovute alla presenza di stasi venosa e

iperpermeabilità vascolare della coroide. Grazie all'ICGA, è stato osservato che l'iperpermeabilità della coroide precede le alterazioni dell'epitelio pigmentato e persiste anche dopo la riparazione delle alterazioni di barriera. Un'abnorme condizione di iperpermeabilità di alcune zone della coroide caratterizza quindi i pazienti con CSC, sia nei momenti di attività che di inattività della malattia (Fig.5). I recenti progressi nell'imaging con lo sviluppo dell'UWF-ICGA hanno consentito la visualizzazione dell'intero fondo oculare, consentendo una valutazione più dettagliata delle caratteristiche morfologiche e dell'estensione, nonché la quantificazione delle vene vorticose.



*Fig. 5: Paziente con CSC cronica esaminata agli esami FA, FAF e OCT: a) esame FA prima del trattamento intravitreale con brolocizumab; b) FA nel follow-up; c) FAF prima del trattamento; d) OCT prima del trattamento; e) OCT post-trattamento con completa risoluzione del fluido intraretinico.*

## Capitolo III

### Strategie terapeutiche

Nella CSC acuta, il trattamento può spesso essere rinviato fino a 3-4 mesi dopo la diagnosi, in questi casi è importante individuare ed eliminare i potenziali fattori di rischio per prevenire potenziali recidive. In alcuni casi selezionati di CSC acuta o in caso di cronicizzazione si rende invece necessario un trattamento, che ad oggi è ancora oggetto di controversie poiché non esiste ancora un algoritmo terapeutico standard. Nella CSC cronica, la PDT half-dose o half-fluence, che ha come bersaglio la coroide anomala, dovrebbe essere considerata il trattamento di prima scelta. Se la PDT non è disponibile, la CSC cronica con punto di fuga focale non centrale all'angiografia può essere trattata utilizzando la fotocoagulazione laser. La CSC complicata da PNV deve essere trattata con iniezioni intravitreali di agenti anti-VEGF.

#### 3.1 Terapia laser

Tra gli approcci terapeutici proposti, la fotocoagulazione Argon laser rappresenta il primo trattamento dimostratosi efficace nella CSC, in particolare nella sua forma acuta. La fotocoagulazione laser viene eseguita su punti focali di fuga evidenziati alla FA e all'ICGA. Il meccanismo d'azione prevede il ripristino della funzione di barriera esercitata dall'RPE impedendo così l'ulteriore accumulo di SRF. Nel dettaglio, la stimolazione termica esercitata sull'RPE porta al reintegro della barriera ematoretinica, alla regolazione dei fattori di crescita, inclusi i fattori di permeabilità, e alla attivazione delle heat shock proteins (HSP). Il laser focalizzato sul punto di leakage a livello dell'RPE produce la fotocoagulazione e chiusura di tale punto attraverso un "tappo cicatriziale". L'effetto riparativo deriva dalle cellule dell'RPE adiacenti che migrano verso il punto fotocoagulato ripristinando la funzione di pompa e barriera [84]. Considerate alcune complicanze, come gli esiti cicatriziali e l'insorgenza di PNV secondarie, l'uso dell'Argon laser è indicato per siti extra-foveali [85]. Non esistono in

letteratura studi con risultati soddisfacenti nell'utilizzo di tale metodica nel lungo termine [86-87].

Un trattamento laser alternativo è il laser micropulsato sottosoglia (SMLT) che utilizza cicli di impulsi laser senza raggiungere il valore critico che porterebbe alla denaturazione delle proteine, prevenendo così esiti cicatriziali retinici. Il razionale alla base dell'uso dell'SMLT è che l'effetto curativo del laser sia, non nella distruzione del tessuto, ma nell'azione dell'energia termica che induce modificazioni biochimiche e fisiologiche [88]. L'SMLT, analogamente al trattamento laser tradizionale, agisce a livello dell'RPE, ma ha il vantaggio di attivare, tramite le HSP, la riparazione cellulare delle stesse cellule target che ripristinano così la barriera ematoretinica. Un ulteriore vantaggio dell'SMLT è che può essere fatto in prossimità della fovea e, se necessario, possono essere eseguite sessioni multiple nella stessa area [89]. Recentemente è stata proposta un'evoluzione dell'SMLT attraverso l'utilizzo di una nuova classe di laser definita "selective retinal laser treatment" (SRT). Quest'ultima adopera impulsi singoli o micropulsati dalla durata di microsecondi su punti focalizzati dell'RPE, le cui cellule ricevono un impulso tramite un danno diretto ai melanosomi che assorbono preferenzialmente la radiazione laser. Il danno provocato induce l'attivazione dei geni ECM che determinano la produzione di fattori riparativi responsabili dell'effetto terapeutico del trattamento.

Dagli studi presenti in letteratura, l'efficacia e la ripetibilità senza significativi rischi di danno retinico rendono l'SMLT l'approccio terapeutico consigliabile nella CSC cronica e nelle sue riacutizzazioni.

### **3.2 Terapia fotodinamica (PDT)**

Un ulteriore trattamento terapeutico è rappresentato dalla PDT che sfrutta la stimolazione laser dei vasi coroideali a livello del punto di leakage dopo infusione sistemica di verteporfina. Quest'ultima è una sostanza fotosensibilizzante che, arrivata nell'area di trattamento, viene

irradiata attraverso un laser a diodo non termico dalla lunghezza d'onda di 689 nm. Questo meccanismo porta alla formazione di specie reattive dell'ossigeno (ROS) capaci di indurre stress ossidativo e morte cellulare con secondario danno vascolare. Il razionale alla base dell'utilizzo della PDT è rappresentato dalla riduzione dello spessore della coroide, in particolar modo dello strato di Haller, riducendo di conseguenza la permeabilità e la perfusione della stessa [4]. La metodica induce un miglioramento della VA e la riduzione di SRF ma è associata a complicanze quali PNV secondaria, ipoperfusione coriicapillare, ischemia della coroide e danno dell'RPE [90]. Nel tentativo di ridurre al minimo il rischio di complicanze, alcuni studi hanno utilizzato protocolli half-dose e half-fluence che prevedono metà dose di verteporfina e metà della fluence del laser rispetto al settaggio standard [91-92]. L'efficacia del protocollo half-dose nel ridurre il fluido subretinico è comparabile in termini di outcome all'uso della fotocoagulazione laser nella CSC [87].

### **3.3 Terapia farmacologica**

La terapia medica è un'altra strategia che è stata largamente sperimentata nel trattare la CSC. Tra i vari farmaci, gli antagonisti dei mineralcorticoidi sono tra i più utilizzati. Come illustrato in precedenza, un'inappropriata attivazione dei recettori dei mineralcorticoidi indotta dai glucocorticoidi indurrebbe vasodilatazione dei vasi coroideali, aumentata permeabilità e fuoriuscita del fluido attraverso l'RPE nello spazio subretinico [92]. Il farmaco Spironolattone è un antagonista non selettivo del recettore dell'aldosterone: una dose di 50mg/die per un mese ridurrebbe la quota di SRF rispetto ad un trattamento con placebo, ma non indurrebbe un miglioramento nella VA [93]. Il farmaco non è scevro di effetti collaterali come l'iperpotassiemia, ginecomastia, calo della libido e disfunzione erettile [94]. L'Epleronone è, invece, un antagonista selettivo del recettore dell'aldosterone con minori effetti collaterali. Il trattamento prevede una dose di 25 mg/die per la prima settimana e un successivo passaggio

a 50 mg/die nelle settimane seguenti con monitoraggio della potassiemia. Il trattamento si correla ad una riduzione della quota di SRF e miglioramento della VA [95].

Negli ultimi anni sono stati condotti diversi trial clinici randomizzati per confrontare l'efficacia dei diversi trattamenti finora descritti. Il trial clinico PLACE ha confrontato l'utilizzo della PDT half-dose con il laser micropulsato sottosoglia ad alta densità nel trattamento della CSC cronica, mostrando la superiorità della PDT sia in termini di riassorbimento del SRF che in termini di miglioramento della BCVA [96].

Nel 2022 sono stati pubblicati i risultati del trial clinico SPECTRA che ha confrontato l'efficacia della PDT half-dose rispetto al trattamento con Eplerenone (25 mg/die per 1 settimana, 50 mg/die nei giorni successivi): anche in questo caso il trattamento con PDT è risultato essere più efficace [97].

### **3.4 Iniezioni intravitreali di agenti anti-VEGF**

Un trattamento farmacologico più invasivo quale l'utilizzo di iniezioni intravitreali di anti-VEGF è indicato nella CSC cronica in presenza di PNV. L'iniezione degli agenti anti-VEGF è effettuata a livello del limbus sclerocorneale temporale attraversando la pars plana in condizioni asettiche e in anestesia topica. Il trattamento con agenti anti-VEGF migliora la VA, diminuisce lo CT, il SRF e l'area visibile di PNV [95]. In assenza di PNV non ci sono evidenze di livelli elevati di VEGF nel plasma e/o nell'umor acqueo che giustifichino l'utilizzo di agenti anti-VEGF [98], sebbene alcuni studi abbiano riportato un'efficacia variabile degli agenti anti-VEGF in pazienti con CSC cronica senza PNV apparente [99-102]. Difatti, molti autori riferiscono che l'utilizzo di anti-VEGF nella CSC non complicata da PNV potrebbe regolarizzare l'iperpermeabilità coroideale che caratterizza la patologia.

Dalla pubblicazione dei risultati dello studio MINERVA, l'agente anti-VEGF ranibizumab è stato il trattamento on-label di prima linea nella PNV secondaria a CSC cronica [103]. Tuttavia diversi studi hanno dimostrato che altri agenti anti-VEGF, come bevacizumab e

aflibercept, possano essere ugualmente o maggiormente efficaci nel trattamento della CSC cronica complicata da PNV [104-105]. Da vari studi, il numero di iniezioni per ottenere la risoluzione del SRF è risultato variabile [104-105].

Le iniezioni intravitreali di agenti anti-VEGF possono causare eventi avversi locali come infiammazione intraoculare, aumento della pressione intraoculare (IOP), endoftalmite, lacerazione retinica, distacco retinico regmatogeno, cataratta traumatica iatrogena, e sistemici, come emorragie ed eventi tromboembolici arteriosi

### **3.4.1 Ranibizumab**

Ranibizumab (Lucentis, Novartis Pharma AG, Basilea, Svizzera) è un frammento di un anticorpo monoclonale umanizzato prodotto nelle cellule di *Escherichia Coli* mediante tecnologia di DNA ricombinante umanizzato. Il farmaco, con peso molecolare di 48 kDa, si lega con elevata affinità a tutte le forme biologicamente attive di VEGF-A, inibendo così il legame del VEGF-A ai suoi recettori tirosin-chinasi VEGFR1 e VEGFR2, e prevenendo in tal modo la proliferazione delle cellule endoteliali, la neovascolarizzazione e l'aumento della permeabilità vasale. Ranibizumab è indicato negli adulti per il trattamento della forma essudativa di AMD, dell'edema maculare diabetico (DME), della retinopatia diabetica proliferante (PDR), dell'edema maculare secondario ad occlusione venosa retinica (RVO di branca/centrale), della PNV. La dose raccomandata negli adulti è 0.5 mg/0.05 mL somministrata mediante singola iniezione intravitreale. Gli intervalli di monitoraggio e di trattamento devono essere basati sull'attività della malattia come accertato mediante valutazione della VA e/o dei parametri anatomici agli esami strumentali. La sicurezza e l'efficacia clinica in pazienti con diminuzione della VA dovuta a PNV sono state validate sulla base di uno studio pilota in doppio cieco (MINERVA).

