

biomicroscopici.

A volte l'emorragia è scarsa e può prevalere una sottile falda di liquido sottoretinico, tra l'epitelio pigmentato ed il neuroepitelio.

L'eccessiva permeabilità della RAP comporta l'accumulo di precipitati lipidici intraretinici e l'essudazione di fluido sieroso, ricco di fibrina, sotto la retina neurosensoriale associato ad un distacco progressivo del neuroepitelio che accompagna la crescita del complesso neovascolare.

Il fluido sottoretinico può mostrare la tendenza a riassorbirsi, e in tal caso ai bordi della lesione possono residuare degli essudati duri che nelle fasi avanzate possono presentare un pattern di tipo circinnato.

Un'attenta osservazione biomicroscopica ci permette di distinguere, in presenza di mezzi diottrici trasparenti e assenza di sangue, le anastomosi retinoretiniche maculari, ovvero l'arteriola afferente e/o la venula drenante, di numero e combinazione variabile, che comunicano con la RAP.

Lo studio videoangiografico con fluoresceina e specialmente quello dinamico con il verde indocianina sarà poi utile per identificare e quantificare correttamente i rapporti di connessione tra la microcircolazione retinica e la RAP, nonché per studiare i più fini dettagli delle alterazioni microvascolari circostanti (teleangiectasie e rarefazioni della rete capillare).

Quando visibili, i vasi retinici anastomotici superficiali appaiono subire una decussazione ad angolo retto per penetrare posteriormente nello spazio intraretinico e raggiungere l'area interessata dalla vasoproliferazione focale.

L'estensione e lo sviluppo della RAP avviene prevalentemente in senso anteroposteriore, nello spessore retino-coroideale.

Stadio II: Neovascolarizzazione sottoretinica.

I neovasi attraversano lo strato dei fotorecettori e raggiungono lo strato sottoretinico dove spesso gli intensi fenomeni essudativi portano alla formazione di un distacco dell'EPR: Il DEP si riscontra in percentuali variabili dal 54,4% al 94%.

All'esame biomicroscopico talvolta la superficie del DEP può presentare strie lineari pigmentate ricche di melanina e di lipofusina, a forma di Y o a croce, che sono indicatori della cronicità del distacco.

Un'attenta biomicroscopia effettuata con il raggio verticale della fessura dimostra sempre un edema retinico che può assumere caratteristiche cistoidi in sede foveale centrale. Nel 64% dei casi, essudati duri possono essere localizzati vicino ai margini del DEP.

Stadio III : Neovascolarizzazione coroideale.

Questa fase è caratterizzata dalla comparsa dei neovasi coroideali oltre a quelli retinici. La presenza di importanti ed aspecifici fenomeni essudativi rende difficile la diagnosi clinica.

Nella fase più avanzata prevalgono fenomeni di cicatrizzazione disciforme in sede maculare centrale con presenza di un ampio DEP vascolarizzato associato a sollevamento neuroepiteiale e a retinopatia essudativa circinnata.

4.5 La diagnostica strumentale

Fluorangiografia

Negli stadi precoci della RAP, l'angiografia con fluoresceina può rilevare la presenza di un'area di iperfluorescenza precoce che può essere interpretata come una CNV classica se l'iperfluorescenza rimane ben localizzata nelle fasi tardive dell'angiografia.

Gli stadi successivi della RAP solitamente sono classificati come CNV occulta a causa del leakage precoce a livello retinico, secondario alla presenza di edema maculare cistoide, edema sottoretinico o sotto l'EPR.

I margini della lesione pertanto non possono essere definiti con precisione essendo nascosti da edema, emorragie, fibrina, pigmento iperplastico o distacco sieroso del neuroepitelio o dell'EPR.

Il distacco dell'EPR si presenta con iperfluorescenza precoce uniforme che tende a nascondere l'iperfluorescenza dei neovasi, e quindi non permette la valutazione della sede e dell'estensione della lesione.

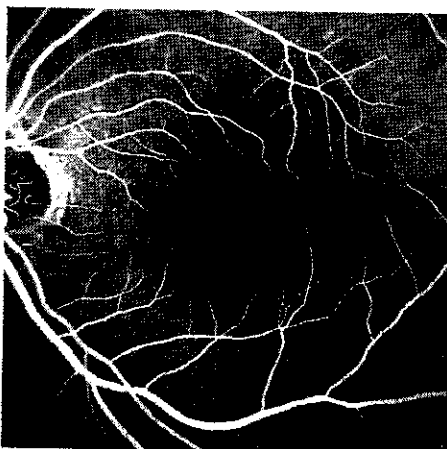


Fig. 4.10 a: tenue iperfluorescenza precoce visibile nella FAG.



Fig.4.10 b: iperfluorescenza che aumenta di intensità nelle fasi tardive e DEP.

