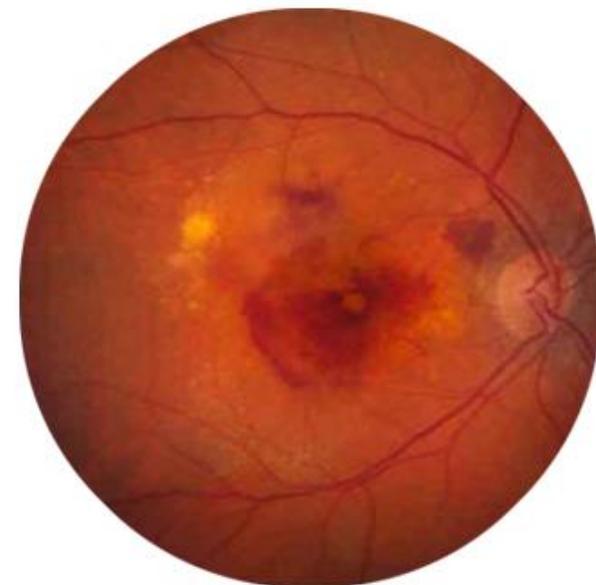




**DIAGNOSI e FOLLOW UP**  
delle **RETINOPATIE**

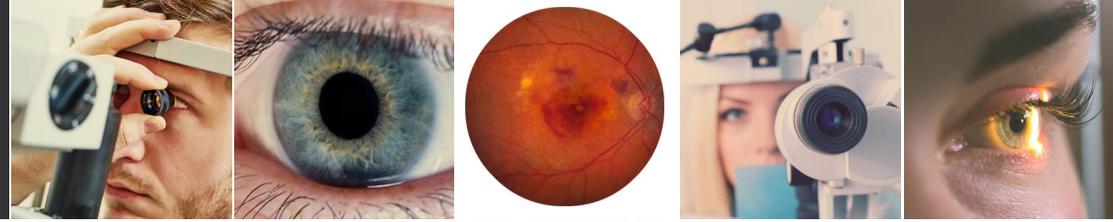
FOCUS ON:  
**AMRD e ANGIOGRAFIA OCT**



**DOTT. STEFANO FERRANDI**

**MEDICO CHIRURGO, SPECIALISTA IN OFTALMOLOGIA**

# INQUADRAMENTO delle RETINOPATIE



Retinopatie è un termine generico con il quale si fa riferimento a un vasto gruppo di patologie che interessano la retina. La zona centrale della retina, quella più sensibile agli stimoli luminosi, è detta macula o, più esattamente, **macula lutea**.

Le retinopatie ed in particolare quelle vascolari sono molteplici con eziopatogenesi e caratteristiche cliniche e terapeutiche diverse tra loro.

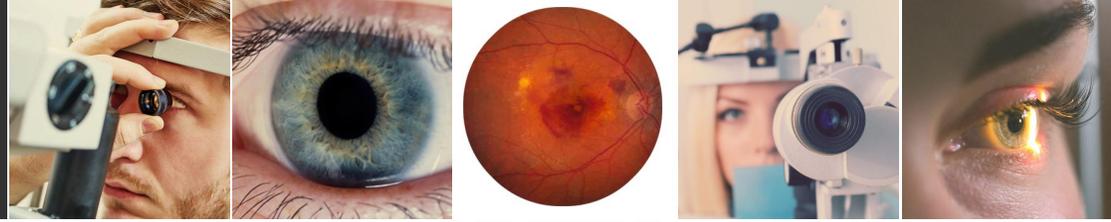
Quelle che interessano la retina centrale, dette **maculopatie**, provocano una riduzione della vista (a livello centrale), mentre le malattie della retina periferica alterano in genere il campo visivo, riducendo la visione laterale.

## SINTOMI GENERALI

Molte persone spesso non hanno sintomi nel decorso della malattia retinica, ma possono avere i primi disturbi quando la patologia è già avanzata. I pazienti diventano spesso sintomatici quando c'è un danno irreversibile. I sintomi di solito non sono dolorosi e possono includere:

- **percezione di piccoli oggetti che si muovono nel campo visivo;**
- **diminuzione dell'acuità visiva;**
- **comparsa di macchie scure (scotoma);**
- **distorsione delle linee degli oggetti;**
- **visione sfocata;**
- **comparsa di emorragie intravitreali.**

# RETINOPATIE: CAUSE E FATTORI DI RISCHIO

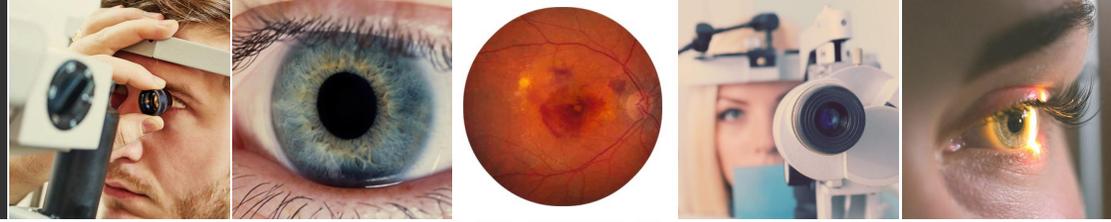


Le cause che determinano lo sviluppo delle malattie retiniche sono tuttora poco note, ma gli studi anatomo-funzionali stanno avvalorando sempre più un'ipotesi sull'**eziopatogenesi a carattere genetico e catabolico-cellulare**.

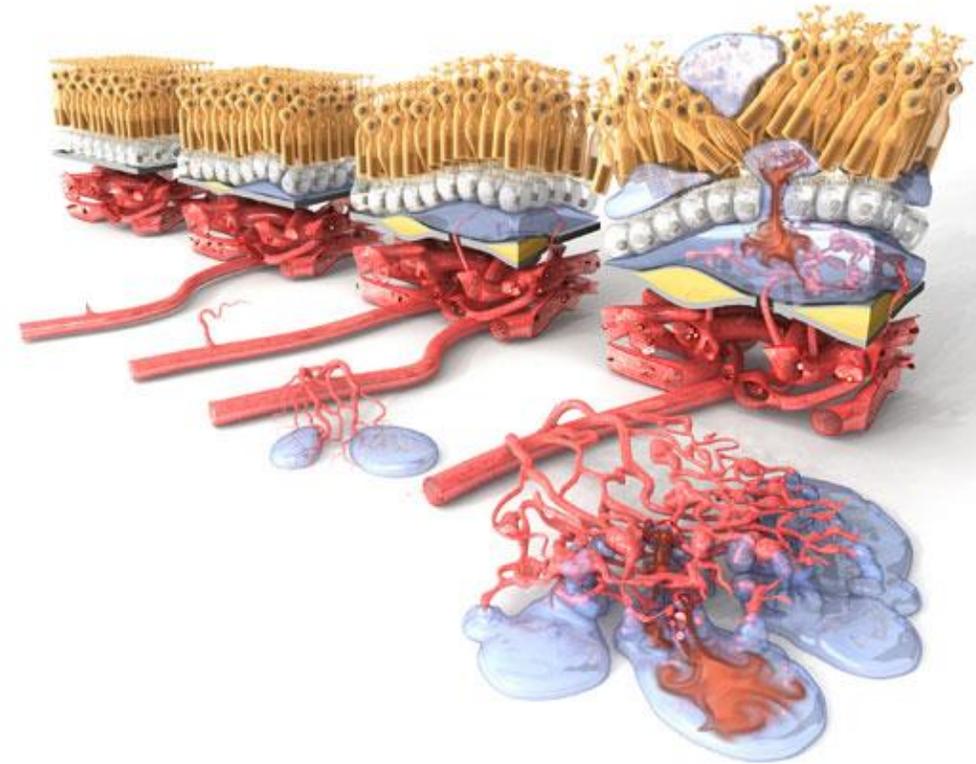
I **principali fattori di rischio** includono:

- fumo di sigaretta,
- fattori nutrizionali,
- malattie cardiovascolari
- marcatori genetici, inclusi i geni che regolano i percorsi del complemento, dei lipidi, dell'angiogenico e della matrice extracellulare.

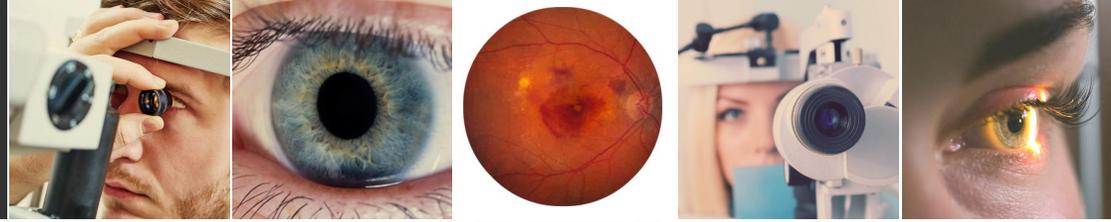
# RETINOPATIE IL RUOLO DELL' ANGIOGENESI



- L'**ANGIOGENESI** rappresenta un ciclo di processi vitali che porta alla **NEOFORMAZIONE DI VASI SANGUIGNI ANOMALI** a partire da quelli già esistenti. Essa è una tappa di fondamentale importanza in molti processi sia fisiologici sia patologici.
- Il core della complessa biologia cellulare dell'angiogenesi è custodito nella cellula endoteliale che prolifera e si differenzia sotto l'azione regolatoria del **VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR (VEGF)** che è il principale induttore diretto dell'angiogenesi insieme ad altri cofattori di crescita solubili alcuni dei quali hanno effetti biologici ancora poco chiari.

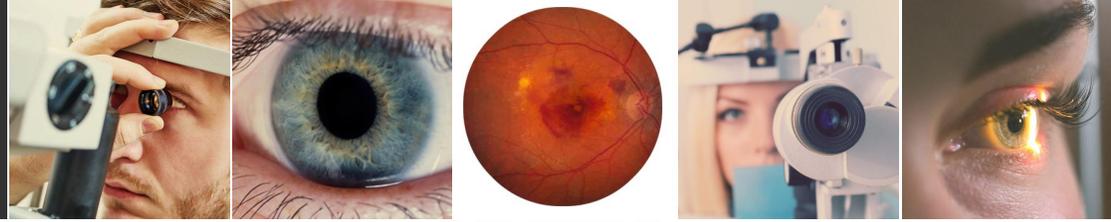


# RETINOPATIE IL RUOLO DEL VEGF



- Il **fattore di crescita vascolare endoteliale** (VEGF) controlla l'angiogenesi patologica e l'aumento della permeabilità vascolare in importanti patologie oculari, quali la retinopatia diabetica (DME) e la degenerazione maculare senile (AMD).
- La **sovraespressione dei VEGF** e dei loro recettori VEGFR-1, VEGFR-2 e VEGFR-3 determina un **aumento della permeabilità microvascolare** e dell'**angiogenesi** in diverse condizioni oculari (es. AMD, DME).
- In particolare, nelle prime fasi dell'angiogenesi si è individuato il **ruolo sia del VEGFR-1 come recettore funzionale per il fattore di crescita placentare** (PlGF) sia del **fattore di crescita vascolare endoteliale-A** (VEGF-A) **nei periciti** (cellule che stabilizzano la parete vasale e controllano la proliferazione delle cellule endoteliali) e nelle **cellule muscolari lisce**. La distribuzione cellulare di VEGFR-1, VEGFR-2 e VEGFR-3 suggerisce come tali recettori giochino un ruolo chiave nei **processi legati alla regolazione della vascolarizzazione retinica e delle componenti neuronali**.
- Nella coroide, la **sovraespressione del VEGF-A** da parte dell'**epitelio pigmentato retinico** (EPR) può spiegare la **patogenesi della neovascolarizzazione subretinica nell'AMD**.

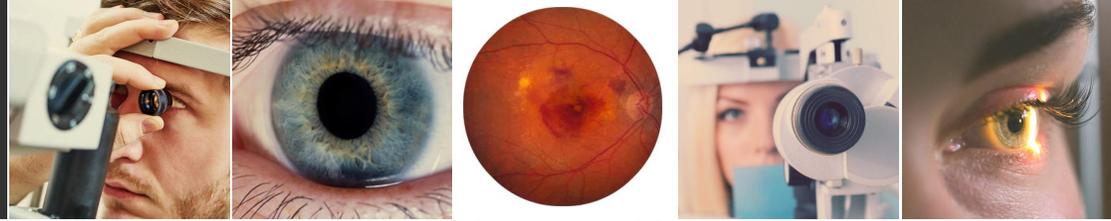
# INDAGINI DIAGNOSTICHE



**Di seguito si elencano le diverse tecniche oggi disponibili che consentono sia di verificare l'acuità visiva sia di effettuare la diagnosi, la stadiazione ed il follow-up di numerose affezioni retiniche.**

- **Test della griglia di Amsler.** Utile per testare la chiarezza della visione centrale, verificando se le linee della griglia sembrano sbiadite, spezzate o distorte e dove si verifica la distorsione sulla griglia per capire meglio l'entità del danno retinico. Nel caso di degenerazione maculare, questo test può essere usato dal paziente per monitorare autonomamente le proprie condizioni.
- **Tomografia a coerenza ottica (OCT).** Tecnica eccellente per catturare immagini precise della retina per diagnosticare membrane epiretينية, fori maculari e edema maculare, per monitorare l'entità della degenerazione maculare umida correlata all'età e per monitorare le risposte al trattamento.
- **Angiografia con fluoresceina.** Questo test utilizza un mezzo di contrasto per visionare i vasi sanguigni nella retina sotto una luce con specifica frequenza. Aiuta a identificare tutte le anomalie dei vasi, inclusi lievi cambiamenti nella parte posteriore dell'occhio.
- **Angiografia verde indocianina.** Questo test utilizza un colorante visibile quando esposto alla luce infrarossa. Le immagini mostrano i vasi sanguigni retinici e i vasi sanguigni più profondi, più difficili da vedere a livello del coroide.
- **Ecografia.** Questo test utilizza onde sonore ad alta frequenza (ultrasonografia) per aiutare a visualizzare la retina e altre strutture oculari. Può anche identificare alcune caratteristiche del tessuto che possono aiutare nella diagnosi e nel trattamento dei tumori oculari.
- **CT e RM.** In rari casi, questi metodi di imaging possono essere utilizzati per aiutare a valutare lesioni oculari anche di natura tumorale.