L'emivita media del farmaco è di circa 9 giorni. Si stima che, al momento della somministrazione intravitreale mensile di 0.5 mg/occhio, la concentrazione massima sierica di ranibizumab, raggiunta dopo circa 1 giorno, oscilla generalmente tra 0.79 e 2.90 ng/ml,

mentre la concentrazione minima oscilla generalmente tra 0.07 e 0.49 ng/ml. Si stima che le concentrazioni sieriche di ranibizumab siano circa 90.000 volte inferiori rispetto a quelle vitreali.

### **3.4.2 Bevacizumab**

Bevacizumab (Avastin, Genentech, South San Francisco, CA) è un anticorpo monoclonale ricombinante umanizzato a catena intera, in grado di legare tutte le isoforme di VEGFA. Il suo peso molecolare è di 149 kDa ed è stato formulato grazie alla tecnologia del DNA ricombinante. Legandosi al VEGF impedisce a quest'ultimo di legarsi ai suoi recettori tirosin-chinasi, VEGFR1 e VEGFR2, sulla superficie delle cellule endoteliali. Il blocco dell'attività biologica del VEGF fa regredire la vascolarizzazione dei tumori, normalizza la vascolarizzazione tumorale residua, e inibisce la formazione di nuova vascolarizzazione. Inizialmente approvato per l'utilizzo nel tumore del colon-retto, numerosi studi hanno evidenziato la sua efficacia per il trattamento della CSC cronica complicata da PNV grazie ad una dose terapeutica di 1.25 mg/0.05 mL [106].

È più economico di molti altri agenti anti-VEGF, poiché ogni fiala può essere frazionata in più piccole dosi per uso intraoculare. Studi di farmacodinamica hanno dimostrato che ha un'affinità di legame 14 volte inferiore rispetto a ranibizumab per VEGFA. Alcuni studi hanno riportato un'emivita sistemica di 18.7 giorni dopo tre iniezioni mensili intravitreali [105]; l'esposizione sistemica è risultata maggiore rispetto a ranibizumab o aflibercept, con una concentrazione sierica media di 1.58 nM, che è superiore a quella inibitoria stimata per il fattore VEGF ( $IC_{50} = 0.668$  nM). Ciò può comportare un aumento del rischio di eventi avversi sistemici rispetto agli altri anti-VEGF testati come ipertensione arteriosa (38%), proteinuria asintomatica (30%), tromboembolia arteriosa (20%), rallentamento del tempo di cicatrizzazione delle ferite nei pazienti sottoposti ad un altro intervento, emorragie cutanee e delle mucose (5%), perforazione gastrointestinale (2%) e sindrome nefrosica (0.4%). Da notare che gli eventi avversi correlati alla via di somministrazione intravitreale sono

verosimilmente meno correlati ad eventi fatali (0.4-1%) rispetto alla somministrazione per via sistemica, riservata ai pazienti con tumori del colon-retto.

### ***3.4.3 Aflibercept***

Aflibercept (Eylea, Bayer HealthCare Pharmaceuticals, Berlin, Germany) è una proteina di fusione ricombinante completamente umana di 115 KDa, costituita dai domini extracellulari 2 e 3 di VEGFR1 e VEGFR2 e fusa alla regione della frazione costante (Fc) di IgG1 umane. Il farmaco mostra una grande affinità per VEGFA, VEGFB e fattore di crescita placentare (PlGF) [105]. Il VEGFA e il PlGF appartengono entrambi alla famiglia dei fattori angiogenici. Come detto in precedenza, il VEGF agisce attraverso due recettori tirosin-chinasi, VEGFR1 e VEGFR2, presenti sulla superficie delle cellule endoteliali; il PlGF, invece, si lega solo a VEGFR1, che è anche presente sulla superficie dei leucociti. L'attivazione eccessiva di questi recettori da parte di VEGFA può determinare una neovascolarizzazione patologica e un'eccessiva permeabilità vascolare. Il PlGF può agire in sinergia con VEGFA in questi processi. La struttura tridimensionale di aflibercept gli consente di legarsi simultaneamente ad entrambi i lati del dimero VEGF in una "presa a due mani". Ciò si traduce in un legame con più alta affinità per VEGF165 rispetto a ranibizumab e bevacizumab. Rispetto a ranibizumab, presenta inoltre una maggior durata di azione. La quantità utilizzabile per la somministrazione di una dose singola è pari a 0.05 mL contenenti 2 mg di aflibercept. Il farmaco è assorbito lentamente dall'occhio nella circolazione sistemica in seguito a somministrazione intravitreale e lo si osserva nella circolazione sistemica prevalentemente sotto forma di complesso inattivo e stabile con il VEGF; l'emivita media di aflibercept è pari a 9.1 giorni. Nel plasma, le concentrazioni di aflibercept libero, somministrato ogni 4 settimane, risultano basse e transitorie, raggiungendo livelli non rilevabili durante la prima settimana dopo l'iniezione [105]. Aflibercept è indicato attualmente per il trattamento di AMD, RVO, DME e neovascolarizzazione miopica. Alcuni studi hanno riportato la sua efficacia anche nel trattamento di CSC complicata da PNV [107].

Di recente è stato introdotto l'aflibercept 8 mg, progettato in una formulazione da 70 µL con una dose molare 4 volte superiore ad aflibercept 2 mg. Questa formulazione nasce dall'osservazione che nella pratica clinica i pazienti spesso sperimentano miglioramenti minori, in parte, a causa della mancanza di un follow-up coerente associato a un elevato carico di iniezioni e alla necessità di un monitoraggio frequente. Con aflibercept 8 mg l'intento è quello di ridurre il numero di iniezioni e prolungare gli intervalli tra i controlli in modo da ottenere una maggiore aderenza al trattamento e quindi migliori risultati funzionali ed anatomici. Al momento l'aflibercept 8 mg è stato approvato per il trattamento dell'edema maculare diabetico e della degenerazione maculare neovascolare [108-109].

#### **3.4.4 Brolucizumab**

Brolucizumab (Beovu, Novartis Pharma AG,) è il più recente farmaco anti-VEGF disponibile in commercio. È stato approvato dalla FDA nell'ottobre 2019 per il trattamento dell'AMD essudativa e del DME. Brolucizumab è un frammento di un anticorpo monoclonale a catena singola umanizzato prodotto nelle cellule di *Escherichia coli* tramite tecnologia di DNA ricombinante. Ha un peso molecolare pari a 26 kDa e si lega a tutte le principali isoforme biologicamente attive di VEGFA (VEGF110, VEGF121 e VEGF165) con una capacità 11 volte superiore ad aflibercept. L'assenza del frammento cristallizzabile e le sue ridotte dimensioni, inoltre, consentono di migliorare la biodisponibilità con una maggiore penetrazione nei tessuti e una maggiore durata di azione rispetto agli altri anticorpi monoclonali [105]. Inoltre, le sue dimensioni consentono una maggiore concentrazione di farmaco a parità di volume somministrato rispetto ad altri agenti anti-VEGF. La dose raccomandata è di 6 mg/0.05 mL ogni 4/6 settimane. Come gli altri agenti anti-VEGF, l'intervallo del trattamento terapeutico è basato sull'attività di malattia valutabile attraverso la misurazione della VA e/o dei parametri anatomici agli esami strumentali. Il brolucizumab legato al VEGF endogeno viene eliminato per via renale e tramite proteolisi epatica. In seguito ad iniezione intravitreale, il farmaco presenta un'emivita sistemica apparente di 4.4 giorni.

Non si accumula a livello sierico quando è somministrato per via intravitreale ogni 4 settimane. Gli studi multicentrici HAWK e HARRIER di fase III dalla durata di 2 anni, in doppio cieco, hanno valutato la sicurezza e l'efficacia di un regime trimestrale di brolocizumab rispetto ad aflibercept in pazienti naïve per il trattamento di AMD neovascolare, rivelando risultati anatomici superiori per il primo. Sono stati sollevati alcuni problemi di sicurezza per quanto riguarda la presenza di gravi eventi avversi oculari in HAWK e HARRIER, inclusi episodi di infiammazione intraoculare, endoftalmite vasculite, RAO, cataratta traumatica; Tuttavia, la percentuale di questi eventi avversi è risultata molto bassa (circa il 2%) [105].

### **3.4.5 Faricimab**

Di recente è stato approvato un nuovo farmaco anti-VEGF, il faricimab, un anticorpo biospecifico per uso intraoculare che lega e neutralizza sia l'angiopoietina-2 che il VEGF-A. I dati di studi clinici di fase 3 [110-111] per tre indicazioni retiniche (DME, degenerazione maculare neovascolare senile e occlusione venosa retinica) supportano l'ipotesi che la doppia inibizione del pathway dell'angiopoietina-2 e del VEGF-A con faricimab possa promuovere la stabilità vascolare, estendere la durata del trattamento ed ottimizzare i risultati per queste malattie retiniche.

Nel 2024 è stato pubblicato uno studio case series in cui 16 occhi di pazienti con CSC cronica sono stati trattati con faricimab. Questo studio ha mostrato risultati incoraggianti in termini di riduzione dello spessore maculare associato alla riduzione del SRF. Tali dati dovranno essere confermati da ulteriori studi [112].

## **Capitolo IV**

### **Materiali e metodi**

#### **4.1 Strategie di ricerca**

Il nostro è uno studio case-series di tipo retrospettivo su 34 pazienti afferenti a sette centri di cura di terzo livello (l'Università del Molise di Campobasso, l'Università Magna Graecia di Catanzaro, l'Ospedale Santa Croce e Carle di Cuneo, l'Ospedale "Vincenzo Monaldi" di Napoli, l'Università di Palermo, l'Università di Salerno e l'Ospedale Ludwigshafen, Germania), a cui è stato offerto un trattamento off-label con brolocizumab per CSC cronica complicata da PNV (tipo I, II o vasculopatia polipoide) in seguito alla scarsa risposta ad altri agenti anti-VEGF o come trattamento di prima linea su indicazione dell'oculista curante. Il principale obiettivo dello studio è stato quello di valutare la sicurezza e l'efficacia di brolocizumab intravitreale nell'indurre la completa risoluzione del liquido sotto/intraretinico persistente per almeno 2 mesi dopo l'ultima iniezione di un altro agente anti-VEGF diverso dal brolocizumab o come trattamento di prima linea su indicazione dell'oculista curante.

