



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

Corso di laurea: Medicina e Chirurgia

**Analisi della coroide in pazienti con
vasculopatia polipoidale coroideale
(PCV) sottoposti a terapia fotodinamica
(PDT)**

Relatore: Chiar.mo
Prof. Cesare Mariotti

Tesi di Laurea di:
Matteo Burroni

A.A. 2019/2020

Indice:

Cenni di anatomia e fisiologia	4
• Generalità.....	4
• Le strutture del polo posteriore e la fisiologia della visione.....	6
• Pachicoroide e suo ruolo nella PCV.....	12
Introduzione all'AMD e alla PCV	16
• Eziopatogenesi.....	23
• Fattori di rischio di AMD e PCV.....	25
Esami e diagnosi	28
• Esame dell'acuità visiva.....	28
• Esame biomicroscopico della macula.....	31
• Autofluorescenza.....	32
• Fluorangiografia (FA).....	33
• Angiografia con verde indocianina (ICGA).....	34
• Tomografia ottica a luce coerente (OCT) e OCT-A.....	35
Opzioni terapeutiche – trattamento della degenerazione maculare secca e umida	40
• Fotocoagulazione.....	41
• Farmaci anti-VEGF somministrati per via intravitreale.....	41
• Terapia fotodinamica.....	43
• Confronto anti-VEGF in monoterapia vs terapia combinata anti-VEGF+PDT...	45
• Triplice terapia (PDT + IVT con anti VEGF + Desametasone IVT).....	46

Pazienti e metodi.....	46
Risultati.....	47
Discussione.....	48
Conclusione.....	49
Bibliografia.....	50

La vasculopatia polipoidale coroideale è una patologia retinica dell'occhio, che compare spesso in un contesto di degenerazione maculare legata all'età, oppure nelle patologie associate a pachicoroide.¹ Per comprendere meglio i processi fisiopatologici e il quadro clinico di questa patologia è utile ricordare la struttura dell'occhio, soprattutto di quelle componenti primariamente coinvolte dai processi patologici.

Cenni di anatomia e fisiologia

Generalità

L'occhio è l'organo di senso deputato alla visione, attività che inizia con la recezione dei raggi luminosi da parte dei fotorecettori i quali, accoppiati a dei neuroni bipolari, determinano la trasformazione di queste onde luminose in segnali elettrici nervosi, che vengono poi trasmessi alle strutture superiori del sistema nervoso centrale.

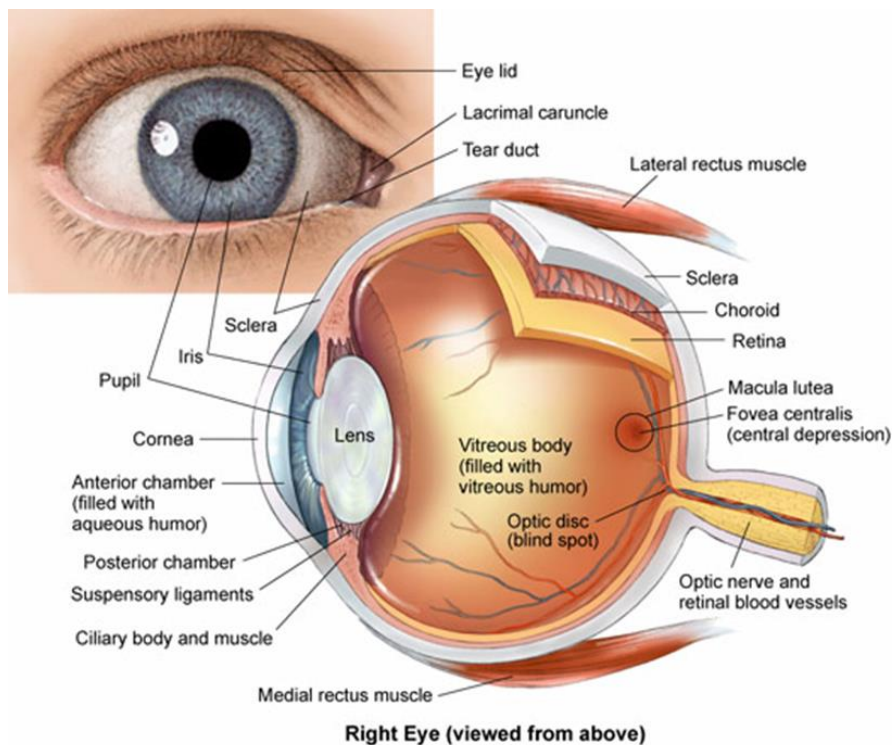
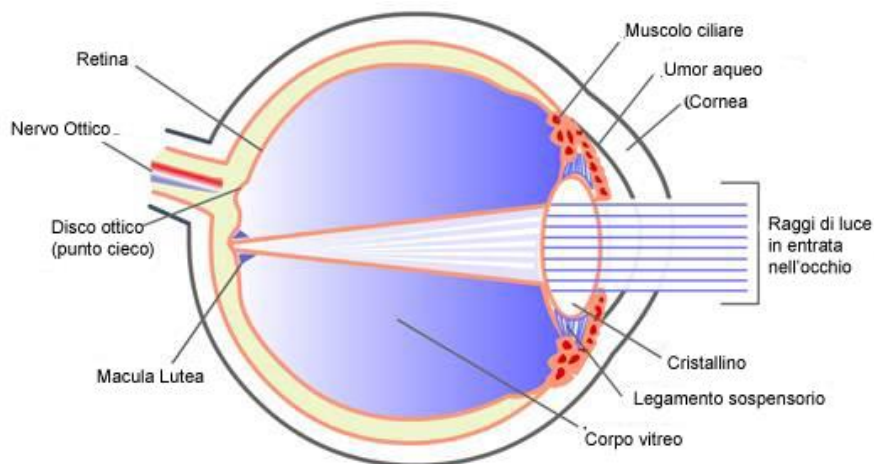


Figura 1. Nell'immagine riportata vediamo una sezione orizzontale vista dall'alto di un occhio destro, con indicate le strutture macroscopiche di rilievo.

L'occhio è un organo di forma sferica, con una bombatura anteriore rappresentata dalla cornea, struttura trasparente che viene attraversata dai raggi luminosi. La cornea rappresenta una piccola parte della superficie oculare, mentre posteriormente si estende



la sclera, la struttura di sostegno dell'occhio, che ricopre i 5/6 della superficie esterna

dell'occhio. Internamente alla sclera risiede la regione vascolare dell'occhio, che si suddivide in 3 strutture: anteriormente c'è l'iride, in posizione intermedia il corpo ciliare e posteriormente la coroide, regione vascolare dell'occhio importante per il nutrimento degli strati esterni della retina. Al di sotto della cornea c'è l'umor acqueo, contenuto in due camere comunicanti tra loro tramite il forame pupillare, demarcato dall'iride. Il cristallino si trova subito dietro l'iride ed è connesso al corpo ciliare dalle fibre della zonula dello Zinn; il cristallino separa anche l'umor acqueo anteriormente dal corpo vitreo posteriormente. Internamente alla coroide si trova la retina, che si estende dal polo posteriore dell'occhio fino all'ora serrata, regione di passaggio anche tra corpo ciliare e coroide. All'interno dell'occhio il tono oculare viene mantenuto dall'umor acqueo anteriormente e dal corpo vitreo posteriormente.

Figura 2. Nella figura riportata compaiono, da sinistra a destra, le seguenti strutture: la cornea, l'umor acqueo, il cristallino, e il corpo vitreo. Questi sono i mezzi trasparenti (solidi o liquidi) che corrispondono ai mezzi diottrici, ovvero quei mezzi che influenzano la confocalità dei raggi luminosi in un punto preciso della retina, la macula lutea.

Le caratteristiche proprie delle strutture anatomiche fino a qui elencate, insieme alla lunghezza dell'occhio, sono i fattori che entrano in gioco affinché il punto di “fuoco” (il punto di convergenza dei fasci luminosi) cada esattamente su una porzione specifica della retina chiamata “macula lutea”, e non davanti come invece accade nei pazienti ipermetropi, o dietro come invece accade nei miopi. La bontà dei mezzi diottrici non è però l'unico aspetto da tenere in considerazione per avere una visione corretta: bisogna considerare anche il funzionamento delle strutture recettoriali e nervose, e quindi considerare la funzionalità della retina, che è appunto tra le strutture primariamente colpite nei processi patologici della AMD, insieme alle altre strutture del polo posteriore dell'occhio, che verranno elencate e analizzate da qui in avanti.

Le strutture del polo posteriore e la fisiologia della visione

La retina è la struttura nervosa dell'occhio: essa riveste la faccia interna posteriore del bulbo oculare posizionandosi tra la coroide posta esternamente e il corpo vitreo situato internamente. È irrorata internamente dai vasi provenienti dal disco ottico (emergenza del nervo ottico e dei vasi centrali della retina) ed esternamente dai vasi della coriocapillare.

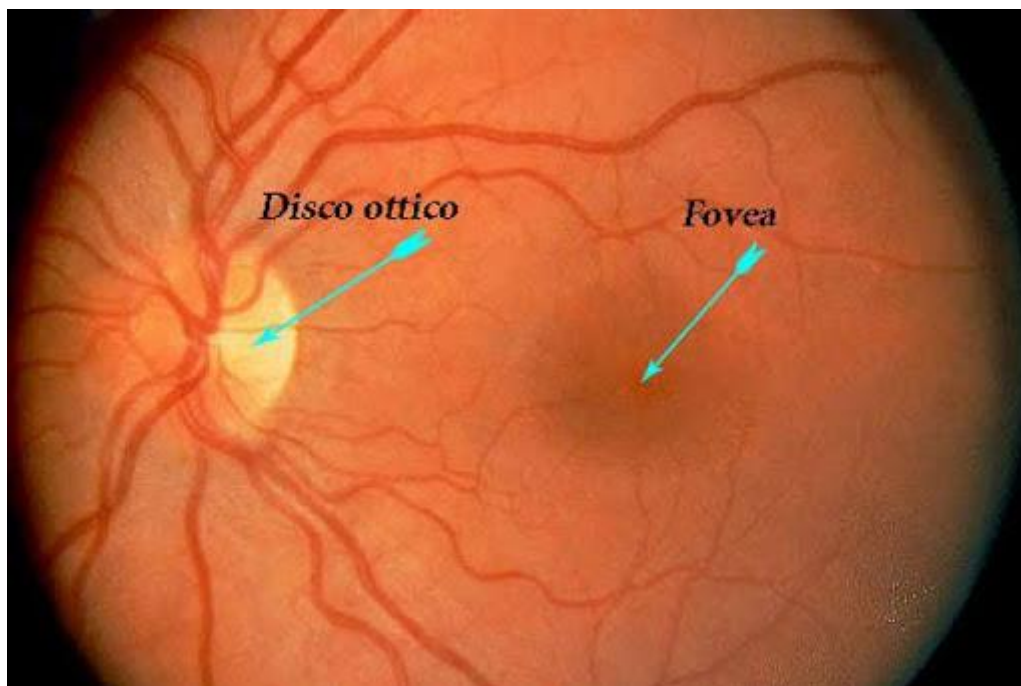


Figura 3. Nell'immagine in alto viene mostrato un fundus oculi normale all'esame biomicroscopico di un occhio sinistro, si apprezzano la papilla ottica in posizione mediale, che rappresenta il punto di ingresso del nervo ottico e dei vasi retinici, che si diramano subito dopo l'emergenza nelle arcate nasali e temporali superiori e inferiori; lateralmente alla papilla ottica e circondata dalle arcate temporali inferiori e superiori, si trova la macula lutea, e centralmente la fovea, cioè la regione di massima acuità visiva.

Embriologicamente la retina deriva dall'invaginazione della vescicola ottica che è formata da due foglietti: l'interno e l'esterno. Il foglietto esterno dà origine a uno strato di cellule pigmentate cuboidali noto come "epitelio pigmentato retinico", il quale separa la lamina vitrea corioidea dalla retina nervosa, risultando quindi lo strato più esterno della retina. Questa struttura ha una funzione importante legata alla digestione e smaltimento dei dischi ottici fisiologicamente consumati dai fotorecettori quando colpiti dai fotoni, e una malgestione di queste scorie risulta in una patologia da accumulo a carico di retina e

corioide, con possibile scadimento funzionale fino alla cecità. Questi aspetti vengono trattati in maniera più approfondita nel capitolo dell'eziopatogenesi della AMD.

Gli altri nove strati si sviluppano dal foglietto interno della vescicola ottica e costituiscono la retina nervosa, o neuroretina.

Lo strato più esterno della neuroretina, che si trova a contatto con l'EPR, contiene i fotorecettori: recettori capaci di convertire il segnale luminoso in impulsi nervosi. 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 dalle cellule amacrine. I fotorecettori prendono contatto tra di loro e con le cellule bipolari e orizzontali nello strato plessiforme esterno, mentre le cellule bipolari, amacrine e gangliari contraggono sinapsi nello strato plessiforme interno. Gli assoni delle cellule gangliari decorrono verso il disco ottico nello strato delle fibre nervose.