# FOCUS ON: AGE MACULAR RELATED DISEASE



## COS'È LA DEGENERAZIONE MACULARE SENILE ?

Age Macular Related Disease - AMRD

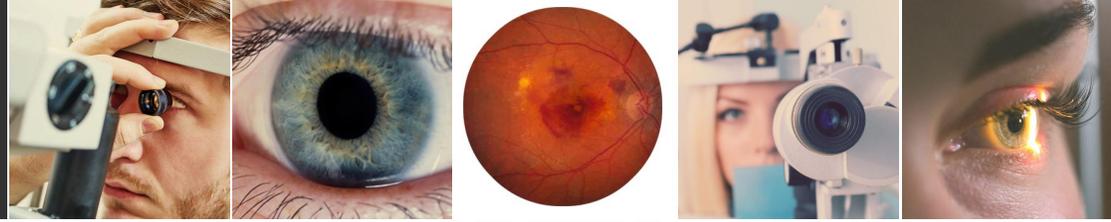
È una **PATOLOGIA MULTIFATTORIALE PREVALENTEMENTE LEGATA ALL'ETÀ (AMRD o DMLE)**, a fattori genetici ed ambientali (ipertensione arteriosa, fumo di sigaretta, obesità...) la cui esatta patogenesi non è ancora definita.

Consiste nella **DEGENERAZIONE DEL TESSUTO RETINICO DELLA MACULA** che porta ad una perdita della visione centrale.

## È LA PRINCIPALE CAUSA DI CECITÀ LEGALE NEI PAZIENTI DI ETÀ > 60 ANNI

In Italia il concetto legale di cecità-ipo visione è definito dalla Legge n. 138 del 2001, "Classificazione e quantificazione delle minorazioni visive e norme in materia di accertamenti oculistici". Questa legge ha introdotto l'importante innovazione di prendere in esame, per la valutazione del danno, non solo lo stato della visione centrale, ma anche lo stato della visione periferica binoculare (il campo visivo). La precedente legge (n. 382/70) quantificava, invece, la menomazione visiva sulla base di un solo parametro: il visus; succedeva così che un paziente, affetto da retinite pigmentosa o da glaucoma in fase avanzata, con un campo visivo ridotto a meno di 5 -10 gradi, non fosse nemmeno riconosciuto ipovedente. A tal fine è stato introdotto un esame del campo visivo binoculare (Zingirian Gandolfo) per la valutazione del residuo visivo perimetrico.

# DEGENERAZIONE MACULARE SENILE AMRD

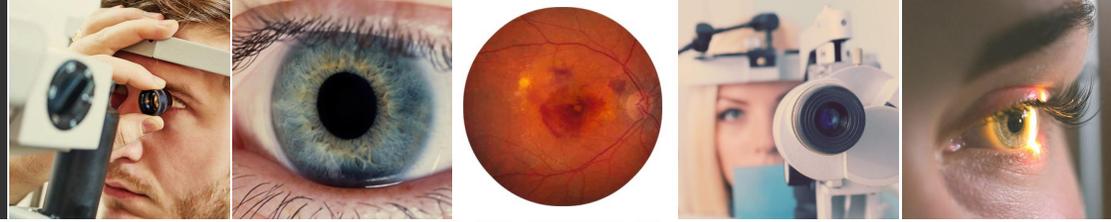


## CLASSIFICAZIONE

- Forma **NON neovascolare** (atrofica o "secca"): atrofia progressiva del tessuto retinico senza sviluppo dei neovasi rappresenta circa 80-85% dei casi
- Forma **neovascolare** (essudativa o "umida"): sviluppo di capillari neoformati nello spessore della macula stessa rappresenta circa 15-20% dei casi

**NUOVA, ANOMALA PROLIFERAZIONE DI VASI SANGUIGNI COROIDEALI (CNV)  
E PENETRAZIONE AL DI SOTTO DELL'EPITELIO PIGMENTATO**

# AMD FORME ANATOMO-PATOLOGICHE



## FORMA **SECCA**

NON NEOVASCOLARE

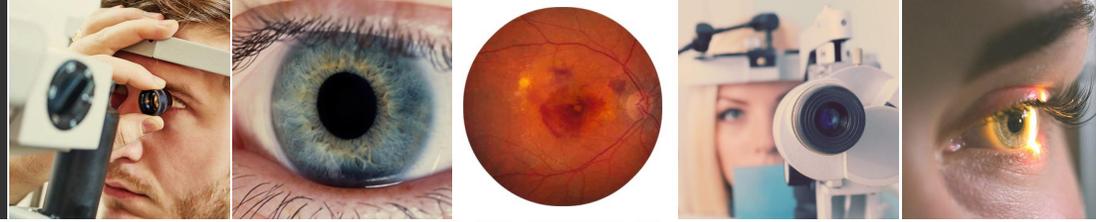


## FORMA **UMIDA**

NEOVASCOLARE

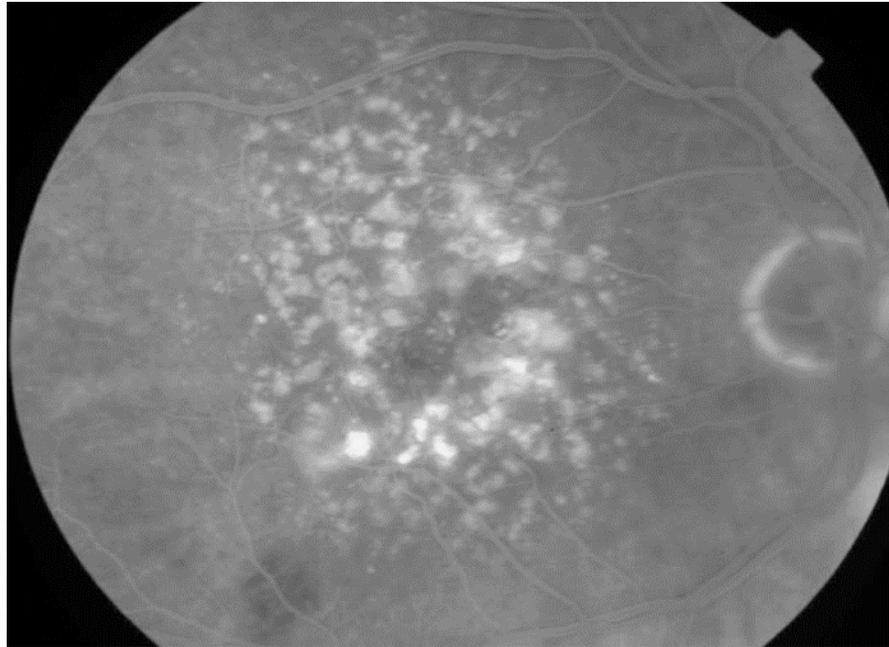


# AMD FORME ANATOMO-PATOLOGICHE



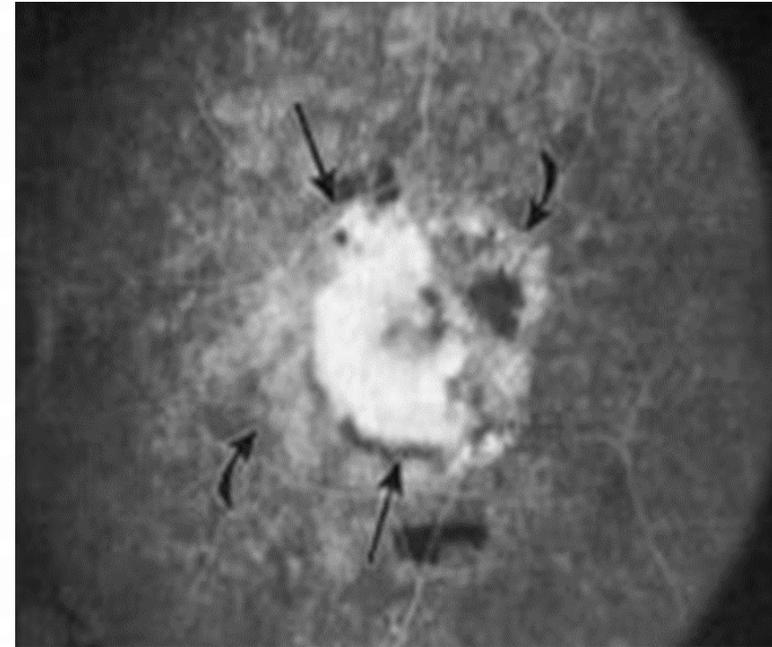
## FORMA **SECCA**

NON NEOVASCOLARE



## FORMA **UMIDA**

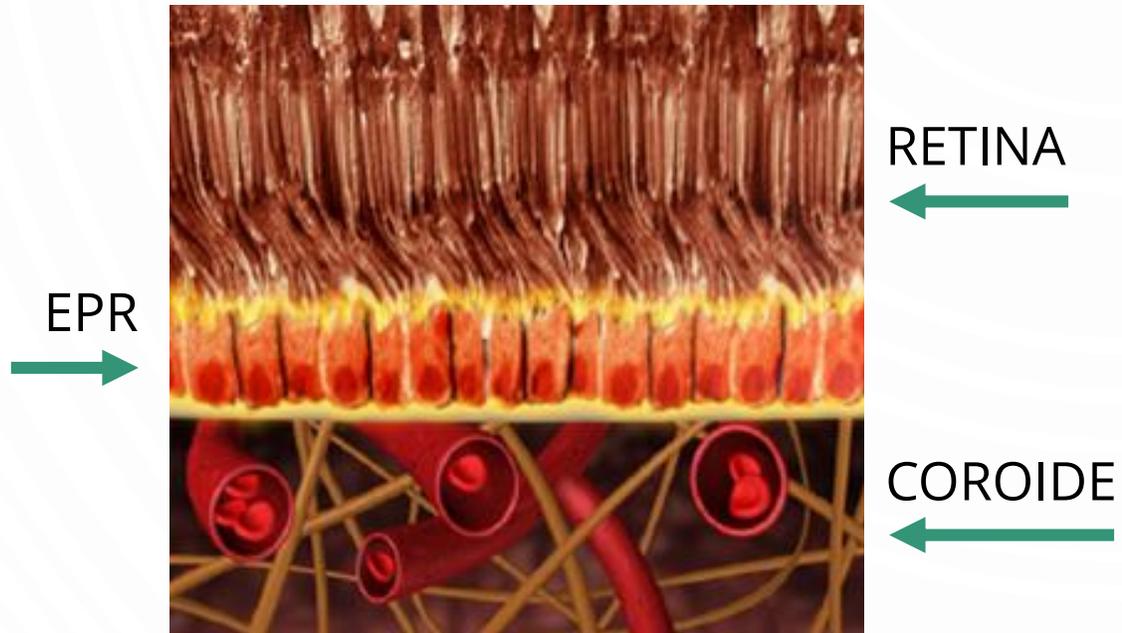
NEOVASCOLARE



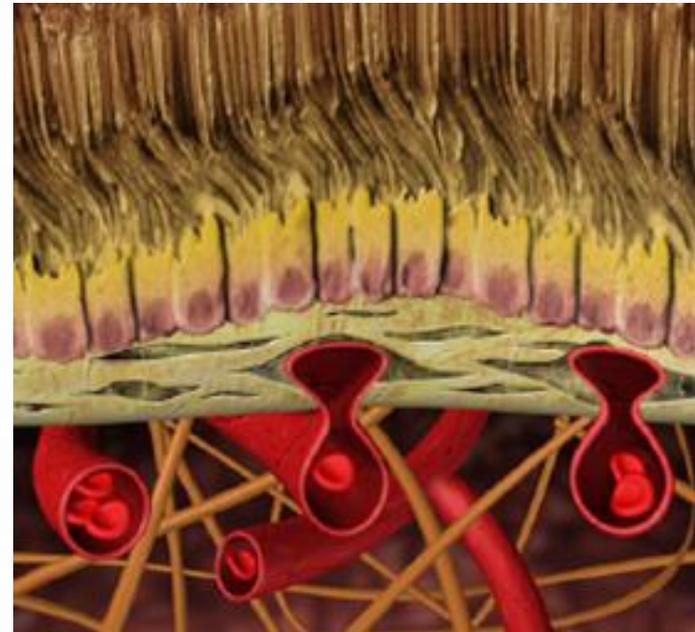
# LA DMLE NEOVASCOLARE



L' **epitelio pigmentato retinico (EPR)** separa la **coroide** dalla **retina**



I **neovasi** penetrano nella retina

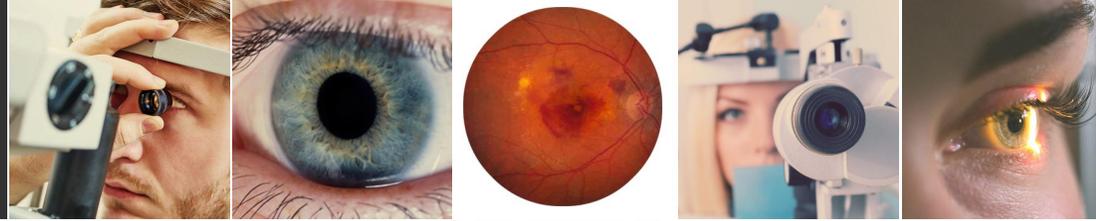


- La DMLE neovascolare è definita dalla presenza di neovascolarizzazione coroideale (CNV)<sup>(1,2)</sup>
- La CNV è la crescita anomala di nuovi vasi sanguigni al di sotto dell'EPR<sup>(1,2)</sup>
- La CNV differenzia la DMLE «secca» dalla DMLE «neovascolare-essudativa» (o «umida»)<sup>(1,2)</sup>