Lo studio è stato approvato dagli Institutional Review Boards di ciascun centro partecipante e ha aderito ai principi della Dichiarazione di Helsinki. Il consenso informato è stato ottenuto da tutti i partecipanti allo studio.

#### **4.2 Criteri di inclusione e di esclusione**

Sono stati inclusi in questo studio pazienti con diagnosi di CSC cronica complicata da PNV con scarsa o mancata risposta ad altri trattamenti e pazienti naive.

La CSC cronica è stata definita dalla presenza di alterazioni dell'RPE in sede maculare; presenza di SRF nella regione foveale  $\geq 3$  mesi, con o senza PED all'OCT; aree di leakage e/o PED alla FA; presenza di vasi coroideali dilatati e iperpermeabilità coroideale evidenziabile all'ICGA. Alla

FA e ICGA, le caratteristiche suggestive di PNV sono state la presenza di reti neovascolari nelle fasi iniziali e leakage nelle fasi tardive.

La scarsa o mancata risposta ad altri trattamenti è stata definita come segue: una risoluzione del fluido intraretinico e una riduzione del fluido sottoretinico uguale o maggiore al 10% rispetto al baseline è stata considerata come una risposta parziale; la persistenza del fluido intraretinico e/o la riduzione del fluido sottoretinico inferiore al 10% rispetto al baseline è stata considerata come una mancata risposta al trattamento. Gli occhi precedentemente trattati con PDT sono stati considerati eleggibili per lo studio a condizione che i trattamenti precedenti fossero stati somministrati ad una distanza superiore o uguale a 6 mesi prima della data della prima iniezione di brolucizumab. Pazienti precedentemente trattati con altri agenti anti-VEGF sono stati considerati eleggibili per lo studio a condizione che avessero ricevuto almeno 6 iniezioni intravitreali con regime mensile con l'obiettivo di ottenere il riassorbimento completo del liquido sottoretinico o intraretinico.

I criteri di esclusione sono stati: PDT entro i 6 mesi precedenti alla prima iniezione di brolucizumab; iniezione intravitreale di agenti anti-VEGF entro i 2 mesi precedenti alla prima iniezione di brolucizumab; AMD; miopia patologica; occlusione venosa retinica; retinopatia diabetica; malattie ereditarie della retina; malattie dell'interfaccia vitreoretinica; chirurgia intraoculare entro 3 mesi precedenti alla prima iniezione di brolucizumab; opacità dei mezzi diottrici tali da impedire una qualità dell'immagine sufficiente.

### **4.3 Raccolta dati**

Le immagini sono state acquisite utilizzando SPECTRALIS® HRA+OCT (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germania, versione 1.9.13).

La diagnosi di CSC cronica e PNV è stata ottenuta mediante FA, ICGA, OCT e/o OCT-A (se disponibile).

Per distinguere la neovascolarizzazione secondaria ad AMD dalla PNV i pazienti arruolati dovevano avere una storia documentata di CSC, assenza di segni di atrofia geografica suggestivi di AMD, assenza di drusen >125 micron, evidenza di ispessimento coroideale e dilatazione dei vasi coroideali visibili all'OCT, iperpermeabilità visibile all'ICGA nelle aree di neovascolarizzazione.

La PNV è stata classificata come:

- Tipo I, neovascolarizzazioni tra la membrana di Bruch e l'RPE;
- Tipo II, neovascolarizzazioni tra RPE e retina;
- vasculopatia polipoidale.

L'acquisizione di immagini OCT è avvenuta attraverso un protocollo che prevede l'acquisizione di sezioni orizzontali ad alta risoluzione tali da coprire un'area di 20° (orizzontale) × 20° (verticale) con una distanza dai 60 ai 120 µm tra le singole sezioni. Lo spessore foveale centrale (CFT), definito come la distanza in micron tra la membrana limitante interna e il margine esterno dell'RPE, è stato valutato automaticamente nel cerchio centrale di 1 mm di diametro della griglia ETDRS utilizzando la mappa dello spessore generata dal software Heidelberg Eye Explorer V.2 (Heidelberg Engineering, V.2.4.1, Heidelberg, Germania). Lo spessore coroideale subfoveale (SFCT) è stato valutato misurando manualmente la distanza tra l'RPE e l'interfaccia coroideale-sclerale sotto il centro della depressione foveolare. Tutte le immagini OCT sono state registrate durante le ore mattutine (cioè dalle ore 8.00 alle ore 14.00).

#### **4.4 Trattamento anti-VEGF**

Le iniezioni intravitreali di brolocizumab 6 mg/0.05 mL sono state somministrate ogni 4 settimane fino al completo riassorbimento del liquido intra e/o sottoretinico, determinato utilizzando l'OCT.

#### **4.5 Analisi statistica**

Le statistiche descrittive per i dati normalmente distribuiti sono presentate come medie +/- deviazione standard (SD). La miglior acuità visiva corretta (BCVA) è stata misurata con l'ottotipo di Snellen e convertita in scala logMar (logaritmo del minimo angolo di risoluzione) per l'analisi statistica.

Le condizioni funzionali e strutturali sono state valutate al baseline, 1 mese dopo la prima iniezione di brolocizumab e alla fine del follow-up.

I cambiamenti dopo il trattamento sono stati analizzati utilizzando un test per l'analisi della varianza con correzione di Bonferroni e il test di Friedman per le variabili continue e categoriali, rispettivamente.

Una p value minore o uguale a 0.05 è stato considerato statisticamente significativo.

L'analisi statistica è stata eseguita utilizzando MedCalc versione 11.5.1 (Medcalc software, Mariakerke, Belgio).

## Capitolo V

### Risultati

I risultati di seguito riportati sono stati pubblicati nell'articolo: "Intravitreal Brolucizumab for Pachychoroid Neovascularopathy Associated With Chronic Central Serous Chorioretinopathy" [113].

“Lo studio ha incluso 34 pazienti (22 maschi, 12 femmine), per un totale di 34 occhi (19 occhi destri, 55.9%). Al momento della prima iniezione di brolucizumab l'età media dei pazienti era di  $55.1 \pm 9.4$  anni. Sulla base dell'esame oftalmoscopico, tutti i pazienti mostravano alterazioni pigmentarie compatibili con CSC cronica e 5 pazienti su 34 (20.6%) mostravano drusen di meno di 125  $\mu\text{m}$  in sede maculare. Nello specifico, 3 dei 5 pazienti avevano drusen di meno di 63  $\mu\text{m}$ , e 2 avevano drusen tra i 63 e i 125  $\mu\text{m}$ . I pazienti con drusen di meno di 63  $\mu\text{m}$  avevano 48, 50 e 53 anni, mentre i 2 pazienti con drusen tra i 63 e i 125  $\mu\text{m}$  avevano 56 e 63 anni.

Per tutti i pazienti inclusi nello studio, erano disponibili almeno 2 esami ICGA: uno effettuato al momento della diagnosi di CSC cronica e l'altro al momento della diagnosi di PNV. La diagnosi di CSC cronica risaliva a  $75.2 \pm 32.1$  mesi prima (range 23-120 mesi), mentre la diagnosi di PNV che complicava la CSC cronica risaliva a  $25.7 \pm 18.6$  mesi prima (range, 12-84 mesi). Prima di sviluppare la PNV, 8 occhi (23.5%) avevano ricevuto un trattamento PDT e ad un paziente era stato prescritto eplerenone orale (25 mg/die per 7 giorni, poi 50 mg/die per 2 mesi). Dopo lo sviluppo di PNV, 25 occhi (73.5%) erano stati trattati con agenti anti-VEGF prima di ricevere brolucizumab. Nello specifico, 13 occhi (52%) avevano ricevuto aflibercept, 5 occhi (20%) avevano ricevuto ranibizumab, 2 occhi (8%) avevano ricevuto bevacizumab, 3 occhi (12%) avevano ricevuto ranibizumab + aflibercept e 2 occhi (8%) avevano ricevuto bevacizumab + ranibizumab + aflibercept.

9 pazienti (26.5%) inclusi nello studio non avevano ricevuto alcun precedente trattamento anti-VEGF (gruppo naïve). Il numero medio di iniezioni anti-VEGF per paziente prima del passaggio a brolucizumab era  $12.4 \pm 4.6$  (range 9–33), con 11 pazienti che avevano ricevuto 9 o 10 iniezioni, 3 pazienti che avevano ricevuto 11 o 12 iniezioni e 11 pazienti che avevano ricevuto più di 12 iniezioni. Un riepilogo del tipo e del numero dei precedenti trattamenti anti-VEGF e dei relativi risultati è fornito nella *Tabella*.

	Pregressa PDT	Pregresso aflibercept	Pregresso ranibizumab	Pregresso bevacizumab	Pregresso Eplerenone	n. precedenti iniezioni	Risposta al brolucizumab
1	no	no	no	no	no	0	completa
2	no	no	no	no	no	0	completa
3	no	no	no	no	no	0	parziale
4	no	no	no	no	no	0	completa
5	no	no	no	no	no	0	parziale
6	sì	no	sì	no	no	9	completa
7	no	no	sì	no	no	11	completa
8	no	no	no	no	no	0	completa
9	no	sì	no	no	no	10	completa
10	sì	sì	no	no	no	9	completa
11	no	sì	no	no	no	10	parziale
12	no	sì	no	no	no	10	parziale
13	sì	sì	sì	no	no	33	parziale
14	no	no	no	no	no	0	completa
15	no	no	sì	no	no	10	parziale
16	no	sì	no	no	no	10	parziale
17	no	no	sì	no	no	10	parziale
18	no	sì	sì	no	no	14	completa
19	no	no	no	sì	sì	14	completa
20	no	sì	no	no	no	11	completa
21	no	sì	no	no	no	13	parziale
22	sì	no	no	sì	no	13	completa
23	sì	sì	no	no	no	10	completa
24	sì	sì	sì	sì	no	12	completa
25	sì	sì	no	no	no	10	completa
26	no	sì	no	no	no	13	parziale
27	no	sì	no	no	no	13	parziale
28	sì	no	sì	no	no	10	completa
29	no	sì	sì	sì	no	13	completa
30	no	sì	no	no	no	13	completa
31	no	no	no	no	no	0	completa
32	no	no	no	no	no	0	completa
33	no	sì	no	no	no	14	parziale
34	no	sì	sì	no	no	15	completa

*Tabella. Riassunto del tipo e numero delle iniezioni anti-VEGF in occhi non-naive e risposta al brolucizumab in occhi naive e non naive*