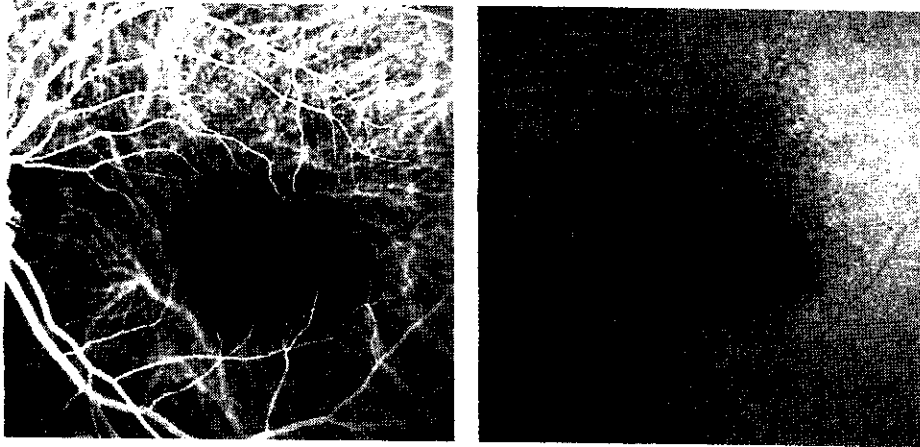


Fig. 4.11 a - b: la presenza del DEP appare più visibile con l'indocianina che mette in risalto la presenza di una RAP nell'ambito del distacco.

Angiografia al verde di indocianina

L'angiografia con verde di indocianina rappresenta l'esame di scelta per la diagnosi e la classificazione delle RAP. Con quest'esame le proliferazioni angiomatose retiniche appaiono sotto forma di aree focali iperfluorescenti minori di mezzo diametro papillare, i cosiddetti "hot spot", nelle fasi intermedio-tardive dell'ICGA e possono essere distinti nei tre stadi di Yannuzzi descritti in dettaglio precedentemente. Nel contesto delle RAP intraretiniche (hot spot), possono essere riconoscibili oltre ai vasi afferenti ed efferenti che comunicano con la lesione, anche delle anastomosi retino-retiniche. Gli hot spot sono spesso accompagnati da piccole e multiple emorragie retiniche superficiali.

Una recente classificazione all'ICGA delle RAP intraretiniche distingue le forme che può assumere la lesione neovascolare tra il vaso afferente ed efferente in:

- focali (45,2%) : caratterizzate da piccole dilatazioni vascolari;
- circolari (28,2%): in cui la massa neovascolare assume una forma circolare;

-geometriche non circolari (11,3%);

-complesse (15,3%);

Al secondo stadio, contemporaneamente alle RAP sottoretiniche è spesso presente un DEP che appare come un'area ipofluorescente a margini solitamente netti. Si può distinguere con facilità nell'ambito di un DEP vascularizzato la componente sierosa ipofluorescente da quella neovascolare che rimane iperfluorescente anche negli ultimi minuti nel corso dell'esame.

La comparsa dei neovasi coroideali accanto a quelli retinici caratterizza il 3° stadio.

E' possibile riconoscere in questo stadio la comunicazione tra i due complessi neovascolari attraverso le anastomosi retino-coroideali.

I fenomeni essudativi, sotto forma di edema retinico, distacchi retinici o dell' EPR, e quelli emorragici sono frequentemente osservati nel 3° stadio, e possono evolvere attraverso la formazione di cicatrici fibrovascolari disciformi.

Secondo Gross, al momento della diagnosi il 12% delle RAP ha una localizzazione anatomica extrafoveale, il 29% iuxtafoveale ed il 42 % subfoveale.

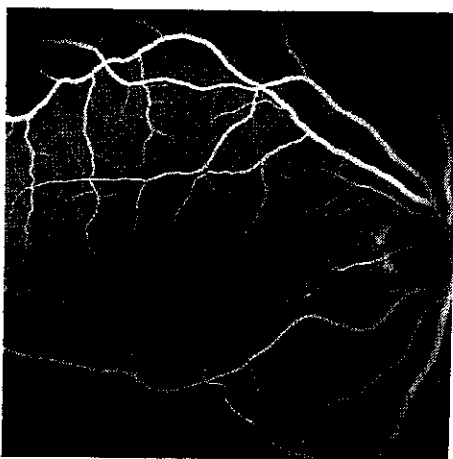


Fig. 4.12: DEP visibile nella FAG.



