

AZIENDA OSPEDALIERA "S. ELIA" CALTANISSETTA

U.O. OCULISTICA

PRIMARIO: DR. G. BONA

Congresso S.O.S.I.

Acireale 14-16 Aprile 2011



"Processi patologici correlati all'invecchiamento dell'uvea-retina:diagnosi e terapia"

G. Bona



L'invecchiamento si accompagna ad una lenta e progressiva perdita di epitelio pigmentato retinico e cellule recettoriali

In circostanze normali, con tutte le funzioni di scavenging mantenute, l'anziano ha un occhio sano senza perdita di acuità visiva

Se la funzione di scavenging nell'interfaccia epitelio pigmentato -coroide subisce un deterioramento

- **si può avere:**

una riduzione dell'attivazione del complemento,
un accumulo di scorie, un incremento della morte cellulare per apoptosi e un atrofia a carta geografica che conduce ad una degenerazione maculare (DMLE) a carta geografica

- **oppure:**

incremento attivazione del complemento, morte cellulare per necrosi, reclutamento di macrofagi infiammatori e angiogenesi con sviluppo di una forma essudativa di DMLE



La **DMLE** è il principale processo patologico correlato all'invecchiamento dell'uveo-retina

La **DMLE** rappresenta la causa principale di perdita visione centrale e di cecità legale nella popolazione anziana al di sopra dei 65 anni.

Si distinguono una forma secca o atrofica e una forma umida o essudativa.

La forma secca:

Atrofia della coriocapillare, dell' E.P.R. e della retina neurosesoriale

La forma essudativa o "neovascolare"

È caratterizzata dalla formazione di neovasi coroideali che possono complicarsi con emorragie, essudazione e la formazione di una cicatrice disciforme negli stadi evoluti.

Sebbene la forma essudativa rappresenti il 10-20 % dell'incidenza complessiva di DMLE essa è responsabile di un grave calo della acuita' visiva nel 90 % dei casi

Diagnosi

Se la patologia non si presenta in forma grave i segnali di allarme sono:

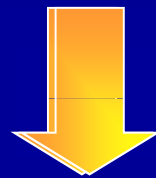
- Visione di immagini o porzioni di immagini distorte o ondulate
- Lenta e graduale diminuzione del visus
- Percezione di aree sfuocate ed annebbiare che tendono a divenire "macchie scure"

Diagnosi

In presenza di segnali di allarme



Visita oculistica



Diagnostica strumentale
(FAG, ICG, autofluorescenza, OCT)

Acuità visiva (AV)

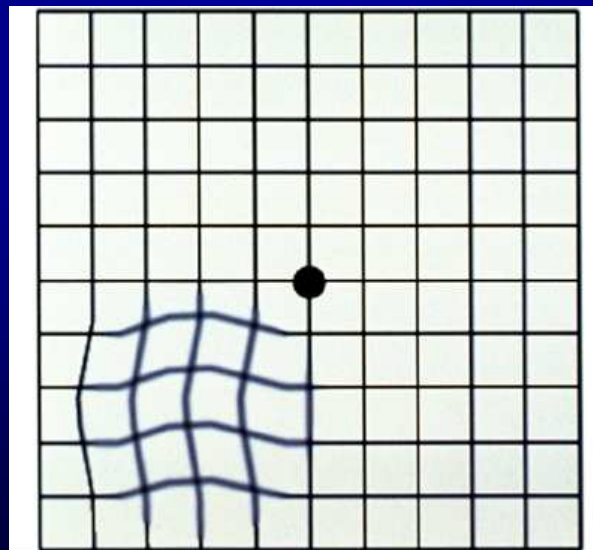
La quantificazione dell'AV determinabile:

- metodi classici (tavole di Snellen, Ottotipi a proiezione)
- tavole ETDRS , preferibili per maggiore attendibilità ed omogeneità dei dati (Tavole ETDRS identico numero e complessità di lettere e seguono una progressione logaritmica)

Griglia di Amsler

Pur essendo un esame poco sensibile e poco ripetibile, tuttavia è utile come test screening iniziale eseguibile anche dalla medicina di base.

(molti falsi negativi e positivi)



Esame biomicroscopico

Metodica standard per la diagnosi di DMLE

Permette di determinare:

drusen, alterazioni EPR, atrofia, edema, emorragie a diversa localizzazione, essudati duri, distacco sieroso dell'EPR e del neuroepitelio, cicatrice fibrosa.