I 20 occhi (80%) trattati con un singolo farmaco (vale a dire, aflibercept, ranibizumab o bevacizumab soltanto) hanno ricevuto le prime 6 iniezioni (indipendentemente dal farmaco anti-VEGF utilizzato) con un regime mensile con l'obiettivo di ottenere il riassorbimento completo del fluido sotto/intraretinico. Gli altri 5 occhi (20%) hanno ricevuto almeno 3

iniezioni con lo stesso farmaco anti-VEGF prima di passare a un altro. Dopo le iniezioni anti-VEGF (diverse dal brolocizumab), 19 occhi (76%) hanno mostrato una risposta parziale, mentre 6 occhi (24%) non hanno mostrato alcuna risposta al trattamento (*Tabella*). Nessuno degli occhi ha mostrato un riassorbimento completo del fluido sotto/intraretinico. Il numero medio di iniezioni anti-VEGF somministrate (prima del passaggio a brolocizumab) era di  $11.2 \pm 3.4$  (range 8–13) nel gruppo con una risposta parziale e di  $13.5 \pm 2.5$  (range 9–15) nel gruppo senza risposta. Considerando l'intero gruppo ( $n = 34$ ), prima di iniziare brolocizumab, 23 occhi mostravano fluido sottoretinico all'OCT, 8 occhi presentavano sia fluido sottoretinico che intraretinico e 3 presentavano solo fluido intraretinico. Per quanto riguarda la PNV, 18 (52.9%) sono stati classificati come tipo 1, 11 (32.4%) come tipo misto 1 e 2 e 5 (14.7%) come vasculopatia polipoidale. All'ultima visita ( $1.8 \pm 0.6$  mesi dopo l'ultima iniezione di brolocizumab), 22 occhi (64.7%) hanno mostrato assenza di fluido intraretinico o sottoretinico, il fluido sottoretinico è stato trovato in 8 occhi (23.5%) e entrambi, il fluido intraretinico e sottoretinico, in 4 occhi (11.7%). In particolare, l'assenza di fluido intraretinico o sottoretinico è stata trovata in 7 su 9 occhi naïve (77.8%) e in 15 su 25 (60%) degli occhi precedentemente trattati con agenti anti-VEGF ( $P = 0.34$ ). Il numero medio di iniezioni di brolocizumab necessarie per ottenere il completo riassorbimento del fluido è stato  $2.8 \pm 1.8$ , in particolare,  $1.6 \pm 0.7$  per occhi naïve e  $3.3 \pm 1.5$  per occhi non naïve.

Il diametro massimo medio complessivo di PNV misurato al baseline sulle immagini ICGA era  $463 \pm 186.7 \mu\text{m}$  (range, 278–649  $\mu\text{m}$ ) e non differiva significativamente tra il gruppo responder ( $402 \pm 127.8 \mu\text{m}$ ) e non responder ( $497 \pm 154.5 \mu\text{m}$ ;  $P = 0.068$ ).

L'intervallo medio tra le iniezioni (per i pazienti che hanno ricevuto  $\geq 2$  iniezioni) era  $33.4 \pm 4.2$  giorni.

Tra gli occhi con scomparsa completa del fluido ( $n=22$ ), solo 5 (23,8%) hanno richiesto 5 o più iniezioni per ottenere questo risultato. 15 su 22 occhi (68.2%) hanno mostrato una risoluzione completa del fluido intra/sottoretinico dopo 3 o meno iniezioni e, tra questi, 7

occhi (4 naïve e 3 non naïve) hanno mostrato una risoluzione completa dopo una sola iniezione. I 3 occhi non naïve avevano precedentemente ricevuto una media di 13.1 iniezioni intravitreali (range, 9–25).

Un riassorbimento incompleto del fluido sottoretinico e intraretinico è stato osservato alla fine del periodo di follow-up in 12 occhi: 4 su 18 occhi (22.2%) con PNV di tipo 1, 5 su 11 (45.4%) con PNV mista di tipo 1 e tipo 2 e 3 su 5 (60%) con vasculopatia polipoidale. Tra gli 8 pazienti sottoposti in precedenza a PDT e trattati successivamente con farmaci anti-VEGF, 7 hanno mostrato un riassorbimento completo del fluido sottoretinico/intraretinico dopo il passaggio a brolucizumab. Di questi 7 pazienti, 1 era stato trattato con ranibizumab, aflibercept e bevacizumab (13 iniezioni intravitreali in totale) e 6 avevano ricevuto monoterapia con ranibizumab (2 pazienti), aflibercept (3 pazienti) e bevacizumab (1 paziente), rispettivamente, con una media di  $9.5 \pm 0.5$ ,  $9.7 \pm 0.4$  e 13 iniezioni eseguite, rispettivamente.

Tra i pazienti trattati esclusivamente con iniezioni intravitreali prima di brolucizumab (N=17), 13 hanno ricevuto un singolo farmaco anti-VEGF; in particolare, 3 pazienti hanno ricevuto ranibizumab e 10 hanno ricevuto aflibercept. Tra coloro che hanno ricevuto ranibizumab, 2 hanno mostrato una risposta parziale e 1 una risposta completa dopo brolucizumab, mentre tra coloro che hanno ricevuto aflibercept, 7 hanno mostrato una risposta parziale e 3 una risposta completa dopo brolucizumab.

Le precedenti iniezioni medie di ranibizumab erano 10.5 nei 2 occhi con risposta parziale e 11 nell'occhio con risposta completa, mentre le precedenti iniezioni medie di aflibercept erano  $11.9 \pm 1.6$  e  $11.3 \pm 1.2$  negli occhi con risposta parziale e completa, rispettivamente. Solo 1 paziente aveva ricevuto un trattamento precedente con eplerenone, seguito da 14 iniezioni di bevacizumab; questo paziente ha mostrato una risposta completa dopo il passaggio a brolucizumab.

Lo spessore foveale centrale è diminuito da  $317.8 \pm 109.3 \mu\text{m}$  a  $254.5 \pm 72.9 \mu\text{m}$  a 1 mese dopo la prima iniezione ( $P = 0.007$ ) e a  $239.8 \pm 74.8 \mu\text{m}$  alla fine del periodo di follow-up ( $P$

= 0.0005) (Fig. 6). Analogamente, l'SCT è diminuito da  $399.3 \pm 86.2 \mu\text{m}$  a  $362.5 \pm 96.4 \mu\text{m}$  a 1 mese dalla prima iniezione ( $P = 0.002$ ) e a  $355.5 \pm 92.7 \mu\text{m}$  alla fine del periodo di follow-up ( $P = 0.0008$ ).

In particolare, l'SCT al basale era  $383.6 \pm 55.9 \mu\text{m}$  e  $406.5 \pm 97.3 \mu\text{m}$  nel gruppo responder e in quello non responder, rispettivamente ( $P = 0.17$ ). Un mese dopo l'iniezione, l'SCT è diminuito a  $332.3 \pm 80.2 \mu\text{m}$  e  $376.1 \pm 101.9 \mu\text{m}$  rispettivamente nel gruppo responder e in quello non responder ( $P = 0.27$ ). Alla fine del periodo di follow-up, l'SCT era  $321.3 \pm 64.7 \mu\text{m}$  e  $366.1 \pm 95.8 \mu\text{m}$  rispettivamente nel gruppo responder e in quello non responder ( $P = 0.22$ ) (Fig. 7).

La BCVA è migliorata in 16 occhi (47%), è rimasta stabile in 10 occhi (29.5%) ed è peggiorata in 8 occhi (23.5%). Nel complesso, il logMAR BCVA medio è migliorato da 20/50 a 20/40 (logMAR  $0.4 \pm 0.2$  a  $0.3 \pm 0.2$ ) a 1 mese dalla prima iniezione ed è rimasto stabile agli stessi valori alla fine del periodo di follow-up ( $P = 0.04$ ) (Fig. 8).

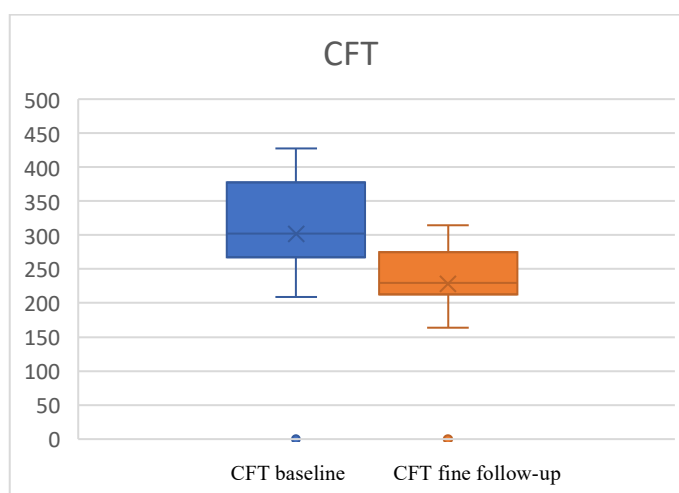


Fig. 6 Grafico raffigurante la variazione del CFT dal baseline al termine del follow-up.

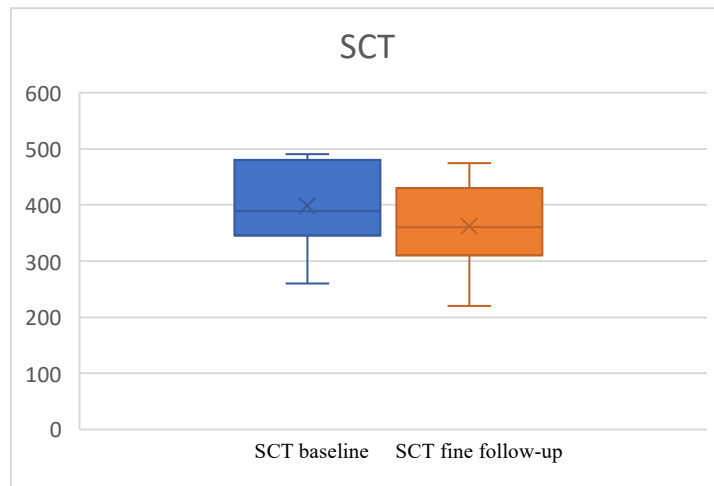


Fig.7 Grafico raffigurante la variazione dell'SCT da baseline al termine del follow-up.

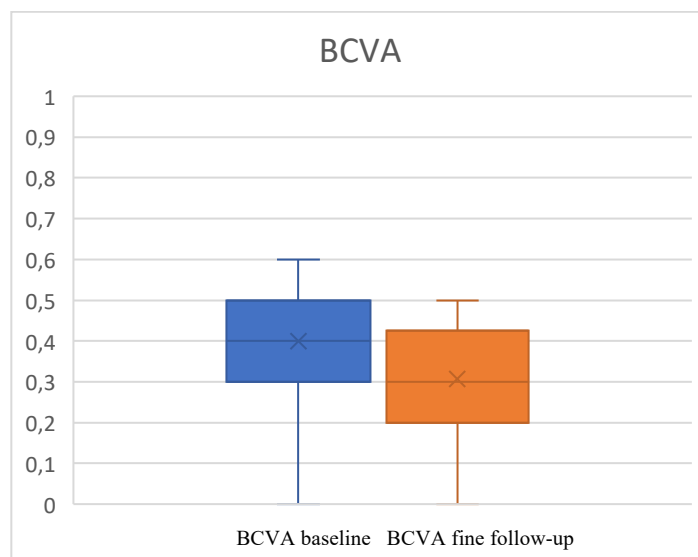


Fig.8 Grafico raffigurante la variazione del logMar BCVA dal baseline al termine del follow-up.

