



Universiteit  
Leiden

The Netherlands

## **The spectrum of central serous chorioretinopathy: clinical characteristics, genetic associations and outcome of treatment**

Mohabati, D.

### **Citation**

Mohabati, D. (2023, December 14). *The spectrum of central serous chorioretinopathy: clinical characteristics, genetic associations and outcome of treatment*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3673505>

Version: Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/3673505>

**Note:** To cite this publication please use the final published version (if applicable).





## **CHAPTER 6.2**

### **Dutch summary**

Centrale sereuze chorioretinopathie (CSC, oftewel serosa) is een multifactoriële ziekte van het netvlies (de retina) en het daaronder liggende vaatvlies (het choroïd). CSC komt voornamelijk voor in gezonde en relatief jonge (gemiddeld 39 tot 51 jaar) mannen van alle etniciteiten. Echter, individuen van andere leeftijden en vrouwen kunnen ook aangedaan zijn. Patiënten klagen over plots ontstaan wazig zicht vaak in één oog, een centrale grijze vlek (relatieve scotoom), vervorming van rechte lijnen (metamorfopsie) en verandering van kleuren- en contrastzien. CSC kan grote gevolgen hebben voor het (werkzame) leven van patiënten, met name vanwege het vaak acute ontstaan van de klachten en het beperkte zicht.

Momenteel is nog veel onbekend over de ontstaanswijze van de ziekte en meerdere risicofactoren zijn gerapporteerd. De belangrijkste, tot nu tot bekende, risicofactor is het gebruik van steroïd-houdende substanties (anabole steroïden) en/of medicaties (corticosteroïden). In de loop van de jaren en door de ontwikkeling van nieuwe beeldvormende onderzoeksmethoden is de pathofysiologie van CSC meer opgehelderd. Het is bekend dat de klachten ontstaan door een ophoping van sereus (waterachtig) vocht onder de retina waardoor er een loslating van de sensorische laag van de retina (neuro retina) ontstaat. Deze loslating bevindt zich meestal in het centrum (de macula).

Momenteel denkt men dat deze sereuze loslating van de neuro retina een gevolg is van de uittreding van vloeistoffen uit beschadigde en daardoor lekkende (hyperpermeabele) bloedvaten in het choroïd, de anatomische laag onder de retina. Het overtollige vocht verspreid zich in de ruimte tussen de choroidale bloedvaten en zorgt voor de karakteristieke verdikking van het choroïd (zogenaamde pachychoïd) welke goed waar te nemen is op de optical coherence tomography (OCT) scan. Er ligt nog een belangrijke structuur tussen het choroïd en de retina; het retinaal pigment epitheel (het RPE). Dit is een één-cellige dikke structuur die fungeert als een zogenaamde buitenste bloed-retina barrière. Dit betekent dat het RPE alleen zuurstof en voedingsstoffen afkomstig uit de choroidale bloedvaten toelaat richting de retina maar voorkomt de doorstroom van vocht richting de retina, namelijk door het actief terugpompen van het vocht. In CSC-patiënten is het RPE beschadigd, vermoedelijk door langdurige en aanhoudende lekkage van choroidale bloedvaten. Dit zorgt voor kleine scheuren in het RPE, een onderbreking van de bloed-retina barrière, een doorstroom van vocht in de ruimte onder de neuro retina, met een sereuze loslating van de retina tot gevolg. De meerderheid van CSC-patiënten presenteert zich met een relatief gunstige acute vorm (aCSC). In meer dan 90% van de gevallen zal spontaan herstel optreden binnen enkele maanden met een nagenoeg volledig herstel van het zicht. Er is echter een substantieel deel van de patiënten dat een terugkerend, langdurig en/of uitgebreider ziektebeeld laat zien, met ernstigere of permanente visusklachten. Deze vorm wordt doorgaans geduid als chronische CSC (cCSC). Wereldwijd bestaat er echter nog geen consensus over eenduidige definities voor aCSC en cCSC. Bovendien, het is niet bekend of aCSC en cCSC kunnen worden gezien als variaties van dezelfde ziekte, of CSC altijd met een

acute vorm begint welk in de loop van de tijd verandert in de chronische vorm, en of cCSC voorkomen kan worden, bijvoorbeeld door vroegtijdig behandelen van aCSC.

In de afgelopen decennia zijn er in toenemende mate onderzoeken naar de etiologie van CSC, en een klinische classificatie. Bovendien zijn er meerdere behandelmethodes beschreven voor het behouden van de visus, vooral in cCSC-patiënten. In dit proefschrift is er getracht om een overzicht te geven van verschillende klinische presentaties van CSC, de effectiviteit van verschillende behandelmethodes te evalueren en de mogelijke genetische risicofactoren in het ontstaan van CSC te bestuderen. **Hoofdstuk 1** bevat een algemene introductie over CSC gebaseerd op de belangrijkste literatuur.