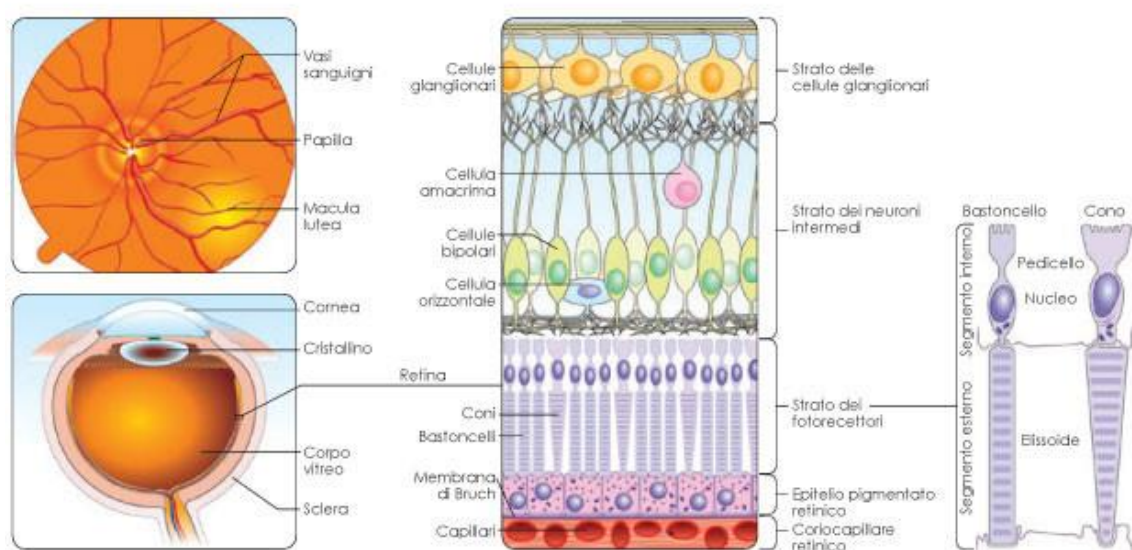


Figura 4. Nell'immagine vengono riassunti i concetti visti fin'ora, a partire da una visione macroscopica dell'occhio, poi del fundus oculi fino a una sezione di tutto lo spessore

retinico, raffigurante i diversi strati e i rapporti con le strutture contigue. A destra dell'immagine compaiono i due tipi di recettori: i coni e i bastoncelli, che verranno illustrati di seguito in questo capitolo.

La retina presenta una regione centrale deputata alla visione distinta (macula) e una regione periferica che caratterizza il campo visivo. Ciò che le differenzia è il tipo di fotorecettori presenti nelle due regioni, il loro numero, e le sinapsi con i neuroni bipolari. Infatti, bisogna specificare che i fotorecettori non sono tutti uguali, ma ne esistono di due tipi: i coni, deputati alla visione cromatica o diurna, e i bastoncelli deputati alla visione notturna, questo perché le rodopsine (pigmenti visivi composti dall'opsina presenti nei dischi del prolungamento esterno dei recettori) assorbono lunghezze d'onda differenti. Le opsine possono essere di 4 tipi, sulla base della lunghezza d'onda per cui presentano un picco di assorbanza: l'opsina dei bastoncelli assorbe soprattutto la luce di lunghezza d'onda 498 nm (che non ha importanza cromatica quanto piuttosto quella di percepire i movimenti nel nostro campo visivo), mentre i coni presentano una delle altre tre varianti delle opsine per la visione cromatica, percependo lo spettro attorno alle lunghezze d'onda di 420 nm (spettro del blu), 534 nm (verde) e 563 nm (rosso). I fotoni incidenti colpiscono il pigmento rodopsina, contenuto nel bilayer fosfolipidico dei dischi del segmento esterno dei fotorecettori, isomerizzando il retinale dalla forma cis alla forma trans, separandolo dall'opsina, questo innesca una cascata di secondi messaggeri accoppiati a proteine G che porta alla generazione dell'impulso elettrico che percorrerà poi la via visiva sino alla corteccia occipitale. Il pigmento visivo è contenuto nei dischi dei fotorecettori, e durante le ore diurne queste componenti si consumano, necessitando la sostituzione nelle ore notturne. Affinché vengano smaltiti correttamente, i detriti dei dischi vengono fagocitati continuamente dalle invaginazioni dell'epitelio pigmentato retinico, che ne gestisce

l'eliminazione attraverso la membrana di Bruch fino ai vasi della coriocapillare. Difetti in questo processo di smaltimento impediscono la formazione di nuovi dischi e sono alla base del processo patogenetico della degenerazione maculare. A causa della diversa origine embriologica dell'EPR e della neuroretina, queste due strutture non presentano complessi giunzionali, e quindi si separano facilmente in numerose condizioni patologiche.

In una retina i coni sono circa 4.6 milioni, massimamente presenti a livello della retina centrale (la macula), mentre i bastoncelli sono 92 milioni, presenti nella retina periferica. La macula è la regione centrale della retina, di diametro 5,6 mm e forma ovoidale, situata temporalmente alla papilla ottica (punto di ingresso del nervo ottico, dell'arteria e della vena retiniche) e di colore giallo-arancio per la presenza di pigmenti quali xantofille e carotenoidi (luteina), sostanze che hanno potere antiossidante e assorbente verso le radiazioni a onde corte (UV). Essa è deputata alla visione distinta, in virtù dell'alta rappresentazione dei coni in cui ogni recettore contrae sinapsi con un solo neurone bipolare, mentre nel resto della retina ad ogni neurone bipolare arrivano 2-3 recettori. La densità dei coni è massima a livello della fovea, regione centrale della macula, dove raggiunge i 199.000 coni per mm^2 , senza che siano presenti bastoncelli. Il suo spessore varia in base alla regione, misurando 560 micron a livello del nervo ottico, 200 micron a livello della fovea, 170 micron (in media) alla foveola, mentre perifericamente il suo spessore diminuisce progressivamente fino a circa 100 micron. Lungo le arcate vascolari questo spessore è di circa 80 micron per le vene, mentre le arterie hanno un diametro lievemente inferiore. All'interno del polo posteriore i capillari retinici hanno un diametro di circa 10 micron.^{2,3}

Lo spessore retinico è importante in quanto correla con la forma e l'avanzamento della malattia: ad esempio nella forma secca di AMD si assiste a un progressivo assottigliamento dello spessore retinico con cicatrizzazione “a carta geografica”, invece nella forma umida lo spessore retinico subfoveale aumenta rispetto ai valori normali, e una sua diminuzione durante il trattamento è indice di risposta alla terapia in atto. La misura degli spessori è importante, oltre che per la retina, anche per la coroide, poiché variazioni del suo spessore si associano a numerose condizioni patologiche, che ne alterano la capacità visiva, diventando un possibile marker di recupero funzionale durante il trattamento.

La membrana di Bruch (o lamina vitrea) è un sottilissimo strato di 2-4 micron composto da un'intelaiatura di fibre elastiche sintetizzate dagli strati adiacenti (EPR internamente e coriocapillare esternamente). La sua funzione è quella di permettere gli scambi metabolici e il passaggio di liquidi da e per la coroide.^{2,3}

L'ultima struttura che ci interessa analizzare prima di parlare della patologia è la coroide (o corioide). La coroide è una struttura pigmentata spessa maggiormente al polo posteriore (300 micron alla papilla del nervo ottico) e meno spessa (90-100 micron) verso l'ora serrata. Riveste posteriormente i 5/6 dell'occhio ed è altamente vascolarizzata. Separa la sclera dalla retina e fornisce i vasi per gli strati esterni di quest'ultima. Viene perforata dal nervo ottico nel punto in cui è strettamente adesa alla sclera. Altrove risulta solo lassamente connessa alla sclera, ad opera della lamina fusca. Internamente aderisce all'epitelio pigmentato e, a livello del disco ottico, si continua con i tessuti pio-aracnoidei che circondano il nervo ottico. Si compone di 4 strati (dall'esterno all'interno): sopracoroide (rete lamellare collagenica avascolare), strato dei vasi, coriocapillare e membrana di Bruch. All'interno dello strato dei vasi possiamo identificare due regioni,

sulla base del calibro dei vasi contenuti: lo strato di Haller, più esterno, contenente i vasi arteriosi e venosi di più grande calibro, e lo strato di Sattler, con vasi ovoidali più piccoli, situato internamente. I capillari si sviluppano nella coriicapillare, e sono disposti in uno strato di circa 20 micron, a contatto con la membrana di Bruch, e vengono drenati a livello equatoriale dalle vene vorticose.

Pachicoroide e suo ruolo nella PCV

Questa introduzione sugli spessori è necessaria per poter introdurre i concetti di pachicoroide e neovascolarizzazione coroideale. Infatti, grazie ai progressi fatti con le metodiche di imaging OCT ad alta penetrazione, si è visto che in condizioni normali tutti gli strati coroideali sono ben evidenziabili, ma presentano uno spessore interindividuale molto variabile.^{4,5} Condizioni che portano a una riduzione dello spessore coroideale sono: l'età e l'aumentata lunghezza assiale dell'occhio (come nel miope), mentre il sesso non sembra influenzare lo spessore coroideale. Aumenti transitori di spessore possono essere dovuti a condizioni acute come uveiti posteriori e coroiditi multifocali, ma per parlare di pachicoroide l'aumento anomalo dello spessore deve essere cronico (oltre i 390 micron)⁶, situazione che si realizza in pazienti con corioretinopatia sierosa centrale (CSC) o epiteliopatia pigmentata pachicoroidale (PPE). Oltre all'aumento di spessore, anche i vasi più larghi dello strato di Haller si modificano, dilatandosi e andando così a comprimere lo strato di Sattler e la coriicapillare.

La corioretinopatia sierosa centrale è una condizione clinica caratterizzata dalla presenza di fluido sottoretinico spesso associato a distacco dell'epitelio pigmentato dalla membrana di Bruch. L'eziologia non è ancora stata chiarita, ma sembra che sia lo stress (l'aumento della cortisolemia), sia anomalie a livello della circolazione coroideale

rivestano un ruolo importante nello sviluppo di questa patologia. In letteratura, la CSC è associata a congestione del circolo coroideale e iperpermeabilità vascolare. I rilievi effettuati tramite OCT evidenziano un ispessimento coroideale (pachicoroide) riguardante soprattutto lo strato di Haller, e questo è un aspetto in comune a tutti i tipi di CSC.^{19,20}



Figura 5. In figura vengono riportati gli esami di un paziente con CSC: il fundus oculi (in alto a sinistra), l'autofluorescenza (in alto a destra) che mostra un'area di iperfluorescenza spontanea, alla fluorangiografia (immagini in mezzo) si notano le aree

di essudazione iuxtafoveali, l'OCT (in basso) mostra un essudato sottoretinico e allungamento del segmento esterno dei fotorecettori.

La presenza cronica di fluido può manifestarsi con aree puntiformi di iperautofluorescenza, e con distacchi di retina.

Un'altra condizione clinica che si associa a pachicoroide è l'epiteliopatia pigmentata (PPE), che si distingue dalla CSC per la presenza di distacco dell'epitelio pigmentato dalla lamina di Bruch, ma in assenza di essudato sottoretinico. La PPE potrebbe rappresentare una forma atipica di CSC, assomigliando ai reperti obiettivabili nell'occhio sano dei pazienti con CSC monoculare, e risultando clinicamente asintomatica.

L'esame del FO mostra una retina di pigmentazione alterata, che pone il problema di una diagnosi differenziale con la degenerazione maculare legata all'età in forma secca.

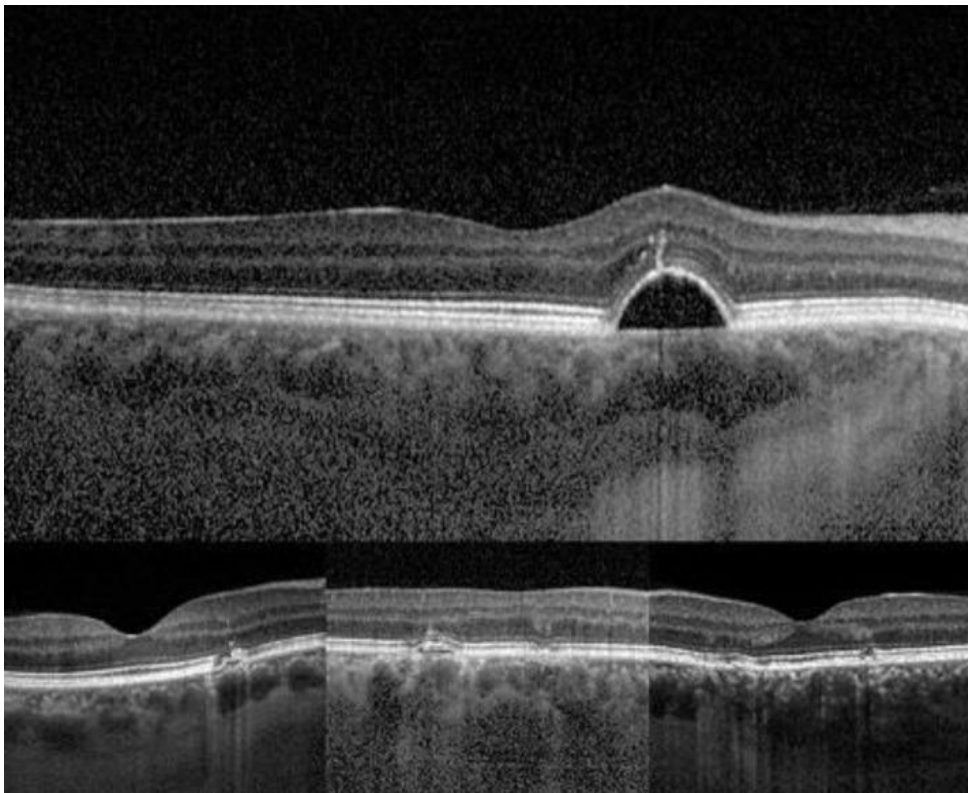


Figura 6. L'OCT qui riportato mostra un distacco dell'EPR nella foto in alto, e numerose piccole sopraelevazioni dell'EPR, con depositi simil drusen a livello sub-EPR nelle foto in basso. La pachicoroide, qui localizzata in corrispondenza delle regioni alterate dell'EPR, è associata a dilatazione dei vasi della regione di Heller, che si estendono verso la membrana di Bruch, sostituendosi ai vasi dello strato di Sattler. All'ICGA c'è iperpermeabilità con aree di iperfluorescenza. Non sono invece presenti segni antecedenti di fluido sottoretinico, come trazionamenti vitreo retinici.

La neovasculopatia associata a pachicoroide è considerata una complicanza tardiva di CSC e PPE, che compare in pazienti con verosimile predisposizione genetica per la neovascolarizzazione coroideale. Gli esami strumentali rilevano quanto già descritto per le due patologie, in più presentano una neovascolarizzazione di tipo 1, cioè sub-EPR, definita occulta perché alla fluorangiografia non è ben caratterizzabile, e richiedente metodiche d'indagine diverse come l'indiocianografia (gold standard) o l'OCT.