Fig. 4.13 a

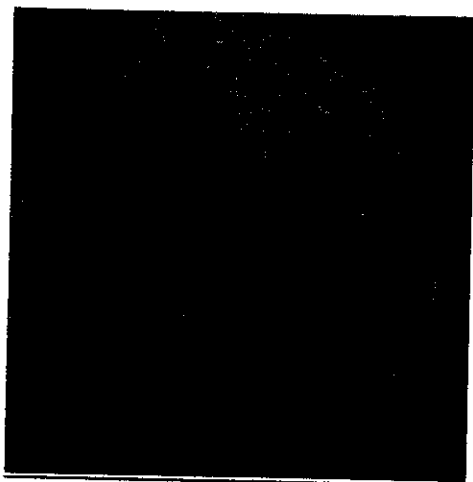


Fig. 4.13 b: RAP ben visibile nell'ambito del DEP in angiografia con verde di indocianina.

Tomografia a coerenza ottica

Nei casi in cui sia identificabile, alla tomografia a coerenza ottica la RAP appare sotto forma di una massa iper-riflettente seguita da un cono d'ombra posteriore.

La retina edematosa ha uno spessore aumentato (superiore a 147 ± 17 micron) con scomparsa della depressione foveale, riflettività ridotta e talora si possono incontrare nel suo ambito delle formazioni pseudocistiche, otticamente vuote nel caso di un edema cistoide.

Il distacco del neuroepitelio appare come uno spazio sottoretinico nero, iporiflettente delimitato da angoli acuti dall'EPR.

Il distacco dell'EPR, diversamente da quello della neuroretina forma con la coriocapillare sottostante degli angoli più aperti quasi di 90° , delimitando uno spazio iporiflettente.

L'OCT svolge un ruolo importante nella conferma della diagnosi e nel follow-up del paziente.

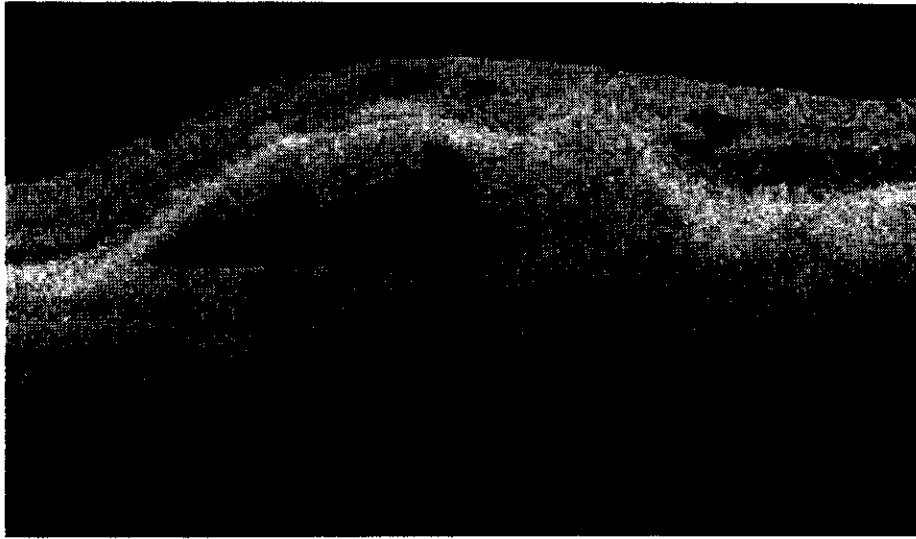


Fig. 4.14: L'OCT evidenzia un DEP, la RAP appare come una lesione intraretinica con iniziale approfondimento sottoretinico

4.6 Diagnosi differenziale

La diagnosi differenziale della RAP include:

- la CNV classica;
- la CNV occulta;
- l'occlusione venosa parcellare;
- la vasculopatia coroideale polipoidale;
- la comunicazione artero-venosa anomala a sede maculare,
- le teleangectasie perifoveali idiomatiche;
- il macroaneurisma arterioso retinico,
- l'angioma maculare intraretinico;
- le anastomosi corioretiniche acquisite secondarie a toxoplasmosi, fotocoagulazione laser, sindrome da presunta istoplasmosi oculare, strie angioidi, trauma, AMD evoluta con cicatrice disciforme centrale.

4.7 Terapia

Trattamento non chirurgico

Il trattamento della proliferazione retinica angiomatosa è stato poco studiato sino ad oggi.

Il motivo principale risiede nella difficoltà diagnostica di queste lesioni, soprattutto quelle allo stadio precoce, qualora sia utilizzato un sistema angiografico convenzionale. Il gap tecnico è infatti il principale responsabile delle scarsissime informazioni oggi disponibili sulla prevalenza e la storia naturale della RAP.

La fotocoagulazione laser è stata suggerita in piccole "case series" o in casi dove la diagnosi presunta era di neovascolarizzazione coroideale occulta con "hot spot".