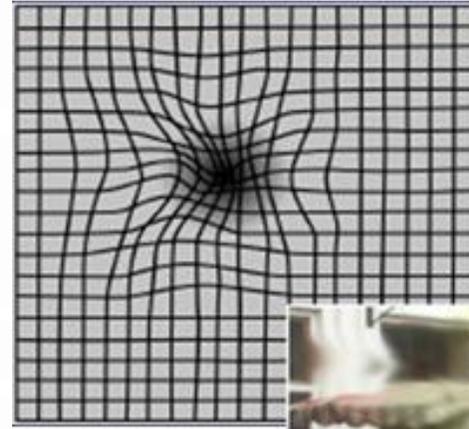
1. Ambati J et al, Surv Ophthalmol 2003, 48: 257;

2. Bressler NM et al, Surv Ophthalmol 2003, 32: 375;

# SINTOMATOLOGIA DELLA **DMLE** (1,2)



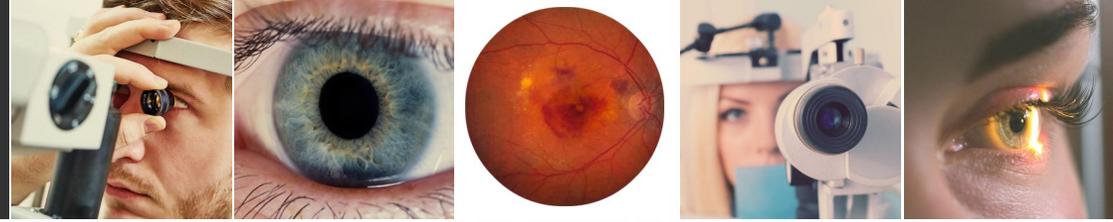
- Distorsione delle immagini
- Macchia centrale
- Riduzione acuità visiva
- Alterata visione dei colori
- Immagini rimpicciolite



1. Fine SL et al, N Engl J Med 2000; 342: 483;

2. Bressler NM et al, Surv Ophthalmol 2003, 32: 375;

# OCT ED ANGIO OCT

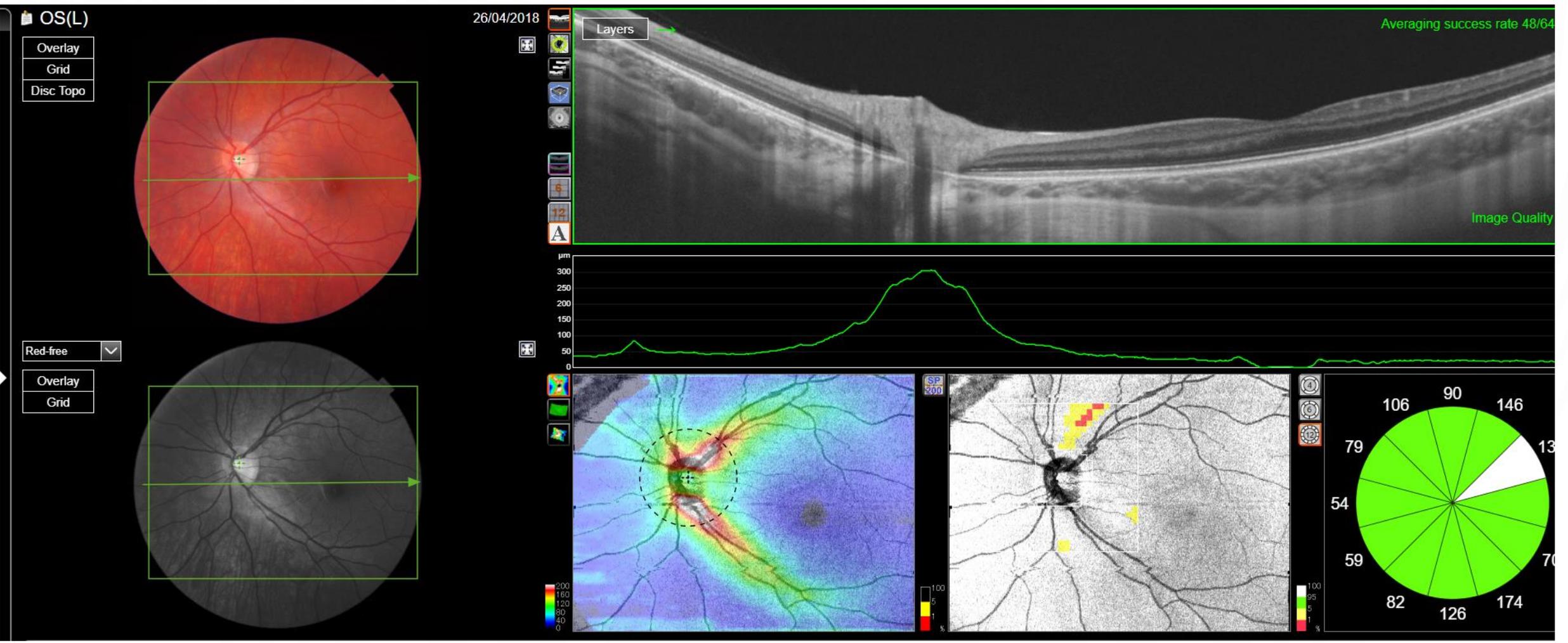
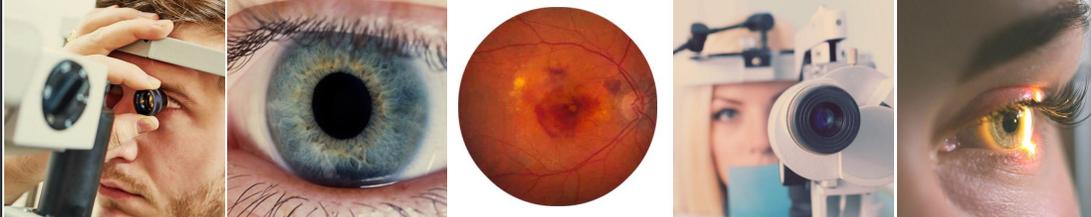


## O.(OPTICAL) C.(COHERENCE) T.(TOMOGRAPHY)

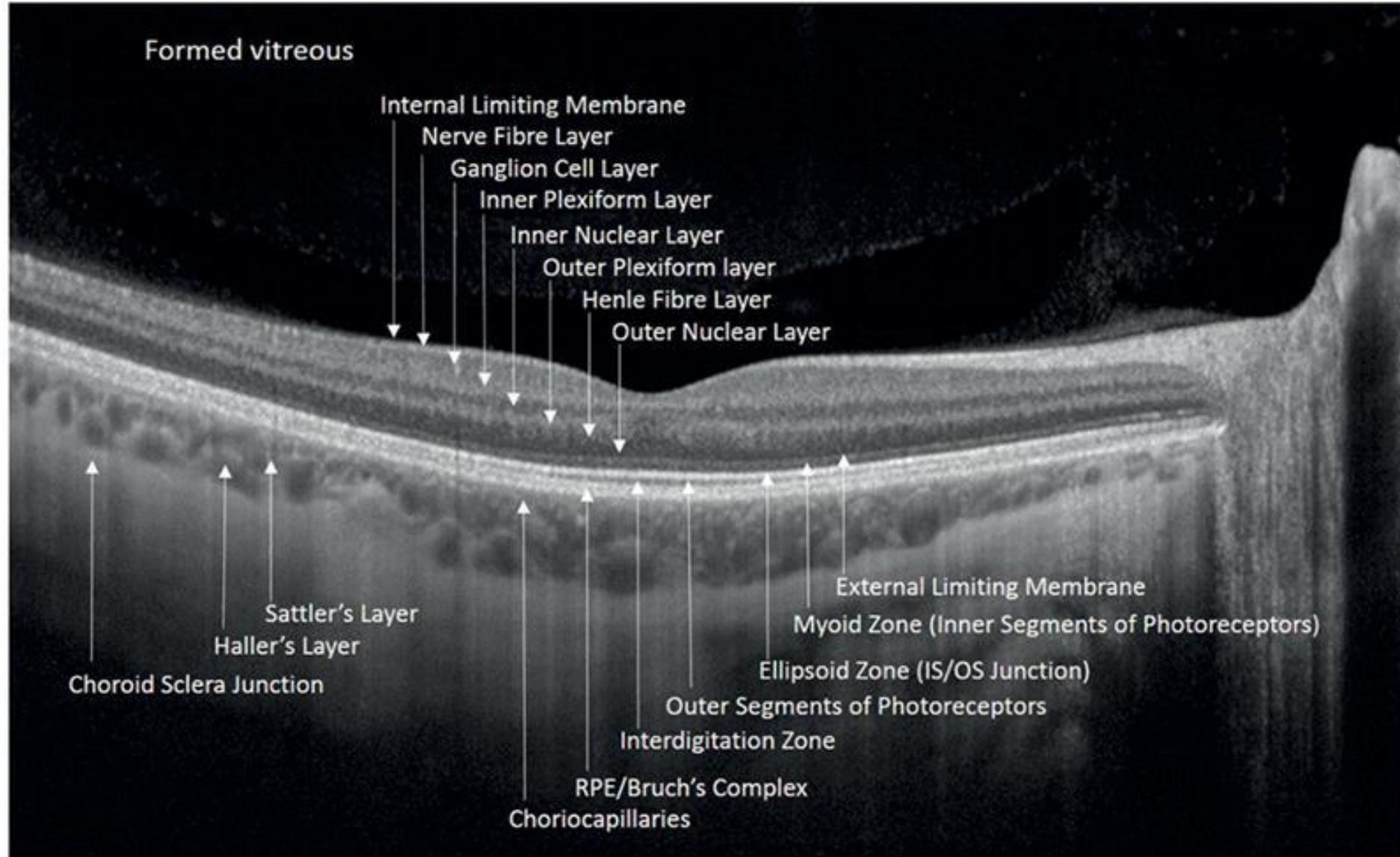
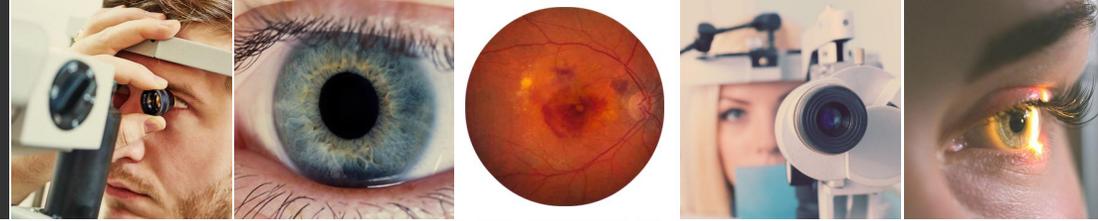
**Fornisce immagini ad alta risoluzione di sezioni della retina umana in vivo, permettendo la diagnosi, la stadiazione ed il follow-up di numerose affezioni retiniche (AMD, DME, RVO, mCNV)**