Meglio con documentazione fotografica:

valutazione evoluzione lesioni maculari

Diagnostica strumentale

Fluorangiografia

Ruolo fondamentale a tutt'oggi nella suddivisione forme neovascolari

Utilizzata in tutti i trials clinici randomizzati sulla DMLE

Limiti: scarsa trasmissione attraverso EPR e manifestazioni patologiche (emorragie ed essudati)

Fornisce informazioni riguardo il tipo di lesione.

Le dimensioni, la localizzazione e il grado di

attività'. La classificazione dei C.N.V. mediante F.A.

presenta una significativa variabilità intra- e interosservatore e quindi non è sempre univoca nella valutazione della necessità di un trattamento

. **Angiografia con il verde di indocianina (ICG)**

Utile nello studio della coroide

Identifica: vasculopatia coroideale di tipo polipoidale, neovascolarizzazioni con distacchi dell'EPR, CNV occulte, membrane neovascolari tipo Retinal Angiomatous Proliferation (RAP)

Diagnostica strumentale

OCT

- *Visualizza e misura spessore e morfologia della retina e a volte degli strati retinici*
- *Utile per completare diagnosi e nel definire la tempistica del trattamento o ritrattamento (follow-up)*

Autofluorescenza

- *Valutazione non invasiva dell'attività metabolica dell'epitelio pigmentato retinico*
- *Utile nella diagnosi di atrofia geografica*