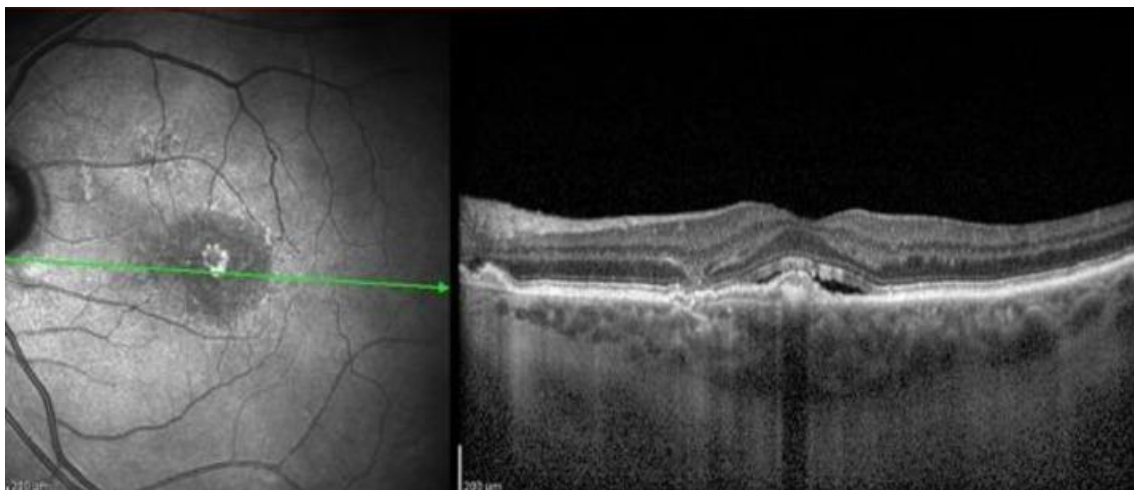


Figura 7. In figura si riporta l'ICGA (a sinistra) e l'OCT (a destra) di un paziente con neovascolarizzazione in un contesto di pachicoroide: all'ICGA viene mostrata l'iperpermeabilità dei neovasi, identificato dall'iperluminescenza e dagli spot bianchi,

all'OCT c'è evidenza di sollevamento dell'EPR da parte della neovascolarizzazione di tipo 1, e superiormente la disgiunzione dallo strato dei recettori e l'accumulo di fluido sottoretinico.

La vasculopatia polipoidale coroideale (PCV) si può sviluppare, come evoluzione delle malattie fino ad ora trattate, ai margini o all'interno della rete neovascolare occulta. I polipi possono portare a maculopatia essudativa, e possono associarsi all'accumulo di depositi lipoidi o complicanze emorragiche. I polipi sono meglio studiati all'ICGA, dove appaiono come strutture intensamente fluorescenti associate a leakage tardivo o wash out completo, in relazione al grado e all'attività.⁷ Rispetto alla neovascolarizzazione coroideale non associata a pachicoroide (ad esempio quella legata alla degenerazione maculare senile in forma umida o nella degenerazione miopica) questa risente meno dell'influenza del VEGF, mentre trattamenti volti a ridurre lo spessore coroideale e l'iperpermeabilità, come la terapia fotodinamica, trovano qui larga applicazione.⁸

Introduzione alla AMD e alla PCV:

La degenerazione maculare legata all'età (AMD o DMLE) è una patologia cronica ad andamento progressivo che colpisce la porzione centrale della retina: la macula lutea. Nella AMD sintomatica la manifestazione è la perdita della visione distinta fino alla condizione di scotoma centrale, mentre non è inficiata la visione periferica, quindi il campo visivo non viene alterato.



Figura 8. In figura vengono riportati alcuni esempi visivi delle alterazioni visive causate dai processi patologico-degenerativi legati all'AMD: a sinistra c'è una rappresentazione normale della visione, andando verso destra notiamo un'immagine con delle deformazioni (metamorfopsie), via via più marcate e invalidanti nelle immagini a destra, dove vengono rappresentati uno scotoma relativo e uno scotoma assoluto.

Nei paesi industrializzati la AMD rappresenta la prima causa di cecità legale (condizione di acuità visiva corretta nell'occhio migliore non superiore a 1/10 o a un campo visivo inferiore a 20° sempre nell'occhio con visus migliore), colpendo soprattutto soggetti di età superiore a 65 anni. In Italia, secondo i dati dell'osservatorio malattie rare – OMAR - colpisce circa il 2% della popolazione, con più di un milione di persone affette, di cui 200000-300000 presentanti la forma avanzata. Si stima che ogni anno, in Italia, si verifichino circa 63 mila nuovi casi di degenerazione maculare legata all'età. La AMD ha una prevalenza che varia dall' 8.5% al 11% nella fascia di età compresa tra i 65 e i 74 anni, e del 27% al di sopra dei 75 anni. ^{9,10}

L'AMD viene classificata, dal punto di vista clinico, in^{10,11}:

- Maculopatia iniziale (early stage o secca), generalmente asintomatica o paucisintomatica (il paziente può riferire un calo dell'acuità visiva, o la necessità di una maggiore illuminazione). Qui c'è un accumulo di materiale lipidico,

proveniente dai dischi dei fotorecettori, si deposita negli strati profondi della retina, a livello dell'EPR, nella membrana di Bruch fino alla coriocalpillare ma senza indurre una reazione infiammatoria. Macroscopicamente, i depositi più facilmente visibili alla lampada a fessura sono quelli che si formano tra l'EPR e la membrana di Bruch, formando dei depositi giallastri (drusen), associati a delle irregolarità dell'epitelio pigmentato retinico. Sulla base delle dimensioni e dell'aspetto, si distinguono drusen hard (diametro inferiore a 63 micron) e drusen soft (diametro superiore a 63 micron e con superficie irregolare), quest'ultime sono un fattore predittivo di progressione di malattia nella forma neovascolare. Le drusen si distribuiscono su tutta la superficie maculare e sono il primo segno patognomonico di AMD.

- Maculopatia evolutiva, distinguibile a sua volta in due forme: la forma secca (o atrofica) e la forma umida (o essudativa/neovascolare).

La forma atrofica è la più comune delle due ed ha andamento lento: qui i macrofagi, non riuscendo a fagocitare le drusen in maniera completa, vanno in apoptosi, scatenando una reazione infiammatoria fibrotica responsabile di una riorganizzazione tissutale con aree di atrofia nell'EPR e perdita del tessuto nervoso retinico, generalmente al centro della macula.

La forma umida invece è caratterizzata da fenomeni di neoangiogenesi originanti prevalentemente dalla coriocalpillare, a seguito della produzione di fattori come il VEGF, con coinvolgimento della membrana di Bruch, dell'EPR e della neuroretina. Questi neocalpillari sono maggiormente permeabili poiché formati

da endotelio immaturo presentante delle fenestrature, e ciò determina complicanze quali edemi, essudati ed emorragie sottoretiniche, potendo portare a distacchi sierosi dell'epitelio pigmentato, e ad essudati duri. Dopo diverse settimane o mesi, la neovascolarizzazione coroideale evolve in una cicatrice fibrotica sottoretinica.

La forma umida è la forma più rara, ma è responsabile del 90% dei casi di cecità legale nell'AMD, il restante 10% è dovuto alla forma atrofica.

Un'ulteriore differenza tra le due forme è a livello dei trattamenti disponibili: mentre disponiamo di diverse modalità di trattamento per le forme umide, per le forme atrofiche l'unico intervento possibile è l'implementazione dietetica con integratori alimentari di molecole antiossidanti e l'abolizione dei comportamenti a rischio.

Quando si identificò questa patologia, le uniche metodiche di imaging erano limitate alla fotografia del fundus e alla fluorangiografia (FA). Di conseguenza, la classificazione della AMD era basata su queste tecniche di acquisizione. La terminologia basata sulla FA, che è quella maggiormente utilizzata in letteratura, non è totalmente applicabile ai diversi aspetti emersi grazie alle nuove metodiche di imaging quali la tomografia a coerenza ottica (OCT) e l'OCT-angiografia (OCT-A). Queste nuove metodiche, in ausilio alle tecniche classiche (FA e retinografia), hanno migliorato la precisione nell'identificazione delle lesioni e hanno innovato la di classificazione.¹²

Attualmente si riconoscono i seguenti pattern di crescita neovascolare¹³:

- Neovascolarizzazione maculare di tipo 1 (MNV Tipo 1): consiste in una crescita di vasi dalla coriocapillare nello spazio sub-EPR. Con il tempo la lesione va

incontro a rimodellamento e allargamento, con la possibilità che si formino nuovi collegamenti vascolari tra la neovascolarizzazione e la coroide. Elementi cellulari aggiuntivi, come fibroblasti, miofibroblasti e macrofagi, possono partecipare al processo patogenetico e alla formazione di tessuto fibroso. Alla FA la MNV di tipo 1 si presenta in maniera non ben definita, con leakage puntiforme multiplo, in corrispondenza di sollevamenti dell'EPR, per tale motivo questa formazione viene definita "occulta". L'angiografia con verde di indocianina (ICGA) può aiutare a visualizzare le strutture neovascolari, ma spesso mostra soltanto uno staining tardivo definito come placca. L'OCT-A può aiutare a visualizzare la lesione. Leakage dei vasi, emorragie, tessuto fibroso proliferante possono portare ad un distacco dell'EPR (DEP). L'essudazione può essere anche sottoretinica (tra EPR e neuroretina), probabilmente a causa dell'alta pressione idrostatica intralesionale e della rottura della barriera emato-retinica. Stesso dicasi per l'essudazione intraretinica, connessa anche al rilascio di VEGF.

Nel 2013 Querques e collaboratori, riferendosi a casi di MNV di tipo 1 non essudante osservati per 6 mesi, chiamarono questa lesione neovascolarizzazione quiescente. Il gruppo CONAN ha confermato la validità dell'entità di MNV 'non essudante', lesione che può essere identificata più facilmente con le nuove tecnologie di imaging.

- Neovascolarizzazioni maculari di tipo 2 (MNV tipo 2): con questo termine si intende una proliferazione di neovasi che originano dalla coroide e raggiungono lo spazio sotto la retina nervosa. Anche se parte di questi vasi occupa lo spazio subepiteliale, il processo patologico nelle neovascolarizzazioni di tipo 2 è

dominato dalla porzione sottoretinica. Queste lesioni sono associate ad essudazione o emorragia nello spazio sottoretinico. La MNV di tipo 2 può essere una componente di un processo più esteso che include altre forme di neovascolarizzazione in vario grado. Le lesioni di tipo 2 hanno un pattern fluorangiografico caratteristico di iperfluorescenza precoce e ben definita, con leakage tardivo. L'OCT-A mostra una rete neovascolare al di sopra dell'epitelio pigmentato. Le neovascolarizzazioni maculari di tipo 2 si verificano anche in altre condizioni diverse dalla DMLE (ad esempio le strie angioidi, le lacquer cracks e le corioretiniti).

- Neovascolarizzazioni maculari di tipo 3 (MNV tipo 3): si riferiscono ad una crescita vascolare verso il basso, dalla circolazione retinica verso la retina esterna. Pertanto, il termine di neovascolarizzazione coroideale non è accurato per le neovascolarizzazioni di tipo 3. Si sospetta che la proliferazione vascolare inizi dal plesso capillare profondo retinico, con un vettore di crescita che si dirige verso la retina esterna. Ci sono emorragie intraretiniche (al di fuori della regione avascolare foveale) e spazi cistoidi, entrambi i quali possono essere evidenti prima della neovascolarizzazione. La neovascolarizzazione può anche dare leakage e sanguinare.

La fluorangiografia retinica dimostra leakage di fluoresceina intraretinico e l'edema maculare cistoide. L'angiografia al verde di indocianina mostra una piccola lesione iperfluorescente. L'OCT-A mostra una proliferazione di vasi nelle porzioni più profonde della retina. La proliferazione a livello dell'EPR e

l'eventuale rottura di questo strato possono dare origine a neovascolarizzazioni sub-EPR, con potenziali anastomosi con gli strati più profondi.

Dopo aver descritto i pattern di crescita neovascolari che interessano la coroide e la retina, si illustra ora la vasculopatia corioideale polipoidale (PCV).

La PCV, descritta per la prima volta da Yannuzzi et al. nel 1982, la PCV è una neovascolarizzazione occulta di tipo 1, dove compaiono dei vasi ectasici a livello subepiteliale con la presenza concomitante di una rete vascolare anomala (branched vascular network - BVN), proveniente dalla coriocapillare.¹ Questi vasi appaiono larghi all'oftalmoscopia e terminano con tipiche dilatazioni aneurismatiche sacciformi (appunto simili a polipi) di colore rosso-arancione, generalmente in sede maculare e peripapillare (le sedi più frequenti sono relazionate all'etnia dei pazienti).^{10,14,15} Questi vasi, decorrendo sotto all'EPR, ne determinano un rialzamento e si associano a distacchi sierosi e/o emorragici retinici, fornendo immagini caratteristiche all'OCT-SD.

La morfologia vascolare è meglio osservata con l'ICGA e l'OCT-A. Nelle fasi precoci dell'ICGA, vi è un riempimento del network e successivamente si osservano le dilatazioni vascolari. Nelle fasi tardive si osserva uno staining attorno alle dilatazioni. La PCV si espande lentamente nello spazio sub-EPR e prima di causare sintomi visivi può raggiungere dimensioni notevoli. All'OCT-A le dilatazioni vascolari possono passare inosservate, a causa del flusso lento a questo livello, al contrario del network vascolare, ma viene comunque evidenziato aneurismatico, ben più largo rispetto agli altri. La presentazione più frequente della PCV è rappresentata da distacchi sierosi, emorragici

(soprattutto) e siero-emorragici del neuroepitelio e dell'epitelio pigmentato retinico localizzati soprattutto in regione maculare e peripapillare.