- **OCT** la diagnostica delle patologie maculari, nei primi anni duemila, è stata caratterizzata dall'introduzione della **tomografia a coerenza ottica (OCT)**, un vero e proprio esame tomografico ad elevata risoluzione, in grado di discernere i più fini dettagli dell'architettura retinica. Integrato nella pratica clinica, l'OCT ha permesso di identificare condizioni fisiologiche e patologiche, ed, in quest'ultime, di mostrarne il grado di attività. Le immagini tomografiche ottenute con l'OCT permettono uno **studio sia di tipo qualitativo che quantitativo del tessuto retinico**, con la possibilità di dirigere la scannerizzazione direttamente verso la zona di interesse grazie alla contemporanea osservazione della retina. Dal punto di vista qualitativo su ogni scansione si può effettuare **un'analisi della morfologia e del grado di riflettività degli strati retinici**. Per quanto riguarda la valutazione quantitativa lo strumento permette di misurare lo **spessore della retina**, che può anche essere rappresentato in mappe di spessore. Nella sezione tomografica della regione maculare si visualizza la caratteristica struttura retinica a strati con la **depressione foveale**. La superficie di separazione vitreo-retinica appare ben definita, grazie al contrasto tra l'assenza di riflettività del vitreo e l'elevata riflettività dello strato delle fibre nervose più superficiali.
- **Angio OCT** è una recente tecnica di imaging diagnostico che permette la visualizzazione della vascolarizzazione retinica e coroideale **senza la necessità di infusione intravenosa di colorante** o mezzo di contrasto

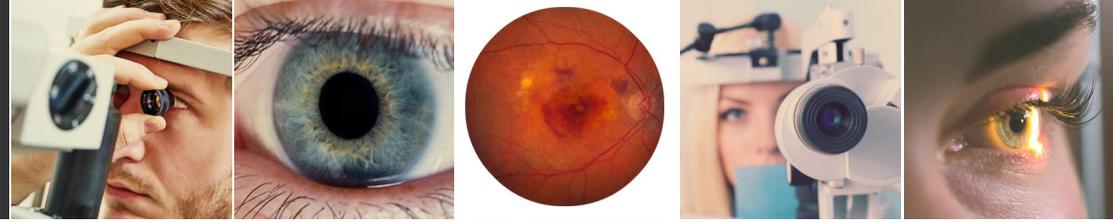
# IMMAGINE OCT DI RETINA NORMALE



# IMMAGINE OCT DEGLI STRATI RETINICI

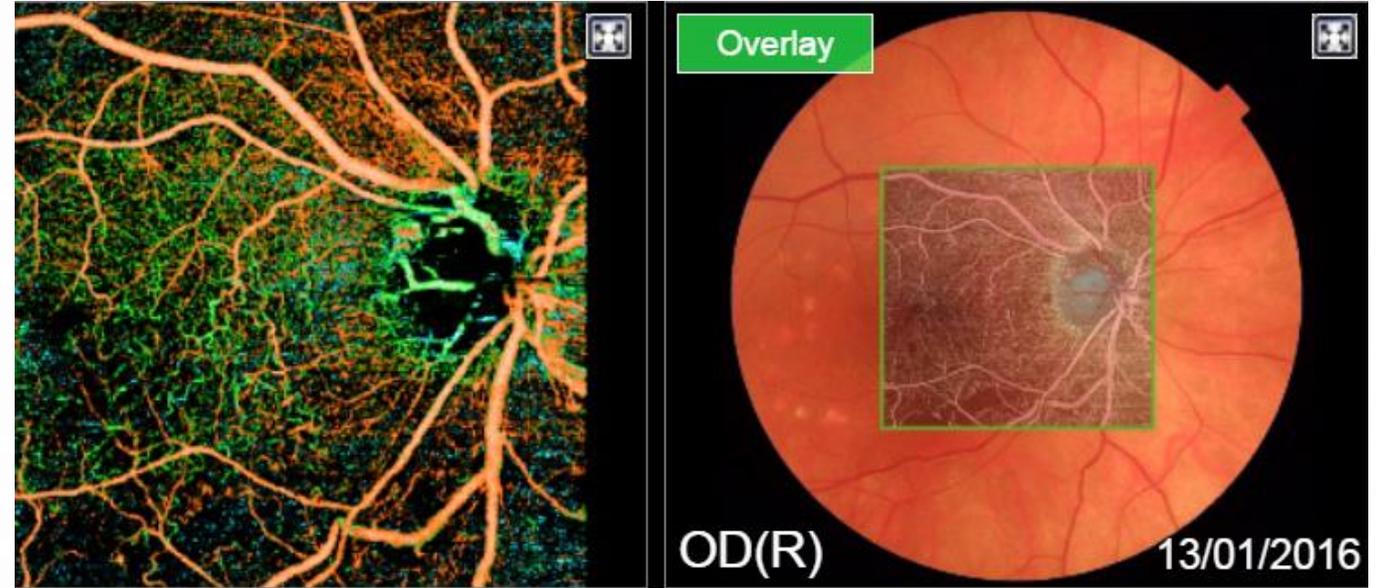


# ANGIO OCT



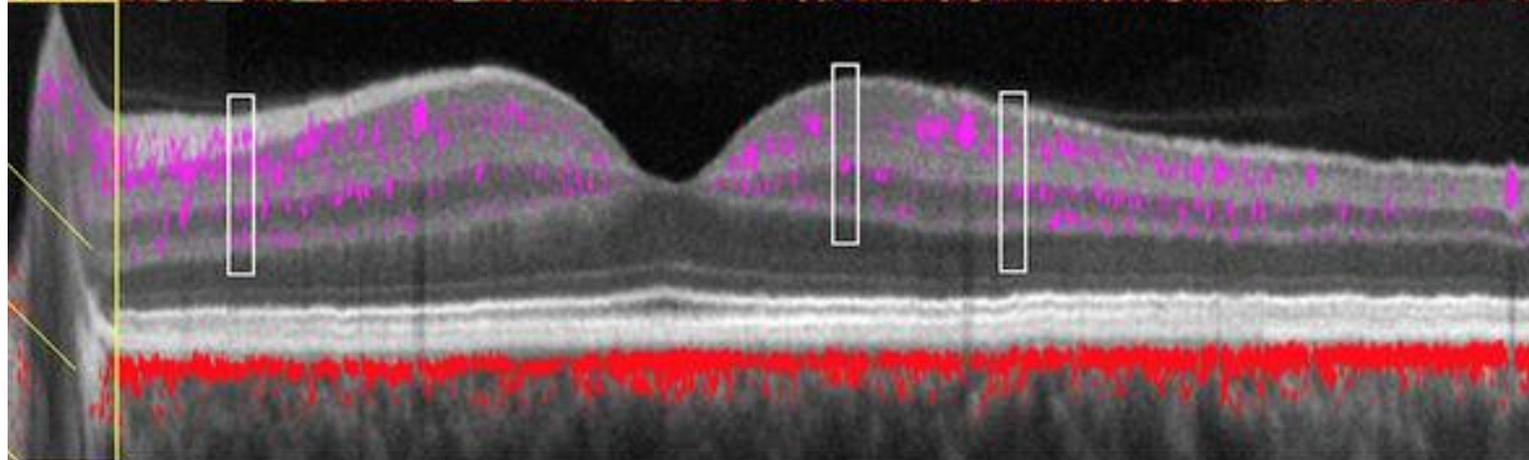
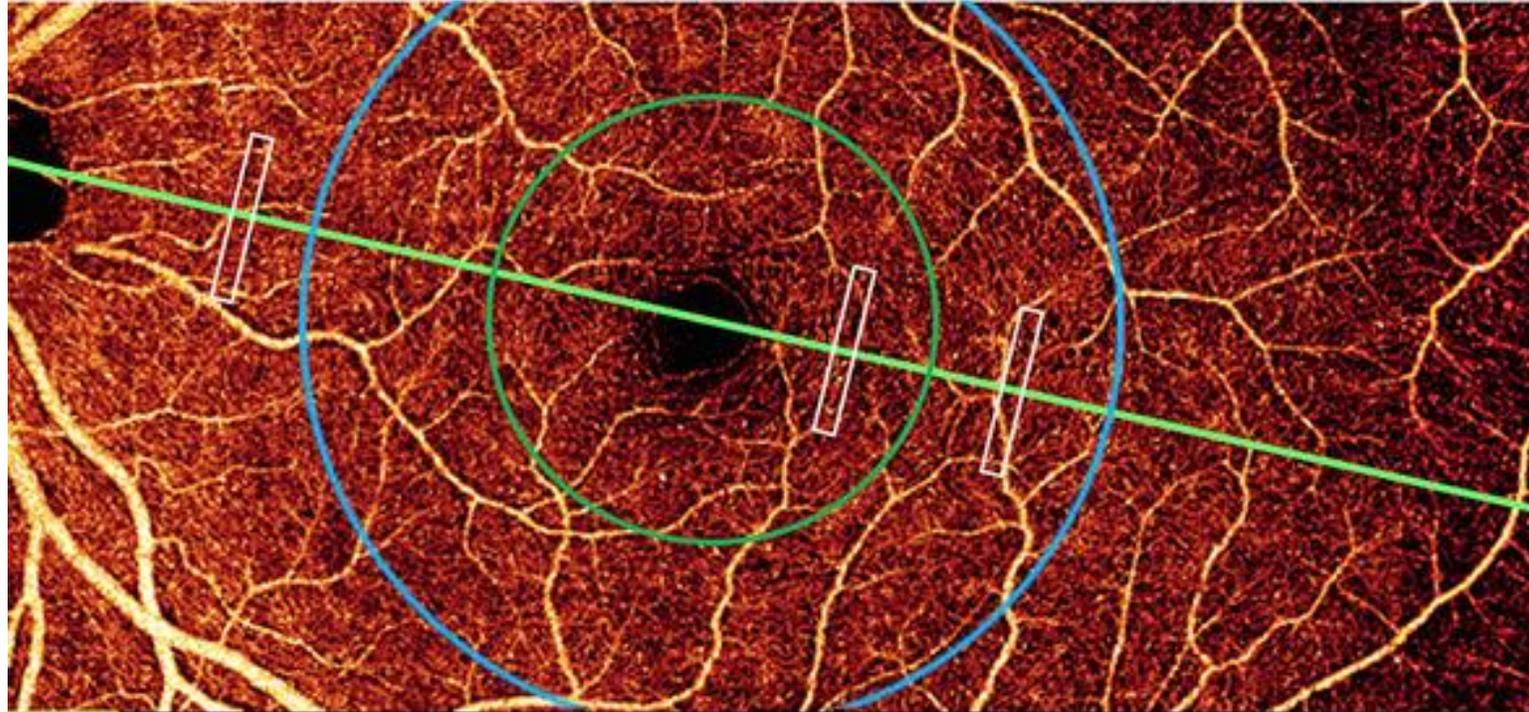
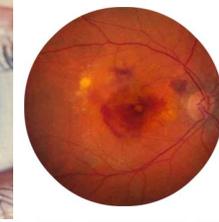
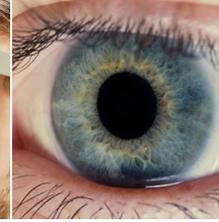
Partendo da una immagine OCT, grazie ad un nuovo algoritmo di analisi, si è prontamente in grado di **RICOSTRUIRE LA STRUTTURA DEI VASI, O MEGLIO DI CIÒ CHE SCORRE AL LORO INTERNO.**

Possono essere diagnosticate e studiate pertanto numerose condizioni patologiche, quali la **degenerazione maculare essudativa**, la **maculopatia diabetica**, gli esiti maculari dei **processi occlusivi retinici**, oltre a condizioni patologiche per le quali si sospetti una complicanza **neovascolare**.

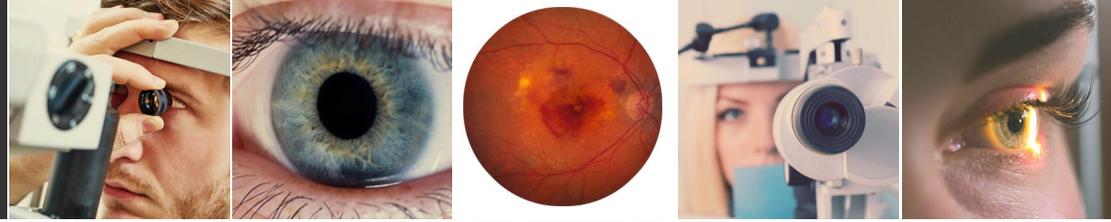


Questa tecnica non sostituisce, ma bensì integra le informazioni ottenute mediante il tradizionale OCT strutturale, introducendo quindi un approccio funzionale ad uno studio morfologico.