Sfortunatamente, né il "Treatment of Age-related macular degeneration with Photodynamic therapy" (TAP), né il "Verteporfin in Photodynamic therapy" (VIP) trial hanno utilizzato routinariamente l'angiografia dinamica con ICG per valutare l'eligibilità dei pazienti; entrambi i trials clinici potrebbero quindi aver incluso erroneamente pazienti con RAP e non con CNV.

Sebbene non si abbiano informazioni da questi studi sull'uso della terapia fotodinamica (PDT) nel trattamento della RAP, è stato recentemente riportato che la PDT è di scarsa utilità in queste lesioni, anche se osservazioni più recenti hanno evidenziato una efficacia della PDT soprattutto nelle RAP più recenti.

I trattamenti laser attualmente presi in considerazione per la terapia della RAP sono:

- 1)- Fotocoagulazione laser diretta della lesione neovascolare (Argon)

verde). Seguendo i dettami del Macular photocoagulation Study per le CNV classiche.

Questo è in realtà un trattamento standardizzato per le CNV classiche. Essendo la RAP, almeno inizialmente sempre extrafoveale, può rappresentare una buona indicazione al trattamento.

2)- Fotocoagulazione laser dell'arteriola retinica afferente (feeder vessel), FVT (Argon verde). Se assumiamo che la RAP sia una proliferazione angiomatosa retinica, allora trattare l'arteriola afferente retinica di un angioma ha una sua validità scientifica ed è già stato descritto.

3)- Fotocoagulazione laser a "griglia", GRID (Argon verde). La fotocoagulazione laser a "griglia" della zona maculare ha un suo razionale.

Permette, infatti, alla coriocapillare di portare ossigeno agli starti retinici interni ischemici e, rimuovendo una certa quota di fotorecettori, riduce la richiesta metabolica della retina esterna.

4)- Terapia fotodinamica, PDT, utilizzata secondo la procedura standard.

La PDT è stata proposta per trattare CNV classiche ed occulte. Anche se in questo caso si è probabilmente di fronte ad una neovascolarizzazione intra piuttosto che sottoretinica, la PDT è da considerare tra le opzioni terapeutiche.

5)- Termoterapia Transpupillare, TTT. E' stata utilizzata nel trattamento di RAP al II-III stadio.

Il trattamento delle RAP oggi è molto più promettente di qualche anno fa.

I sistemi diagnostici attuali permettono diagnosi molto precoci e quindi trattamenti con buone probabilità di successo.

Per RAP più avanzate i trattamenti tradizionali non sono sufficienti.

Terapie mediche innovative

Diverse esperienze cliniche con la fotocoagulazione laser e la terapia fotodinamica, basate sui risultati di numerosi Trials Clinici Randomizzati, hanno dimostrato che queste terapie sono adatte solo alle RAP di piccole dimensioni. Le RAP di stadio II o III, associate a grossi distacchi dell'epitelio pigmentato retinico (EPR) e/o neovascolarizzazioni coroideali, risentono meno delle terapie laser. In tali casi la fotocoagulazione, anche se ICG-guidata, e la terapia PDT talora possono complicarsi con rotture dell'EPR ed il trattamento dei feeder vessels risulta per lo più inefficace per il grosso calibro e per l'alto flusso ematico presente nei vasi retinici.

Sono state quindi sperimentate altre opzioni terapeutiche:

1) Terapia combinata Triamcinolone -PDT

Il triamcinolone acetone (TA) è un farmaco con proprietà antiedemigene ed anti-angiogeniche. Questo steroide ha una buona attività anti-infiammatoria (circa 5 volte quella del cortisone) ed una lunga durata d'azione in virtù della scarsa idrosolubilità, fatto che ne permette la persistenza nella cavità vitreale per 3-9 mesi a seconda delle quantità iniettate (4 o 20-25 mg).

Esso agisce nella cascata neovascolare riducendo o inibendo direttamente: i livelli di VEGF “basic fibroblast growth factor-induced migration and tube formation” nelle cellule endoteliali coroideali, il turnover della matrice extracellulare attraverso la down – regulation della produzione di metalloproteinasi-2, l’ espressione della molecola-1 di adesione intracellulare e l’ espressione dell’antigene del complesso maggiore di istocompatibilità-II.

L’azione anti-angiogenica del TA nei confronti delle CNV, riscontrata sperimentalmente, è stata confermata da diverse esperienze cliniche. Nel caso delle RAP, l’aggiunta di TA alla PDT ha un supporto patogenico, se si pensa che tali entità dipendono probabilmente da una diffusione bidirezionale di VEGF: verso la neuroretina oltre che verso la coroide. In tale caso, la penetrazione di un farmaco con attività antiangiogenica in cavità vitreale, è però temporaneo e questo giustifica gli scarsi risultati ottenuti con il TA da solo nel trattamento di un’affezione progressiva come la CNV secondaria ad AMD.