La VA media al basale era 20/63 (logMAR  $0.53 \pm 0.18$ ) ed è leggermente migliorata a 20/56 (logMAR  $0.46 \pm 0.22$ ) negli occhi con fluido persistente alla fine del follow-up ( $n = 12$ ;  $P = 0.6$ ). Tuttavia, negli occhi con riassorbimento completo del fluido alla fine del periodo di follow-up ( $n = 22$ ), la BCVA è significativamente migliorata da 20/61 (logMAR  $0.49 \pm 0.27$ ) a 20/38 (logMAR  $0.39 \pm 0.29$ ;  $P = 0.01$ ).

Per quanto riguarda le differenze tra occhi naïve e non naïve, la BCVA al basale era 20/52 (logMAR  $0.41 \pm 0.35$ ) negli occhi naïve e 20/56 (logMAR  $0.44 \pm 0.25$ ) negli occhi non naïve, rispettivamente (P=0.8). Un mese dopo la prima iniezione di brolocizumab, la BCVA è migliorata a 20/38 (logMAR  $0.29 \pm 0.28$ ) negli occhi naïve e a 20/46 (logMAR  $0.36 \pm 0.28$ ) negli occhi non naïve ed è ulteriormente migliorata a 20/30 (logMAR  $0.18 \pm 0.23$ ) negli occhi naïve e a 20/40 (logMAR  $0.30 \pm 0.25$ ) negli occhi non naïve all'ultimo follow-up.

Durante il periodo di follow-up, non sono stati osservati casi di infiammazione intraoculare (IOI), vasculite, occlusione vascolare, endoftalmite, rotture dell'RPE e rotture e/o distacco della retina in nessuno degli occhi trattati.

## Capitolo VI

### Discussione

“Stando alle nostre conoscenze attuali, questo studio è il primo a esaminare gli effetti del brolucizumab intravitreale negli occhi con CSC cronica complicata da PNV. Lo studio ha dimostrato che quasi il 65% degli occhi trattati ha raggiunto il completo riassorbimento del fluido sotto e/o intraretinico, con 15 occhi su 21 che hanno richiesto 3 o meno iniezioni. In particolare, in 7 occhi il completo riassorbimento del fluido è stato raggiunto dopo 1 sola iniezione e 3 di questi 7 occhi avevano ricevuto almeno 9 iniezioni di altri agenti anti-VEGF senza successo. La BCVA è migliorata o è rimasta stabile nell'80% degli occhi durante il periodo di follow-up.

Attualmente, non esiste un algoritmo di trattamento standard per la PNV nella CSC cronica. Alcuni esperti hanno proposto che gli occhi con PNV possano trarre beneficio da una fase di carico estesa di farmaci anti-VEGF rispetto alle 3 iniezioni standard per l'AMD. La logica alla base di questa proposta è che le iniezioni ripetute di anti-VEGF possono avere un effetto a lungo termine sull'ispessimento e la congestione della coroide. Tuttavia, il regime di dosaggio ottimale per questi occhi rimane poco chiaro e sono necessari ulteriori studi per stabilire l'approccio migliore. Nello studio MINERVA,<sup>7</sup> il numero medio di iniezioni di ranibizumab somministrate per occhi affetti da PNV è stato di 5.8 in 12 mesi. Schworm et al [9] hanno riportato che una serie di 6 iniezioni consecutive di 0.5 mg di ranibizumab o 2 mg di aflibercept ha ridotto efficacemente lo spessore retinico centrale e migliorato significativamente la VA da 0.65 a 0.49 logMAR. Chhablani et al [7] hanno riportato una variazione della VA da 0.59 a 0.48 logMAR con un numero medio di  $4.45 \pm 4.10$  iniezioni di bevacizumab, ranibizumab o aflibercept. In quest'ultimo studio, lo spessore maculare centrale medio non è cambiato in modo significativo durante il periodo di follow-up rispetto al basale.

Sulla base dei risultati degli studi precedenti, abbiamo raccolto dati di 34 occhi, 25 dei quali avevano ricevuto un minimo di 9 iniezioni anti-VEGF prima di passare a brolucizumab. In particolare, l'80% di questi occhi aveva ricevuto 6 iniezioni dello stesso farmaco anti-VEGF su base mensile e nessuno aveva mostrato un riassorbimento completo del fluido sottoretinico o intraretinico dopo il trattamento. Al contrario, dopo una media di  $3.3 \pm 1.5$  iniezioni, il 60% degli occhi precedentemente trattati ha mostrato un riassorbimento completo del fluido intraretinico e sottoretinico.

Una diminuzione sia dello spessore foveale centrale che dell'SCT si è associata al riassorbimento del fluido. In particolare, è stata osservata una riduzione dell'SCT in 19 occhi, e tale riduzione era superiore a 35  $\mu\text{m}$  in 12 occhi. Poiché è stato segnalato che i cambiamenti circadiani dell'SCT sono inferiori a 35  $\mu\text{m}$ , [114,115] e tutte le immagini OCT nel nostro campione sono state scattate durante le ore di lavoro mattutine, possiamo escludere che la riduzione osservata sia stata causata da variazioni circadiane fisiologiche dello spessore coroidale piuttosto che dall'effetto del brolucizumab.

Nel complesso, questi risultati suggeriscono che il brolucizumab potrebbe essere un'opzione di trattamento promettente per la CSC cronica complicata da PNV sia in occhi naïve sia in occhi che rispondono male ad altri tipi di trattamento anti-VEGF. Studi precedenti hanno documentato la presunta superiorità di aflibercept rispetto ad altri agenti anti-VEGF nel trattamento della PNV associata a CSC cronica, attribuendo tale superiorità agli ulteriori bersagli molecolari e ai diversi meccanismi di assorbimento nel tessuto di aflibercept rispetto a bevacizumab e ranibizumab [7,9,107]. Ad esempio, Chhablani et al. [7] hanno riportato che 8 occhi hanno mostrato una scarsa risposta a ranibizumab intravitreale e bevacizumab intravitreale, ma hanno risposto bene ad aflibercept. Jung et al. [8] e Schworm et al. [9] hanno anche riportato l'effetto superiore di aflibercept in confronto a ranibizumab sulla riduzione dello spessore retinico centrale e sul riassorbimento del fluido sottoretinico. I risultati preliminari del nostro studio mostrano che brolucizumab può indurre il riassorbimento del

liquido, anche in occhi che rispondono male all'aflibercept, il che è probabilmente dovuto alle proprietà fisiche specifiche di questo nuovo agente anti-VEGF. Brolucizumab inibisce tutte le isoforme di VEGF-A17 e, con un peso molecolare di 26 kDa, è il più piccolo agente anti-VEGF clinicamente disponibile (bevacizumab, 147 kDa; aflibercept, 115 kDa; ranibizumab, 48 kDa) [116-117]. Le minori dimensioni di brolucizumab e la mancanza del dominio Fc consentono di somministrare un'elevata concentrazione del farmaco per iniezione intravitreale [110-111] (Tietz J et al. IOVS 2015; 56:ARVO E-Abstract 1501) e si suppone che questa elevata concentrazione consenta un elevato grado di penetrazione dell'RPE [116, 118].

Negli studi HAWK e HARRIER, brolucizumab è risultato superiore ad aflibercept nel ridurre lo spessore centrale e i tassi di fluido retinico alla settimana 48 e questi risultati anatomici sono stati mantenuti fino alla settimana 96 [118-119]. Inoltre, in uno studio che confrontava l'efficacia di brolucizumab rispetto ad aflibercept in partecipanti giapponesi con vasculopatia coroideale polipoidale nello studio HAWK, la riduzione del fluido era maggiore con brolucizumab alle settimane 48 e 96 [120].

Nel presente studio, abbiamo osservato un riassorbimento completo del fluido sotto/intraretinico in 9 occhi precedentemente trattati con aflibercept (aflibercept da solo, 4 occhi aflibercept + bevacizumab e/o ranibizumab, 5 occhi) senza successo. Tuttavia, 6 occhi che non avevano risposto alle iniezioni di aflibercept non hanno risposto nemmeno a brolucizumab. Nel complesso, 13 occhi di questa serie (38,2%) presentavano ancora un certo grado di fluido sotto/intraretinico alla fine del follow-up, con la neovascolarizzazione di tipo 1 che rispondeva meglio al brolucizumab rispetto alla neovascolarizzazione mista di tipo 1 e tipo 2 e polipoidale. E'probabile che la persistenza del fluido dipenda dal fatto che nella pachicoroide le membrane neovascolari contengono vasi maturi [121], che sono noti per rispondere male al trattamento anti-VEGF [122].

In tali casi, la logica alla base del trattamento con agenti anti-VEGF è quella di ridurre lo spessore coroideale e l'iperpermeabilità, ma l'effetto sul fluido sottoretinico può essere

limitato [3,123,124]. Pertanto, nonostante abbia una dose molare più elevata e una maggiore capacità di penetrazione nei tessuti, il brolucizumab può avere delle limitazioni nel trattamento efficace della PNV e nel miglioramento della VA negli occhi con CSC cronica, in modo simile ad altri farmaci anti-VEGF. Sebbene il campione analizzato in questa serie sia troppo piccolo per trarre conclusioni definitive, è degno di nota che 7 degli 8 occhi trattati con PDT prima di ricevere iniezioni anti-VEGF hanno mostrato un riassorbimento completo del fluido sotto/intraretinico dopo il passaggio a brolucizumab. Pertanto, la PDT può svolgere un importante ruolo sinergico con l'azione degli agenti anti-VEGF nel promuovere la completa risoluzione del fluido sottoretinico o intraretinico negli occhi con CSC cronica complicata da PNV.

Al contrario, sulla base dei dati di questo studio, non siamo riusciti a trovare un'associazione tra la risposta finale a brolucizumab e il tipo di agente anti-VEGF utilizzato o il numero di iniezioni eseguite prima del passaggio a brolucizumab. In questo studio, il miglioramento della VA è stato approssimativamente di una linea logMAR, in linea con i precedenti report [7,9]. La VA è migliorata o è rimasta stabile in 20 occhi ed è peggiorata in 6 occhi presumibilmente a causa di cambiamenti retinici e dell'RPE cronici, cicatrici associate alla neovascolarizzazione e all'età del nostro campione.

In linea con gli studi precedenti [7,9,124,125] l'età media del nostro campione era di 55 anni (range, 57–65 anni).

Questo non sorprende perché la CSC è comunemente osservata nei pazienti giovani, ma l'insorgenza di PNV è in genere associata a stadi cronici. Tuttavia, solo 5 pazienti hanno mostrato drusen in sede maculare e in tutti i casi le drusen erano inferiori a 125  $\mu\text{m}$ . Pertanto, una sovrapposizione con la degenerazione maculare umida legata all'età come causa di neovascolarizzazione maculare sembra improbabile per questi pazienti.