# ANGIO OCT

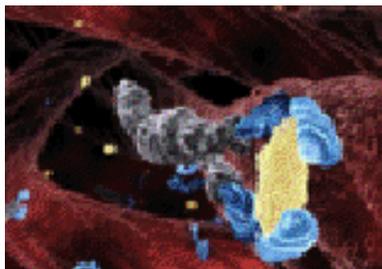
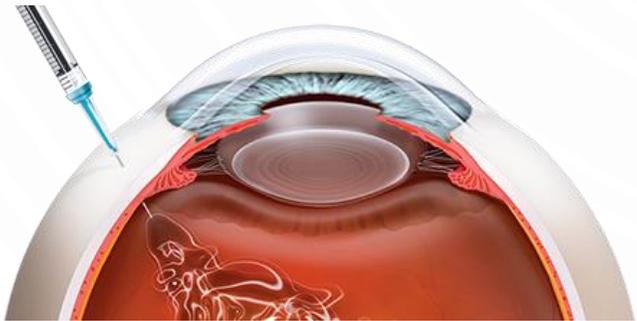
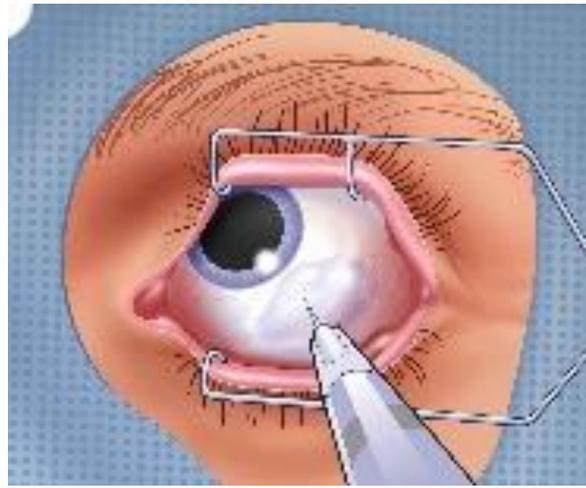
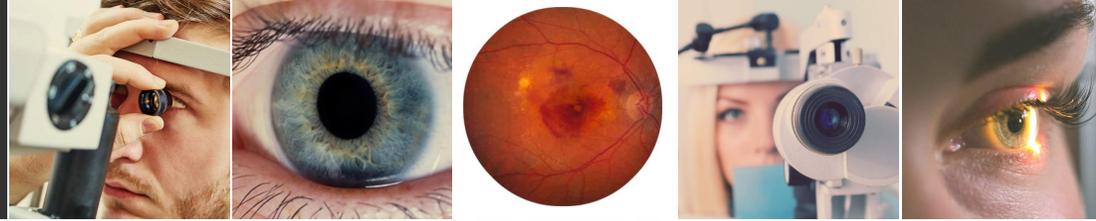


# IL TRATTAMENTO: GLI ANTIANGIOGENETICI



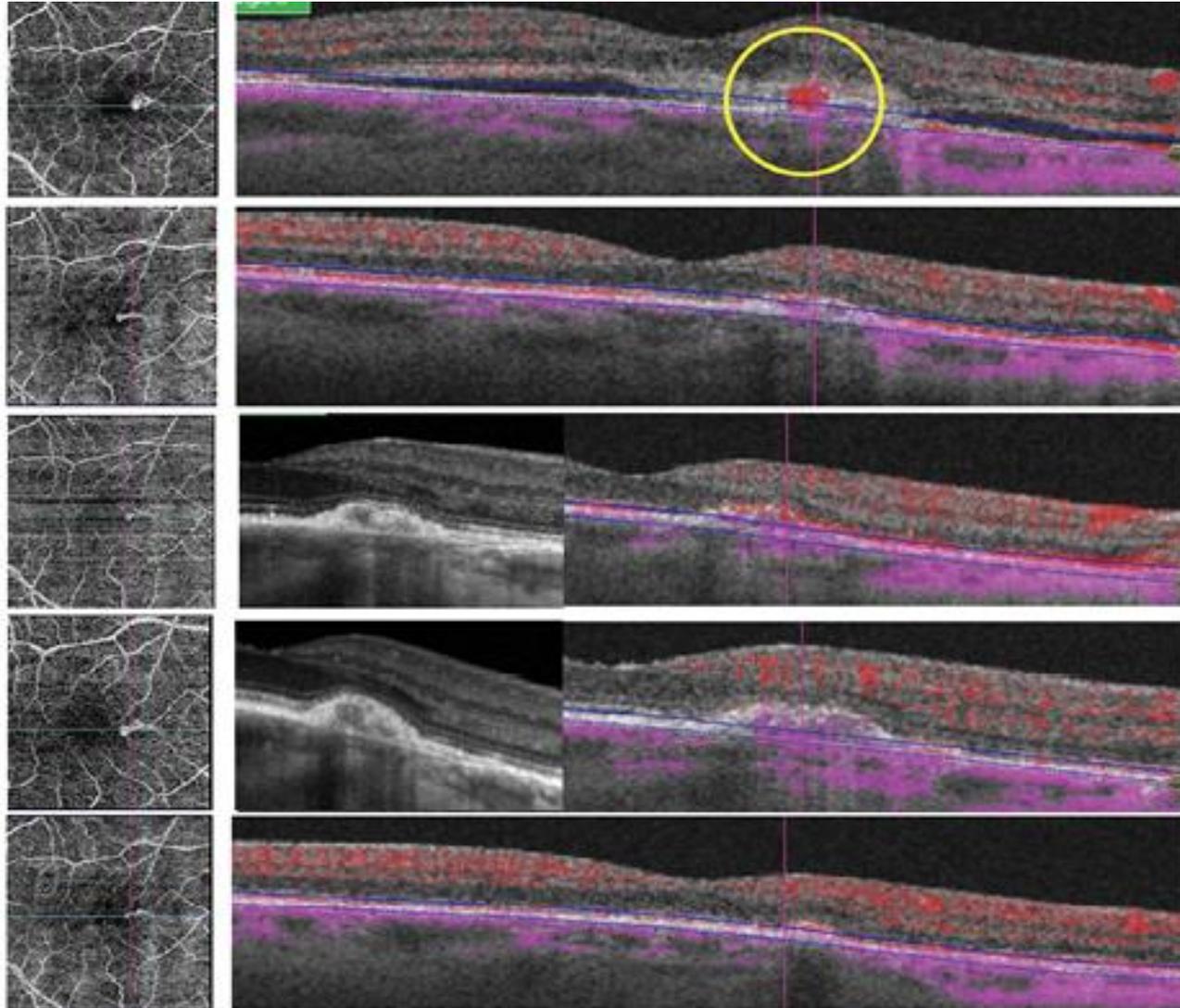
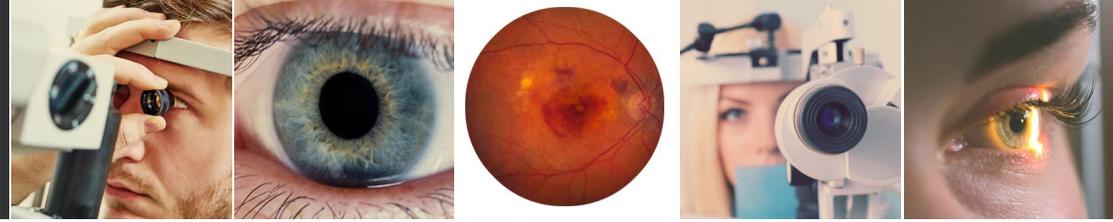
- Gli **ANTIANGIOGENETICI** sono i farmaci più utilizzati per via intravitreale.
- La somministrazione per via intravitreale consente l'impiego efficace di **concentrazioni minime di antiangiogenici** con significativa riduzione dei gravi effetti collaterali sistemici.
- La somministrazione intravitreale, se condotta correttamente e nel rigoroso rispetto delle norme di asepsi, non rappresenta un fattore di rischio rilevante per gravi complicanze oculari.

# TERAPIA INTRAVITREALE



L'introduzione di farmaci anti-angiogenici ha modificato **profondamente e favorevolmente la prognosi visiva dei pazienti affetti da neovascolarizzazione coroideale secondaria a degenerazione maculare legata all'età (AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION, AMRD)**, consentendo anche un miglioramento significativo della qualità della vita. L'utilizzo delle **TERAPIE ANTI-VEGF** produce nella maggior parte dei pazienti un miglioramento significativo dell'acuità visiva. Purtroppo una proporzione non trascurabile di pazienti può non rispondere per nulla o in modo sub-ottimale al trattamento.

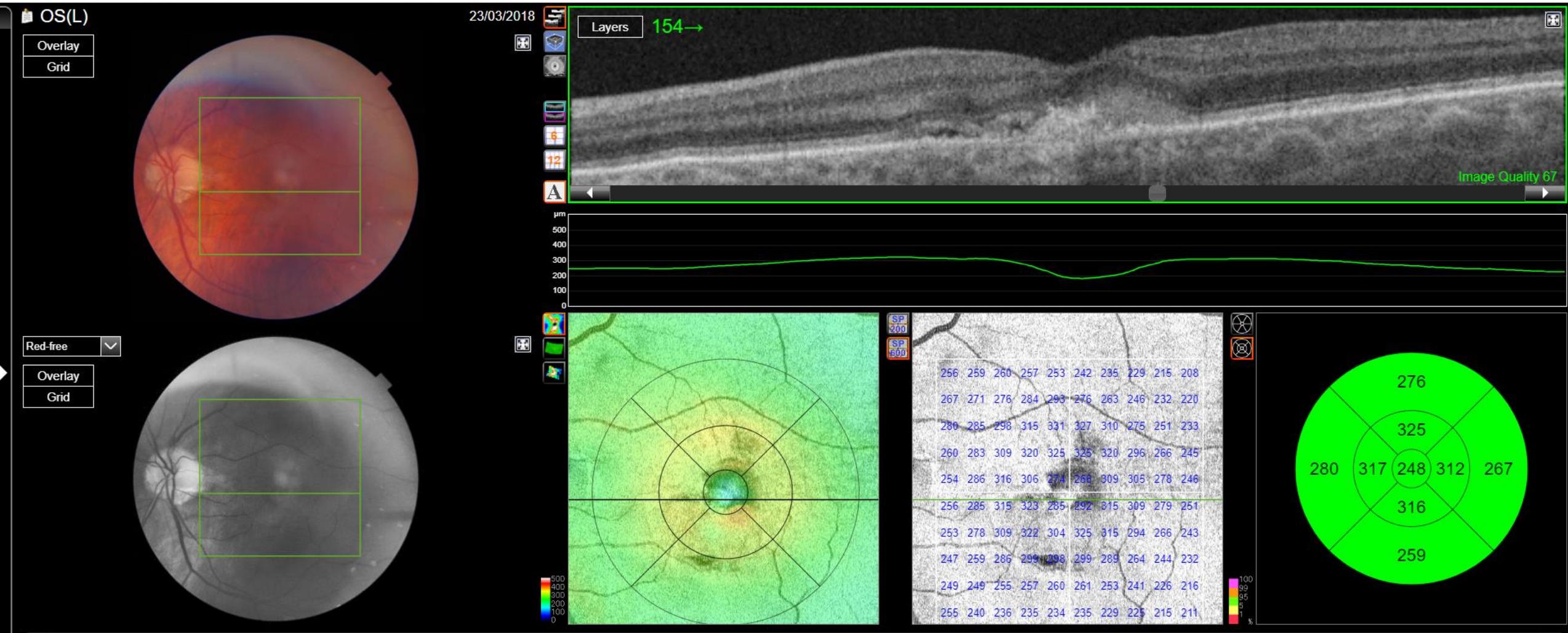
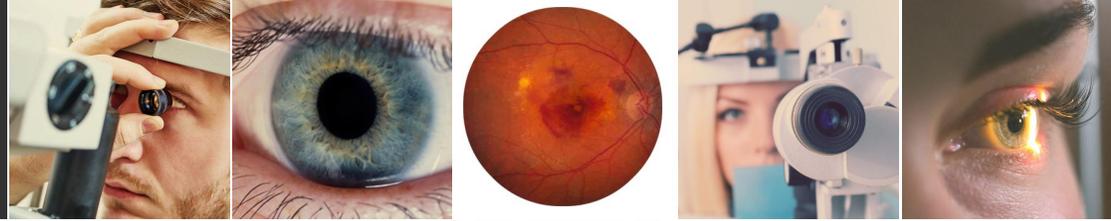
# ANGIO OCT



