



Utilizzo clinico di tomografia a coerenza ottica (OCT) e di polarimetria a scansione laser confocale (GDx-VCC) nel glaucoma

Carlo Alberto Cutolo, Marta Raimondi, Sara Lanteri, Sara Lombardo,
Alice Chandra Verticchio Vercellin, Laura Bossolesi, Andrea Mazzone, Giovanni Milano
Clinica Oculistica, Università degli Studi di Pavia, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, Italia

Utilizzo clinico di tomografia a coerenza ottica (OCT) e di polarimetria a scansione laser confocale (GDx-VCC) nel glaucoma

Lo scopo dello studio è stato di confrontare le misure di spessore dello strato delle fibre nervose (RNFL) valutate con polarimetria a scansione laser confocale (GDx-VCC) e tomografia a coerenza ottica (SD-OCT iVue) in pazienti con sospetta neuropatia ottica glaucomatosa. 34 pazienti consecutivi (68 occhi) sono stati sottoposti a valutazione specialistica e ad analisi morfometrica di RNFL con GDx-VCC e SD-OCT iVue. Le misure fornite dai due strumenti sono state correlate tra loro calcolando il coefficiente di correlazione R. La correlazione è statisticamente significativa anche se il grado di correlazione risulta modesto o moderato. Solo il 48 % degli esami risulta di qualità ottimale con entrambi gli strumenti ($Q > 7$ o Scan Quality Index > 50). L'uso di entrambi i metodi di analisi morfologica permette di avere l' 85% di immagini di buona qualità e valutabili clinicamente da almeno uno strumento.

Clinical use of optical coherence Tomography (OCT) and scanning laser polarimeter (GDx-VCC) in glaucoma

The aim of this study is to compare the retinal nerve fiber layer (RNFL) measurement obtained with scanning laser polarimeter GDx-VCC and optical coherence tomography (SD-OCT iVue) in patients suspected of having glaucomatous optic neuropathy. 34 consecutive patients (68 eyes) underwent clinical evaluation and morphometric measurements of RNFL with GDx-VCC and SD-OCT iVue. Measurements obtained by the two methods have been correlated and the correlation coefficient R has been calculated. Although the correlation is statistical significant, the level is poor or fair. Only 48% of the realized exams is of good quality ($Q > 7$ or Scan Quality Index > 50) for both methods. Using the two instruments for morphometric measurements allows obtaining the 85% of exams of good quality for at least one method.

Introduzione

Il glaucoma è un ampio spettro di malattie oculari che hanno in comune una neuropatia ottica caratterizzata da una perdita progressiva di cellule ganglionari e di fibre nervose. L'evidenza clinica di malattia è dimostrata dal rilievo di alterazioni a carico della morfologia del nervo ottico e della sua funzione [1].

L'esame funzionale utilizzato è il campo visivo (CV) che è anche l'esame clinico di riferimento per la diagnosi ed il follow-up della malattia. Tuttavia è noto che una grande parte delle cellule ganglionari retiniche deve essere persa prima che appaiano difetti glaucomatosi nel CV [2]. La morfologia della testa del nervo ottico (Optic Nerve Head, ONH) e dello strato delle fibre nervose (Retinal Nerve Fiber Layer, RNFL) può essere valutata con esame oftalmoscopico, fotografia o stereofotografia del fondo oculare oppure utilizzando i più moderni esami strumentali come il tomografo retinico a scansione laser (Heidelberg Retinal Tomography, HRT), il tomografo a coerenza ottica (Optical Coherence Tomography, OCT) e il GDx.