Una ragione dell’effetto positivo del trattamento combinato PDT +TA intravitreale (IVT) potrebbe essere l’effetto del TA sulla partecipazione di cellule infiammatorie ed altri mediatori della flogosi alla neovascolarizzazione che non risentirebbero del solo trattamento con PDT.

Inoltre negli stadi iniziali dopo PDT (sino a 7 giorni), si determina un aumento dell’espressione del VEGF e del recettore per il VEGF-3 che sembra legato all’ischemia indotta acutamente dalla PDT, e di conseguenza una spinta alla riperfusione e all’aumento della permeabilità dei vasi retinici e coroideali della lesione. Tale spinta neoangiogenica e vasopermeabilizzante è ritenuta responsabile degli eventi avversi successivi alla PDT nel trattamento delle RAP e deve essere antagonizzata farmacologicamente.

Diversi studi pilota hanno esaminato l'uso della PDT in combinazione con il TA intravitreale, riscontrando buoni risultati visivi, riduzione del leakage fluorangiografico e la riduzione del numero dei trattamenti fotodinamici necessari.

Le complicanze del trattamento coordinato includono quelle della PDT, così come quelle determinate dall'intravitreale: principalmente, l'aumento della IOP, l'accelerazione della progressione della cataratta e le endoftalmiti.

2)-Terapia con farmaci antiangiogenici intravitreali

Appare oggi molto promettente la possibilità di utilizzare, anche per la RAP, i farmaci antiangiogenici che neutralizzano selettivamente il VEGF (bevacizumab, pegaptanib, ranizumab) e che stanno già dimostrando nella AMD tipica effetti terapeutici molto interessanti. Uno di essi è il bevacizumab (Avastin), un anticorpo monoclonale umanizzato anti-VEGF, con indicazione terapeutica selettiva per il trattamento dei tumori del colon-retto e pertanto con procedura off-label.

Nonostante l'elevato peso molecolare, ha una buona capacità di penetrazione nel tessuto retinico in situazioni patologiche caratterizzate da un'alterazione della barriera ematoretinica interna ed esterna, e pertanto un'importante attività antiangiogenica ed antiedemigena.

Per tale motivo, l'Avastin recentemente introdotto nella pratica clinica, viene somministrato per via intravitreale per il trattamento delle lesioni neovascolari in corso di AMD.

Il farmaco uscito recentemente in commercio e con l'indicazione ufficiale è il ranibizumab (lucentis) un frammento di un anticorpo

monoclonale umanizzato in grado di legare ed impedire l'azione del VEGF. I risultati preliminari degli studi in fase III (MARINA: minimally classic/occult trial of the Anti-VEGF antibody Ranibizumab In the treatment of Neovascular AMD) che hanno valutato l'effetto di iniezioni mensili intravitreali di Ranizumab (0,3 mg e 0,5 mg vs placebo), hanno evidenziato una stabilizzazione o miglioramento dell'acuità visiva in circa il 95% dei pazienti con AMD essudativa. Lo studio ANCHOR (Anti-VEGF Antibody for Treatment of Predominantly Classic Choroidal Neovascularization in AMD) di fase III, multicentrico, randomizzato, a doppio cieco, ha paragonato l'uso mensile intravitreale di 0,3 mg e di 0,5mg di ranibizumab a quello trimestrale della terapia fotodinamica nei pazienti con AMD essudativa.

A un anno di distanza il 36-40% dei pazienti trattati con Lucentis aveva addirittura un miglioramento dell'acuità visiva di almeno 15 lettere rispetto al 6 % dei pazienti trattati con la fotodinamica. In conclusione, circa il 95 % dei pazienti trattati con Lucentis aveva una stabilizzazione o miglioramento dell'acuità visiva.

Nel prossimo futuro l'introduzione di queste sostanze e di altre ancora da sole od associate alla terapia fotodinamica, potrà aumentare ulteriormente l'efficacia terapeutica nelle neovascolarizzazioni e pertanto anche nelle RAP.

Trattamento chirurgico delle RAP

La terapia chirurgica è stata sviluppata con l'intento di ovviare alla parziale inefficacia delle terapie tradizionali negli stadi avanzati di RAP.

La chirurgia venne proposta per la prima volta da Borrillo et al. che nel 2003 descrissero una nuova tecnica per pazienti con RAP al II stadio e DEP sieroso.

La scelta di selezionare soggetti in questa fase della malattia è stata basata sulla considerazione che il I stadio è quasi sempre compatibile con una buona acuità visiva e sembra rispondere favorevolmente a trattamenti meno invasivi, mentre il III stadio è spesso caratterizzato, già al momento della prima osservazione da una involuzione disciforme della malattia con scarsa possibilità di recupero funzionale.