**Hoofdstuk 2** is gewijd aan het klinische spectrum van CSC. In **Hoofdstuk 2.1** introduceren we een strikte definitie voor aCSC, niet alleen gebaseerd op de ziekteduur tot spontaan herstel, maar voornamelijk op anatomische veranderingen en klinische karakteristieken. We bestudeerden deze veranderingen en karakteristieken op verschillende beeldvormende onderzoeken, zowel in het aangedane oog als in het andere niet symptomatische oog. We onderzochten in een, zorgvuldig op basis van strikte criteria geselecteerd, aCSC cohort de lange termijn (>12 maanden) risico's. We keken met name naar het risico op het ontwikkelen van een recidief van de ziekte na aanvankelijk herstel, en de kans op transformatie tot de chronische vorm. Dit cohort waarin alle patiënten volledig waren hersteld van de eerste aCSC episode, bestond uit twee groepen. Bij de helft van de gevallen was een spontaan herstel afgewacht en in de andere helft van de gevallen trad herstel op na een vroege behandeling. Opvallend genoeg is er geen significant verschil in visus uitkomst tussen beide groepen, terwijl we echter wel zagen dat in de groep met een vroege benadering (95% fotodynamische therapie (PDT)) significant minder vaak een terugkeer van aCSC is waargenomen in vergelijking met de groep waarbij een afwachtend beleid is gevoerd (respectievelijk 4% versus 24%). Bovendien rapporteren we een toename in cumulatieve afwijkingen in het RPE in 36% van de aCSCs na meer dan 12 maanden follow-up tijd. In 23% van de aCSCs is er zowel een toename in RPE-afwijking waargenomen, als ook een terugkeer van een sereuze retina loslating. We beschouwen deze lange termijn veranderingen in het RPE tezamen met de terugkeer van een sereuze retina loslating als tekenen van een transformatie richting de chronische vorm van CSC. Deze bevindingen suggereren dat ongeveer een derde van alle aCSC patiënten de neiging heeft om op lange termijn te transformeren naar een chronische vorm. Desondanks liet geen van deze aCSC patient aan het eind van de follow-up tijd een ernstig cCSC beeld zien. Bovendien lijkt een vroegtijdige behandeling de kans op een terugkeer van een sereuze retina loslating significant te verminderen in vergelijking met een afwachtend beleid. De visus uitkomst is echter vergelijkbaar in beide strategieën.

De klinische presentatie van CSC, en met name de chronische vorm, kan erg uiteenlopen. Zo is er binnen de cCSC een grote variatie in mate van visus verlies, uitgebreidheid van afwijkingen van het RPE en het herstellend vermogen van de visus. Deze variatie kan mogelijk invloed hebben op de prognose en het effect van therapie. We introduceren

in **Hoofdstuk 2.2** een definitie voor wat we een ernstige vorm van cCSC noemen en bestudeerden het ziektebeloop in deze patiënten. Wat opvalt in deze volgens onze definitie ernstige cCSC groep is dat 14% van de patiënten zich initieel presenteert met een typische aCSC, terwijl 73% van de nieuwe gevallen bij de eerste presentatie al anatomische kenmerken laat zien (zoals multifocale gebieden met RPE atrofie en/of lekkage) van een langer bestaande CSC en dus een chronische vorm. Behandeling (60% PDT) is in de meerderheid (76%) van de ernstige cCSC patienten succesvol en leidt tot volledig opdrogen van het vocht onder de retina. Echter, in 68% van de gevallen is er sprake van een geleidelijke toename van afwijkingen in het RPE en dus progressie van de ziekte gedurende follow-up, ondanks de goede respons op behandeling. Behandeling in ernstige cCSC lijkt minder effectief vergeleken met aCSC en niet ernstige cCSC, in termen van percentage opgedroogd vocht onder de retina. Desalniettemin blijft een tijdige behandeling – met name halve dosis PDT, welk tot heden de meest succesvolle behandeling lijkt - in ernstige cCSC belangrijk voor het stabiliseren van de visus en het voorkomen van verdere visus verlies.

Een interessante minderheid binnen de ernstige cCSC groep betreft patiënten met een cystoïde degeneratie van de retina (posterior cystoid retinal degeneration (PCRD)). Deze cystevormende degeneratie is gelokaliseerd tussen de (met name diepgelegen) retinale lagen, is vaak secundair aan vocht onder de retina en vermoedelijk verantwoordelijk voor een deel van visus klachten. De studie in **Hoofdstuk 2.3** focust op deze subgroep van ernstige cCSC waarin klinische karakteristieken, behandel effectiviteit en visus uitkomst onderzocht is. In 76% van bestudeerde patiënten is er subretinaal vocht vastgesteld naast de PCRD bij presentatie, en in de resterende gevallen lijkt het subretinaal vocht afwezig (vermoedelijk opgedroogd) terwijl de PCRD persisteert. Behandeling (met name PDT) in patiënten met zowel subretinaal vocht als PCRD leidt in 82% van gevallen tot volledig opdrogen van vocht onder de retina, terwijl in slechts in 37% van de gevallen ook de PCRD verdwijnt. Bovendien is de visus uitkomst in deze subgroep van ernstige cCSC met PCRD slechter, zelfs na het volledig opdrogen van het vocht onder de retina en het verdwijnen van de PCRD. Op basis van onze bevindingen concluderen we dat PCRD als klinische kenmerk in het spectrum van cCSC een teken is van slechte prognose in termen van visus uitkomst.