Il GDx è un polarimetro a scansione laser confocale in grado di trasformare in misure di spessore il ritardo con cui un raggio di luce polarizzata attraversa le strutture birifrangenti del polo posteriore. Si ritiene che la birifrangenza sia dovuta alla presenza dei microtubuli nelle fibre nervose. La luce polarizzata emessa dallo strumento attraversa anche altre strutture birifrangenti (cornea e cristallino) che possono modificare il segnale dovuto alle fibre nervose. La versione GDx-VCC utilizzata in clinica negli ultimi anni possiede un compensatore corneale variabile (Variable Corneal Compensation, VCC) che misura in ogni paziente l'entità e l'asse della birifrangenza dei mezzi che viene proiettata sulla fovea per poi sottrarla dalla birifrangenza totale per ottenere la birifrangenza delle fibre nervose entro una banda para-papillare di RNFL [3]. Trasformando il ritardo con cui la luce ritorna allo strumento in misure di spessore di RNFL e confrontando statisticamente gli spessori così ottenuti con un database normativo, si può ottenere una valutazione morfometrica del singolo paziente espressa in parametri misurati e mappe. Tuttavia fino al 51% dei casi le immagini fornite da GDx-VCC possono mostrare aspetti atipici di birifrangenza (Atypical Birefringence Pattern, ABP) con chiazze colorate indicanti la presenza di strutture birifrangenti disposte disordinatamente attorno alla testa del nervo ottico in sedi incompatibili con la presenza di elevato ritardo e quindi di uno spesso strato di fibre nervose [4]. La comparsa di ABP è più frequentemente associata a età avanzata, miopia, colore pallido del fondo ed a condizioni nelle quali è alterata la normale riflettività dell'epitelio pigmentato retinico (EPR). Si tratta in generale di situazioni in cui è ridotto il rapporto segnale/rumore. Ridotta birifrangenza o interferenze nella regolare trasmissione della luce polarizzata all'interno del bulbo possono modificare la capacità di GDx-VCC di discriminare il segnale dipendente dalle fibre nervose. In definitiva la presenza di ABP impedisce una corretta valutazione di RNFL rendendo pertanto l'esame inattendibile (bassa qualità).

L'OCT è una tecnica di imaging capace di fornire biopsie ottiche su tessuti biologici [5]. Il funzionamento dell'OCT è basato sul principio dell'interferometria a bassa coerenza. In questa tecnica le distanze e le misure di strutture differenti nell'occhio sono determinate misurando il tempo che la luce riflessa impiega per tornare dalle diverse strutture a varie distanze assiali. L'ampiezza ed il tempo di ritardo dell'eco del segnale luminoso dal tessuto sono misurati con la trasformata di Fourier del suddetto spettro di interferenza. Il risultato è una misura dell'ampiezza e del ritardo dell'eco luminoso. Quando misure assiali diverse su diversi punti trasversali sono combinate, si ottiene un'immagine tomografica o trasversale del tessuto. La velocità dell'OCT nel dominio spettrale (SD-OCT) permette la rapida acquisizione di una ricchezza di dati e qualità di immagini migliorata. Con l'OCT possono essere effettuate scansioni attorno al disco ottico per valutare rapidamente lo spessore di RNFL e queste scansioni sono diventate un metodo largamente utilizzato per diagnosticare e seguire pazienti con glaucoma. Un software per l'analisi dei dati confronta statisticamente i dati del soggetto con un database normativo stratificato per età, sesso e razza [6].

La diagnosi e la gestione del glaucoma rimangono un difficile problema clinico poiché la misurazione della pressione intraoculare (PIO) non sempre predice adeguatamente le molteplici modifiche glaucomatose. La valutazione della testa del nervo ottico attraverso la lampada a fessura è soggettiva mentre la perdita del campo visivo e l'escavazione alla testa del nervo ottico possono essere riscontri clinici tardivi. Esami che misurano lo spessore di RNFL come GDx-VCC e OCT potrebbero essere in grado di riscontrare l'assottigliamento delle fibre nervose prima dell'insorgenza di danni funzionali. Scopo dello studio è di confrontare GDx-VCC con SD-OCT in una popolazione di soggetti valutati per neuropatia ottica glaucomatosa.

Pazienti e metodi

Presso l'ambulatorio glaucoma della Clinica Oculistica della Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia sono stati valutati 34 pazienti affetti da malattia glaucomatosa o sospetti. Dopo aver raccolto l'anamnesi, sono stati sottoposti a visita specialistica completa di valutazione della refrazione e dell'acutezza visiva, esame con lampada a fessura del segmento anteriore e del segmento posteriore con lente di + 90 D e tonometria ad appianazione. Il valore tonometrico e l'eventuale terapia ipotonizzante oculare non sono stati considerati discriminanti il reclutamento. Si sono selezionati pazienti con acuità visiva >0.5 con la migliore correzione con lenti. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a valutazione morfometrica di RNFL con GDx-VCC e SD-OCT iVue in un intervallo di tempo non superiore a tre mesi. La qualità dell'immagine catturata con GDx-VCC è stata valutata in base al punteggio Q [0-10]: sono stati considerati sufficienti esami con un valore di $Q > 7$.

La qualità dell'immagine SD-OCT è stata valutata in base al punteggio SSI (Signal Strength Index) [0-100]. Sono state ritenute di buona qualità le immagini con $SSI \geq 50$.