La tecnica prevedeva una vitrectomia via pars plana a tre porte, la creazione del distacco della ialoide posteriore tramite aspirazione e, previa individuazione all'esame fluorangiografico, la resezione dei vasi afferenti ed efferenti alla proliferazione angiomatosa con forbice verticale seguita da endodiatomia degli stessi per ridurre il rischio di ricanalizzazione.

Gli autori non osservarono complicanze intra e post-operatorie ed in tutti gli occhi (4 occhi di tre pazienti) si osservò entro 7-10 giorni dall'intervento una completa regressione della RAP con risoluzione dei fenomeni essudativi a carico del neuroepitelio ed appiattimento del DEP sieroso. A 6-12 mesi di follow-up non venne documentata alcuna recidiva e l'acuità visiva media risultava essere di 20/70.

Il razionale di questa procedura consiste nell'interrompere l'anastomosi retino-retinica che supporta la proliferazione intra/sottoretinica che caratterizza questo stadio della RAP. I buoni risultati ottenuti con questa tecnica sembrano supportare l'ipotesi che le RAP originino dalla circolazione retinica e non invece, come sostenuto più recentemente da Gass, da una neovascolarizzazione occulta di I tipo che solo secondariamente stabilisce rapporti con i vasi retinici.

Però, come descritto da Yannuzzi, tale anastomosi viene evidenziata solo nel 35-40 % dei pazienti con RAP II stadio per cui tale opzione terapeutica ha una indicazione limitata proprio dal preciso riconoscimento della stessa. L'interesse per la terapia chirurgica viene anche testimoniato dalla creazione di una forbice verticale dedicata, con delle branche lunghe 1/7 rispetto a quelle degli strumenti convenzionali per poter ridurre l'entità del traumatismo iatrogeno in sede maculare.

Più recentemente Shimada ha pubblicato una serie di 9 occhi, di cui 3 con RAP di II stadio e 6 con RAP di III stadio, sottoposti a terapia chirurgica. Il visus medio era di 20/200 e tutti avevano documentazione angiografica della presenza di attività della lesione neovascolare. La tecnica differisce da quella di Borrillo et al: dopo una vitrectomia via pars-plana a tre porte gli autori prevedevano una retinotomia in prossimità della lesione neovascolare, l'introduzione di una spatola nello spazio sottoretinico per mobilizzare il complesso neovascolare riducendo le aderenze rispetto alla retina sovrastante, e l'estrazione della membrana con una apposita pinza. Durante l'intervento gli autori riscontrarono la formazione di un foro maculare in un paziente con RAP II stadio ed un emovitreo in due pazienti con RAP al III stadio.

In tutti i pazienti si ottiene una regressione della RAP, con la formazione, in corrispondenza dell'area interessata pre-operatoriamente dal DEP sieroso di una atrofia dell'EPR e della coriocapillare di estensione maggiore rispetto al sollevamento pre-operatorio.

Nonostante l'acuità visiva sia risultata sostanzialmente invariata, gli autori concludono che tale procedura non sia indicata per pazienti con RAP di II stadio, e che sia da preferire la tecnica di Borrillo che

preserva l'integrità dell'EPR oltre a consentire un miglioramento dell'acuità visiva. La possibilità invece di conservare il visus dopo follow-up da 7 a 14 mesi, per i pazienti affetti da RAP di III stadio, che notoriamente presentano un rapido deterioramento dell'acuità visiva, appare per Shimada un aspetto sufficiente per poter raccomandare tale intervento in questo stadio della malattia.

In generale la metodica di Shimada appare più aggressiva rispetto a quella proposta da Borrillo soprattutto perché viene asportato un complesso neovascolare che contrae delle tenaci aderenze non solo con l'EPR, come solitamente si verifica per le CNV in corso di AMD, ma anche con il neuroepitelio sovrastante.

Le complicanze descritte risultano prevedibili in base all'ipotesi patogenetica sullo sviluppo della RAP e anche ai risultati del report clinico -patologico di Lafaut su 6 pazienti con diagnosi di "complesso anomalo profondo angiomatico retinico" asportato dopo traslocazione maculare.

La chirurgia, pur rimuovendo o annullando la o le proliferazioni vascolari responsabili della sintomatologia, non agisce sul meccanismo patogenetico che le determina e quindi, considerando la natura cronica di questa affezione, e verosimile aspettarsi, come descritto in un report di Sakimoto, la possibilità di una recidiva della lesione neovascolare.

La terapia chirurgica rappresenta una delle opzioni terapeutiche e sembra fornire dei risultati incoraggianti per pazienti con gli stadi avanzati della malattia, sia da un punto di vista anatomico, con regressione anche molto rapida dei segni di attività della lesione neovascolare, che da un punto di vista funzionale, con mantenimento e talvolta anche miglioramento dell'acuità visiva.