Le statistiche della PCV sono vari nella popolazione mondiale: essa è maggiormente frequente nei pazienti asiatici e nelle donne afro-americane^{16,17}, in particolare nei giapponesi dove riguarda la metà dei pazienti affetti da wAMD soprattutto nei pazienti maschi fumatori e ipertesi, mentre nella popolazione caucasica rappresenta circa l'8-13% dei casi di neovascolarizzazione coroidale (CNV), anche se la sua incidenza potrebbe risultare falsamente ridotta per l'utilizzo non routinario dell'ICGA nei paesi occidentali.^{1,18}

In Asia il coinvolgimento è soprattutto maculare, mon oculare e colpisce i maschi. Nei caucasici colpisce soprattutto il genere femminile, spesso è bilaterale ed interessa maggiormente la regione peripapillare.

Quando è stato coniato il termine PCV, si riteneva che la lesione fosse una distribuzione di vasi coroideali ectasici circondati da dilatazioni chiamate polipi. Successivamente studi istopatologici hanno stabilito che la lesione era costituita da una crescita di vasi cavernosi dalla parete assottigliata immediatamente esterni all'EPR, al di sopra della membrana di Bruch.

Con il termine polipo in medicina si intende la crescita solida di tessuto da una membrana mucosa, e non una anomalia vascolare. Pertanto, ogni termine della definizione vasculopatia polipoidale coroideale è scorretto; è stata proposto un termine alternativo (neovascolarizzazione aneurismatica di tipo 1) ma non è stato raggiunto il consenso sul poter considerare i polipi come semplici aneurismi o strutture vascolari più complesse.

Eziopatogenesi

L'esatta eziologia è ad oggi sconosciuta: molti anziani sviluppano la patologia come parte del naturale processo di invecchiamento (senescenza), processo geneticamente programmato, ma che risente dell'influenza di fattori ambientali e comportamentali come lo sbilanciamento tra agenti ossidanti e molecole a funzione antiossidante. Le alterazioni istologiche rilevabili nella AMD non sono secondarie ad altre patologie retiniche (quali miopia patologica, corioretinopatia sierosa centrale, distrofie retiniche ereditarie, uveiti, infezioni o traumi oculari). Allo stesso modo, anche l'eziologia della PCV è sconosciuta, ma sembra condividere i fattori di rischio dell'AMD, in particolare della forma umida, a cui spesso è associata.

Il processo di senescenza cellulare si manifesta con modificazioni a carico dell'epitelio pigmentato retinico, della membrana di Bruch (o lamina vitrea) e del corio capillare, che costituiscono un'unità funzionale deputata agli scambi metabolici, rimozione dei cataboliti e rigenerazione dei pigmenti visivi che vengono consumati con la visione. Nello specifico:

- La membrana di Bruch si carica di lipoidi, perde la sua caratteristica idrofilia e diventa lipofila, ostacolando il passaggio di alcune sostanze nutritive.
- L'epitelio pigmentato retinico riduce la sua attività fagocitica ed i detriti parzialmente degradati si accumulano in prossimità della membrana di Bruch, poiché di dimensioni troppo grandi per attraversarla, determinando un ingombro sterico per il passaggio di metaboliti da e per la coroide.
- La funzione mitocondriale è alterata sia dal processo di senescenza in sé, sia da sostanze tossiche a questo livello, come gli idrochinonici derivanti dalla

combustione di tabacco o derivati del petrolio, portando a una produzione di radicali liberi dell'ossigeno (ROS) che, se non bilanciata dal consumo di molecole antiossidanti, favorisce una reazione ossidativa a cascata che esita in alterazioni strutturali e funzionali degli organuli cellulari, come la perossidazione lipidica o la variazione del pH cellulare. La perossidazione lipidica degli acidi grassi polinsaturi costituenti i dischi dei fotorecettori porta alla formazione di polimeri di peso molecolare maggiore (Drusen), che non vengono riconosciuti dai meccanismi di trasporto dell'epitelio pigmentato retinico, accumulandoli a vari livelli tra epitelio pigmentato retinico e corio capillare, alterando il turnover dei dischi stessi.

La macula è un sito di aggressione preferenziale da radicali liberi per diversi motivi:

- Gli acidi grassi polinsaturi, bersaglio dei ROS, sono i componenti principali dei dischi dei fotorecettori.
- Nella macula vi è un'alta tensione locale di Ossigeno.
- È una sede ad alto metabolismo cellulare.
- È una sede particolarmente esposta alla radiazione ultravioletta (UV)
- Avviene la formazione e l'accumulo della lipofusina (pigmento di usura) che blocca la funzione lisosomiale, e inoltre è foto reattiva, generando ROS quando colpita dai raggi UV. I pigmenti maculari (xantofilla, luteina, deaxantina, astaxantina) assorbono principalmente le radiazioni luminose della luce blu e costituiscono un sistema endogeno di protezione dai ROS mediante azione antiossidante.

Fattori di rischio AMD e PCV

Si distinguono in non modificabili e modificabili.

I non modificabili sono:

- Età avanzata: patologia rara al di sotto dei 55 anni, aumentando di età aumenta il tempo di esposizione ai fattori di rischio, e quindi la probabilità di ammalarsi di AMD.
- Predisposizione genetica/ familiarità: nei familiari di primo grado malati di AMD il rischio di svilupparla è superiore, rispetto alla popolazione generale, dalle 3 alle 6 volte.

Tra i fattori genetici conosciuti ricordiamo la mutazione rs1061170 del fattore del complemento H (prima mutazione genetica associata all'AMD umida), in quanto questa isoforma ha una ridotta capacità di inibire la proteina C reattiva, associandosi pertanto a uno stato di infiammazione cronica accentuato e prolungato. In più, sono stati identificati alcuni specifici aplotipi del fattore H: H1 e H3, altri più rari come H5-H8, e 2 invece protettivi, come H2 e H4. Altri fattori ancora sono i polimorfismi del gene C1 del complemento, predittivi di un rischio aumentato di AMD, in particolare l'isoforma rs 2230199.^{26,27}

Fattori predisponenti al danno ossidativo riguardano il gene Age Related Maculopathy Susceptibility 2 (ARMS2).

La variazione nel gene che è predisposto alla regolazione della metalloproteinasi 3 (TIMP3) è predittivo per la AMD e PCV.

- La diagnosi di AMD in un occhio aumenta il rischio di sviluppo della malattia nell'occhio controlaterale.²²
- Etnia: sono colpiti soprattutto i caucasici, secondo uno studio condotto sulla popolazione di Baltimora²³ che ha registrato un 30% di casi nei soggetti bianchi

rispetto allo 0% nei soggetti neri. Ciò è imputato all'elevata concentrazione di melanina a livello dell'EPR in questi ultimi, dove funge da fattore protettivo ai ROS. Al contrario, la PVC, inizialmente identificata in donne nere, è maggiormente espressa negli asiatici (22%-55%) rispetto ai caucasici (8%-25%). La PCV nelle popolazioni Asiatiche riguarda maggiormente i maschi, è più spesso unilaterale e localizzata alla sola macula, mentre tra i caucasici colpisce di più le donne e bilateralmente, aggredendo sia la macula che la regione peripapillare.^{1,23,24}

I modificabili sono:

- Fumo di sigaretta: è uno dei fattori di rischio principali. Il rischio relativo di sviluppare la patologia rispetto ai non fumatori è di 2-3 volte rispetto ai non fumatori. La causa è da ricercare nelle sostanze prodotte dalla combustione, che hanno effetto proinfiammatorio e producendo ROS, che vanno a consumare le molecole ad effetto protettivo antiossidante.²⁸
- Esposizione ad agenti inquinanti ambientali: per meccanismi analoghi al fumo.
- dieta povera di vitamine e acidi grassi: gli studi AREDS 1 e 2 hanno permesso di valutare l'efficacia nel prevenire l'AMD (18% dei pazienti) e le forme avanzate di AMD (25% dei pazienti), grazie a interventi sulla dieta dei pazienti, arricchendone l'introito di vitamine C, E, luteina e zeaxantina. L'efficacia è stata dimostrata in pazienti con AMD intermedia e avanzata, ma non in pazienti con AMD iniziale.²¹

Condizioni sistemiche e terapie assunte dal paziente per altre patologie possono aumentare il rischio di essudazione ed emorragia dei polipi, come ad esempio:

- ipertensione non controllata;
- terapia anticoagulante e/o antiaggregante in atto;
- terapia ormonale con estroprogestinici (sostitutiva o contraccettiva);
- inibitori delle fosfodiesterasi (es. Sildenafil).

Esami e diagnosi

Molte persone ignorano di avere una degenerazione maculare finché non manifestano significativi problemi alla vista oppure fino a quando la condizione non viene identificata durante una visita oculistica (diagnosi incidentale). La diagnosi precoce della degenerazione maculare legata all'età è molto importante, poiché sono disponibili trattamenti a base di integratori alimentari contenenti vitamine e antiossidanti che hanno dimostrato di ritardare o ridurre la gravità della malattia (studi AREDS 1 e 2)²¹ e per instaurare quei comportamenti atti a diminuire il rischio di avanzamento della patologia, come smettere di fumare e limitare l'esposizione solare diretta degli occhi tramite lenti anti UV.

Di seguito sono elencati i principali esami che vengono effettuati per lo studio della macula e la diagnosi della patologia.

Esame dell'acuità visiva

L'esame dell'acuità visiva, morfoscopica e di risoluzione, è il primo test affidabile, economico e di facile esecuzione per lo studio del funzionamento maculare. È una delle

caratteristiche visive maggiormente tenute in considerazione durante un esame visivo, tanto da essere l'endpoint primario in molti degli studi analizzati. Inoltre, una diminuzione dell'acutezza visiva è il motivo principale per cui una persona si reca da un optometrista o da un oculista.

L'acutezza visiva (o acuità visiva o visus) rappresenta la performance visiva, cioè quanto nitidamente vede l'occhio, ed è per definizione descritta come la più piccola distanza angolare alla quale due punti, separati e distinti tra loro, possono essere percepiti dall'occhio come due entità distinte. Il minimo angolo di risoluzione è la quantificazione numerica della performance visiva, e per convenzione è espressa in minuti primi (sessantesimi di grado). L'acutezza visiva dipende principalmente da come la luce viene focalizzata sulla retina passando attraverso i vari mezzi di rifrazione, dall'integrità del substrato nervoso della retina e dall'interpretazione cognitiva del cervello. All'atto pratico, l'acuità visiva ci permette di percepire i dettagli fini di un oggetto.

Una capacità visiva viene definita normale quando l'occhio è in grado di riconoscere un ottotipo quando un suo dettaglio sottende un angolo di 1 minuto d'arco. Altre tabelle di calcolo dell'acuità visiva valutano l'acuità visiva secondo scale numeriche, come: 20/20 (Snellen nei paesi anglosassoni), 6/6 (Snellen in metri), 10/10 (Monoyer), 1.0 (decimale) o 0.0 logMAR.

Il minimo angolo risolvibile (MAR) esprime la più piccola distanza tra due linee affinché vengano percepite come due oggetti separati. Il minimo risolvibile presenta valori molto maggiori rispetto al minimo visibile. Teoricamente, per rilevare distinte due linee è necessaria l'attivazione di due fotorecettori e fra di loro la presenza di un fotorecettore non attivato che indichi la mancanza di continuità. Nell'occhio normale l'acutezza di

risoluzione è di circa 35-50 secondi d'arco. Per quantificare questo tipo di acutezza visiva si possono utilizzare simboli specifici come le “C” o anelli di Landolt. Esse sono dei cerchi con una spaccatura che può assumere diversi orientamenti. Al soggetto è richiesto di localizzare la spaccatura della lettera. Altri sistemi per la valutazione sono la “E di Albin” e la “progressione di Monoyer”.

Le migliori tavole ottotipiche per questa quantificazione sono le tavole ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) che risultano dalla elaborazione e validazione delle tavole di Bailey-Lovie, che utilizzano le lettere di Sloane. Queste tavole ottotipiche hanno un identico numero e complessità di lettere per ogni riga e seguono una progressione logaritmica, consentendo una quantificazione di tipo lineare (utilizzando il logMAR: logaritmo del minimo angolo di risoluzione), viceversa le progressioni aritmetiche, non essendo lineari, tendono a sovrastimare o sottostimare i risultati. L'attuale notazione segue la nomenclatura statunitense, fattore che ha ulteriormente limitato la loro diffusione nella pratica clinica europea.

Le tavole correntemente in uso nel nostro Paese (carta di Snellen), con notazione decimale ed impossibilità di un'adeguata standardizzazione nella progressione del dato visivo, dovrebbero essere progressivamente sostituite, ma costituiscono ancora, anche dal punto di vista medico-legale, il criterio di definizione del deficit visivo. La quantificazione dell'acuità visiva per vicino costituisce un buon complemento alla determinazione di quella per lontano.

Un esame dell'acuità visiva aiuta a determinare l'entità dell'ipovisione centrale. Per rilevare entrambi i tipi di degenerazione maculare può essere utilizzato il test della griglia di Amsler, uno dei metodi più semplici ed efficaci per monitorare la salute delle macule.

La griglia di Amsler è uno schema di linee rette intersecanti (come la carta millimetrata), con un punto nero nel mezzo. In questo test il paziente copre un occhio e fissa il punto nero centrale, mantenendo la griglia a 12-15 centimetri di distanza dal viso. Con la visione normale, tutte le linee della griglia che circondano il punto nero sono dritte, con una spaziatura uniforme, senza zone mancanti o dall'aspetto anomalo. Se guardando direttamente il punto centrale con l'occhio scoperto, le linee che lo circondano sembrano piegate, distorte e/o mancanti, si può sospettare una malattia che colpisce la maculare.

Le persone che sviluppano la degenerazione maculare dovrebbero sottoporsi a regolari esami per monitorare costantemente la progressione della malattia e, se necessario, iniziare il trattamento.