Il GDx-VCC esamina una banda ellittica, concentrica, ampia 10 pixel, posizionata automaticamente dallo strumento a 1.75 diametri dal centro del disco ottico. La morfometria di RNFL è stata valutata con i parametri temporale-superiore-nasale-inferiore-temporale (TSNIT) average, TSNIT superiore, TSNIT inferiore e Nerve Fiber Index (NFI).

Il SD-OCT esegue tre scansioni circolari a 360° con un diametro di 3.4 mm centrati sulla testa del nervo ottico. Lo spessore dello RNFL viene calcolato dai valori delle tre scansioni. La morfometria dello RNFL è stata valutata sui 360° (RNFL average), nei 180° superiore (RNFL SUP), nei 180° inferiori (RNFL INF), nei 90° superiori (RNFL S), nei 90° inferiori (RNFL I), nei 90° nasali (RNFL N), nei 90° temporali (RNFL T).

Sono stati esclusi pazienti con anamnesi positiva o con rilievi obiettivi di diabete mellito o di patologie a carico della retina e del nervo ottico che potessero modificare il risultato degli esami in modo indipendente dalla neuropatia ottica glaucomatosa. Si sono così selezionati 68 occhi di 34 pazienti le cui caratteristiche sono riassunte nella tabella 1 e che indicheremo come gruppo complessivo.

Calcolando il coefficiente di correlazione di Pearson r è stato poi possibile correlare i parametri GDx-VCC con i parametri SD-OCT. Il valore assoluto del coefficiente di correlazione di Pearson esprime la correlazione dell'accordo tra 2 variabili secondo la seguente scala: <0.20 Scarsa; $0.21-0.40$ Debole; $0.41-0.60$ Moderata; $0.61-0.80$ Buona; $0.81-1.00$ Molto buona.

Risultati

Inizialmente gli esami sono stati divisi in base alla qualità delle immagini (Tabella 2): per il GDx-VCC si può osservare che su 67 esami, 44 risultavano con $Q > 7$ (66%), 23 con $Q < 7$ (34%); per quanto riguarda l'SD-OCT su 67 esami, 45 risultavano avere un $SSI > 49$ (67%), 22 un $SSI < 50$ (33%).

Si può inoltre osservare come su 67 occhi esaminati, 32 (48%) mostravano una buona qualità delle immagini sia per il GDx-VCC che per l'SD-OCT; 10 (15%) una scarsa qualità sia del GDx-VCC che dell'SD-OCT; 12 (18%) una buona qualità del GDx-VCC e una scarsa qualità dell'SD-OCT; 13 (20%) una buona qualità dell'SD-OCT e una scarsa qualità del GDx-VCC. Si può quindi affermare che per 25 occhi esaminati su 67 (37%), solamente un esame tra GDx-VCC e SD-OCT risulta di qualità accettabile. Si è poi provveduto a correlare i parametri morfometrici del GDx-VCC con i corrispettivi parametri dell'SD-OCT, calcolando il coefficiente di correlazione r di Pearson (Tabella 3). Tutti i coefficienti di Pearson trovati sono dunque risultati statisticamente significativi. Tuttavia è risultata una scarsa correlazione ($0.21 < r < 0.40$) tra i parametri morfometrici TSNIT average del GDx-VCC e il valore RNFL average dell'SD-OCT ($r=0.28$ con $p=0.02$), tra il valore TSNIT inf del GDx-VCC e RNFL INF dell'SD-OCT ($r=0.28$ con $p=0.02$) e tra il valore TSNIT inf del GDx-VCC e RNFL I dell'SD-OCT ($r=0.27$ con $p=0.02$). La correlazione è moderata ($0.41 < r < 0.60$) tra i parametri morfometrici NFI del GDx-VCC e RNFL average ($r=-0.47$ con $p=0.00$), TSNIT sup e RNFL SUP ($r=0.51$ con $p=0.00$), tra TSNIT sup e RNFL S ($r=0.50$ con $p=0.00$).

Discussione

La perimetria è tuttora considerata l'esame clinico di riferimento per la diagnosi ed il follow-up della neuropatia ottica glaucomatosa anche se riesce ad evidenziare le prime perdite di sensibilità luminosa quando una parte consistente di cellule gangliari e di fibre nervose è ormai persa [2]. Si ritiene che il danno strutturale a carico di ONH e di RNFL possa essere messo in evidenza più precocemente. Negli ultimi anni sono stati utilizzati strumenti automatizzati come SD-OCT e GDx-VCC che dal confronto statistico con un database normativo danno una valutazione di probabilità di malattia.

