

UNA ATTENTA VALUTAZIONE DI BASE NELLA DMLE NEOVASCOLARE E' FONDAMENTALE PER SCEGLIERE L'APPROCCIO TERAPEUTICO PIU' IDONEO

A cura di Massimo Nicolò e Daniela Zoli

Negli ultimi anni, la gestione e il trattamento della degenerazione maculare legata all'età (DMLE) neovascolare si è modificata grazie all'introduzione degli anticorpi monoclonali diretti contro il fattore di crescita dell'endoteliale vascolare (VEGF). Importanti studi clinici che hanno utilizzato il ranibizumab (anticorpo monoclonale murino umanizzato contro il VEGF) hanno dimostrato in modo inequivocabile il netto miglioramento della acuità visiva rispetto al precedente approccio terapeutico con la verteporfina, utilizzata nella terapia fotodinamica (PDT), e rispetto alla storia naturale.

L'entusiasmo iniziale con cui gli oculisti retinologi hanno abbracciato l'uso dei farmaci anti-VEGF è stato anche in parte attribuibile al fatto che il trattamento aveva portato a risultati visivi, di efficacia simile, a prescindere dalla composizione della lesione neovascolare. In particolare, la risposta al trattamento con ranibizumab non sembrava essere influenzata dalla composizione della lesione (interamente o prevalentemente di tipo classico o occulto).

IL CAMBIAMENTO DEGLI SCHEMI PRATICI

Il pensare che la composizione della lesione neovascolare non influenzasse il risultato visivo negli studi con il ranibizumab, ha portato a cambiare il modo in cui i retinologi hanno iniziato a gestire i pazienti con DMLE neovascolare nell'era degli anti-vegf. In realtà il concetto della "...taglia unica per tutti..." non era destinato a durare molto. A peggiorare ancora di più la situazione, è stato il repentino miglioramento della tecnologia OCT, che ha portato a una facile determinazione della presenza di una lesione essudativa. Non ultimo, l'OCT ha anche fornito il mezzo attraverso il quale verificare e monitorare la risposta al trattamento con ranibizumab. In alcune pratiche cliniche, la disponibilità di questi progressi - in particolare, nuovi trattamenti efficaci e innovativi strumenti di imaging non invasivo - hanno portato all'adozione di algoritmi che non comportano la caratterizzazione angiografica di base della malattia. I medici hanno oggi la possibilità di rilevare, diagnosticare e trattare DMLE neovascolare, basandosi esclusivamente sull'acuità visiva dell'occhio colpito e sulle evidenze tomografiche di fluido. Ma siamo proprio sicuri che questa sia la via migliore per gestire al meglio i nostri pazienti?

LA DIAGNOSTICA MULTIMODALE DELLA DMLE ESSUDATIVA

Prima dell'avvento della tecnologia OCT, la caratterizzazione della DMLE essudativa era basata esclusivamente sulle caratteristiche angiografiche. La lesione neovascolare si dice classica, quando nelle fasi precoci della fluorangiografia i neovasi sono ben visibili e delineati mentre nelle fasi tardive dell'esame la diffusione del colorante maschera completamente i dettagli dei neovasi. La buona visibilità della neovascolarizzazione classica è dovuta al fatto che la crescita avviene prevalentemente sotto il neuroepitelio. La lesione neovascolare si dice occulta quando non è possibile delineare nei dettagli i neovasi sin dalle prime fasi fluorangiografiche, per cui si osserva una diffusione del colorante mal definita. La scarsa visibilità dei neovasi occulti significa la presenza di un presunto complesso neovascolare, situato in profondità sotto l'epitelio pigmentato retinico e quindi non visibile nei dettagli alla fluorangiografia. La tecnologia OCT ha oggi consentito di modificare l'approccio alla DMLE essudativa e alcuni autori hanno proposto di modificare la classificazione della neovascolarizzazione coroideale secondaria a DMLE essudativa.

Oggi c'è chi preferisce utilizzare la terminologia introdotta a suo tempo da Gass, ulteriormente ampliata e rivisitata grazie all'utilizzo dell'angiografia con verde di indocianina e alla tecnologia OCT. Si parla allora di tre differenti tipi neovascolarizzazione tipo 1, tipo 2 e tipo 3, preferendo parlare di neovascolarizzazione in senso generico in quanto non è sempre chiaro se i neovasi provengono primariamente dalla coroide o dalla retina.