Esame biomicroscopico della macula

L'esame biomicroscopico della macula è la metodica standard per la diagnosi dei diversi stadi della degenerazione maculare legata all'età. Questa indagine deve essere correttamente eseguita durante una qualsiasi visita specialistica oculistica, eventualmente previa midriasi farmacologica. L'esame si esegue con lente a contatto (tipo Goldmann) o con lente biomicroscopica non a contatto (da 90 o 60 diottrie) alla lampada a fessura: si tratta di una osservazione stereoscopica in grado di determinare la presenza di tutte le lesioni cliniche della AMD: drusen, alterazioni dell'epitelio pigmentato retinico, atrofia, edema, emorragie a diversa localizzazione, essudati duri, distacco sieroso di epitelio pigmentato retinico e/o neuroepitelio, cicatrice fibrosa.



Figura 9. Questa fotografia a colori del FO mostra rispettivamente a) una forma essudativa, b) una forma emorragica, c) una forma mista, di PCV.²⁹

La fotografia del FO è una metodica utile per valutare l'andamento nel tempo delle lesioni; la fotografia della regione maculare può essere stereoscopica (più precisa) e richiede la midriasi, o non stereoscopica, comunemente eseguita con apparecchiature non midriatiche.

Autofluorescenza

L'autofluorescenza del fondo retinico è un esame non invasivo complementare all'esame biomicroscopico in cui si sfrutta la capacità di alcune strutture di emettere spontaneamente una luce non visibile ad occhio nudo. Non necessita di mezzo di contrasto, si usano delle luci confocali di spettro variabile (blu o verde) emesse da una sorgente, associate a uno filtro per bloccare le radiazioni di diversa lunghezza d'onda emesse dalle altre strutture, limitrofe e non, che creerebbero interferenza.

È un esame molto utile nelle maculopatie in quanto permette di evidenziare gli accumuli di lipofusina, pigmento di usura dei fotorecettori che si accumula con l'età, ma anche in condizioni patologiche, e che risulta evidenziabile prima della manifestazione clinica della malattia, consentendo una diagnosi precoce e un intervento precoce sul paziente.

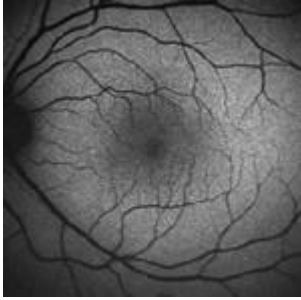


Figura 10. Fundus oculi normale visto in autofluorescenza: la

papilla ottica e i vasi appaiono neri in quanto non emettono fluorescenza, su di uno sfondo retinico biancastro, più scuro al livello maculare, in quanto i pigmenti maculari esercitano un effetto schermo sulla luce.

Più la lipofusina si accumula a livello citoplasmatico dell'EPR, più aumenta l'intensità del segnale in uscita, fino all'apoptosi cellulare, la quale si manifesta con il quadro opposto di assenza di segnale, che appare come un'area nera. Questo può essere utile ad esempio, per indagare una degenerazione maculare a carta geografica.

Le lesioni neovascolari (CNV, wAMD e PCV) appaiono iperfluorescenti e questa metodica è utile per valutare la stabilità della malattia sulla base dell'estensione della lesione, permettendone un confronto tra le immagini acquisite in precedenza e in seguito.

Angiografia con fluoresceina (FA)

L'angiografia retinica con fluoresceina è un esame diagnostico che consente lo studio dei vasi retinici fino all'EPR previa iniezione del mezzo di contrasto fluoresceina e, tramite l'utilizzo di una luce a lunghezza d'onda tra i 520 e 530 nm, si innesca il processo di fluorescenza della fluoresceina circolante nei vasi retinici. In base al tempo intercorso tra la somministrazione endovena della fluoresceina e l'acquisizione dell'immagine avremo dei tempi precoci, intermedi e tardivi. Precocemente si identificano le lesioni ischemiche

(non perfuse), nei tempi intermedi si valuta il riempimento venoso, nei tempi tardivi il leakage (lo stravasamento da vasi fenestrati).

Sebbene l'angiografia retinica con fluoresceina rimanga ancor oggi il gold standard per la diagnosi delle lesioni della DMLE avanzata, il suo uso nella PCV è più limitato, aiutando nell'identificare come aree di iperfluorescenza le regioni di distacco dell'EPR, regioni che a questo esame trovano un'area colpita superiore rispetto ad altre metodiche diagnostiche strumentali come l'ICGA.⁹

Angiografia con verde indocianina (ICGA)

Contrariamente alla fluorangiografia, il verde indocianina si differenzia per il legame alle proteine plasmatiche del 98% (soprattutto alle alfa lipoproteine) che ne impedisce lo stravasamento dai vasi fenestrati della coroide, e per l'uso di una luce di lunghezza d'onda maggiore (tra i 790 to 805 nm), in grado di penetrare attraverso l'EPR arrivando alla coroide. La minima quota che non si lega alle proteine plasmatiche è responsabile di una tenue fluorescenza diffusa al tempo tardivo. Cambiano inoltre i tempi di svolgimento degli esami: 4 minuti per la FA contro 40 minuti per l'ICGA e le vie di escrezione del farmaco, che condizionano l'accessibilità dell'esame al paziente (via renale FA, via epatica ICGA).

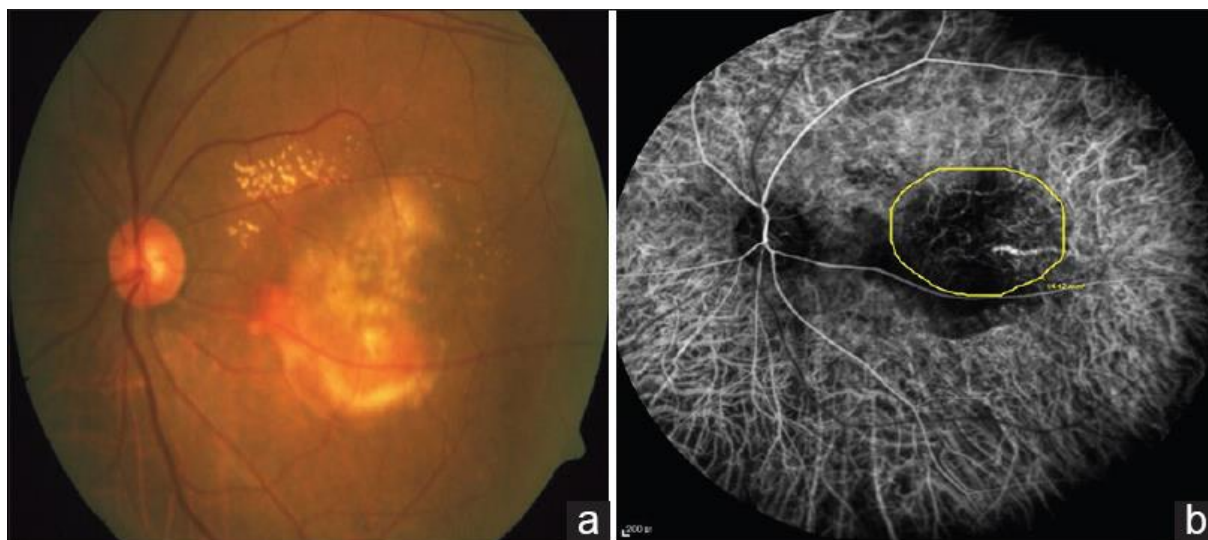


Figura 11. L'ICGA è necessaria per l'identificazione dei vasi afferenti, evidenziati nella fase precoce dell'ICGA, come riportato nella figura b (nella figura a è rappresentata la fotografia del FO di un paziente con PCV con distacco siero ematico).²⁹

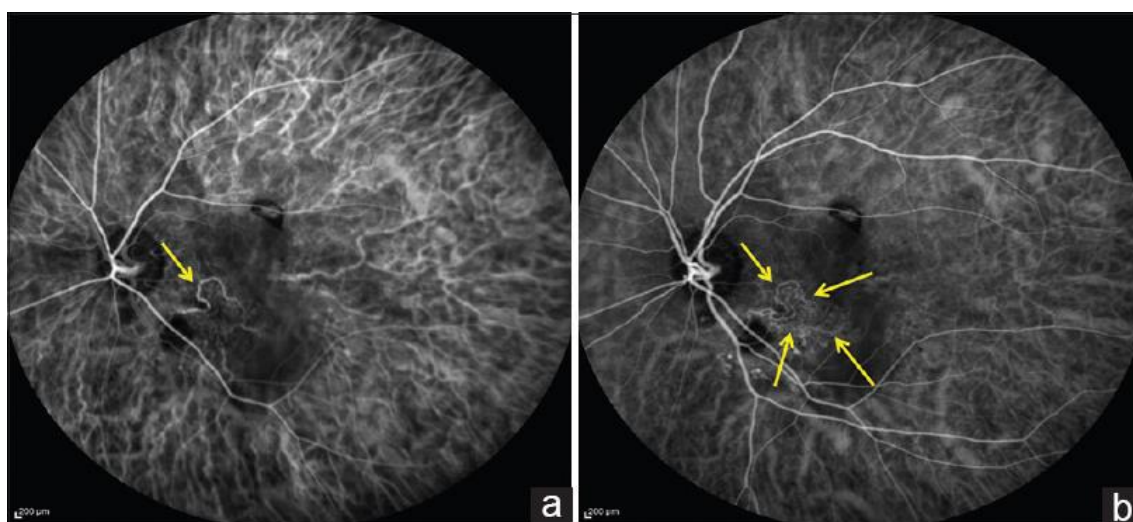


Figura 12. Sempre l'ICGA in fase precoce mostra il vaso afferente nella figura a, mentre nella figura b viene mostrata la rete vascolare anomala (BVN).²⁹

La sede del polipo è variabile, sebbene più spesso maculare e/o peripapillare; la lesione polipoide è molto ben caratterizzata all'ICGA, di cui rappresenta il Gold Standard per la diagnosi.

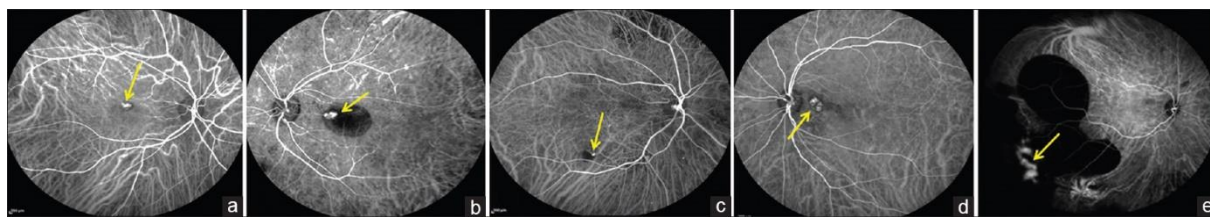


Figura 13. In figura sono rappresentate delle sedi di lesioni polipoidi: a) Subfoveali, b) Iuxtafoveali, c) Extrafoveali, d) Peripapillari, e) Periferiche. ²⁹

Tomografia ottica a luce coerente (OCT) e OCT-A

L'OCT è una tecnica diagnostica in vivo non invasiva del tessuto retinico. La tecnica si basa sul grado di assorbimento o di dispersione di un fascio luminoso monocromatico attraverso un tessuto, che viene analizzato dalla macchina come fascio luminoso di ritorno. La luce emanata proviene da una sorgente (diodo superluminescente) con una lunghezza d'onda variabile da 820 nm a 870 nm, a seconda del modello impiegato.

Questo strumento consente di visualizzare delle sezioni frontali e sagittali ad alta risoluzione (4 micron) dalla retina fino alla coroide, permettendone la ricostruzione tridimensionale, la diagnosi e il follow up in numerose affezioni retiniche. L'esame è riproducibile, non presenta controindicazioni salvo la necessità di avere le componenti dell'occhio libere da emorragie o infezioni purulente, che impedirebbero il passaggio della luce. Non è in genere richiesta la midriasi dell'occhio.

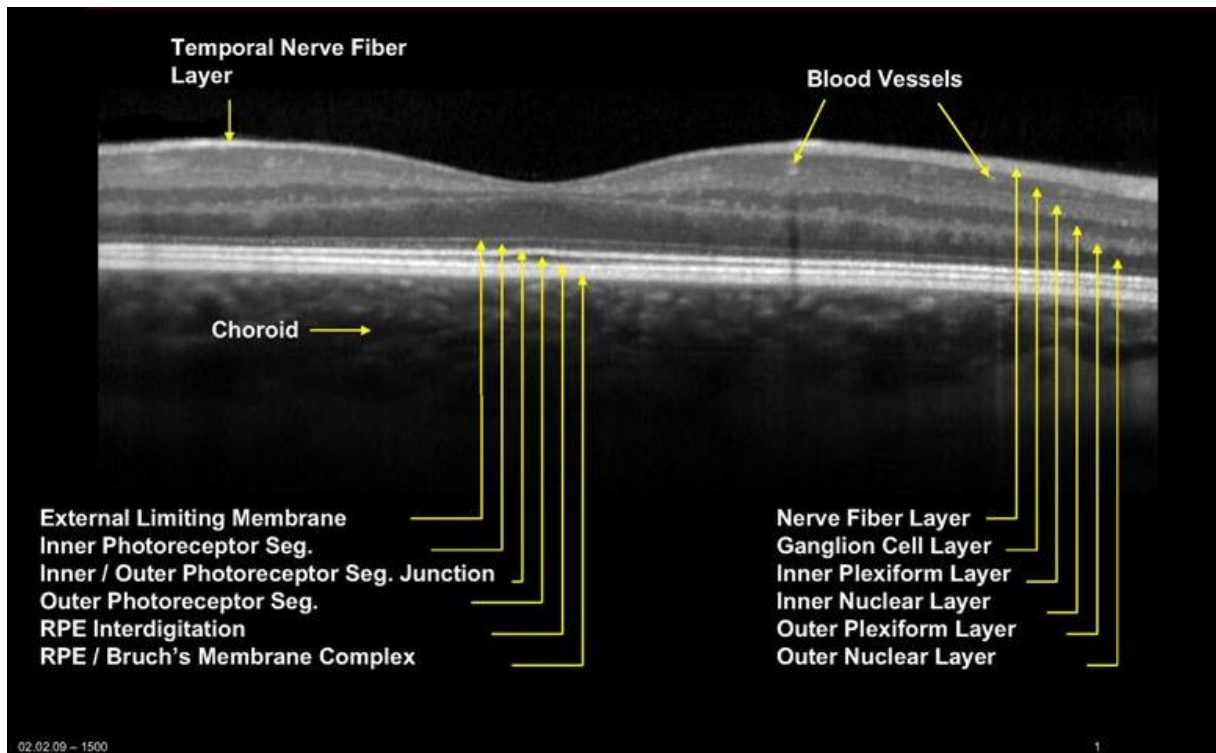


Figura 14. L'anatomia normale delle strutture del polo posteriore all'OCT appare come segue^{30,32}:

- lo strato più superficiale delle fibre nervose è molto riflettente. I vasi epiretinici normali sono situati nello strato di fibre nervose e sono evidenziabili dal cono d'ombra che formano sugli strati più esterni.
- La fovea è caratterizzata dalla depressione che disegna sul profilo retinico.
- Gli strati plessiformi interni ed esterni sono mediamente riflettenti, ma più riflettenti rispetto agli strati nucleari (non sempre evidenziabili).
- Il complesso EPR-membrana di Bruch-coriocapillare appare come una struttura unica riflettente alla tomografia. I grossi vasi a livello coroideo sono sempre visibili come spazi otticamente vuoti.