La qualità dell'esame è il primo elemento da valutare; una polarimetria di qualità elevata consente di riprodurre in modo presumibilmente corretto la birifrangenza del fondo oculare e quindi gli spessori di RNFL [7-8], parimenti in un SD-OCT di qualità elevata il segnale luminoso di ritorno fornisce una misura presumibilmente reale dello spessore di RNFL. Come evidenziato dalla tabella 2 è emersa una sostanziale equivalenza di GDx-VCC e SD-OCT nel fornire immagini di qualità accettabile, quindi tali da essere clinicamente utili ($Q \geq 7$ per il GDx-VCC e $SSI \geq 50$ per l'SD-OCT). Circa il 50% degli occhi esaminati si sono ottenute immagini di buona qualità sia nel GDx-VCC che nell'SD-OCT, mentre nel 15% circa degli occhi esaminati entrambi i metodi hanno fornito immagini di qualità scadente. Nel 35-40% degli occhi esaminati invece, si sono ottenuti immagini di buona qualità solo con uno dei due esami, perciò l'utilizzo di entrambi i metodi consente di ottenere un numero maggiore di esami di buona qualità con misure di RNFL utilizzabili clinicamente. Si è peraltro visto che il 18% degli occhi esaminati ha ottenuto un esame di buona qualità col GDx-VCC e non con l'SD-OCT, mentre nel 19% degli occhi è stato l'SD-OCT e non il GDx-VCC a fornire immagini di buona qualità; pertanto possiamo dire che non vi è una maggiore capacità di uno dei due strumenti nell'acquisire immagini utilizzabili clinicamente.

Abbiamo poi considerato la correlazione esistente tra i parametri morfometrici forniti da GDx-VCC (NFI, TSNIT average, TSNIT superiore, TSNIT inferiore) e SD-OCT (RNFL average, RNFL SUP, RNFL INF, RNFL S, RNFL I, RNFL N, RNFL T). La correlazione è risultata essere statisticamente significativa per tutti i parametri ($p < 0.05$); questo risultato è ben comprensibile per il fatto che i due esami forniscono misure di spessore di RNFL negli stessi pazienti. Tuttavia abbiamo riscontrato una correlazione moderata ($0.40 < r < 0.60$) tra NFI e RNFL average, tra TSNIT superiore e RNFL SUP e S; si è evidenziata una correlazione scarsa ($0.20 < r < 0.40$) tra TSNIT average e RNFL average, tra TSNIT inferiore e RNFL INF e I. Bisogna considerare infatti che i due strumenti utilizzano metodi differenti

per misurare lo spessore dello RNFL: il GDx-VCC è un polarimetro a scansione laser confocale (lunghezza d'onda vicino all'infrarosso 780 nm); la luce polarizzata, emessa dallo strumento, subisce un ritardo al passaggio attraverso strutture birifrangenti dello RNFL (microtubuli delle fibre nervose) e il ritardo è proporzionale alla quantità di strutture birifrangenti presenti. GDx-VCC, pertanto, nelle sue misurazioni di spessore dovrebbe unicamente dipendere dalla presenza di fibre nervose.

L'OCT è basato sul principio dell'interferometria a bassa coerenza e utilizza una luce di lunghezza d'onda di 810 nm; il ritardo degli eco delle strutture intraoculari produce una immagine assiale tradotta, simile a una ultrasonografia A-mode. L'OCT prende quindi in esame lo spessore in toto dello strato del RNFL che dipende anche dalla presenza di strutture diverse dalle fibre nervose, come cellule gliali, vasi. Inoltre i due esami utilizzano una diversa posizione della sede di analisi: il GDx-VCC esamina una banda ellittica, concentrica, ampia 10 pixel, posizionata automaticamente dallo strumento a 1.75 diametri dal centro del disco ottico, SD-OCT esegue scansioni circolari a 360° con un diametro di 3.4 mm centrati sulla testa del nervo ottico. Nel GDx-VCC la posizione della banda di analisi è variabile in base al diametro papillare ed è più vicina alla testa del nervo ottico rispetto all'SD-OCT, quindi il GDx-VCC sembrerebbe più influenzabile dalle zone di atrofia peri-papillari comuni nella neuropatia glaucoma tosa. In aggiunta i due strumenti confrontano i parametri morfometrici ottenuti con differenti database di riferimento. Tutti questi fattori potrebbero ragionevolmente spiegare il modesto grado di correlazione esistente tra i parametri ottenuti con i due diversi esami.