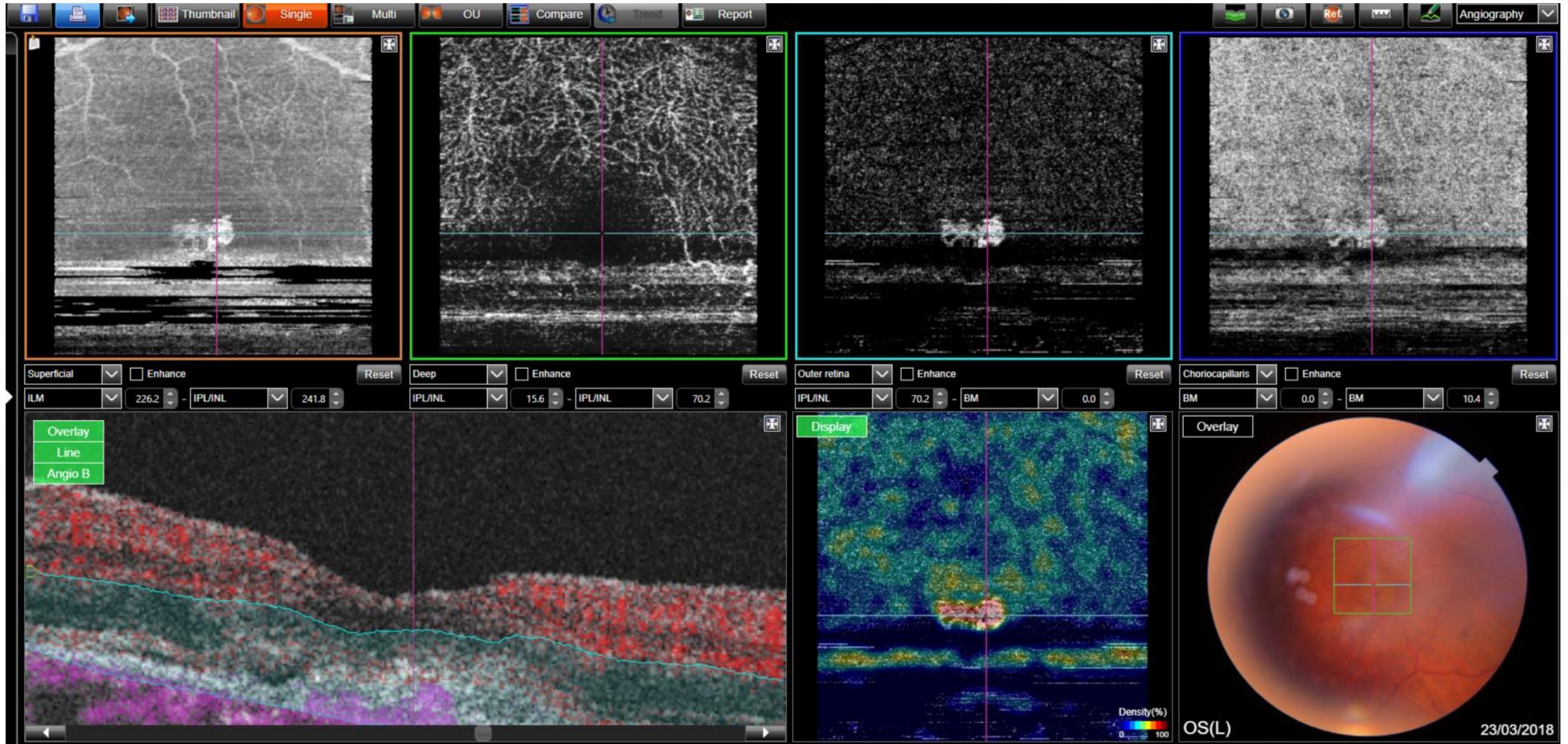
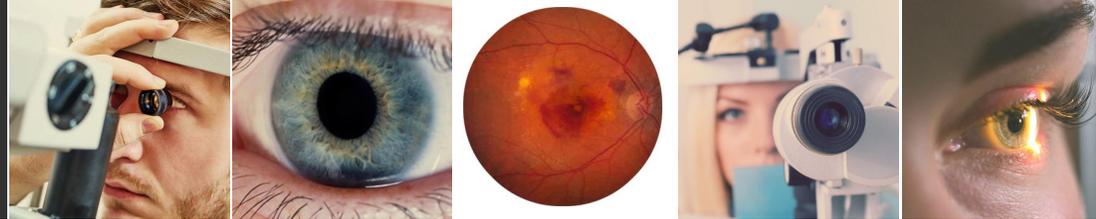
## **FOLLOW UP ATTRAVERSO L'IMAGING**

L'angio OCT risulta un assessment fondamentale per verificare il risultato ottenuto a seguito del trattamento con anti-VEGF, anche in pazienti con neovascolarizzazione recidivante a livello della membrana.

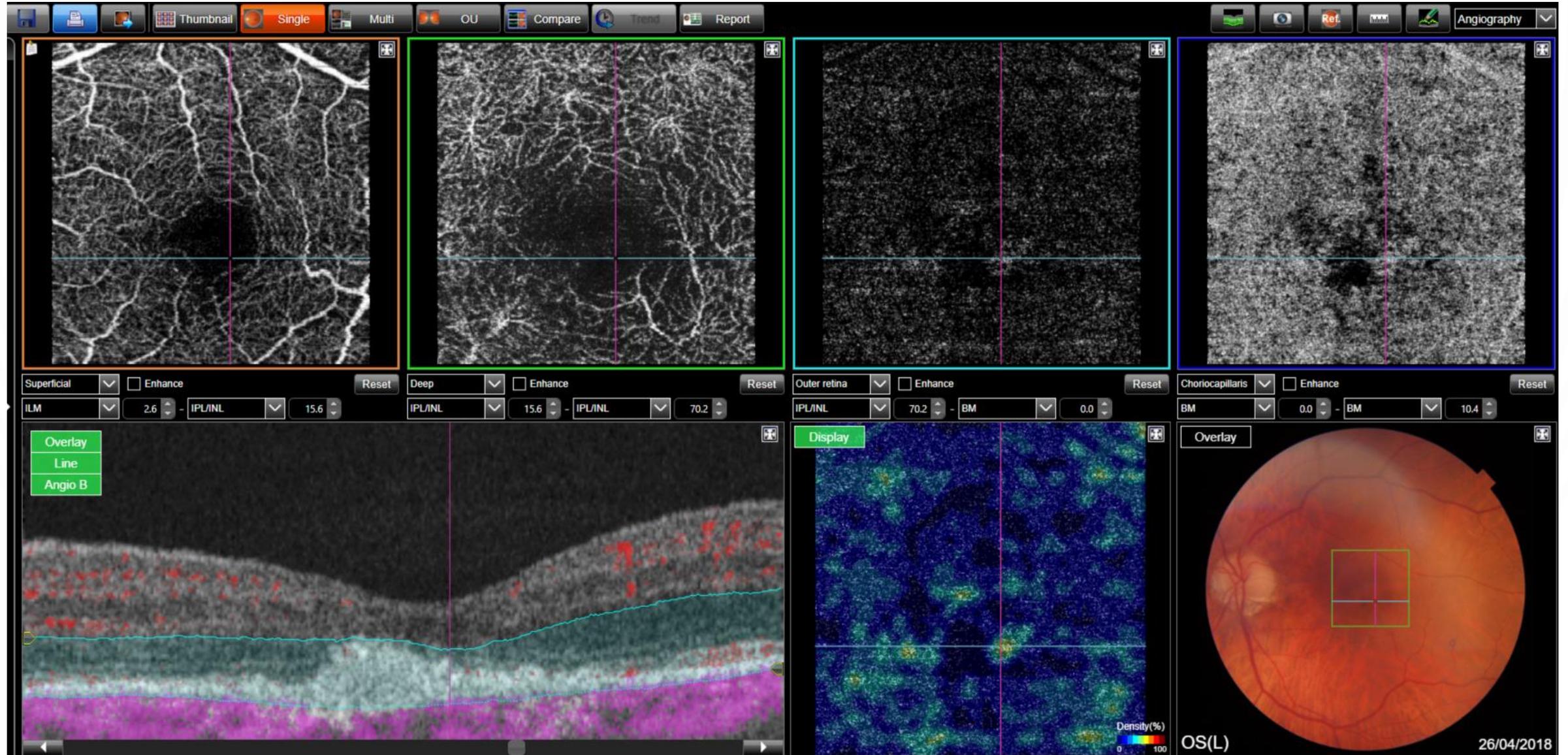
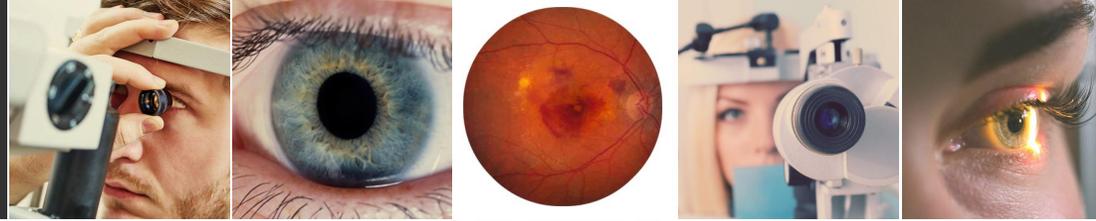
# ANGIO OCT PRE TRATTAMENTO



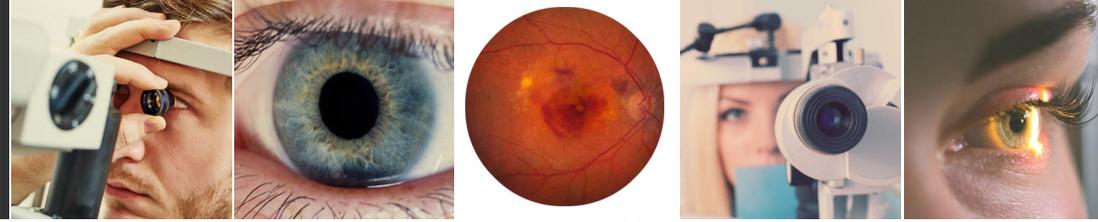
# ANGIO OCT PRE TRATTAMENTO



# ANGIO OCT POST TRATTAMENTO CON INIEZIONE INTRAVITREALE

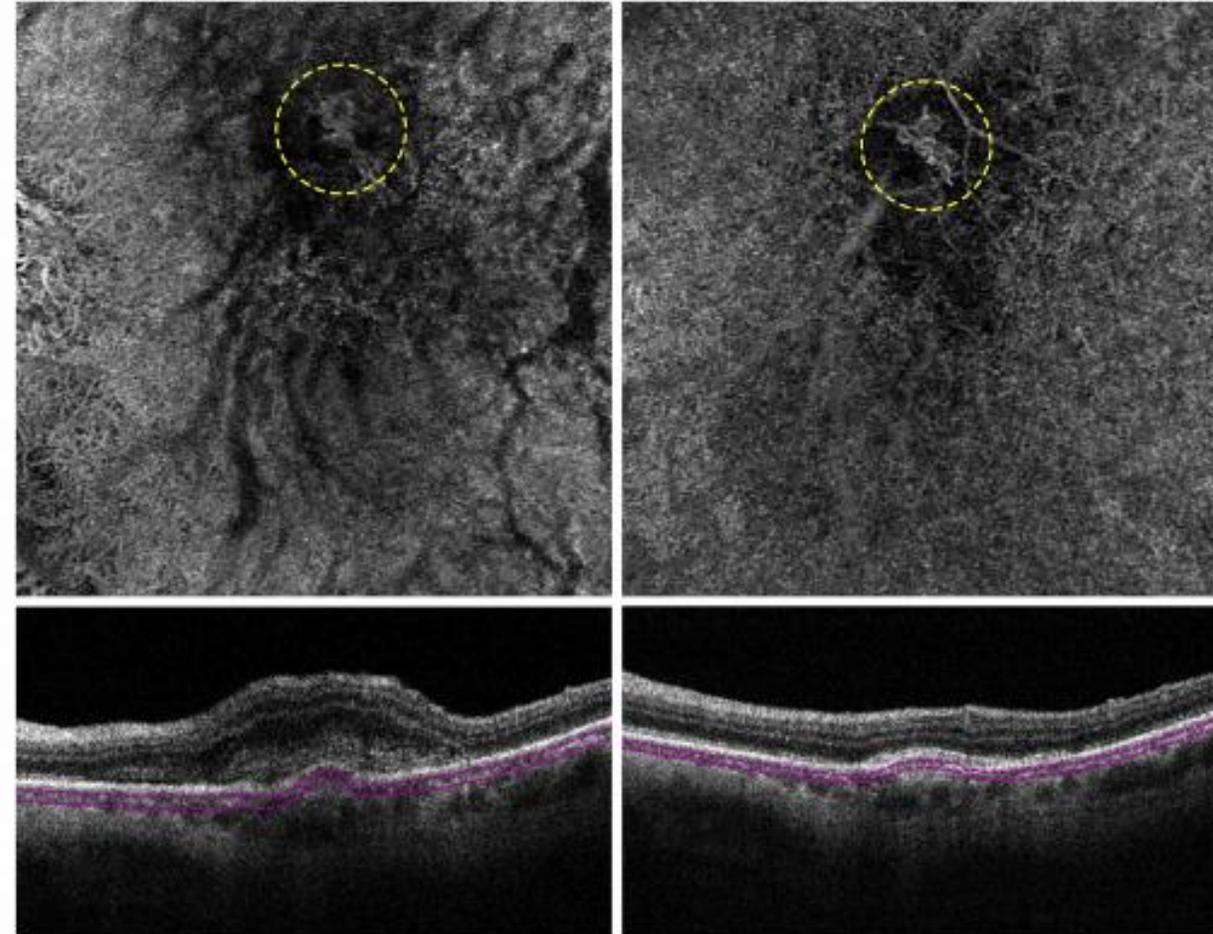
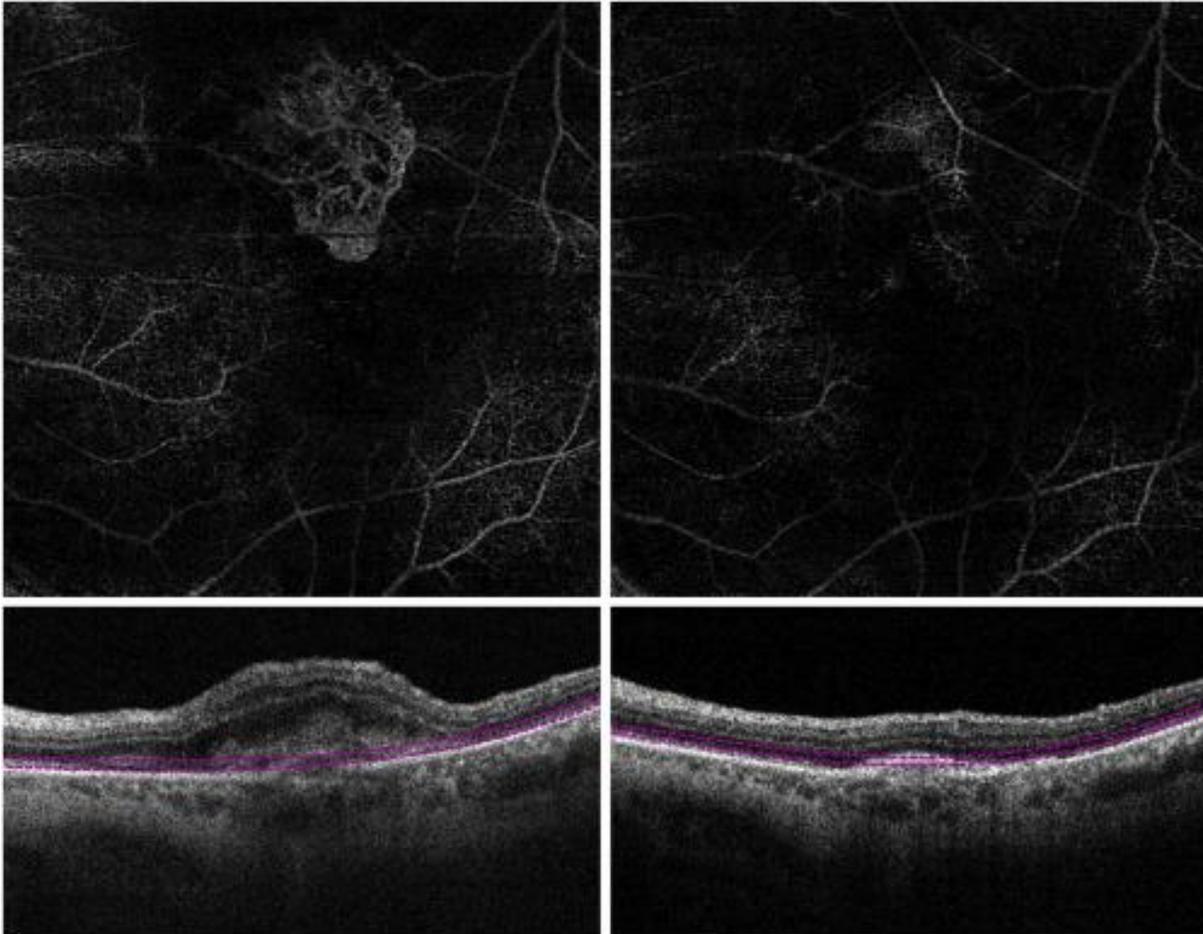