Un risultato interessante di questo studio osservazionale è stato l'assenza di complicazioni rilevanti, tra cui endoftalmite, rotture dell'RPE, rotture o distacco della retina e IOI, vasculite

o occlusione vascolare nei pazienti trattati, a differenza degli studi di fase III HAWK e HARRIER, in cui è stato segnalato un tasso complessivo di 4.6% di IOI [126]. Questo risultato può essere dovuto al campione limitato, alle differenze nelle caratteristiche dei pazienti e alla patologia trattata. Come riportato dall'American Society of Retina Specialists, la maggior parte degli eventi di IOI si verifica nelle donne, sebbene le donne costituiscano meno del 40% del nostro campione. Inoltre, le caratteristiche anatomiche della PNV associata alla CSC cronica possono differire da quelle della degenerazione maculare senile umida, il che potrebbe potenzialmente influenzare il tasso di IOI. Sono necessari studi più ampi per indagare ulteriormente questo problema.

### **6.1 Limiti e prospettive future**

“Questo studio presenta diversi limiti, tra cui il suo disegno osservazionale retrospettivo, in una coorte relativamente piccola di pazienti precedentemente trattati con diversi farmaci anti-VEGF. Tuttavia, tutti i pazienti inclusi in questo studio avevano ricevuto almeno 6 iniezioni mensili di un agente anti-VEGF prima di passare al brolocizumab. Altri limiti rilevanti sono la mancanza di un gruppo di controllo e la combinazione di occhi eterogenei (naïve+non-naïve), che potenzialmente introduce incertezze ed effetti confondenti. Un'ulteriore limite è che il periodo di follow-up dopo il passaggio a brolocizumab è stato relativamente breve, limitando le conclusioni definitive sulla potenziale maggiore durata di brolocizumab rispetto ad altre terapie anti-VEGF. La VA è stata valutata utilizzando un metodo non standardizzato (grafici di Snellen) e quindi convertita in logMAR, riducendo così l'affidabilità del risultato della VA. L'età del nostro campione e la presenza di drusen in 5 occhi possono porre il problema della neovascolarizzazione secondaria ad AMD anziché a CSC. Tuttavia, le drusen sono state rilevate solo in 5 pazienti ed erano di 125 µm o inferiori in tutti i casi; inoltre tutti i pazienti avevano una storia di CSC cronica, mostravano uno spessore coroideale di oltre 300 µm, vasi coroideali dilatati all'OCT e iperpermeabilità coroideale all'ICGA in aree prive di

neovascolarizzazione. Pertanto, l'AMD come causa di neovascolarizzazione maculare sembra improbabile in questi pazienti. In conclusione, questo studio suggerisce che brolucizumab può essere un'opzione efficace nel trattamento della PNV secondaria a CSC cronica, sia negli occhi naïve sia negli occhi che rispondono male ad altri farmaci anti-VEGF.”

Di recente sono stati pubblicati alcuni lavori che sono in accordo con il nostro studio nel dimostrare l'efficacia del brolucizumab nel trattamento della CSC cronica complicata da PNV. Samoila et al [127] hanno riportato i risultati ottenuti in 4 pazienti con CSC cronica trattati con brolucizumab, 3 di questi pazienti avevano ricevuto precedenti trattamenti (anti-VEGF e laser) senza benefici. La scomparsa del fluido sottoretinico è stata osservata in 3 di questi pazienti con incremento della VA, il quarto paziente ha ottenuto una riduzione parziale del fluido sottoretinico con VA stabile, questo paziente però presentava una miopia elevata senza evidenza di neovascolarizzazione all'OCTA. Yu-Te Huang et al [128] hanno riportato i risultati ottenuti in 3 gruppi di 18 pazienti trattati rispettivamente con brolucizumab, aflibercept e PDT a dose ridotta. In questi pazienti il brolucizumab si è mostrato efficace nel determinare una più rapida riduzione del fluido sottoretinico e una maggiore riduzione del CFT e dell'SCT nel breve termine rispetto alla PDT a dose ridotta.

## Conclusioni

Ad oggi non esiste un protocollo standard per il trattamento della CSC cronica complicata da PNV. Negli anni sono stati condotti diversi studi che hanno cercato di valutare la diversa efficacia degli agenti anti-VEGF fino ad allora disponibili, senza però arrivare ad una conclusione unanime. Il nostro studio ha indagato l'efficacia del brolucizumab nel trattamento della CSC cronica complicata da PNV e i dati che sono emersi suggeriscono una buona risposta sia in termini di riassorbimento del fluido intra e sottoretinico, sia in termini di incremento della VA e di riduzione dell'SCT e del CFT, sia in pazienti naive che in pazienti già trattati in precedenza con altri agenti anti-VEGF.

Dunque, il brolucizumab potrebbe essere una valida alternativa ai trattamenti fino ad oggi utilizzati. I dati che emergono sono incoraggianti, ma dovrebbero essere supportati da ulteriori studi, tuttavia, data la rarità di questa malattia, è improbabile che venga presto condotto uno trial clinico prospettico per confrontare brolucizumab con altre opzioni di trattamento anti-VEGF.

## Bibliografia

1. Gallego-Pinazo R, Dolz-Marco R, Gómez-Ulla F, et al. Pachychoroid diseases of the macula. *Medical hypothesis, discovery & innovation ophthalmology journal*. 2014; 3(4):111–115.
2. Wang M., Munch I. C., Hasler P. W., et al. Central serous chorioretinopathy. *Acta Ophthalmol*. 2008 Mar; 86(2):126-145.
3. Mrejen S, Balaratnasingam C, Kaden TR, et al. Long-term visual outcomes and causes of vision loss in chronic central serous chorioretinopathy. *Ophthalmology*. 2019; 126(4):576–588.
4. Cheung CMG, Lee WK, Koizumi H, et al. Pachychoroid disease. *Eye*. 2019; 33(1):14-33.
5. Razavi S, Souied EH, Darvizeh F, Querques. Assessment of choroidal topographic changes by swept-source optical coherence tomography after intravitreal ranibizumab for exudative age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*. 2015; 160(5):1006–1013.
6. Lai TYY, Staurenghi G, Lanzetta P, et al. Efficacy and safety of ranibizumab for the treatment of choroidal neovascularization due to uncommon cause: twelve-month results of the MINERVA study. *Retina*. 2018; 38(8):1464–1477.
7. Chhablani J, Kozak I, Pichi F, et al. Outcomes of treatment of choroidal neovascularization associated with central serous chorioretinopathy with intravitreal antiangiogenic agents. *Retina*. 2015; 35(12):2489–2497.
8. Jung BJ, Kim JY, Lee JH, et al. Intravitreal aflibercept and ranibizumab for pachychoroid neovascularopathy. *Sci Rep*. 2019; 9(1):2055.
9. Schworm B, Luft N, Keidel LF, et al. Response of neovascular central serous chorioretinopathy to an extended upload of anti-VEGF agents. *Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2020; 258:1013–1021

10. Dugel PU, Jaffe GJ, Sallstig P, et al. Brolucizumab versus aflibercept in participants with neovascular age-related macular degeneration: a randomized trial. *Ophthalmology*. 2017; 124:1296e1304.
11. Standring S. *Anatomia del Gray, Elsevier*.
12. Pang C.E., Shah V.P., Sarraf D. and Freund K.B. Ultra-widefield imaging with autofluorescence and indocyanine green angiography in central serous chorioretinopathy. *Am J Ophthalmol*. 2014; 158 (2):362-371 e362.
13. Balaratnasingam C., Freund K.B., Tan A.M., et al. Bullous Variant of Central Serous Chorioretinopathy: Expansion of Phenotypic Features Using Multimethod Imaging. *Ophthalmology*. 2016; 123 (7):1541-1552.
14. Dansingani K.K., Balaratnasingam C., Naysan J. and Freund K.B. En Face Imaging of Pachychoroid Spectrum Disorders with Swept-Source Optical Coherence Tomography. *Retina*. 2016; 36 (3):499-516.
15. Lee W.J., Lee J.W., Park S.H. and Lee B.R. En face choroidal vascular feature imaging in acute and chronic central serous chorioretinopathy using swept source optical coherence tomography. *Br J Ophthalmol*. 2017;101 (5):580-586.
16. Warrow D.J., Hoang Q.V. and Freund K.B. Pachychoroid pigment epitheliopathy. *Retina*. 2013; 33 (8):1659-1672.
17. Pang C.E., Freund K.B. Pachychoroid neovascularopathy. *Retina*. 2015; 35(1):1–9.
18. Kitzmann A.S., Pulido J.S., Diehl N.N, et al. The incidence of central serous chorioretinopathy in Olmsted County, Minnesota, 1980-2002. *Ophthalmology*. 2008; 115(1):169-173.
19. Chan W.M., Lim T.-H., Pece A., et al. Verteporfin PDT for non-standard indications- a review of current literature. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol*. 2010, 248, 613e626.
20. Yannuzzi L.A. Type-A behavior and central serous chorioretinopathy. *Retina (Phila. Pa.)*. 1987; 7, 111e 131.

21. Desai U.R., Alhalel A.A., Campen T.J., et al. Central serous chorioretinopathy in African Americans. *J. Natl. Med. Assoc.* 2003; 95, 553e559.
22. Weenink A.C., Borsje R.A., Oosterhuis, J.A. Familial chronic central serous chorioretinopathy. *Ophthalmologica.* 2001; 215, 183e187.
23. Miki A., Kondo N., Yanagisawa S., et al. Common Variants in the Complement Factor H Gene Confer Genetic Susceptibility to Central Serous Chorioretinopathy. *Ophthalmology.* 2014; 121 (5):1067-1072.
24. De Jong E.K., Breukink M.B., Schellevis R.L., et al. Chronic central serous chorioretinopathy is associated with genetic variants implicated in age-related macular degeneration. *Ophthalmology.* 2015; 122 (3):562-570.
25. Schubert C., Pryds A., Zeng S., et al. Cadherin 5 is regulated by corticosteroids and associated with central serous chorioretinopathy. *Hum Mutat.* 2014; 35 (7):859-867.
26. Nicholson B.P., Atchison E., Idris A.A., and Bakri S.J. Central serous chorioretinopathy and glucocorticoids: an update on evidence for association. *Surv Ophthalmol.* 2018; 63(1):1-8.
27. Bouzas E.A., Karadimas P., and Pournaras C.J. Central serous chorioretinopathy and glucocorticoids. *Surv Ophthalmol.* 2002; 47 (5):431-448.
28. Noh G.M., Nam K.Y., Lee S.U., and Lee S.J. Central Serous Chorioretinopathy Following Intravitreal Dexamethasone Implant. *Korean J Ophthalmol.* 2019; 33 (4):392-394.
29. Chang Y.S., Weng S.F., Chang C., et al. Associations Between Topical Ophthalmic Corticosteroids and Central Serous Chorioretinopathy: A Taiwanese Population-Based Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2015; 56 (6):4083-4089.
30. Khairallah M., Kahloun R., and Tugal-Tutkun I. Central serous chorioretinopathy, corticosteroids, and uveitis. *Ocul Immunol Inflamm.* 2012; 20 (2):76-85.
31. Van Dijk E.H.C., Soonawala D., Rooth V., et al. Spectrum of retinal abnormalities in renal transplant patients using chronic lowdose steroids. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2017; 255 (12):2443-2449.