E' importante osservare che questi risultati derivano da studi con un

numero molto limitato di pazienti e sono privi di controllo, per cui non possono supportare delle vere e proprie linee guida. Non va dimenticato che le tecniche descritte sono gravate dal rischio potenziale di numerose complicanze per cui nella scelta della migliore opzione terapeutica questo aspetto deve essere considerato, tanto più che esistono delle alternative meno invasive.

Concludendo: quando la RAP è extrafoveale la terapia di scelta è la fotocoagulazione laser mentre quando è subfoveale la PDT può avere ancora un suo ruolo. Quando è presente un distacco dell'EPR la combinazione PDT- terapia intravitreale sembra oggi la terapia più efficace.

Attualmente i nuovi farmaci come il ranibizumab (lucentis) sembrano rappresentare una migliore alternativa al triamcinolone per un minor numero di effetti collaterali, per una maggiore efficacia e perché comunque il triamcinolone rimane tutt'oggi un farmaco off -label.

Il ranibizumab potrà essere somministrato da solo od associato a PDT.

5. ETIOPATOGENESI DELL'AMD

Come già accennato l'impostazione prevalente interpreta le RAP come una manifestazione dell'AMD. E' quindi ipotizzabile che i fattori patogenetici implicati nello sviluppo dell'AMD possano essere chiamati in causa anche per le RAP.

Sabin et al. descrissero una sequenza di eventi che sono più frequentemente associati allo sviluppo di degenerazione maculare senile. L'età e lo stress ossidativo portano ad un danno dell'epitelio pigmentato retinico e della coriocalpillare. Questo danno crea una risposta infiammatoria confinata all'interno della membrana di Bruch e della coroide che porta, a sua volta, alla formazione di matrice extracellulare (ECM). Il depositarsi di tale matrice extracellulare anomala altera la normale diffusione di nutrienti verso la retina, ciò rappresenta l'input per il processo di neovascolarizzazione coroideale e/o atrofia della retina, della coriocalpillare e dell'EPR. Sembrerebbe che sia determinati fattori ambientali sia particolari geni possano avere un ruolo determinante nel predisporre o meno all'insorgenza di AMD. Nella retina è presente un continuo turn-over dei segmenti esterni dei fotorecettori. Il materiale di scarto proveniente dai segmenti esterni dei fotorecettori viene metabolizzato dall'EPR e smaltito dalla coriocalpillare. L'accumulo di detriti provenienti dall' EPR e rilasciati all'interno della M. di Bruch porta alla formazione delle drusen. Queste tendono ad aumentare con l'età. I segmenti esterni dei dischi dei fotorecettori formano come delle invaginazioni alla base delle cellule, successivamente si spingono verso la porzione apicale. L'EPR fagocita quotidianamente la porzione apicale di tali cellule. Il tempo di turn-over dei segmenti esterni dei forecettori nell'uomo è di circa 10

giorni. Fino ai trenta anni l'EPR è in grado di fagocitare e digerire tale materiale, successivamente inizia a formarsi una lipofuscina indigeribile. La perossidazione della lipofuscina all'interno del sistema lisosomiale è influenzata da alte concentrazioni di ossigeno e da luce blu. Questa reazione porta alla formazione di un ossigeno reattivo che danneggia le membrane lisosomiali. In seguito il rilascio di enzimi litici e l'ossigeno reattivo portano alla distruzione delle cellule dell'epitelio pigmentato, contribuendo alla formazione delle drusen.

Un esperimento che aveva usato cellule dell'EPR in coltura ed aveva somministrato a queste cellule segmenti esterni dei fotorecettori, dimostrò che le cellule dell'EPR tenute ad una concentrazione del 40% di ossigeno avevano accumulato molta più lipofuscina di quelle tenute ad una concentrazione di 8% di ossigeno. Questo esperimento mostra che le reazioni ossidative hanno un ruolo importante nella formazione di lipofuscina. In un altro esperimento sono stati utilizzati in coltura degli antiossidanti ed è stata dimostrata una riduzione della produzione di lipofuscina. Lo studio AREDS (Age-Related-Eye-Disease- Study) ha raggiunto queste stesse conclusioni. Questo studio ha dimostrato che elevate dosi di antiossidanti riducono il rischio di progressione della AMD di circa il 25%.

Principali teorie sull'etiopatogenesi dell'AMD

- **Teoria secondo cui i radicali liberi sono la causa dell'invecchiamento cellulare.**

Lo stress ossidativo è stato ritenuto l'elemento causale fondamentale di malattie neurodegenerative.

Molte ricerche hanno dimostrato che topi carenti di antiossidanti sviluppano danni retinici simili alla AMD dell'uomo.

Drusen, ispessimento della m. di Bruch e CNV sono maggiormente presenti in topi di età avanzata. L'esposizione di topi giovani ad un eccesso di luce mostra un incremento delle drusen a livello retinico.