In conclusione le indagini morfometriche, oramai, sono una diagnostica estremamente utile, se non indispensabile, nella valutazione del glaucoma pre-perimetrico e nel follow up della malattia glaucomatosa; sottoponendo i pazienti ad entrambi gli esami, GDx-VCC e SD-OCT, abbiamo la possibilità di inquadrare in maniera attendibile dal punto di vista morfometrico un maggior numero di pazienti (circa 20% che non otterrebbe un esame attendibile da una delle due metodiche singolarmente); questo è indubbiamente un vantaggio clinico. La differenza tra i due metodi di analisi, le diverse analisi statistiche, la diversa composizione dei database normativi di riferimento determinano una correlazione non elevata tra i risultati ottenuti.

Tabelle e figure

Tabella 1. Caratteristiche dei pazienti in studio.

	N	mean (sd)
Età	34	65.22 (11.64) anni
Sesso M/F	34	13/21
IOP	68	14.5 (2.69) mmHg
Q GDx-VCC	68	6.97 (1.79)
NFI	68	29.65 (21.83)
TSNIT average	68	53.72 (10.2) µm
TSNIT superiore	68	60.06 (13.47) µm
TSNIT inferiore	68	60.89 (11.67) µm
Q OCT	68	54.79 (10.98)
RNFL average	68	85.82 (15.88) µm
RNFL SUP	68	87 (16.27) µm
RNFL INF	68	84.55 (17.56) µm
RNFL S	68	102.31 (21.41) µm
RNFL I	68	104.22 (24.38) µm
RNFL N	68	65.6 (16.41) µm
RNFL T	68	70.93 (18.06) µm

Tabella 2. Qualità degli esami effettuati.

	OCT-SSI<50	OCT-SSI>50	Totali
GDx-Q<7	10 (14.93)	13 (19.40)	23 (34.33)
GDx-Q>7	12 (17.91)	32 (47.76)	44 (65.67)
Totali	22 (32.84)	45 (67.16)	67 (100)

Tabella 3. Correlazione fra i parametri di SD-OCT e di GDx-VCC.

	NFI	TSNIT-Av	TSNIT-sup	TSNTI-inf
RNFL average	r=-0.47 p=0.00	r=0.27 p=0.02	r=0.49 p=0.00	r=0.31 p=0.01
RNFL SUP	r=-0.45 p=0.00	r=0.27 p=0.02	r=0.51 p=0.00	r=0.30 p=0.01
RNFL INF	r=-0.43 p=0.00	r=0.25 p=0.04	r=0.41 p=0.00	r=0.28 p=0.02
RNFL S	r=-0.42 p=0.00	r=0.29 p=0.01	r=0.50 p=0.00	r=0.26 p=0.03
RNFL I	r=-0.41 p=0.00	r=0.31 p=0.00	r=0.41 p=0.00	r=0.27 p=0.02
RNFL N	r=-0.26 p=0.03	r=0.1 p=0.40	r=0.26 p=0.02	r=0.19 p=0.11
RNFL T	r=-0.36 p=0.00	r=0.10 p=0.39	r=0.32 p=0.00	r=0.24 p=0.04

Bibliografia

1. European Glaucoma Society. Terminologia e Linee-guida per il Glaucoma, II edizione. *Editrice Dogma*, Savona, Italia, 2003.
2. Sommer A, Katz J, Quigley HA et al. Clinically detectable nerve fiber atrophy precedes the onset of glaucomatous field loss. *Arch Ophthalmol* 1991;109:77-83.
3. Medeiros F, Zangwuill LM, Bowd C et al. Comparison of scanning laser polarimetry using variable corneal polarization compensation and retinal nerve fiber layer thickness. *Arch Ophthalmol* 2004;122:698-704.
4. Bagga H, Greenfield DS, Feuer WJ. Quantitative assessment of atypical birefringence images using scanning laser polarimetry with variable corneal compensation. *Am J Ophthalmol* 2005;139:437-446.
5. Wojtkowski M, Bajraszewski T, Gorczycka I et al. Ophthalmic imaging by spectral optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 2004;138:412-419.
6. Li S, Wang X, Li S et al. Evaluation of optic nerve head and retinal nerve fiber layer in early and advance glaucoma using frequency-domain optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol* 2010;248:429-434.
7. Milano G, Verticchio Vercellin A, Lombardo S et al. Scanning laser polarimetry in glaucoma suspects: influence of the lens. *Acta Ophthalmologica* 2012;90:10.
8. Lombardo S, Milano G, Bossolesi L et al. Polarimetria laser confocale nella neuropatia ottica glaucomatosa. *Boll Soc Med Chir Pavia* 2011;124(1):55-66.