All'OCT lo spessore retinico è di circa 220-230 micron al polo posteriore, la fovea varia da 190 a 170 micron.

Nell'AMD atrofica l'OCT evidenzia l'atrofia progressiva dell'EPR e degli strati retinici, soprattutto esterni. Vi è una marcata diminuzione dello spessore retinico, dovuto soprattutto a lesioni dello stato nucleare esterno, con alterazioni della limitante esterna e della giunzione segmento interno/segmento esterno dei fotorecettori che si estende al di là dell'area di atrofia. Permette di evidenziare, poi, un marcato aumento della riflettività dell'EPR dovuta all'atrofia dello stesso e al minor assorbimento della luce da parte dei tessuti retinici alterati. La mappa retinica evidenzia con precisione i limiti dell'area atrofica.

Nella forma neovascolare dell'AMD i neovasi appaiono come masse con riflettività irregolare e disomogenea, generalmente iperriflettenti. Vedere i neovasi stessi è difficile, si valuta meglio la fibrosi e l'irregolarità dell'EPR, che perde la sua linearità e si ispessisce.

Classicamente la membrana neovascolare cresce tra l'EPR e la retina, e all'OCT appare come un'area iperriflettente che si accompagna a sollevamenti ed edema retinico, ma lo studio della patologia ha identificato come lesioni occulte la crescita di neovasi nello spazio tra membrana di Bruch e EPR.

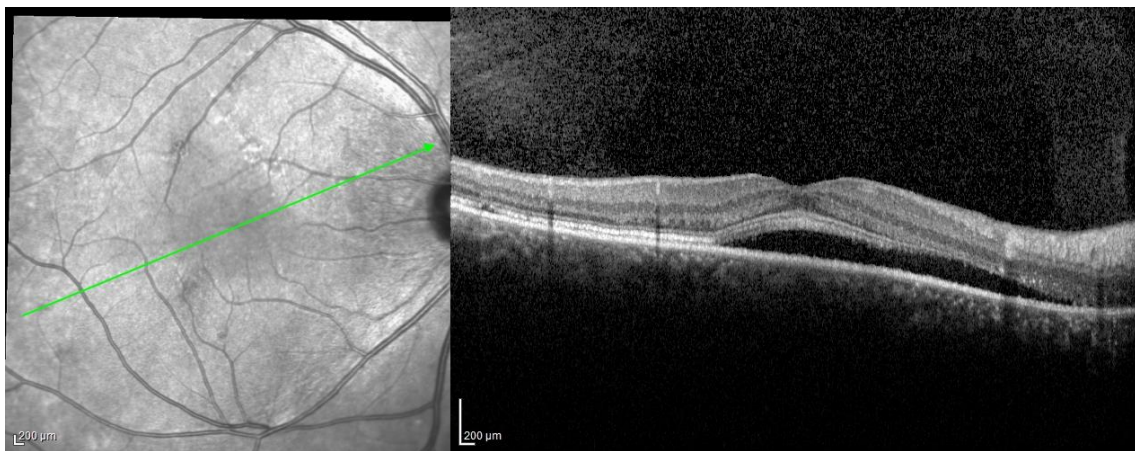


Figura 15. In figura viene mostrato un OCT con distacco sieroso del neuroepitelio.

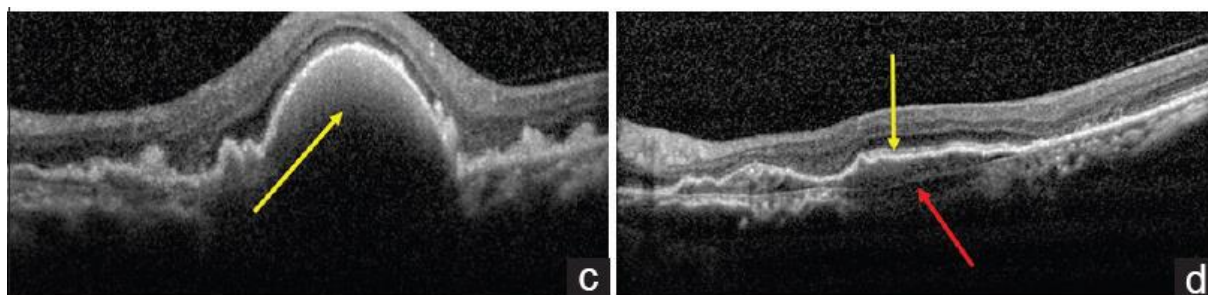


Figura 16. In figura il confronto tra OCT pre e post trattamento in un caso di PCV: prima del trattamento (figura c) la lesione appare come un insieme di sollevamenti cupoliformi dell'EPR dove l'iperreflettività associata a cono d'ombra posteriore è suggestiva di distacco emorragico dell'EPR. Dopo il trattamento (figura d) si nota la risoluzione del distacco dell'EPR, ma la persistenza del segno del doppio strato (double layer sign) dovuto all'elevazione dell'EPR (freccia gialla) dalla membrana di Bruch (freccia rossa).^{31,32}

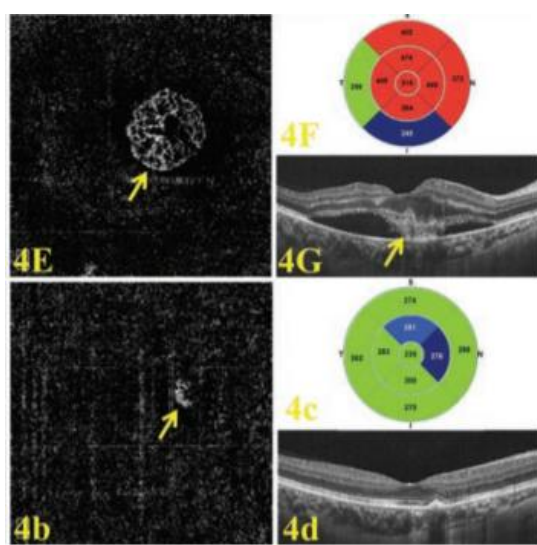


Figura 17. L'OCT-A è una nuova tecnica non invasiva (senza bisogno di un mezzo di contrasto iniettabile) che consente di valutare la vascolarizzazione retinica e coroideale, rendendo valutabile contemporaneamente il flusso nei plessi capillari retinici, nella retina esterna (dove normalmente è assente) e nella coriocapillare.

^{33,34}, a differenza delle metodiche FA e ICGA dove la vascolarizzazione retinica e coroideale vengono studiate separatamente. Il principio di funzionamento dell'OCT-A è l'acquisizione di immagini in movimento individuandone le variazioni, il contrasto: la macchina esegue scansioni multiple, rapidamente ripetute e analizza le differenze, imputandole al passaggio degli eritrociti all'interno dei vasi. Il segnale che si

viene a creare è chiamato “segnale di decorrelazione” e crea una mappatura dei vasi nella regione studiata. Quando la macchina esegue l’OCT-A, lo accoppia alle scansioni OCT B-scan classiche, permettendo un’analisi strutturale a tutto spessore associata allo studio vascolare: questo processo permette di mappare le porzioni dell’occhio colpite dalla neovascolarizzazione, e di valutare precocemente eventuali recidive dopo trattamento.³⁴⁻

³⁷ La figura presa in esame mostra un paziente con CNV di tipo 2 pre (sopra) e post (sotto) trattamento con anti-VEGF somministrati per via intravitreale.³⁸

Nella PCV, la rete neovascolare viene facilmente evidenziata all’OCT-A ma, la caratterizzazione del polipo è incostante con questa metodica rispetto all’ICGA, essendo questa una lesione con un basso flusso di segnale e quindi presentante un segnale di decorrelazione ridotto.^{39,40}

Opzioni terapeutiche

Trattamento della degenerazione maculare secca

Con o senza trattamento, la degenerazione maculare non provoca quasi mai la totale cecità, in quanto la visione periferica non viene influenzata. In molti casi, l’impatto della malattia sulla visione può essere minimo, per cui i pazienti mantengono uno stile di vita normale.

Per la degenerazione maculare secca è importante notare che non esiste alcun trattamento specifico; nel caso venga diagnosticata la forma secca, di solito, ci si concentra su misure preventive per evitare la progressione della malattia. Prevenire la degenerazione maculare significa ridurre l’esposizione ai raggi UV e adottare una dieta sana, che preveda l’assunzione di nutrienti, quali antiossidanti e zinco, vitamine A, C, ed E. Un ampio studio

scientifico (AREDS, Age-Related Eye Disease Study) ha proposto un regime terapeutico che prevede la quotidiana assunzione di una specifica combinazione di vitamine, antiossidanti e minerali (la miscela comprende: vitamina C 500 mg, vitamina E 400 IU, beta-carotene (vitamina A) 15 mg (25.000 UI), ossido di zinco 80 mg e ossido rameico 2 mg al giorno). Gli integratori alimentari non rappresentano una cura per la patologia, né possono ripristinare la visione, ma sembrano rallentare, in alcune persone ad alto rischio (come ad esempio, con grandi quantità di drusen o con una significativa perdita di visione in almeno un occhio), la progressione della degenerazione maculare secca verso stadi più avanzati.

Trattamento della degenerazione maculare umida

Al momento, non esiste una cura definitiva per la degenerazione maculare umida, ma i trattamenti precoci possono prevenire la grave perdita della vista o rallentare la progressione della malattia in modo considerevole. Per il trattamento della patologia sono disponibili diverse opzioni, tra cui l'iniezione di farmaci anti-VEGF (anti-fattore di crescita dell'endotelio vascolare), la fotocoagulazione con laser termico e la terapia fotodinamica (PDT).

Fotocoagulazione

Il trattamento con laser termico utilizza un Argon laser contro i capillari neoformati per fotocoagularli (occluderli), bloccando la formazione di essudato e l'eventuale emorragia a livello retinico. I limiti di questa metodica sono rappresentati dall'impossibilità di un'azione selettiva sulle sole aree patologiche, determinando la formazione di cicatrici sulle aree sane della retina adiacenti portando alla formazione di un'area di cecità

(scotoma). Pertanto, il suo impiego può avvenire solo al di fuori della macula. Altro limite della metodica è la recidiva della neoangiogenesi.

Farmaci anti-VEGF per via intravitreale

La terapia con anti-VEGF consente di bloccare selettivamente questi fattori di crescita, determinanti nella wAMD. I farmaci contro l'angiogenesi (pegaptanib ritirato nel 2019, bevacizumab usato off-label, ranibizumab, aflibercept, conbercept, Brolucizumab attualmente commercializzato solo in America) vengono iniettati direttamente nel vitreo e hanno mostrato efficacia nel recuperare parte del visus e rallentare il calo, bloccare le perdite all'interno dell'occhio e limitare la formazione di nuovi vasi sanguigni anomali sotto la retina. Il trattamento ha efficacia limitata nel tempo, ma può giovare di ulteriori iniezioni durante le visite di controllo o alla ricomparsa della sintomatologia.⁴⁵ Attualmente rappresentano la terapia di riferimento nella gestione della wAMD, considerando la sua superiorità in termini di BCVA rispetto alla monoterapia con PDT (studio LAPTOP), tuttavia, le iniezioni nel bulbo oculare possono essere dolorose e si associano ad un piccolo rischio d'infezioni, emorragie e distacco della retina.

Gli anticorpi monoclonali sequestranti il VEGF sono il bevacizumab (anticorpo monoclonale umanizzato legante l'isoforma A del VEGF, impiegato off label in oculistica), e il ranibizumab (frammento di anticorpo monoclonale derivato dall'anticorpo simile murino bevacizumab, rispetto a cui risulta più piccolo, ma che lega comunque lo stesso bersaglio). Entrambi hanno profilo di sicurezza ed efficacia sostanzialmente sovrapponibile.⁴⁴

Tra i farmaci anti-VEGF, quello ad avere attualmente più successo è l'Aflibercept, molecola chimerica multitarget legante il VEGF-A, VEGF-B e il fattore di crescita

placentare. Recentemente, lo studio di Fase IV ALTAIR⁵⁸ ha dimostrato la non inferiorità dell'impiego di aflibercept a intervalli di somministrazione di 12 settimane contro le 8 settimane che rappresentavano l'intervallo minimo di somministrazione. I pazienti coinvolti nella sperimentazione hanno guadagnato in media 9,0 lettere e in particolare, il 50% dei partecipanti alla settimana 52 ha guadagnato 10 o più lettere, equivalenti a due linee sulla scala ETDRS. I risultati ottenuti sono rimasti per la gran parte invariati anche nel secondo anno. L'Aflibercept ha dimostrato efficacia anche nel trattamento delle forme polipoidi, con un guadagno di +13 lettere (ETDRS), la regressione dei segni di essudazione all'OCT in tutti i pazienti, e nel 62% dei pazienti la scomparsa dei polipi all'ICGA (Aflibercept treatment in polypoidal choroidal vasculopathy: results of a prospective study in a caucasian population – Benjamin Wolff et al.).