Neovascolarizzazione tipo 1: Sono i neovasi che crescono sotto l'epitelio pigmentato retinico e sono di gran lunga la forma di neovascolarizzazione più comune nella DMLE. Come già detto dal punto di vista fluorangiografico vengono definiti "occulti" o "mal definiti" e nella definizione di neovascolarizzazione Tipo 1 rientrano i pattern angiografici di diffusione tardiva da origine non determinata, DEP vascolarizzato e iperfluorescenza puntiforme. All'angiografia con verde di indocianina la neovascolarizzazione tipo 1 appare come una modesta iperfluorescenza tardiva definita "placca". L'utilizzo simultaneo dell'OCT e della FA/ICG dimostrano che questi neovasi crescono tra l'EPR e la membrana di Bruch e che lo spessore del tessuto neovascolare si correla positivamente con il grado di iperfluorescenza della placca all'ICG. Si tratta di lesioni neovascolari costituite da tessuto maturo che spesso presentano una sottile falda di fluido sottoretinico e che quando associate anche a edema maculare cistoide avrebbero una prognosi visiva peggiore in quanto indicativo di una significativa rottura della barriera ematoretinica esterna sotto forma di distruzione delle giunzioni strette tra cellule dell' EPR. L'effetto degli

anti-vegf spesso è modesto ma comunque sufficiente a indurre il riassorbimento della maggior parte del fluido sottoretinico, limitando la continua crescita dei neovasi. Si ipotizza anche che preservare l'integrità di questi neovasi sia importante in quanto costituirebbero l'unica fonte di nutrimento alla retina esterna. Questa ipotesi è avvalorata dal fatto che il non completo riassorbimento del fluido sottoretinico anche in corso di terapia con anti-vegf consente comunque di mantenere una visione stabile. Prudenza quindi deve essere posta quando si decide di trattare queste lesioni in quanto non è ancora chiaro se possano avere un ruolo protettivo.

Vasculopatia polipoide della coroide (VPC) – variante della neovascolarizzazione di tipo 1

Sebbene la VPC sia stata descritta come originare primariamente dalla circolazione della coroide, si pensa in realtà che si localizzi tra l'EPR e la membrana di Bruch e che quindi sia parte di una più ampia neovascolarizzazione di tipo 1 presente da tempo. Una possibile spiegazione della maggior frequenza della VPC nella popolazione asiatica e afro-americana potrebbe essere la presenza di un EPR più resistente alla penetrazione del tessuto neovascolare sottostante. Forse proprio per questa ragione i neovasi di tipo 1 rimangono confinati per molto tempo sotto l'EPR e tendono a crescere lentamente in direzione laterale piuttosto che verticale attraverso l'EPR. A mano a mano che il tessuto neovascolare si ingrandisce le dilatazioni polipoidali possono tendere a essudare siero o sangue dalla loro parete ed erodere il soprastante EPR. Come nel caso di altre patologie vascolari della retina, la cronica persistenza di siero si manifesta oftalmoscopicamente con la comparsa di essudati duri che devono quindi essere tenuti in debita considerazione. Il fatto che si tratti di tessuto neovascolare più maturo spiega la scarsa sensibilità della VPC alla terapia con anti-vegf e la maggiore efficacia della terapia fotodinamica.

Neovascolarizzazione di tipo 2: I neovasi di tipo 2 penetrano il complesso coroide-Bruch-EPR e proliferano nello spazio sottoretinico al di sopra dell'EPR. In fluorangiografia i neovasi di tipo 2 sono ben definiti o "classici". I neovasi di tipo 2 tipicamente mostrano una intensa iperfluorescenza che nelle fasi precoci consente di delineare nei dettagli la rete neovascolare mentre nelle fasi tardive la diffusione nello spazio extravascolare rende i dettagli dei neovasi molto sfumati. Solitamente nella DMLE essudativa i neovasi di tipo 2 presentano quasi sempre una seppur piccola componente di neovasi di tipo 1. Neovasi di tipo 2 "puri" sono invece tipicamente presenti in quelle patologie dove l'integrità dell'EPR è maggiormente conservata come nella miopia patologica, coroidite multifocale, coroidopatia puntata interna, rotture della coroide.

I neovasi di tipo 2 sono molto sensibili ai farmaci anti-vegf, in particolari quando sono molto immaturi e di recente formazione e tendono a convertirsi in neovasi di tipo 1 in quanto l'EPR adiacente prolifera al di sopra dei neovasi in regressione. Quando i neovasi di tipo 2 sono invece molto sviluppati e più maturi assumono un aspetto ipereflettente (fibrosi sottoretinica) al di sopra dell'epitelio pigmentato retinico, provocando una significativa alterazioni dei fotorecettori visibile all'OCT sotto forma di assottigliamento della giunzione tra segmento esterno ed interno (IS/OS), interruzione della membrana limitante esterna (ELM) e sovvertimento dello strato nucleare esterno (ONL). Queste lesioni possono continuare a presentare fluido intraretinico nonostante i ripetuti trattamenti anti-vegf, probabilmente per una irreversibile rottura della barriera ematoretinica esterna dovuta al sovvertimento dell'epitelio pigmentato retinico e al danno a livello delle giunzioni strette che contribuiscono a formare la ELM.