Le cellule dell'epitelio pigmentato retinico di topi anziani hanno mostrato distruzione della catena β (molecola chiave responsabile dell'integrità cellulare). Questi risultati mostrano come lo stress ossidativo può arrecare dei danni alle proteine responsabili dell'integrità delle cellule dell'EPR.

• **Teoria immunologia ed infiammatoria.**

Patel et coll, hanno dimostrato che il Sistema immunitario partecipa alla patogenesi della AMD. Questi autori hanno infatti analizzato una serie di pazienti affetti da AMD servendosi di analisi immunoistochimiche e di Western Blot.

E' stato riscontrato in tali pazienti un numero di anticorpi anti-retina in circolo maggiore che nei pazienti controllo e tale differenza è risultata statisticamente significativa. Questo sembrerebbe suggerire un ruolo importante del Sistema Immunitario nello sviluppo di AMD.

Anche la risposta infiammatoria è stata associata allo sviluppo di AMD. Infatti, le drusen contengono proteine come la vitronectina, il complemento ed immunoglobuline che modulano la risposta retinica all'infiammazione. Le cellule infiammatorie compresi macrofagi, cellule giganti multinucleate, fibroblasti, mastocellule, cellule dendritiche, che sono potenti cellule presentanti l'antigene, sono state spesso trovate associate alla presenza delle drusen.

Una teoria polifattoriale ipotizza che un particolare tipo di risposta

immunitaria e determinati polimorfismi genetici possano modulare la predisposizione allo sviluppo di AMD. Il ruolo dei geni che codificano per l'antigene leucocitario umano (HLA), per il fattore B del complemento, per il componente C 2 del complemento e per il fattore H (CFH), è di particolare interesse e di conferma a questa teoria.

▪ Teoria genetica

Linkage genetico

Il Linkage genetico è quel fenomeno per il quale alleli e loci vicini nello stesso cromosoma sono ereditati insieme. Negli studi di linkage sono stati considerati due geni: uno è il gene per il tratto malattia (locus sconosciuto) e l'altro è il gene per il tratto marker (locus conosciuto). Nella maggior parte dei casi questi si presentano insieme nella storia di un individuo e si trovano vicini nello stesso cromosoma. Utilizzando analisi di linkage sono state trovate numerose regioni genomiche di loci di suscettibilità per AMD. Il locus del gene ARMD1 nel cromosoma 1q31 è stata la prima regione linkage identificata in numerose famiglie con predominanza del fenotipo AMD umida. Ulteriori analisi della regione ARMD1 hanno identificato la variante allelica Gln5345Arg nell'esone 104 del gene fibulin-6 in alcuni individui con AMD. Questo gene conosciuto anche come hemicentin-1, codifica per le laminine, una classe di proteine presenti nella membrana basale delle cellule dell'epitelio pigmentato, nella membrana di Bruch e nella coriocapillare. Comunque, gruppi di autori differenti non supportarono la teoria dell'associazione tra la variante allelica Gln5345Arg nel gene hemicentin -1 e l'AMD. Mutazioni di altri geni fibulina sono state associate allo sviluppo di AMD. Prove del linkage sono state trovate in regioni dei cromosomi 1q, 2p, 3p, 4q, 10q,

12q e 16q così come in molti altri cromosomi in popolazioni diverse. Studi di metanalisi di ampi tratti del genoma hanno confermato tale teoria. In questi studi il locus che più di tutti ha mostrato essere responsabile di suscettibilità allo sviluppo di AMD è nel cromosoma 10q26, la seconda regione particolarmente significativa è stata trovata nel cromosoma 1q che contiene il gene GFH.

Una variante allelica (Ala 69Ser) nel gene LOC387715 nel cromosoma 10 è stata identificata come il secondo allele maggiormente implicato nella suscettibilità alla AMD.

Riportiamo di seguito l'elenco dei principali geni implicati nella patogenesi dell'AMD.

Cromosoma 1p: Adenosine Triphosphate (ATP) Binding Cassette Rim (ABCR) protein.

Sono presenti numerosi lavori in letteratura che documentano in pazienti affetti da AMD la presenza di mutazioni ricorrenti a carico del gene ABCR (Retina Specific ATP-Binding-Cassette-Transporter) o ABCA4 (Allikmets R et al. 1977) situato sul braccio corto del cromosoma 1 (1p21-p13)

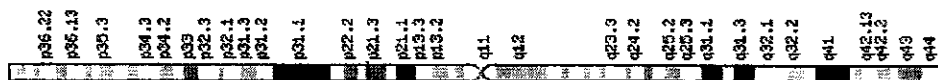


Fig. 5.1: Mappatura genica del cromosoma 1 e localizzazione di ABCR. ("Genetic Diseases of the eye". Edited by Elias I. Traboulsi, MD, Oxford University press 1998.)