Lo studio VAULT⁵⁹ ha valutato l'efficacia di Aflibercept in monoterapia e ha dimostrato l'efficacia del farmaco in termini di guadagno medio di funzione visiva rispetto al baseline e di diminuzione dello spessore sottofoveale, ma con una ricorrenza di essudazione a 6 mesi in un terzo degli occhi studiati, con diminuzione dei benefici sulla BCVA a 12 mesi.

Il Conbercept è un nuovo anti-VEGF sviluppato in Cina e distribuito in Asia per il trattamento della wAMD, simile ad aflibercept per struttura e siti di legame: è una proteina di fusione ricombinante che si lega anch'essa alle isoforme A e B del VEGF e al fattore di crescita placentare. Uno studio ha valutato anche il conbercept applicato alla PCV, dando risultati positivi in termini di correzione dello spessore coroideale subfoveale, scomparsa dei polipi e miglioramento dell'acuità visiva. Una parte dei pazienti che aveva parzialmente risposto ha avuto beneficio nell'utilizzo della PDT.^{47,48}

Un altro farmaco anti-VEGF immesso recentemente in commercio negli USA è il Brolucizumab, frammento di anticorpo monoclonale approvato per la wAMD sequestrante l'isoforma A del VEGF, autorizzato dopo la dimostrazione di non inferiorità rispetto a Aflibercept. Gli effetti indesiderati più comuni sono il calo dell'acuità visiva, cataratta, emorragia congiuntivale e miodesopsie.⁴⁹⁻⁵¹

Attualmente sono in studio farmaci biologici che contrastano altri fattori di crescita, come il PDGF, data l'espressione di suoi recettori da parte delle cellule muscolari lisce perivasali e da parte dei periciti. Sono in studio in fase 3 il pegpleranib (aptamero legante il PDGF-BB) e la squalamina (piccola molecola che lega la calmodulina, inibisce il VEGF, il PDGF e il bFGF).

Terapia fotodinamica con laser (PDT)

La terapia fotodinamica è stata introdotta in oftalmologia per il trattamento della wAMD e per la miopia patologica complicata da neovasi coroideali ma, vista la maggiore efficacia degli anti-VEGF, attualmente la PDT trova impiego nelle forme polipoidali di wAMD dove risulta il trattamento di scelta, in associazione agli anti-VEGF. Il trattamento è volto a sigillare i vasi sanguigni proprio al centro della macula (utilizzare la fotocoagulazione in quella posizione potrebbe causare la perdita permanente della visione centrale). La procedura utilizza una combinazione di un farmaco fotoattivabile (verteporfina) ed uno speciale laser a bassa potenza (non termico, di lunghezza d'onda 689 nm $\pm$ 3 nm). Il farmaco fotosensibile viene somministrato endovena, e tramite la circolazione sistemica va ad accumularsi selettivamente a livello endoteliale dei neovasi; la luce laser a bassa potenza viene indirizzata direttamente sull'area da trattare, e, attivando il farmaco, provoca la formazione di radicali liberi dell'ossigeno, con effetto

fototrombotico sui vasi sanguigni patologici. La terapia fotodinamica riduce la perdita di visione, con un buon recupero a breve termine della funzionalità visiva e riduzione dello spessore corioideale, ma non cura la patologia, che è gravata da recidiva con ricrescita della membrana neovascolare e leakage.⁴¹ L'impiego di PDT su ampie aree potrebbe portare a un decremento eccessivo della coroide, portando ad atrofia corioretinica e calo del visus.⁴²

I pazienti sottoposti a PDT possono essere fotosensibili durante le 48 ore successive al trattamento. Durante questo periodo il paziente deve evitare l'esposizione degli occhi e della cute alla luce solare ed alla luce artificiale intensa.

Attualmente la PDT ha un ruolo importante e rappresenta la terapia di riferimento in alcune patologie che coinvolgono la retina e la coroide⁴³, quali la corioretinopatia sierosa centrale cronica o con leakage prossimo al centro maculare, e l'emangioma della coroide (soprattutto di piccole e medie dimensioni, dove è il trattamento di prima scelta).⁴⁶

Confronto anti-VEGF in monoterapia vs terapia combinata anti-VEGF + PDT

Per quanto riguarda il trattamento della PCV, confrontare l'efficacia dei regimi terapeutici impieganti farmaci anti-VEGF contro lo schema combinato (anti-VEGF+PDT) ha portato a risultati eterogenei, dovuti probabilmente alle differenze negli schemi di somministrazione della terapia e nelle modalità d'impiego del laser. Gli studi EVEREST I e II hanno mostrato come gli schemi terapeutici PDT in monoterapia e PDT+Ranibizumab fossero superiore rispetto al Ranibizumab sulla regressione delle lesioni polipoidi studiate all'ICGA⁵², e come la miglior acuità visiva corretta beneficiasse

maggiormente della terapia combinata rispetto alla monoterapia intravitreale, così come la regressione polipoidale e la scomparsa di essudati retinici fossero raggiunti nel doppio dei pazienti rispetto al braccio sottoposto a monoterapia, richiedendo inoltre un minor numero di iniezioni⁵³. Un altro studio che ha confrontato terapia combinata PDT+Ranibizumab rispetto a Ranibizumab in monoterapia⁵⁴ confermava benefici maggiori in termini di BCVA nel gruppo sottoposto a terapia combinata. Viceversa, lo studio PLANET⁵⁵ non ha mostrato benefici nell'impiego della PDT, ma in questo studio gli schemi terapeutici erano diversi dagli altri studi: la PDT non veniva impiegata d'emblée, ma veniva affiancata alle iniezioni intravitreali di aflibercept solo come rescue therapy nei pazienti con risposta subottimale alle iniezioni. Oltre l'85% dei partecipanti trattati con Aflibercept monoterapia hanno riscontrato un miglioramento dei risultati visivi e/o funzionali, con assenza di sintomi di fuoriuscita dalle lesioni polipoidi per oltre l'80% dei pazienti. Visto che meno del 15% soddisfaceva i criteri per una risposta subottimale al fine di ricevere PDT, non è stato possibile determinare il beneficio potenziale dell'aggiunta di PDT. Lo studio ATLANTIC⁶⁰, allo stesso modo dello studio PLANET, prevedeva l'impiego della PDT solo come rescue therapy affiancata da aflibercept, non mostrando significativa differenza anatomo-funzionale rispetto alle iniezioni in monoterapia nei pazienti con risposta subottimale al primo trattamento intravitreale (aflibercept somministrato mensilmente per i primi tre mesi di trattamento). Uno studio ha testato l'utilizzo di PDT selettiva solo sui polipi attivi + aflibercept, rispetto agli altri trattamenti dove il laser veniva proiettato su tutta la rete vascolare anomala, e ha mostrato benefici limitando i danni da atrofia a livello corioretinico⁵⁷, ma mantenendo un rischio più elevato di recidiva degli essudati e delle emorragie.

Tripla terapia (PDT + IVT con anti VEGF + Desametasone IVT)

L'uso off label del Desametasone (Ozurdex) può essere utile, associato a terapia anti VEGF intravitreale e alla PDT come rescue therapy nei pazienti non responder a trattamento intravitreale con anti VEGF o combinato PDT + farmaci intravitreali anti VEGF, o che presentano recidive di essudati ed emorragie, dato il potere antiinfiammatorio dello steroide.⁶¹

Pazienti e metodi:

Sono stati inclusi nel seguente studio 51 pazienti, divisi in due gruppi da 25 pazienti il gruppo A e 26 il gruppo B, trattati rispettivamente con solo terapia fotodinamica (gruppo A), o con somministrazioni intravitreali di Aflibercept (3 somministrazioni) più la terapia fotodinamica una settimana dopo la seconda iniezione, con visita di controllo e raccolta dei risultati dopo un mese dal trattamento.

Il gruppo A è composto da 25 pazienti (7 femmine e 18 maschi), età media 57,08 aa (DS 11,49; range 45), pazienti con patologia bioculare (è stato considerato l'occhio peggiore) 4, e monoculare 21; dei pazienti analizzati 23 avevano, prima del trattamento, uno o più polipi nell'occhio preso in esame all'ICGA, lo spessore coroideale più alto medio di 309,88 micron (DS 69,74; range 342) e lo spessore foveale medio di 316,56 micron (DS 35,25; range 129)

Il gruppo B è composto da 9 femmine e 17 maschi, età media 55,96 aa (DS 11,55; range 39), pazienti con patologia bioculare (anche qui è stato considerato l'occhio peggiore) 6, e monoculare 20; dei pazienti analizzati 25 avevano, prima del trattamento, uno o più polipi nell'occhio preso in esame all'ICGA, lo spessore coroideale più alto medio 271,08 micron (DS 48,1; range 264)

Risultati

Dopo i rispettivi trattamenti i risultati raccolti sono i seguenti.

Nel gruppo A lo spessore foveale medio è di 249,24 micron (DS 30,98; range 110) subendo una riduzione media di 75.06 micron, lo spessore coroideale medio è di 289.6 (DS 77.48; range 365) con una riduzione di 20.64 micron; dei 23 pazienti che presentavano un polipo prima del trattamento 14 pazienti hanno visto la sua scomparsa, quindi il 60% dei pazienti sottoposti a PDT ha visto la scomparsa della lesione polipoide.

Nel gruppo B lo spessore foveale medio è di 241,50 micron (DS 30,38; range 113) subendo una riduzione media di 75.51 micron; lo spessore coroideale medio è di 249.21 micron (DS 47.05micron; range 244 micron), con una diminuzione media di 21.87 micron. Dopo il trattamento, 16 pazienti su 25 che avevano il polipo prima del trattamento, hanno visto la scomparsa della lesione polipoidale, quindi il 64% dei pazienti del gruppo B ha visto la scomparsa della lesione polipoide dopo trattamento combinato IVT-A e PDT.

Discussione

La PCV è una neovascolarizzazione polipoide occulta poiché sub-EPR che si differenzia dalla wAMD per la scarsa influenza di VEGF e drusen nella genesi della patologia, ma che sottende un'alterazione del complesso anatomico formato da epitelio pigmentato retinico, membrana di Bruch e coriocapillare, in cui le complicanze emorragiche e essudative possono inficiare la funzione visiva del paziente.

Il ruolo attivo della terapia fotodinamica guidata dall'indocianografia (che determina foto-occlusione dei capillari neoformati a livello della rete vascolare anomala) nel

contrastare la vasopermeabilità coroideale riducendo le emorragie e le essudazioni, previene il distacco dell'epitelio pigmentato dalla lamina di Bruch, senza danneggiare gli strati retinici. La valutazione dell'occhio pre-trattamento e l'ascrizione della vasculopatia polipoidale a una forma di degenerazione maculare umida piuttosto che a una patologia associata a pachicoroide sono i due fattori che più incidono nella scelta terapeutica e nel guadagno ottenibile in termini di visus, nelle recidive e complicanze della malattia.

È importante sottolineare anche il ruolo che hanno gli anti-VEGF nella riduzione dell'edema sottoretinico, primum movens del distacco sieroso dell'epitelio pigmentato e che può andare a complicarsi con la rottura dell'EPR con accumulo di liquido a livello subretinico e aggravamento della sintomatologia. Gli anti-VEGF intravitreali, contrastando l'eccessiva permeabilità coroideale, combatte l'edema e l'accumulo subepiteliale.

L'azione sinergica tra PCV, che permette di contrastare lo stravasamento ematico e le emorragie occludendo i vasi anomali, e anti-VEGF, che stabilizzano le membrane endoteliali e contrastano la fuoriuscita di liquido e l'edema extravasale, rappresenta la strategia terapeutica più completa per i pazienti data la più ampia risposta delle lesioni valutate con le metodiche di imaging fin qui descritte.

Il seguente studio conferma i validi risultati riportati in letteratura sulla riduzione degli spessori coroideali e sulla scomparsa di lesioni attive in più della metà dei pazienti. Nessun paziente ha mostrato recidive né complicanze nel periodo di studio (essudati o emorragie).

Un'ulteriore opzione terapeutica per trattare le complicanze emorragiche sopracoroideali e intraretiniche è rappresentata dalla somministrazione intravitrealmente di attivatore tissutale del plasminogeno (TPA) ricombinante.⁶²

Conclusione

Analizzando i risultati ottenuti si nota come essi siano in linea con gli studi precedentemente riportati, dimostrando efficacia nella riduzione degli spessori foveali e coroideali in entrambi i bracci dello studio, a cui seguirebbe un verosimile guadagno/mantenimento della funzionalità visiva. La scomparsa delle lesioni polipoidi è di pari efficacia nei due gruppi.

I limiti dello studio riguardano la ridotta numerosità dei campioni, il tempo ristretto di osservazione, e ulteriori studi sono necessari per valutare questi aspetti così come il tasso di recidiva, il tempo libero da ricadute e la risposta a ulteriori ripetizioni delle terapie fin qui discusse.