# ANGIO OCT

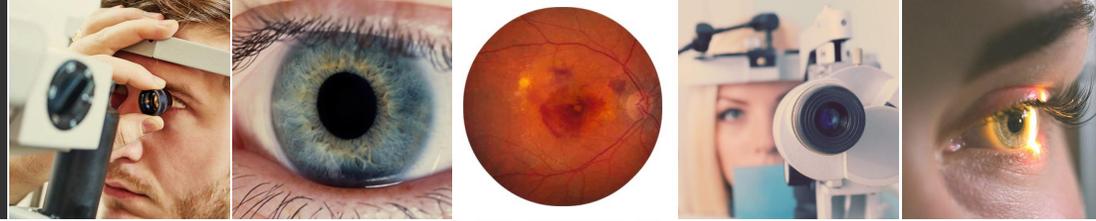


## PRE TRATTAMENTO

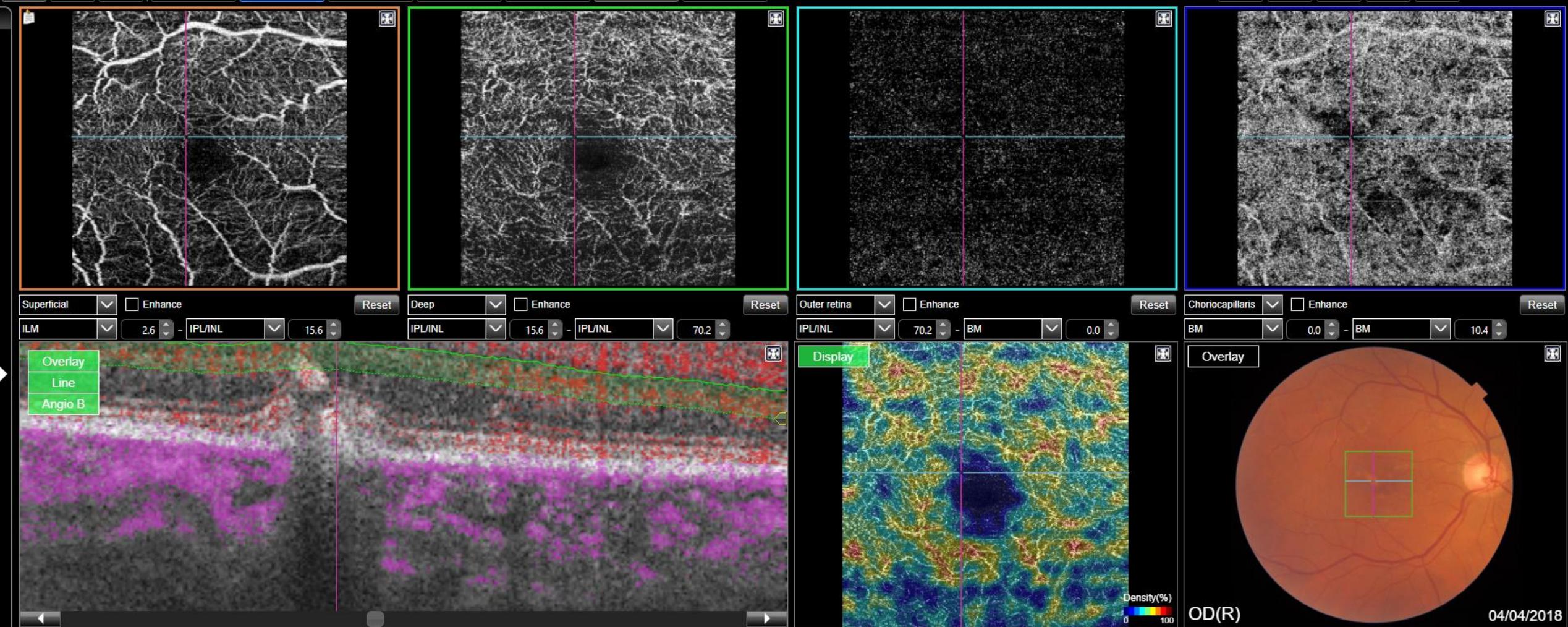
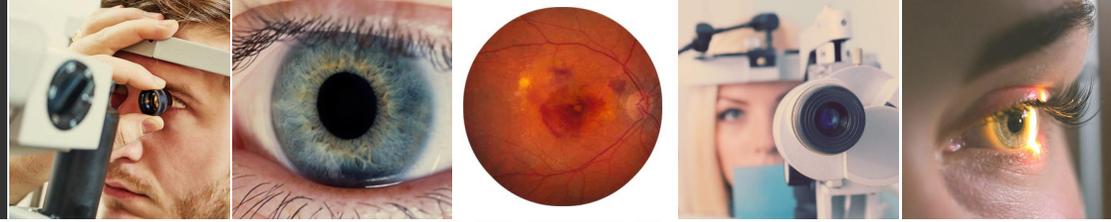
## POST TRATTAMENTO



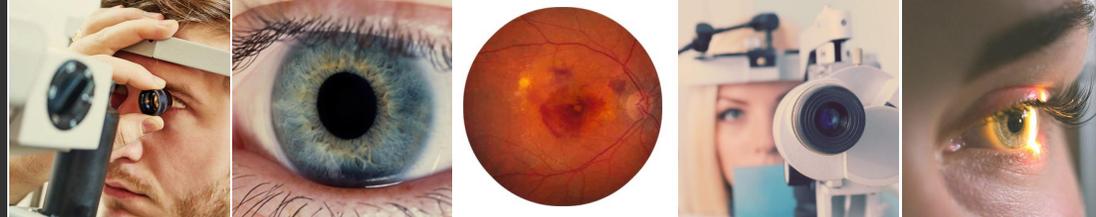
# OCT CON SOSPETTA NEOVASCULARIZZAZIONE



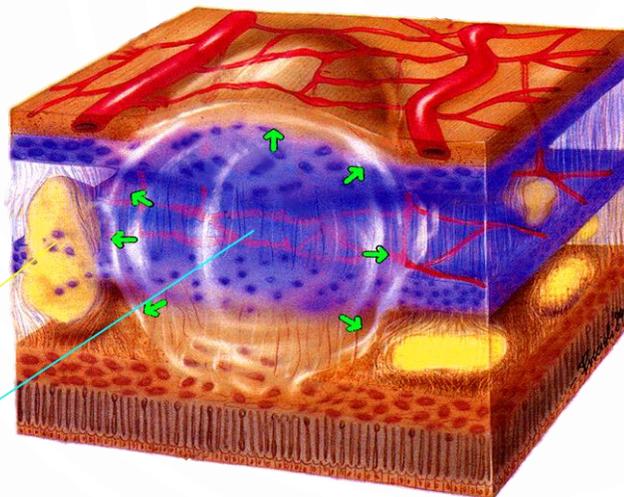
# ANGIO OCT CHE MOSTRA ASSENZA DI NEOVASI



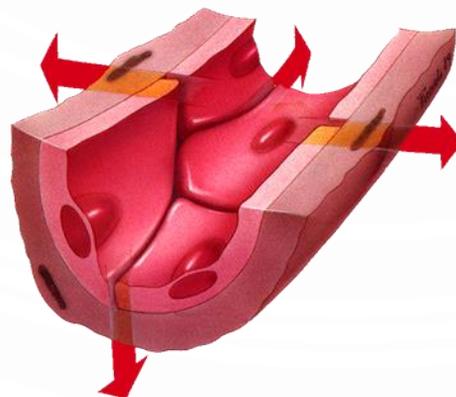
# FORMAZIONE DELL'EDEMA MACULARE



Capillare normale

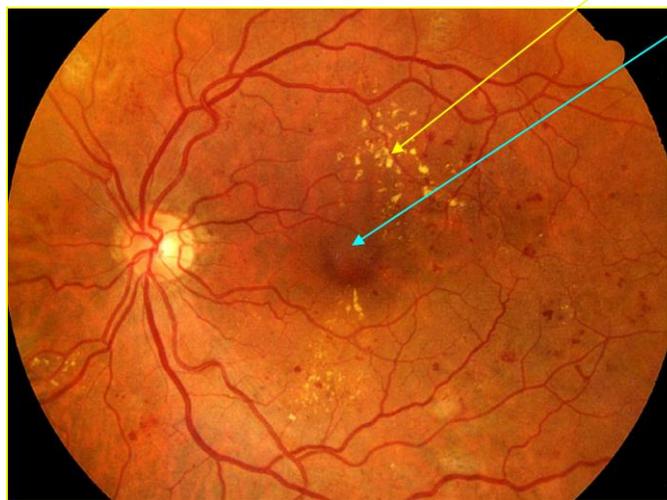


Capillare alterato

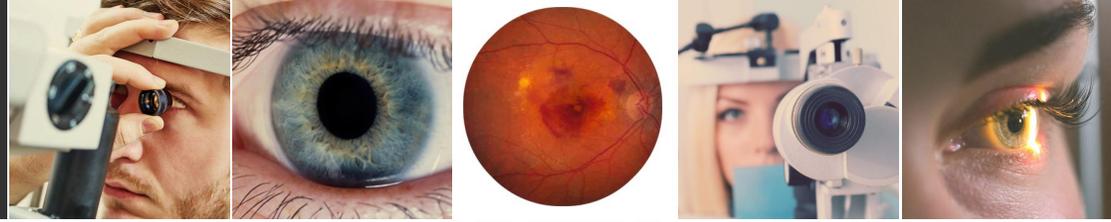


L'edema maculare è la presenza di fluido che si accumula a livello della macula, che rappresenta la zona della retina dove vengono messe a fuoco le immagini, e può avvenire in punti localizzati (focale), diffuso (falda) o in forma di piccole e multiple cavità che possono confluire (cistoide). Molte patologie possono esitare in edema maculare, in particolare: retinopatia diabetica, degenerazione maculare, occlusione venosa retinica di branca o centrale, uveiti, complicanze post-operatorie, (in particolare di interventi di cataratta).