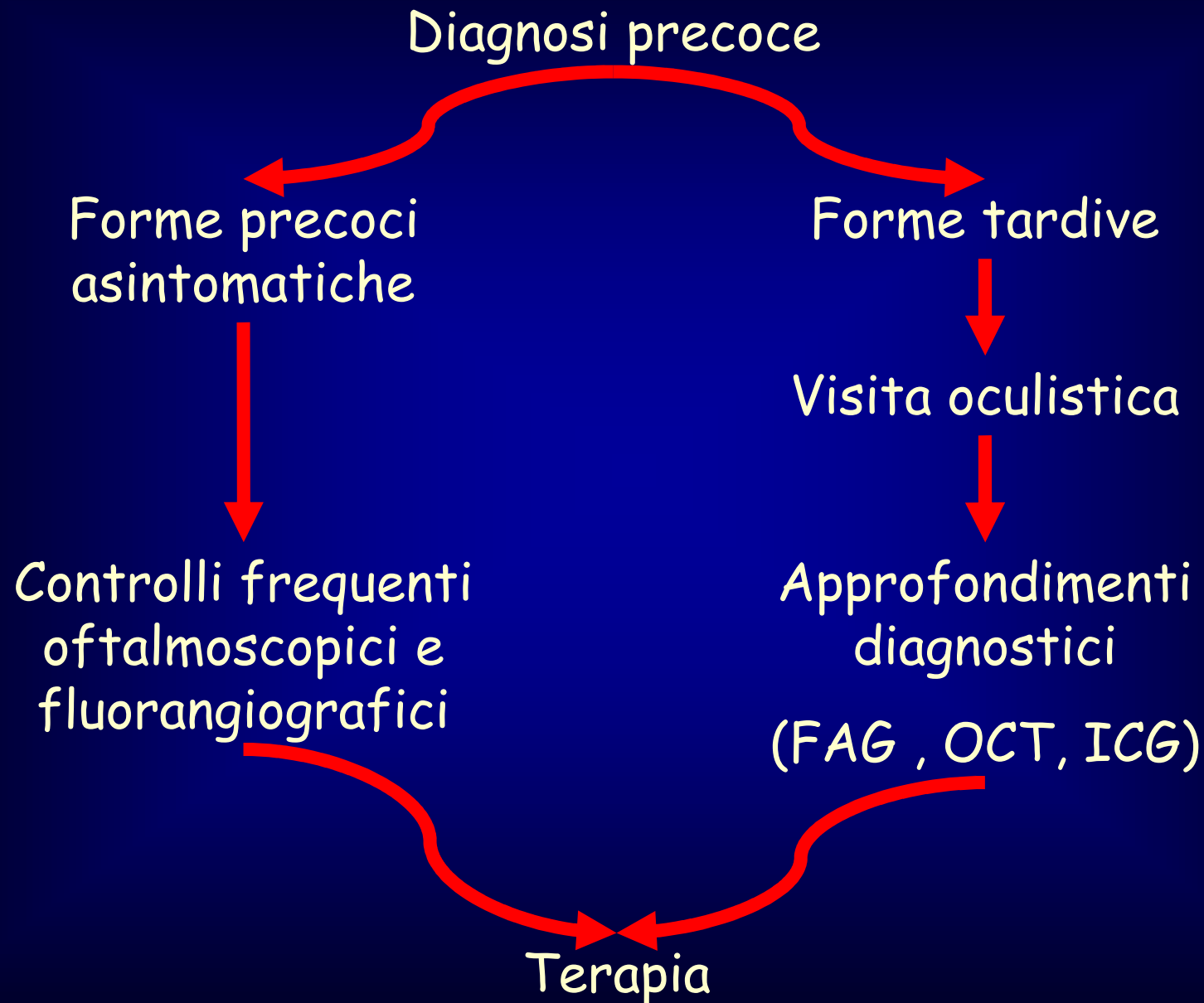
Prevenzione

Prevenzione primaria

Controllo dei fattori di rischio:

- ✓ Riduzione fumo di sigaretta
- ✓ Controllo ipertensione arteriosa, ipercolesterolemia, etc.
- ✓ Uso occhiali da sole
- ✓ Assunzione di sostanze antiossidanti
- ✓ Dieta appropriata

Prevenzione secondaria:



Prevenzione terziaria

Riabilitazione visiva con ausili ottici.

L'80 % dei pazienti che si presentano ai Centri di Ipovisione sono affetti da DMLE

Terapia

Terapia medica

Studio AREDS (Age-Related Eye Disease Study)

Alti dosaggi di vitamina C, vitamina E, betacarotene e di rame e zinco somministrati per 5 anni in pazienti con DMLE iniziale (drusen) riducono la percentuale di soggetti che sviluppano DMLE avanzata.

Retina:

- struttura ad elevata concentrazione di ossigeno
- esposta a radiazioni luminose
- suscettibile danno ossidativo = formazione di drusen (1° segno DMLE)

Molecole antiossidanti: prevenzione danni da radicali liberi prodotti nel processo di assorbimento della luce



Terapia

Terapia medica

Studio AREDS II(Age-Related Eye Disease Study II)

studio multi-centrico, randomizzato, disegnato per valutare gli effetti della supplementazione orale di xantofille (luteina e zeaxantina) e / o acidi grassi omega-3 a catena lunga (acido docosaesaenoico [DHA] e l'acido eicosapentaenoico [EPA]) sulla progressione della DMLE.

Altro obiettivo è valutare l'efficacia della supplementazione con o senza zinco (ridotto) e assenza di beta-carotene.

Omega 3: proprietà antiangiogenetica, citoprotettiva e neuroprotettiva; aumentato apporto = < rischio DMLE

Luteina e zeaxantina: potenti antiossidanti (scavengers), > dieta < rischio progressione DMLE, aumento densità ottica pigmenti maculari e miglioramento funzionalità visiva.



Terapia DMLE forma umida

La maggior parte degli studi ha individuato nel **VEGF** (**vascular endothelial growth factor**) il principale fattore pro-angiogenico (prodotto da EPR e fotorecettori) ;
il PEDF (pigment epithelial-derived factor) il principale fattore angiostatico

Terapie della forma umida (poco o non più utilizzate)

- Laser: presenta numerosi limiti

Inefficace in molti casi

Cicatrice invalidante se al centro della macula

Utilizzabile solo nel 15-20 % dei casi

Altre terapie

- Terapia chirurgica
- Termoterapia trans pupillare
- Trattamento laser del fider vessel
- Iniezione intravitreale di triamcinolone

Terapia fotodinamica con verteporfina

- Si utilizza una sostanza fotosensibile (verteporfina) che si fissa nelle cellule dei vasi neofomati.
- Il verteporfina viene attivato irradiando la retina con un laser non termico con lunghezza d'onda di 689 nm
- Si ottiene così l'occlusione selettiva dei neovasi con un danno minimo dei tessuti circostanti
- Riduce di circa 50 % il rischio di perdita visiva nei pz con CNV
- Raro il miglioramento funzionale

Terapia della forma umida

Terapia con farmaci anti-VEGF

Bevacizumab (Avastin)

Pegaptanib sodico (Macugen)

Ranibizumab (Lucentis)



Bevacizumab (Avastin): anticorpo monoclonale umanizzato anti-VEGF, prodotto mediante la tecnica del DNA ricombinante, possiede spiccate attività antiangiogeniche/antiedemigene. **OFF-LABEL**

Pegaptanib sodico (Macugen): Il pegaptanib è un aptamero, vale a dire un piccolo frammento di RNA sintetico, con conformazione tridimensionale e altamente specifica, che legandosi al VEGF₁₆₅ le impedisce il legame con il proprio recettore e la conseguente formazione di vasi anomali e l'aumento della permeabilità vascolare.