Bibliografia

- 1) “Lam WC, Choudhry N, Wong D. Polypoidal choroidal vasculopathy in Canada [published online ahead of print, 2019 Dec 23]. Can J Ophthalmol. 2019;S0008-4182(19)30555-1. doi:10.1016/j.jcjo.2019.10.011
- 2) “Anatomia del Gray – Susan Standring”

- 3) “Approccio pratico all’OCT SLO nella patologia maculare” – Bruno Lumbroso, Rosario Brancato, Richard Rosen
- 4) Pang CE, Freund KB. Pachychoroid neovascularopathy. *Retina*. 2015;35:1-9.
- 5) Warrow DJ, Hoang QV, Freund KB. Pachychoroid pigment epitheliopathy. *Retina*. 2013;33:1659-1672.
- 6) Ciardella AP, Donsoff IM, Huang SJ, Costa DL, Yannuzzi LA. Polypoidal choroidal vasculopathy. *Surv Ophthalmol*. 2004;49(1):25-37. doi:10.1016/j.survophthal.2003.10.007
- 7) Lehmann M, Bousquet E, Beydoun T, Behar-Cohen F. Pachychoroid: an inherited condition? *Retina*. 2015;35:10-16.
- 8) Amoaku WM, Chakravarthy U, Gale R, et al. Defining response to anti-VEGF therapies in neovascular AMD [published correction appears in *Eye (Lond)*. 2015 Oct;29(10):1397-8. Kelly, S [corrected to Kelly, S P]]. *Eye (Lond)*. 2015;29(6):721-731. doi:10.1038/eye.2015.48
- 9) “Osservatorio malattie rare – degenerazione maculare legata all’età
- 10) “Maruko I, Iida T, Saito M, Nagayama D, Saito K. Clinical characteristics of exudative age-related macular degeneration in Japanese patients. *Am J Ophthalmol*. 2007;144:15–22. - PubMed
- 11) Liu Y, Wen F, Huang S, Luo G, Yan H, Sun Z, et al. Subtype lesions of neovascular age-related macular degeneration in chinese patients. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2007;245:1441–5. - PubMed
- 12) Yannuzzi LA. Miami, FL: 1982. Idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy. Macula Society Meeting.
- 13) “IABP Italia ONLUS – DMLE”

- 14) Gomi F, Sawa M, Mitarai K, Tsujikawa M, Tano Y. Angiographic lesion of polypoidal choroidal vasculopathy on indocyanine green and fluorescein angiography. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007;245:1421-7. [↑ \(ICGA\)](#)
- 15) Six-Year Real-World outcomes of antivascular endothelial growth factor monotherapy and combination therapy for various subtypes of Polypoidal choroidal vasculopathy – Jingyuan Yang et al.
- 16) N. Yoshimura, M. Hangai: «OCT Atlas». Springer, 2014, pp. 191-211
- 17) Sho K, Takahashi K, Yamada H, et al. Polypoidal choroidal vasculopathy: «incidence, demographic features, and clinical characteristics». *Arch Ophthalmol*. 2003; 121:1392–1396 doi:10.1001/archopht.121.10.1392.
- 18) I. Maruko, T. Iida, M. Saito, et al.: «Clinical characteristics of exudative age-related macular degeneration in Japanese patients». *Am J Ophthalmol*, 144 (1) (2007), pp. 15–22
- 19) Wang M, Munch IC, Hasler PW, Prunte C, Larsen M. Central serous chorioretinopathy. *Acta Ophthalmol*. 2008;86:126-145
- 20) Giovannini A, Scassellati-Sforzolini B, D’Altobrando E, Mariotti C, Rutili T, Tittarelli R. Choroidal findings in the course of idiopathic serous pigment epithelium detachment detected by indocyanine green videoangiography. *Retina*. 1997;17:286-293.
- 21) Age-Related Eye Disease Study Research Group. The Age-Related Eye Disease Study (AREDS): design implications. AREDS report no. 1. *Control Clin Trials*. 1999;20(6):573–600. doi:10.1016/s0197-2456(99)00031-8
- 22) Y. Imamura, MD, Michael Engelbert, MD, Tomohiro Iida, MD, K. Bailey Freund, MD, Lawrence A. Yannuzzi, MD: «Polypoidal Choroidal Vasculopathy: A

- Review». Survey of Ophthalmology an international review journal, 2010, Volume 55, Issue 6, Pages 501–515.7
- 23) David S Friedman MD, MPH JoanneKatz ScD, Neil MBressler MD, BahramRahmani MD, James MTielsch PhD « Racial differences in the prevalence of age-related macular degeneration: The Baltimore eye survey », Ophthalmology, Volume 106, Issue 6, 1 June 1999, Pages 1049-1055
- 24) SABATO L. – Trattamento orale della Vasculopatia Polipoidale Coroideale con medicinali bioregolatori low dose. – Long Term Case Report La Med. Biol., 2019/2; 31-37
- 25) Linee Guida Italiane per la Degenerazione Maculare Legata all'Età (DMLE) - IRCCS Fondazione G.B. Bietti per lo Studio e la Ricerca in Oftalmologia]
- 26) Yu Q, Zhu J, Yao Y, Sun C. Complement family member CFI polymorphisms and AMD susceptibility from a comprehensive analysis. Biosci Rep. 2020;40(4):BSR20200406. doi:10.1042/BSR20200406
- 27) Wang Q, Zhao HS, Li L. Association between complement factor I gene polymorphisms and the risk of age-related macular degeneration: a Meta-analysis of literature. Int J Ophthalmol. 2016 Feb 18;9(2):298-305. doi: 10.18240/ijo.2016.02.23. PMID: 26949655; PMCID: PMC4761747.
- 28) Thornton, J., Edwards, R., Mitchell, P. et al. Smoking and age-related macular degeneration: a review of association. Eye 19, 935–944 (2005).
- 29) Anantharaman G, Sheth J, Bhende M, et al. Polypoidal choroidal vasculopathy: Pearls in diagnosis and management. *Indian J Ophthalmol.* 2018;66(7):896-908. doi:10.4103/ijo.IJO_1136_17

- 30) Gupta P, Gupta V, Dogra MR, Singh R, Gupta A. Morphological changes in the retinal pigment epithelium on spectral-domain OCT in the unaffected eyes with idiopathic central serous chorioretinopathy. *Int Ophthalmol*. 2010;30:175-181.
- 31) Anantharaman G, Sheth J, Bhende M, et al. Polypoidal choroidal vasculopathy: Pearls in diagnosis and management. *Indian J Ophthalmol*. 2018;66(7):896-908. doi:10.4103/ijo.IJO_1136_17
- 32) “Guida all’interpretazione di un OCT spectral domain” – Bruno Lombroso, Marco Rispoli – Editore I.N.C. Innovation-News-Communication
- 33) de Carlo TE, Romano A, Waheed NK, Duker JS. A review of optical coherence tomography angiography. *Int J Retin Vitre*. 2015;1:5.
- 34) Matsunaga D, Yi J, Puliafito C, Kashani AH. OCT angiography in healthy human subjects. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. 2014;45:510-515.
- 35) de Carlo TE, Bonini Filho MA, Chin AT, et al. Spectral domain optical coherence tomography angiography (OCTA) of choroidal neovascularization. *Ophthalmology*. 2015;122:1228-1238.
- 36) Bonini Filho MA, de Carlo TE, Ferrara D, et al. Association of choroidal neovascularization and chronic central serous chorioretinopathy with optical coherence tomography angiography (OCTA) detection. *JAMA Ophthalmol*. 2015;133:899-906
- 37) Muakkassa NM, Chin AT, de Carlo T, et al. Characterizing the effect of anti-vascular endothelial growth factor therapy on treatment-naïve choroidal neovascularization using optical coherence tomography angiography. *Retina*. 2015;35:2252-2259.

- 38) Bauman CR, de Carlo TE, Waheed NK, Salz DA, Witkin AJ, Duker JS. Sequential OCT angiography for diagnosis and treatment of choroidal neovascularization in multifocal choroiditis. *JAMA Ophthalmol.* 2015;133:1087-1090.
- 39) Kim JY, Kwon OW, Oh HS, Kim SH, You YS. Optical coherence tomography angiography in patients with polypoidal choroidal vasculopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2016;254:1505-1510.
- 40) Inoue M, Balaratnasingam C, Freund KB. Optical coherence tomography angiography of polypoidal choroidal vasculopathy and polypoidal choroidal neovascularization. *Retina.* 2015;35:2265-2274.
- 41) Komuku Y, Iwahashi C, Gomi F. Effectiveness of polypoidal lesion-selective photodynamic therapy with intravitreal antivascular endothelial growth factor for polypoidal choroidal vasculopathy. *Jpn J Ophthalmol.* 2020;64(3):265-270. doi:10.1007/s10384-020-00734-3
- 42) Nowak-Sliwinska P, van den Bergh H, Sickenberg M, Koh AH. Photodynamic therapy for polypoidal choroidal vasculopathy. *Prog Retin Eye Res.* 2013;37:182-199. doi:10.1016/j.preteyeres.2013.09.003
- 43) Gomi F, Ohji M, Sayanagi K, et al. One-year outcomes of photodynamic therapy in age-related macular degeneration and polypoidal choroidal vasculopathy in Japanese patients. *Ophthalmology.* 2008;115(1):141-146. doi:10.1016/j.optha.2007.02.031
- 44) Gu X, Yu X, Dai H. Therapeutic effects of ranibizumab in patients with polypoidal choroidal vasculopathy. *BMC Ophthalmol.* 2019;19(1):153. Published 2019 Jul 19. doi:10.1186/s12886-019-1156-4

- 45) Lee JH, Lee WK. Anti-vascular endothelial growth factor monotherapy for polypoidal choroidal vasculopathy with polyps resembling grape clusters. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2016;254(4):645-651. doi:10.1007/s00417-015-3092-
- 46) Wong CW, Cheung CM, Mathur R, et al. THREE-YEAR RESULTS OF POLYPOIDAL CHOROIDAL VASCULOPATHY TREATED WITH PHOTODYNAMIC THERAPY: Retrospective Study and Systematic Review. *Retina*. 2015;35(8):1577-1593. doi:10.1097/IAE.0000000000000499
- 47) Cui C, Lu H. Clinical observations on the use of new anti-VEGF drug, conbercept, in age-related macular degeneration therapy: a meta-analysis. *Clin Interv Aging*. 2017 Dec 27;13:51-62. doi: 10.2147/CIA.S151225. PMID: 29343949; PMCID: PMC5747960.
- 48) Qi HJ, Jin EZ, Zhao MW. One-year outcomes of intravitreal conbercept combined rescue therapy for polypoidal choroidal vasculopathy in a Chinese population: a real-life clinical data. *Int J Ophthalmol*. 2019 Jan 18;12(1):51-57. doi: 10.18240/ijo.2019.01.08. PMID: 30662840; PMCID: PMC6326939.
- 49) Dugel PU, Koh A, Ogura Y, Jaffe GJ, Schmidt-Erfurth U, Brown DM, Gomes AV, Warburton J, Weichselberger A, Holz FG (April 2019). "HAWK and HARRIER: Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Masked Trials of Brolucizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration". *Ophthalmology*.
- 50) Holz FG, Dugel PU, Weissgerber G, Hamilton R, Silva R, Bandello F, Larsen M, Weichselberger A, Wenzel A, Schmidt A, Escher D, Sararols L, Souied E (May 2016). "Single-Chain Antibody Fragment VEGF Inhibitor RTH258 for Neovascular Age-Related Macular Degeneration: A Randomized Controlled Study". *Ophthalmology*.

- 51) "Efficacy and Safety of RTH258 Versus Aflibercept - Study 1 (HAWK)". ClinicalTrials.gov. 4 December 2014. Retrieved 3 May2020.
- 52) Koh A, Lee WK, Chen LJ, et al. EVEREST study: efficacy and safety of verteporfin photodynamic therapy in combination with ranibizumab or alone versus ranibizumab monotherapy in patients with symptomatic macular polypoidal choroidal vasculopathy. *Retina*. 2012;32(8):1453-1464. doi:10.1097/IAE.0b013e31824f91e8
- 53) Wagner PD. Operation Everest II. *High Alt Med Biol*. 2010;11(2):111-119. doi:10.1089/ham.2009.1084
- 54) Carrasco J, Pietsch GA, Nicolas MP, Koerber C, Bennison C, Yoon J. Real-World Effectiveness and Real-World Cost-Effectiveness of Intravitreal Aflibercept and Intravitreal Ranibizumab in Neovascular Age-Related Macular Degeneration: Systematic Review and Meta-Analysis of Real-World Studies. *Adv Ther*. 2020;37(1):300-315. doi:10.1007/s12325-019-01147-6
- 55) Lee WK, Iida T, Ogura Y, et al. Efficacy and Safety of Intravitreal Aflibercept for Polypoidal Choroidal Vasculopathy in the PLANET Study: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Ophthalmol*. 2018;136(7):786–793. doi:10.1001/jamaophthalmol.2018.1804
- 56) effectiveness of polypoidal lesion selective PDT with intravitreal anti-VEGF for PCV – Yuki Komuku et al.
- 57) Ohji M, Takahashi K, Okada AA, Kobayashi M, Matsuda Y, Terano Y; ALTAIR Investigators. Efficacy and Safety of Intravitreal Aflibercept Treat-and-Extend Regimens in Exudative Age-Related Macular Degeneration: 52- and 96-Week

- Findings from ALTAIR : A Randomized Controlled Trial. *Adv Ther.* 2020 Mar;37(3):1173-1187. doi: 10.1007/s12325-020-01236-x. Epub 2020 Feb 3.
- 58) Lee, J.E., Shin, J.P., Kim, H.W. et al. Efficacy of fixed-dosing aflibercept for treating polypoidal choroidal vasculopathy: 1-year results of the VAULT study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 255, 493–502 (2017). doi.org/10.1007/s00417-016-3489-5
- 59) Marques JP, Farinha C, Costa MÂ, Ferrão Â, Nunes S, Silva R. Protocol for a randomised, double-masked, sham-controlled phase 4 study on the efficacy, safety and tolerability of intravitreal aflibercept monotherapy compared with aflibercept with adjunctive photodynamic therapy in polypoidal choroidal vasculopathy: the ATLANTIC study. *BMJ Open.* 2017 Aug 28;7(8):e015785. doi: 10.1136/bmjopen-2016-015785.
- 60) Calvo P, Ferreras A, Al Adel F, Wang Y, Brent MH. Dexamethasone intravitreal implant as adjunct therapy for patients with wet age-related macular degeneration with incomplete response to ranibizumab. *Br J Ophthalmol.* 2015;99(6):723-726. doi:10.1136/bjophthalmol-2014-305684
- 61) Kunjukunju N, Gonzales CR, Rodden WS. Recombinant tissue plasminogen activator in the treatment of suprachoroidal hemorrhage. *Clin Ophthalmol.* 2011;5:155-7. doi: 10.2147/OPTH.S16134. Epub 2011 Feb 4. PMID: 21383941; PMCID: PMC3045062.