Neovascolarizzazione di tipo 3: Si tratta di lesioni meglio conosciute come proliferazione angiomatose retiniche (RAP) o anastomosi retino-coroideali (RCA). Per una completa trattazione si rimanda all'articolo di questo numero scritto da Querques et al.

CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE

E' chiaro che oggi trattare un paziente affetto da DMLE essudativa non deve e non può limitarsi semplicemente alla esecuzione di un OCT e di una serie di trattamento anti-vegf.

L'imaging dei pazienti con problematiche legate al mal funzionamento della macula deve prevedere una multi modalità, in quanto ci sono una serie di condizioni che determinano lo sviluppo di una lesione essudativa nella macula, che può simulare una DMLE neovascolare e perché senza l'angiografia con fluoresceina e verde di indocianina e l'autofluorescenza si verifica inevitabilmente una perdita di informazioni sulle diverse varianti della DMLE neovascolare.

Condizioni quali la corioretinopatia sierosa centrale, la teleangectasia iuxtafoveali, le occlusioni retiniche di piccoli rami venosi in prossimità della macula, l'edema maculare diabetico e le lesioni vitelliformi dell'adulto, sono alcuni esempi delle entità cliniche che possono condividere caratteristiche tomografiche con la DMLE essudativa.

La storia naturale di un DEP vascolarizzato si associa spesso allo sviluppo di una rottura dell'EPR. Se la rottura risulta in un denudamento dell'EPR sottostante la fovea, questo evento può provocare una diminuzione immediata e catastrofica della acuità visiva.

Tuttavia, l'associazione temporale che è stata osservata tra il trattamento intravitreale e l'inizio di una rottura dell'EPR, è motivo di preoccupazione perché si ipotizza che la terapia

anti-VEGF potrebbe favorire questo evento. La distinzione tra un DEP vascularizzato e altre forme di distacco dell'epitelio pigmentato non è facile da fare solo con l'ausilio dell'OCT, ma è facilmente effettuata con l'angiografia con fluoresceina e verde indocianina, e questa conoscenza è utile per consentire un'adeguata consulenza pretrattamento.

Un altro motivo per determinare il sottotipo morfologico è la recente scoperta che vi è una variazione nella risposta al trattamento con anti-VEGF nelle RAP (proliferazioni angiomatose della retina) e nelle IPCV (vasculopatia idiopatica polipoide della coroide). Queste varianti morfologiche sono meglio dimostrate con l'angiografia utilizzando come coloranti sia la fluoresceina che il verde d'indocianina. Negli studi con ranibizumab le lesioni sono state classificate semplicemente in base alla percentuale di neovascolarizzazione coroidale classica all'interno della lesione sulla base della sola fluorangiografia, quindi, le informazioni sulla presenza di RAP o lesioni polipoidali non erano disponibili.

Con l'introduzione dei trattamenti anti-VEGF nella pratica clinica tradizionale e il loro impiego in una vasta gamma di fenotipi clinici, è emersa la consapevolezza che nelle RAP non si riscontrano i miglioramenti morfologici osservati nei più tipici complessi neovascolari coroidali, ma richiedono molte più cure, una gestione a lungo termine del farmaco, e, in alcuni casi, rispondono meglio a modalità di trattamento alternative, come una combinazione di terapia fotodinamica e steroidi intravitreali. Questa consapevolezza è importante per una gestione adeguata dei pazienti.

La variante di IPCV ha anche maggiori probabilità di essere insensibile alle terapie anti-VEGF. Recenti evidenze indicano che la IPCV è meglio gestita dalla terapia fotodinamica da sola o combinata con un anti-VEGF. La IPCV, pur esibendo una certa somiglianza con la DMLE, ha anche caratteristiche distinte che la differenziano dai tipici complessi neovascolari coroidali di quest'ultimo disordine.

Ovviamente, ci sono molte importanti ragioni per cui i medici devono mantenere la loro capacità di interpretare la fluoresceina e gli angiogrammi ICG soprattutto alla luce della crescente consapevolezza che una significativa minoranza di pazienti con caratteristiche cliniche di DMLE essudativa, che sono immessi in un regime terapeutico anti-VEGF, non rispondono o sono solo parzialmente sensibili al trattamento. La disponibilità di immagini basate sul contrasto con fluoresceina e verde d'indocianina prima di iniziare il trattamento, non solo contribuirà a fornire una migliore conoscenza della risposta al trattamento da

parte dei sottotipi morfologici di DMLE, ma faciliterà anche la sua distinzione da altre condizioni, migliorando le capacità clinico diagnostiche attuali.

Freund KB, Zweifel, Engelbert M, Do We Need a New Classification for Choroidal Neovascularization in Age-Related Macular Degeneration? *Retina* 2010, 30;9:1333-1339

Stangos AN et al. Polypoidal choroidal vasculopathy masquerading as neovascular age-related macular degeneration refractory to ranibizumab. *Am J Ophthalmol* 2010 Nov;150(5):666-73. Epub 2010 Aug 16.