**Hoofdstuk 3** focust op de genetica. De studies gepresenteerd in **Hoofdstukken 3.1** en **3.2** hebben de rol van genetische variaties als risicofactor in CSC als thema.. Bovendien hebben we in deze studies getracht om de mogelijke genetische verschillen te bestuderen tussen de klinisch ogenschijnlijk verschillende CSCs; acute, ernstig chronische, en niet ernstig chronische CSC. We onderzochten in deze hoofdstukken de rol van eerder ontdekte CSC geassocieerde genetische variaties (single nucleotide polymorphisms (SNPs)) in het *ARMS2*, het *CFH*, het *C4B* en het *NR3C2* gen. Onze bevindingen tonen een statistisch significante correlatie tussen aanwezigheid van een aantal SNPs in het *CFH* gen en het risico op CSC. Bovendien is een statistisch significante correlatie aangetoond tussen een verlaagd risico op CSC en een genetische variatie waarin drie of meer kopieën van het *C4B* gen voorkomen. Hiermee bevestigen onze bevindingen de eerdere beschreven rol van het *CFH* en het



*C4B* gen in CSC, terwijl de rol van het *ARMS2* en het *NR3C2* gen in CSC niet kon worden gereproduceerd. Opvallend genoeg, in onze studies vertonen de acute CSC, niet ernstige cCSC en ernstige cCSC, als vermoedelijk klinisch verschillende fenotypes, een vergelijkbare genetische predispositie en waren de klinische beelden onderling niet te onderscheiden op basis van deze genetische variaties. We concluderen dat CSC-fenotypes ondanks hun klinisch uiteenlopende presentaties, een vergelijkbare genetische predispositie hebben in relatie tot het *CFH* en het *C4B* gen. Er zijn vermoedelijk andere tot heden onbekende (genetische) risico factoren die een rol spelen in het ziektebeloop van CSC

**Hoofdstuk 4** focust op de effectiviteit van PDT-behandeling in alle CSC fenotypes en evalueert potentiële factoren die de effectiviteit kunnen beïnvloeden. Het gebruik van corticosteroiden is tot op heden de belangrijkste exogene risicofactor voor CSC. Een dilemma doet zich voor wanneer een patiënt met een corticosteroid-afhankelijke behandeling (bijvoorbeeld na een orgaantransplantatie) ook aan CSC lijdt, en het gebruik van corticosteroiden niet kan staken. Het is tot heden onbekend of PDT-behandeling effectief kan zijn in corticosteroid-geassocieerde CSC. In **Hoofdstuk 4.1**, beschrijven we het effect van de PDT-behandeling in corticosteroid-geassocieerde cCSC en vergelijken we dit behandelings-effect met cCSC patiënten zonder corticosteroiden gebruik in de voorgeschiedenis. We laten zien dat PDT even effectief is in beide groepen en dat het effect onafhankelijk is van corticosteroid gebruik. Subretinaal vocht droogde volledig op in 74% van corticosteroid-geassocieerde cCSC en de visus steeg tevens significant na behandeling. Hoewel het staken van corticosteroiden het belangrijkste advies in behandeling van cCSC blijft, tonen wij dat een PDT-behandeling effectief is voor patiënten die corticosteroid gebruik niet kunnen staken door andere medische comorbiditeiten.

In **Hoofdstuk 4.2** is de focus gelegd op het behandelings-effect van PDT in ernstige cCSC. We rapporteren dat PDT-behandelingen in deze groep patiënten met de meest uitgebreide anatomische afwijkingen, langdurige ziekte en frequente terugkeer van vocht onder de retina, even effectief is in het anatomisch herstel (87%) en vergelijkbaar is met cCSC patiënten zonder kenmerken van een ernstige ziekte. Ook de visus verbetert in ernstige cCSC na PDT-behandeling. Echter dit visus herstel is beperkter in vergelijking met niet ernstige cCSCs. Onze data laten zien dat een lage visus voorafgaand aan de PDT behandeling in de ernstige cCSC groep een voorspellende factor is voor een slechtere eind visus in deze patiënten. Vermoedelijk speelt een pré-existente permanente schade aan fotoreceptoren door langdurige ziekte een rol in dit beperkte visuele herstel.

In het concluderende **Hoofdstuk 5** bespreken we onze belangrijkste bevindingen in een breder perspectief van de literatuur. Er blijven nog altijd meerdere vragen onbeantwoord in de pathofysiologie van CSC zoals nieuwe en nog onbekende genetische risicofactoren voor het ontstaan van CSC, evenals de rol van andere (genetische) risico factoren die bepalend kunnen zijn voor het ziektebeloop en hun invloed op de behandeling. Er is zodoende nog veel ruimte voor toekomstig onderzoek voor het verder ophelderen van deze hiaten in onze kennis van CSC.