32. Haimovici R., Koh S., Gagnon D. R., et al. Risk factors for central serous chorioretinopathy: a case-control study. *Ophthalmology*. 2004; 111 (2):244-249.
33. Van Dijk E.H., Dijkman G., Biermasz N.R., et al F. Chronic central serous chorioretinopathy as a presenting symptom of Cushing syndrome. *Eur J Ophthalmol*. 2016; 26 (5):442-448.
34. Clarke C., Smith S.V., and Lee A.G. A rare association: Cushing disease and central serous chorioretinopathy. *Can J Ophthalmol*. 2017; 52 (2):e77-e79.
35. Buelens T., and Dewachter A. Bilateral central serous chorioretinopathy associated with endogenous Cushing's syndrome. *J Fr Ophtalmol*. 2015; 38 (4):e73-75.
36. Abalem M.F., Machado M.C., Santos H.N., et al. Choroidal and Retinal Abnormalities by Optical Coherence Tomography in Endogenous Cushing's Syndrome. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2016; 7:154.
37. Lenk J., Sandner D., Schindler L., et al. Hair cortisol concentration in patients with active central serous chorioretinopathy is elevated - a pilot study. *Acta Ophthalmol*. 2019; 97 (4):e568-e571.
38. Van Dijk E.H., Nijhoff M.F., de Jong E.K., et al. Central serous chorioretinopathy in primary hyperaldosteronism. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2016; 254 (10):2033-2042.
39. Zhao M., Célérier I., Bousquet E., et al. Mineralocorticoid receptor is involved in rat and human ocular chorioretinopathy. *J Clin Invest*. 2012; 122 (7):2672-2679.
40. Liew G., Quin G., Gillies M., and Fraser-Bell S. Central serous chorioretinopathy: a review of epidemiology and pathophysiology. *Clin Exp Ophthalmol*. 2013; 41 (2):201-214
41. Said-Ahmed K., Moustafa G., and Fawzy M. Incidence and natural course of symptomatic central serous chorioretinopathy in pregnant women in a maternity hospital in Kuwait. *Middle East Afr J Ophthalmol*. 2012; 19 (3):273-276.
42. Kaye R., Chandra S., Sheth J., et al. Central serous chorioretinopathy: An update on risk factors, pathophysiology and imaging modalities. *Progress in Retinal and Eye Research*; 2020.

43. Alm A., and Bill A. The oxygen supply to the retina. II. Effects of high intraocular pressure and of increased arterial carbon dioxide tension on uveal and retinal blood flow in cats. A study with radioactively labelled microspheres including flow determinations in brain and some other tissues. *Acta Physiol Scand.* 1972; 84 (3):306-319.
44. Jiang M.S., Xu X.L., Yang T., et al. Comparison of Choroidal Thickness in Preeclamptic, Healthy Pregnant, and Nonpregnant Women: A Systematic Review and Meta- Analysis. *Ophthalmic Res.* 2019; 62(1):1-10.
45. Park Y.J., Park K.H., and Woo S.J. Clinical Features of Pregnancy-associated Retinal and Choroidal Diseases Causing Acute Visual Disturbance. *Korean J Ophthalmol.* 2017; 31 (4):320-327.
46. American College of O., Gynecologists, and P. Task Force on Hypertension in 2013. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol* 122 (5):1122-1131.
47. Abalos E., Cuesta C., Grosso A.L., Chou D, and Say L. Global and regional estimates of preeclampsia and eclampsia: a systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2013; 170 (1):1-7.
48. Salmon J.E., Heuser C., Triebwasser M., et al. Mutations in complement regulatory proteins predispose to preeclampsia: a genetic analysis of the PROMISSE cohort. *PLoS Med.* 2011; 8(3):e1001013.
49. Fraunfelder F.W., and Fraunfelder F.T. Central serous chorioretinopathy associated with sildenafil. *Retina.* 2008; 28 (4):606-609.
50. Smal C., Lepiece G., and Bonnet S. Central serous chorioretinopathy following the use of phosphodiesterase 5 inhibitors. *Rev Med Liege.* 2017; 72(11):475-477.
51. French D.D., and Margo C.E. Central serous chorioretinopathy and phosphodiesterase-5 inhibitors: a case-control postmarketing surveillance study. *Retina.* 2010; 30 (2):271-274.

52. Damar E., Toklu Y., Tuncel A, et al. Does therapeutic dose of sildenafil citrate treatment lead to central serous chorioretinopathy in patients with erectile dysfunction? *Am J Mens Health*. 2013; 7(5):439-443.
53. Vance S.K., Imamura Y., and Freund K.B. The effects of sildenafil citrate on choroidal thickness as determined by enhanced depth imaging optical coherence tomography. *Retina*. 2011; 31 (2):332-335.
54. Vaan Haalen F.M., van Dijk E.H.C., Dekkers O.M, et al. Cushing's Syndrome and Hypothalamic-Pituitary- Adrenal Axis Hyperactivity in Chronic Central Serous Chorioretinopathy. *Front Endocrinol(Lausanne)*. 2018; 9:39.
55. Van Haalen F.M., van Dijk E.H.C, Andela C.D., et al. Maladaptive personality traits, psychological morbidity and coping strategies in chronic central serous chorioretinopathy. *Acta Ophthalmol*. 2018
56. Fok A.C., Chan P.P, Lam D.S., and Lai T.Y. Risk factors for recurrence of serous macular detachment in untreated patients with central serous chorioretinopathy. *Ophthalmic Res*. 2011; 46 (3):160-163.
57. Matet A., Daruich A., Zola M., and Behar-Cohen F. Risk Factors for Recurrences of Central Serous Chorioretinopathy. *Retina*. 2018; 38 (7):1403-1414.
58. Mansuetta C.C., Mason 3rd J.O., Swanner J., et al. An association between central serous chorioretinopathy and gastroesophageal reflux disease. *Am. J. Ophthalmol*. 2004; 137, 1096e1100.
59. Ahnoux-Zabsonre A., Quaranta M., Mauget-Faÿsse M. Prevalence of Helicobacter pylori in central serous chorioretinopathy and diffuse retinal epitheliopathy: a complementary study. *J. Fr. Ophthalmol*. 2004; 27, 1129e1133.
60. Cotticelli L., Borrelli M., D'Alessio A.C., et al. Central serous chorioretinopathy and Helicobacter pylori. *Eur. J. Ophthalmol*. 2006; 16, 274e278.

61. Giusti C. Central serous chorioretinopathy: a new extragastric manifestation of *Helicobacter pylori*? analysis of a clinical case. *Clin. Ter.* 2001; 152, 393e397.
62. Mateo-Montoya A., Mauget-Fayse M. *Helicobacter pylori* as a risk factor for central serous chorioretinopathy: literature review. *World J. Gastrointest. Pathophysiol.* 2014; 5, 355e358.
63. Mauget-Fayse M., Kodjikian L., Quaranta M., et al. *Helicobacter pylori* in central serous chorioretinopathy and diffuse retinal epitheliopathy. Results of the first prospective pilot study. *J. Fr. Ophthalmol.* 2002; 25, 1021e 1025.
64. Roshani M., Davoodi N.A., Seyyedmajidi M.R., et al. Association of *Helicobacter pylori* with central serous chorioretinopathy in Iranian patients. *Gastroenterol. Hepatol. Bed Bench.* 2014; 7, 63e67.
65. Giusti C. Association of *Helicobacter pylori* with central serous chorioretinopathy: hypotheses regarding pathogenesis. *Med. Hypotheses.* 2004; 63, 524e527.
66. Casella A.M.B., Berbel R.F., Bressanim G.L., et al. *Helicobacter pylori* as a potential target for the treatment of central serous chorioretinopathy. *Clin. (Sao Paulo)* . 2012; 67, 1047e1052.
67. Dang Y., Mu Y., Zhao M., et al. The effect of eradicating *Helicobacter pylori* on idiopathic central serous chorioretinopathy patients. *Ther. Clin. Risk Manag.* 2013; 9, 355e360.
68. Rahbani-Nobar M.B., Javadzadeh A., Ghojzadeh L., et al. The effect of *Helicobacter pylori* treatment on remission of idiopathic central serous chorioretinopathy. *Mol. Vis.* 2011; 17, 99e103.
69. Ide W. W. Central serous chorioretinopathy following hypobaric chamber exposure. *Aviat Space Environ Med.* 2014; 85 (10):1053-1055.
70. Leveque T. K., Yu L., Musch D.C., et al. Central serous chorioretinopathy and risk for obstructive sleep apnea. *Sleep and Breathing.* 2007; 11 (4):253-257.
71. Bernasconi P., Messmer E., Bernasconi A., and A. Tholen. Assessment of the sympatho-vagal interaction in central serous chorioretinopathy measured by power spectral analysis of heart

- rate variability. *Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 1998; 236 (8):571- 576.
72. Chatziralli I., Kabanarou S.A., Parikakis E., et al. Risk Factors for Central Serous Chorioretinopathy: Multivariate Approach in a Case-Control Study. *Current Eye Research*. 2017; 42 (7):1069-1073.
73. Brodie F.L., Charlson E.S., Aleman T.S., et al. Obstructive Sleep Apnea and Central Serous Chorioretinopathy. *Retina-the Journal of Retinal and Vitreous Diseases*. 2015; 35(2):238-243.
74. Karadağ M.F. A new potential risk factor for central serous chorioretinopathy: blood pressure variability. *Eye (Lond)*. 2021 Aug; 35(8):2190-2195.
75. Cardillo Piccolino F., Fruttini D., Eandi C., et al. Vigorous physical activity as a risk factor for central serous chorioretinopathy. *Am J Ophthalmol*. 2022; 44:30-37.
76. Spaide R. F., Gemmy Cheung C. M., Matsumoto H., et al. Venous overload choroidopathy: A hypothetical framework for central serous chorioretinopathy and allied disorders. *Prog. Retina Eye Res*. 2022; 86, 100973.
77. Jeong A., Lim J., Sagong M. Choroidal vascular abnormalities by ultra-widefield indocyanine green angiography in polypoidal choroidal vasculopathy. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2021; 62, 29.
78. Koizumi H., Imanaga N., Terao N. Central serous chorioretinopathy and the sclera: what we have learned so far. *Japanese Journal of Ophthalmology*. 2024; 68:419–428.
79. Nicholson B.P., Ali Idris A.M., and Bakri S.J. Central Serous Chorioretinopathy: Clinical Characteristics Associated with Visual Outcomes. *Semin Ophthalmol*. 2018; 33 (6):804-807.
80. Framme C., Walter A., Gabler B., et al. Fundus autofluorescence in acute and chronic-recurrent central serous chorioretinopathy. *Acta Ophthalmol Scand*. 2005 Apr; 83(2):1617.