Alla base di questa patologia c'è la rottura della barriera emato-retinica in cui giocano un ruolo fondamentale i mediatori dell'infiammazione (citochine, prostaglandine). La conseguenza di tale alterazione retinica è il possibile manifestarsi di alterazioni visive di vario tipo quali: annebbiamento visivo e/o calo della vista, abbagliamento alla luce, immagini distorte



# FORMAZIONE DELL'EDEMA MACULARE CISTOIDE



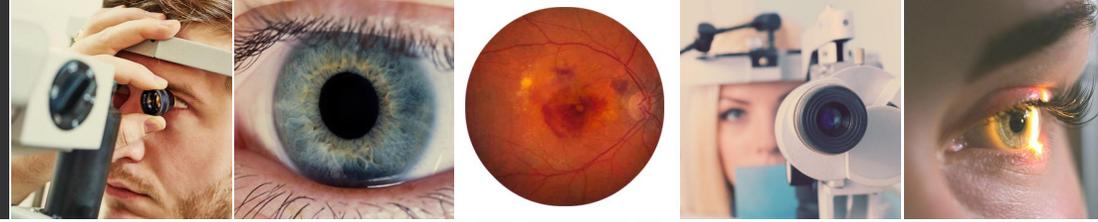
La comparsa di un edema maculare cistoide (ECM) si può infatti verificare **a seguito di un intervento chirurgico della cataratta** (anche quando condotto correttamente), **retinopatia diabetica, degenerazione maculare, occlusione venosa retinica di branca o centrale, uveiti** e determina una compromissione del visus anche piuttosto marcata.

L'edema maculare cistoide viene distinto classicamente in:

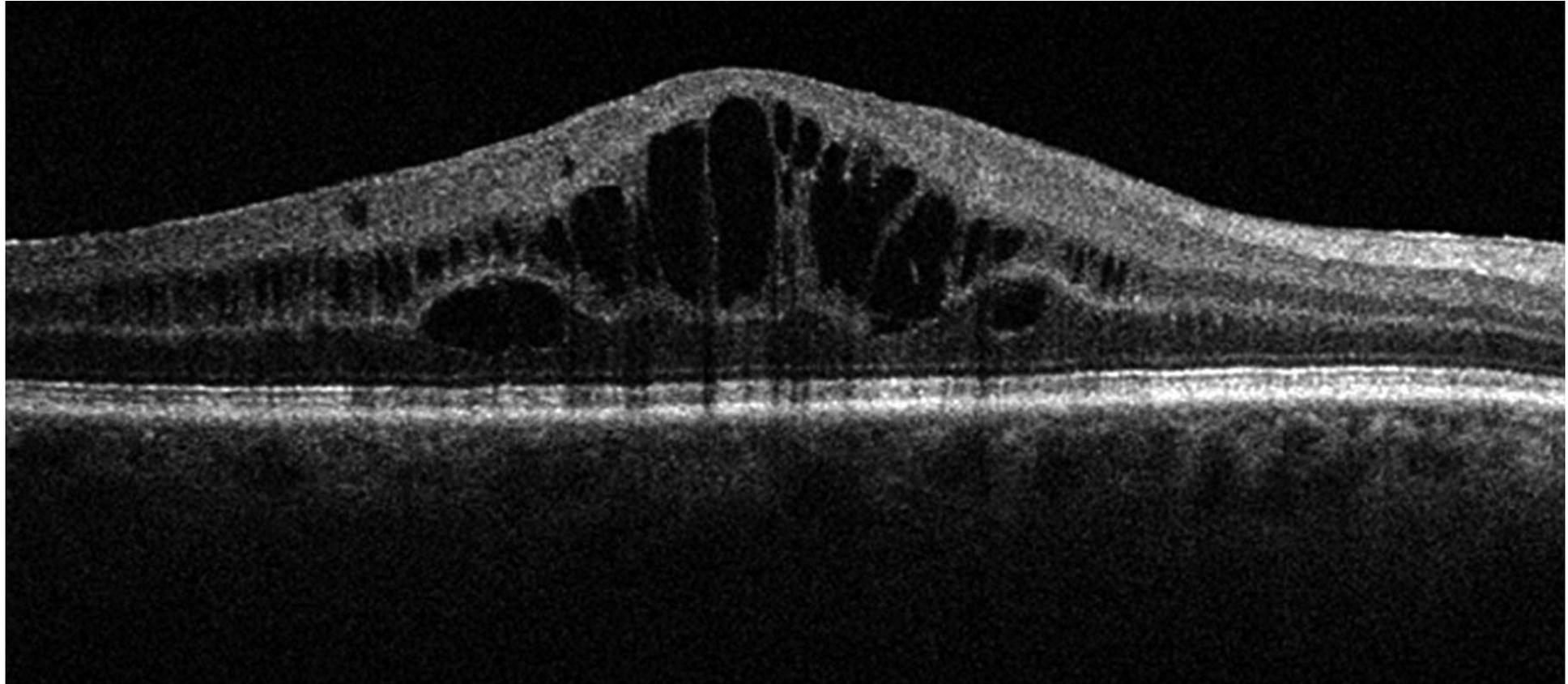
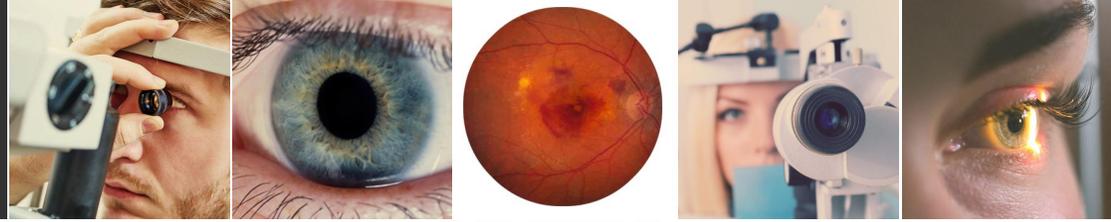
1. **Strumentale**: quando cioè il quadro clinico non dà dei disturbi soggettivi ed è evidenziabile soltanto con mezzi strumentali FAG (fluorangiografia) ed OCT.
2. **Clinico**: caratterizzato da un rilievo soggettivo del paziente oltre che obiettivo e strumentale.

Da un punto di vista anatomo-patologico, si verifica un accumulo di liquido proteinaceo in corrispondenza dello strato plessiforme esterno e nucleare interno. Nei casi particolarmente severi, l'imbibizione edematosa può coinvolgere l'intero spessore retinico dalla membrana limitante interna a quella esterna; l'accumulo di fluido distorce la normale anatomia regionale con possibili ripercussioni sulla funzionalità visiva.

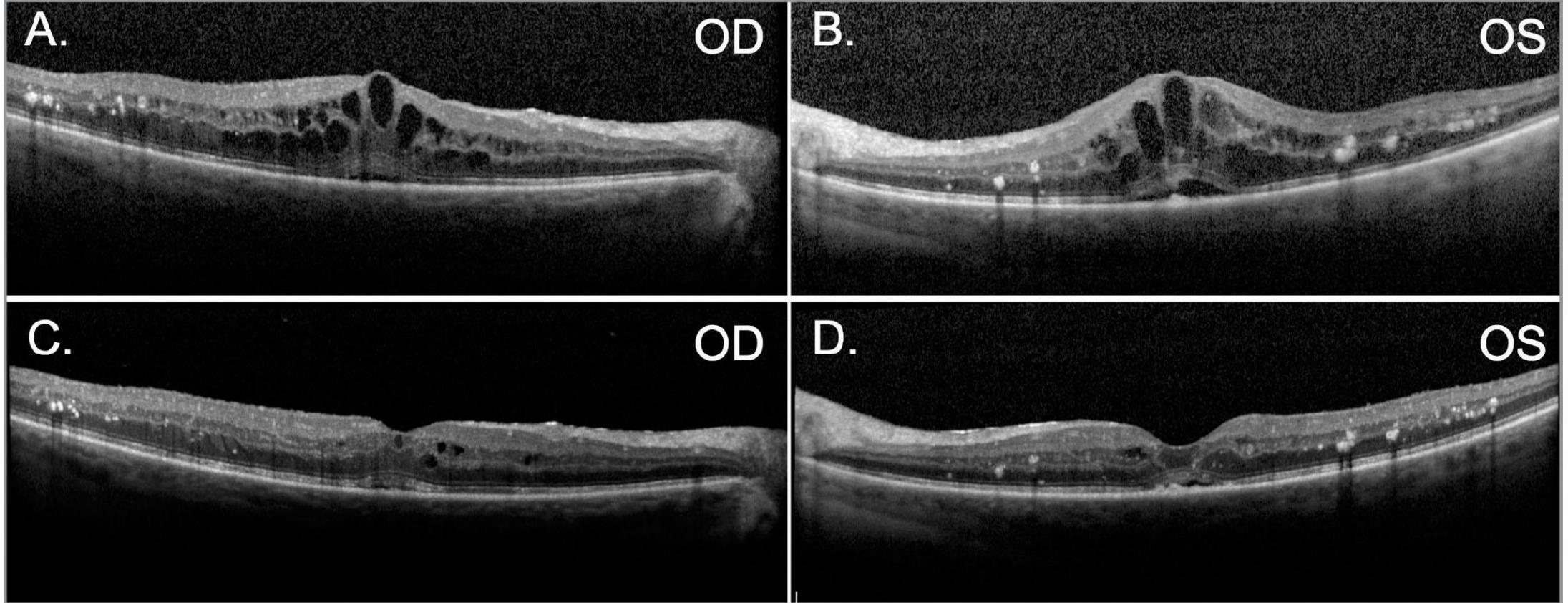
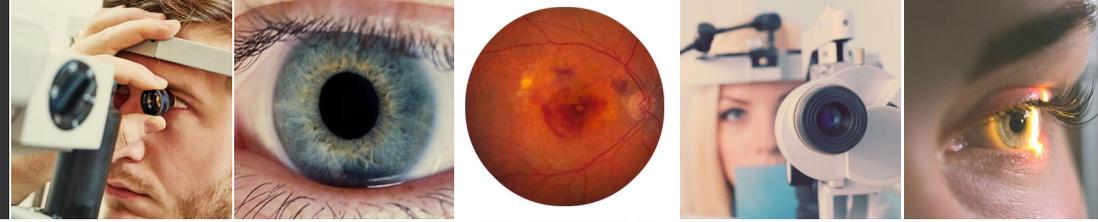
# OCT EDEMA CISTOIDE



# OCT EDEMA CISTOIDE



# OCT EDEMA CISTOIDE

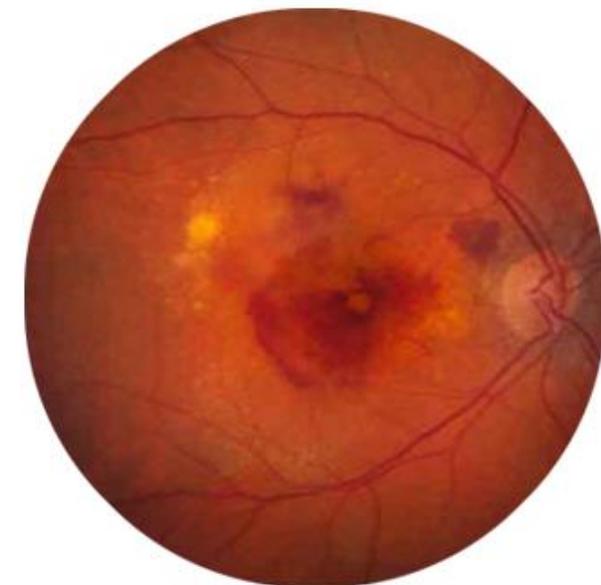




## **DIAGNOSI e FOLLOW UP delle RETINOPATIE** *FOCUS ON: **AMRD** e **ANGIOGRAFIA OCT***

### **Bibliografia di riferimento**

- Lim LS, Mitchell P, Seddon JM, Holz FG, Wong TY. Age-related macular degeneration. Lancet. 2012 May 5;379(9827):1728-38
- Shams N, Ianchulev T. Role of vascular endothelial growth factor in ocular angiogenesis. Ophthalmol Clin North Am. 2006 Sep;19(3):335-44
- Witmer AN, Vrensen GF, Van Noorden CJ, Schlingemann RO. Vascular endothelial growth factors and angiogenesis in eye disease. Prog Retin Eye Res. 2003 Jan;22(1):1-29. Review
- Ambati J et al, Surv Ophthalmol 2003, 48: 257
- Bressler NM et al, Surv Ophthalmol 2003, 32: 375
- Arevalo JF. Diabetic macular edema: changing treatment paradigms. Curr Opin Ophthalmol. 2014 Nov;25(6):502-7
- Medical Letter: VEGF inhibitors for AMD and diabetic macular edema. Med Lett Drugs Ther. 2015 Mar 16;57(1464):41-2. Review
- Schaap-Fogler M, et al. Anti-TNF- $\alpha$  agents for refractory cystoid macular edema associated with noninfectious uveitis. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2014 Apr;252(4):633-40



**DOTT. STEFANO FERRANDI**

**MEDICO CHIRURGO, SPECIALISTA IN OFTALMOLOGIA**