Ranibizumab (Lucentis) : Il ranibizumab (RhuFab V2) è un frammento anticorpale umanizzato derivato dal bevacizumab che lega e blocca tutte le forme di VEGF (VEGF₁₆₅, VEGF₁₂₁, VEGF₁₁₀) nello spazio extracellulare.

EFFETTI AVVERSI DEGLI ANTI VEGF

LOCALI

Ipertono, endoftalmite, rottura dell' e.p.r, emorragie sottoretiniche
Vasocostrizione sui vasi retinici con effetti negativi sul trofismo maculare e sul nervo ottico che iniezioni ripetute nel tempo potrebbero determinare

SISTEMICI

A carico del cuore e del sistema nervoso centrale secondario alla inibizione del VEGF che in questi organi protegge da eventi ischemici

LIMITI DELLA TERAPIA CON ANTI-VEGF

Impossibilita' di trattare pazienti con acuita' visiva inferiore a 2\10.

Necessita' di trattamenti ripetuti

E' dimostrato come tutte le molecole siano efficaci nel ridurre il rischio di perdita visiva, ma solo alcune di queste producono un incremento del visus durante la terapia

Dai dati degli studi effettuati—MARINA, PRONTO, PIER, ANCHOR—si evince che un controllo accurato dei pz, durante il follow-up, effettuando una reiniezione non appena si nota una ripresa della malattia appare il metodo migliore per gestire i pazienti con DMLE essudativa

Nuove frontiere

- **Sirolimus**: rapamicina già utilizzato nella prevenzione dei rigetti d'organo. Blocca il fattore 1 alfa , una proteina che attiva i fenomeni dell'angiogenesi stimolando la produzione di anti-VEGF. Per via oculare somministrato sottocongiuntivale e intravitreale.
- **VEGF trap**. Proteina che lega tutte le forme di VEGF-A.
- **Envizon**: squalamina. E' attualmente alla fase III sull'uomo per il trattamento della DMLE umida . Derivata dal fegato dello squalo, blocca fattori che sviluppano i neovasi.

Nuove frontiere

- **Radiazioni**: inibizione della proliferazione e stabilizzare le cellule endoteliali, i fibroblasti e altre cellule infiammatorie (brachiterapia epimaculare con stronzio 90 e raggi X con I Ray system). Radiazioni somministrate direttamente sui neovasi
- **Ad PEDF**: terapia genica; vettore adenovirale in grado di indurre la produzione di PEDF (proteina antiangiogenetica).
- **Bevasiranib**: small interfering RNA (si RNA) terapia genica. In mono terapia o in combinazione con il Lucentis. Inibisce m RNA responsabile della produzione di VEGF e anti PDGF. Il PDGF: proteina che regola la crescita cellulare dei periciti e di conseguenza l'angiogenesi.
- **E10030**: aptamero anti-PDGF utilizzato in terapia con Lucentis

Nuove frontiere

• **Sorafenib, Sunitinib, Vatalanib** : inibitori del recettore della tirosina-chinasi

Pazopanib: somministrazione topica, in attesa di approvazione FDA. Nella somministrazione orale (carcinoma renale) è epatotossico, nelle somministrazione topica se sarà dimostrata la reale efficacia potrà essere una valida alternativa alle punture intraoculari ripetute.

Impianti intraoculari biodegradabili (Ozurdex, Medidur) e non (Retisert, Vitrasert): steroidi con sistemi di rilascio prolungato ed effetti collaterali ridotti.

Nuove frontiere

• **Fenretinide** : farmaco derivato dalla vitamina A. Test su 250 pazienti affetti da DMLE secca. La fenretinide ha ridotto la progressione della malattia dop un anno di follow-up.(New York University)

Farmaci neuroprotettori: rallentano il processo neurodegenerativo delle cellule retiniche. CNTF: fattore neurotrofico ciliare (agente neuroprotettore), grazie alla ingegneria genetica alcune cellule derivate dalla retina vengono stimulate alla produzione di CNTF e incapsulate in un piccolo contenitore all'interno dell'occhio (tecnologia a cellule incapsulate).

Cellule staminali: cellule riprogrammate con caratteristiche simili a quelle dell'EPR.

• **Trapianto retinico e impianto retina artificiale**





GRAZIE PER L'ATTENZIONE