81. Iyer P.G., Schwartz S.G., Russell J.F., Flynn HW Jr. Central Serous Chorioretinopathy: Multimodal Imaging and Management Options. *Case Rep Ophthalmol Med.* 2020 Aug; 14;2020:8890404.
82. Quaranta-El Maftouhi M., El Maftouhi A., Eandi CM. Chronic central serous chorioretinopathy imaged by optical coherence tomographic angiography. *Am J Ophthalmol.* 2015 Sep;160(3):581-587.e1.
83. Yamada K., Yamada S., Hayasaka, and T. Setogawa. Fluorescein-angiographic patterns in patients with central serous chorioretinopathy at the initial visit. *Ophthalmologica*, 1992; 205(2):69–76.
84. Leaver P., Williams C. Argon laser photocoagulation in the treatment of central serous retinopathy. *Br J Ophthalmol.* 1979;63:674– 677
85. Iacono P., Parodi M.B., Falcomatà B., and Bandello F. Central serous chorioretinopathy treatments: a mini review. *OphthalmicResearch.* 2015; 55(2):76–83.
86. Ficker L., Vafidis G., While A., and Leaver P. Long-term follow-up of a prospective trial of argon laser photocoagulation in the treatment of central serous retinopathy. *The British Journal of Ophthalmology.* 1988; 72(11):829–834.
87. Lim J.W, Kang S.W., Kim Y.T, et al. Comparative study of patients with central serous chorioretinopathy undergoing focal laser photocoagulation or photodynamic therapy. *The British Journal of Ophthalmology.* 2011; 95(4): 514–517.
88. Yu A.K., Merrill K.D., Truong, S.N., et al. IOVS 2013;54:2216-24
89. Kang S., Park Y.G., Kim J.R., et al. Selective Retina Therapy in Patients with Chronic Central Serous Chorioretinopathy: A Pilot Study. *Medicine (Baltimore).* 2016; 95, e2524.
90. Lai T.Y.Y., Chan W.-M-, Li H., et al. Safety enhanced photodynamic therapy with half dose verteporfin for chronic central serous chorioretinopathy:a short term pilot study. *The British Journal of Ophthalmology.* 2006; 90(7):869–874.

91. Zhao M.-W., Zhou P., Xiao H.-X. et al. Photodynamic therapy for acute central serous chorioretinopathy: the safe effective lowest dose of verteporfin. *Retina*. 29(8).
92. Chan W.-M., Lai T.Y.Y., Lai R.Y.K., et al. Half-Dose Verteporfin Photodynamic Therapy for Acute Central Serous Chorioretinopathy: One-Year Results of a Randomized Controlled Trial. *Ophthalmology*. 2008; 115(10):1756–1765.
93. Bousquet E., Beydoun T., Rothschild P.R. et al. Spironolactone for nonresolving central serous chorioretinopathy: a randomized controlled crossover study. *Retina*. 2015; 35(12):2505–2515.
94. Zhang Z.Y., Zhang J., and Sun X. The Efficacy of Anti-VEGF Therapy for Putative or Visible CNV in Central Serous Chorioretinopathy by Optical Coherence Tomography Angiography
95. Bousquet E., Beydoun T., Zhao M. Mineralocorticoid receptor antagonism in the treatment of chronic central serous chorioretinopathy: a pilot study. *Retina*. 2013; 33(10):2096–2102.
96. Dijk E. H. C., Fauser S., Breukink M. B., et al. Half-dose photodynamic therapy versus high-density subthreshold micropulse laser treatment in patients with chronic central serous chorioretinopathy: the PLACE trial. *Ophthalmology*. 2018; 125, 1547–1555.
97. Rijssen T. J., van Dijk E. H. C., Tsonaka R., et al. Half-dose photodynamic therapy versus eplerenone in chronic central serous chorioretinopathy (spectra): a randomized controlled trial. *Am. J. Ophthalmol*. 2022; 233,101–110.
98. Lim J.W., Kim M.U., and Shin M.C. Aqueous humor and plasma levels of vascular endothelial growth factor and interleukin-8 in patients with central serous chorioretinopathy. *Retina*. 2010; 30(9):1465–1471.
99. Artunay O., Yuzbasioglu E., Rasier R., et al. Intravitreal bevacizumab in treatment of idiopathic persistent central serous chorioretinopathy: a prospective, controlled clinical study. *Current Eye Research*. 2010; 35(2):91–98.

100. Chung Y.R., Seo E.J., Lew H.M., and Lee K.H. Lack of positive effect of intravitreal bevacizumab in central serous chorioretinopathy: meta-analysis and review. *Eye*. 2013; 27(12):1339–1346.
101. Smretschnig 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*. 2016; 30(6):805–811.
102. Zhao A., Zhang J. Nonhomogenous Hyperreflectivity in the Choriocapillaris Layer on Optical Coherence Tomography Angiography Implies Early Treatment with Anti-VEGF for Central Serous Chorioretinopathy.
103. Lai T.Y.Y., Staurenghi G., Lanzetta P., et al. Efficacy and safety of ranibizumab for the treatment of choroidal neovascularization due to uncommon cause: twelve-month results of the MINERVA study. *Retina*. 2018; 38(8):1464–147
104. Schworm B., Luft N., Keidel L.F., et al. Response of neovascular central serous chorioretinopathy to an extended upload of anti-VEGF agents. *Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2020; 258:1013–1021
105. Veritti D., Sarao V., Gorni G., Lanzetta P. Anti-VEGF Drugs Dynamics: Relevance for Clinical Practice. *Pharmaceutics*. 2022; 14, 265.
106. Lim J. W., Ryu S. J., Shin M. C. The Effect of Intravitreal Bevacizumab in Patients with Acute Central Serous Chorioretinopathy. *Korean J Ophthalmol*. 2010 Jun 5; 24(3):155–158.
107. Julien S., Biesemeier A., Taubitz T., Schraermeyer U. Different effects of intravitreally injected ranibizumab and aflibercept on retinal and choroidal tissues of monkey eyes. *Br J Ophthalmol*. 2014; 98(6): 813–825.
108. Lanzetta P., Korobelnik J. F., Heier J. S., et al. Intravitreal aflibercept 8 mg in neovascular age-related macular degeneration (PULSAR): 48-week results from a

- randomized, double-masked, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet*. 2024 Mar 23; 403(10432):1141-1152
109. Brown D. M., Boyer D. S., Do D. V., et al. Intravitreal aflibercept 8 mg in diabetic macular oedema (PHOTON): 48-week results from a randomized, double-masked, non-inferiority, phase 2/3 trial. *Lancet*. 2024 Mar 23; 403(10432):1153-1163.
110. Wong T. Y., Haskova Z., Asik K., et al. Faricimab Treat-and-Extend for Diabetic Macular Edema Two-Year Results from the Randomized Phase 3 YOSEMITE and RHINE Trials. *Ophthalmology*. 2024 Jun; 131(6):708-723.
111. Heier J. S., Khanani A. M., Ruiz Quezada C., et al. Efficacy, durability, and safety of intravitreal faricimab up to every 16 weeks for neovascular age-related macular degeneration (TENAYA and LUCERNE): two randomised, double-masked, phase 3, non-inferiority trials). *Lancet*. 2022 Feb 19; 399(10326):729-740
112. Ramo J. T., Kim L. A., Stryjewski T., et al. Targeting the Tie-2 Receptor With Faricimab in Central Serous Chorioretinopathy: A Case Series Motivated by a Genetic Finding. *Am J Ophthalmol*. 2025 Jan; 269:246-254.
113. Carosielli M., Carnevali A., Fallico M. et al. Intravitreal Brolucizumab for Pachychoroid Neovasculopathy Associated With Chronic Central Serous Chorioretinopathy. *Transl Vis Sci Technol*. 2023 Dec 1;12(12):17.
114. Chakraborty R., Read S.A., Collins M.J. Diurnal variations in axial length, choroidal thickness, intraocular pressure and ocular biometrics. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52(8):5121–5129.
115. Usui S., Ikuno Y., Akiba M., et al. Circadian changes in subfoveal choroidal thickness and the relationship with circulatory factors in healthy subjects. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53(4):2300-2307.

116. Holz F.G., Dugel P.U., Weissgerber G., et al. Singlechain antibody fragment VEGF inhibitor RTH258 for neovascular age-related macular degeneration: a randomized controlled study. *Ophthalmology*. 2016;123(5):1080–1089.
117. Nguyen Q.D., Das A., Do D.V., et al. Brolucizumab: evolution through preclinical and clinical studies and the implications for the management of neo-vascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2020;127(7):963–976.
118. Dugel P.U., Koh A., Ogura Y., et al. HAWK and HARRIER: phase 3, multicenter, randomized, double-masked trials of brolucizumab for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2020;127(1):72–74.
119. Dugel P.U., Singh R.P., Koh A. HAWK and HARRIER: ninety-six-week outcomes from the phase 3 trials of brolucizumab for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2021;128(1):89–99.
120. Ogura Y., Jaffe G.J., Cheung C.M.G., et al. Efficacy and safety of brolucizumab versus aflibercept in eyes with polypoidal choroidal vasculopathy in Japanese participants of HAWK. *Br J Ophthalmol*. 2022;106(7):994–999.
121. Spaide R.F. Optical coherence tomography angiography signs of vascular abnormalization with antiangiogenic therapy for choroidal neovascularization. *Am J Ophthalmol*. 2015;160(1):6–16.
122. Sacconi R., Tomasso L., Corbelli E., et al. Early response to the treatment of choroidal neovascularization complicating central serous chorioretinopathy: a OCT-angiography study. *Eye*. 2019;33(11):1809–1817.
123. Koss M.J., Beger I., Koch F.H. Subthreshold diode laser micropulse photocoagulation versus intravitreal injections of bevacizumab in the treatment of central serous chorioretinopathy. *Eye*. 2012;26(2):307–314.

124. Pitcher J.D., 3rd, Witkin A.J., De Croos F.C., Ho A.C. A prospective pilot study of intravitreal aflibercept for the treatment of chronic central serous chorioretinopathy: the CONTAIN study. *Br J Ophthalmol.* 2015;99(6):848–852.
125. Konstantinidis L., Mantel I., Zografos L., Ambresin A. Intravitreal ranibizumab in the treatment of choroidal neovascularization associated with idiopathic central serous chorioretinopathy. *Eur J Ophthalmol.* 2010;20(5):955–958
126. Monés J., Srivastava S.K., Jaffe G.J., et al. Risk of inflammation, retinal vasculitis, and retinal occlusion-related events with brolocizumab: post hoc review of HAWK and HARRIER. *Ophthalmology.* 2021;128(7):1050–1059.
127. Samoila L., Samoila O., Clichici S. Real-world evidence for brolocizumab efficacy in age-related macular degeneration and central serous chorioretinopathy patients. *Heliyon.* 2024 May 16; 10(10):e31315.
128. Huang Y-T., Tien P-T, Chen P-Y et al. Comparative efficacy of brolocizumab, half-dose photodynamic therapy, and aflibercept in managing chronic central serous chorioretinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2024 Jun; 262(6):1755-1763.