

Il trattamento della neovascolarizzazione coroideale nella degenerazione maculare miopica



Alfredo Pece

pece.retina@mclink.it

La miopia patologica (PM) è una delle cause principali di diminuzione visiva nel mondo tra i 20 e i 50 anni di età. La prevalenza della PM varia tra il 2 e il 9% ed è in relazione alla razza e all'età della popolazione.

La sua prevalenza è alta specialmente nell'Asia ed in relazione alla scolarità.

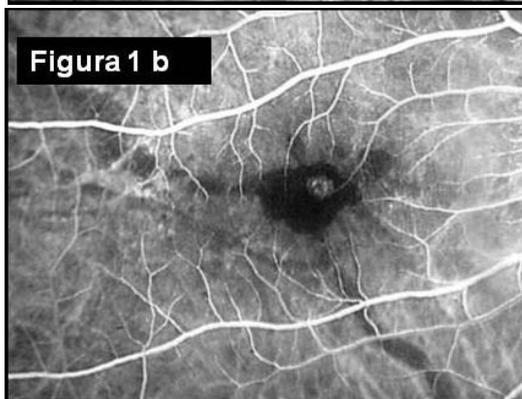
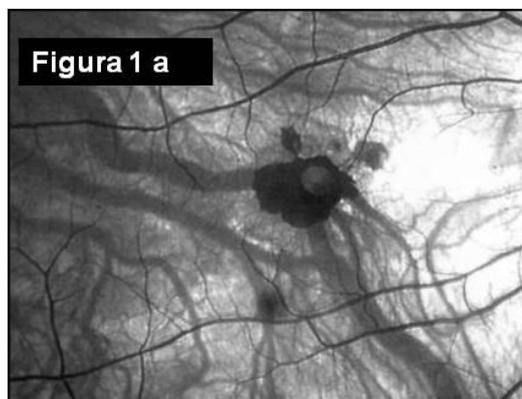
PATOGENESI

I meccanismi patogenetici della miopia non sono ancora chiari anche se un ruolo importante lo hanno i fattori genetici e ambientali. La PM è caratterizzata da una lunghezza assiale superiore a 26mm con alterazioni degenerative secondarie della sclera, coroide, membrana di Bruch e dell'epitelio pigmentato (RPE).

Tra le alterazioni più frequenti al polo posteriore segnaliamo lo stafiloma posteriore, il crescente attorno il nervo ottico, l'atrofia corioretinica, le rotture della Bruch (lacquer cracks) e infine lo sviluppo della neovascolarizzazione coroideale (CNV).

CNV NELLA MIOPIA PATOLOGICA

La CNV colpisce circa il 5-10% dei pazienti miopi ed è predominante nelle donne. La sede della CNV è prevalentemente subfoveale (60-70% dei casi) e colpisce giovani adulti nella quarta e quinta decade di vita. L'evoluzione della CNV può essere lenta o rapida e comunque ha una prognosi negativa nel tempo con la formazione della macchia di Fuchs. Spesso è bilaterale.

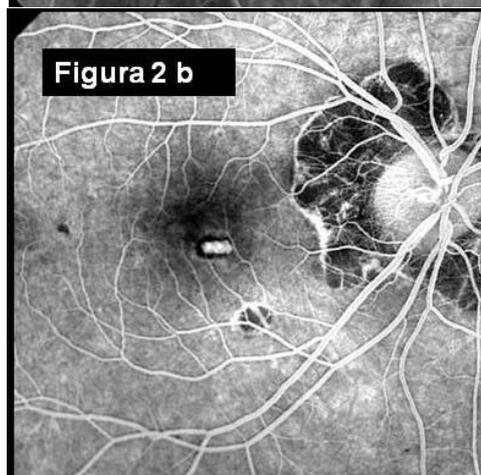
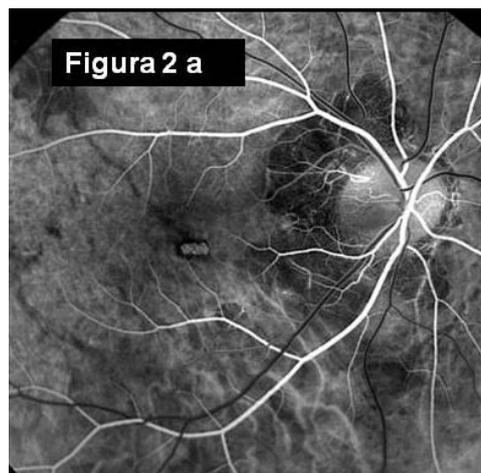


ASPETTI CLINICI

La CNV appare spesso come un area pigmentata circondata da un alone pigmentato e talora da emorragie (Fig.1. – a, La retinografia in aneritra e b, la fluorangiografia evidenziano una emorragia retinica nel cui centro è presente una tenue area di iperfluorescenza per la presenza di una CNV). Tipicamente è localizzata tra la retina neurosensoriale e l'RPE con un sollevamento modesto e piatto talora difficile da visualizzare. All'esordio è spesso di dimensioni limitate.

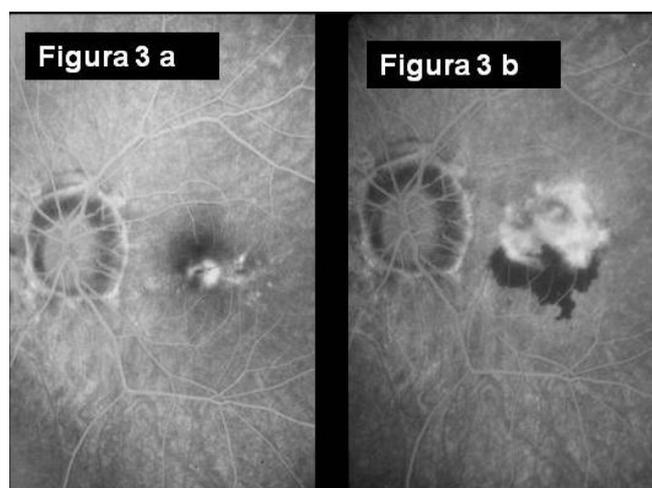
La fluorangiografia consente la diagnosi della CNV che appare come un area di tenue iperfluorescenza visibile nelle fasi iniziali con minima diffusione attorno ai suoi margini nelle fasi più tardive (Fig.2. a, La fluorangiografia nelle sue fasi iniziali evidenzia una neovascolarizzazione molto precoce con impregnazione nelle fasi più tardive, b). Solitamente l'angiografia con il verde indocianina non è utile e non aggiunge nuovi particolari. L'utilità dell' OCT se è ampiamente condivisa in altre patologie, nella PM presenta difficoltà di ripetibilità e di quantificazione del

danno, dovute agli artefatti frequenti nella miopia elevata e alla scarsa quantità di fluido presente nella retina.



LA STORIA NATURALE

La CNV miopica tende ad una essudazione cronica e a una diminuzione visiva importante nel tempo (Fig.3. L'evoluzione naturale della CNV è verso un'allargamento della lesione neovascolare con calo visivo). Gli studi a riguardo, soprattutto quelli datati, sono talora contrastanti tra loro mentre recentemente Yoshida ha riportato un calo visivo di 1/10 o meno nel 96% degli occhi seguiti per 10 anni.

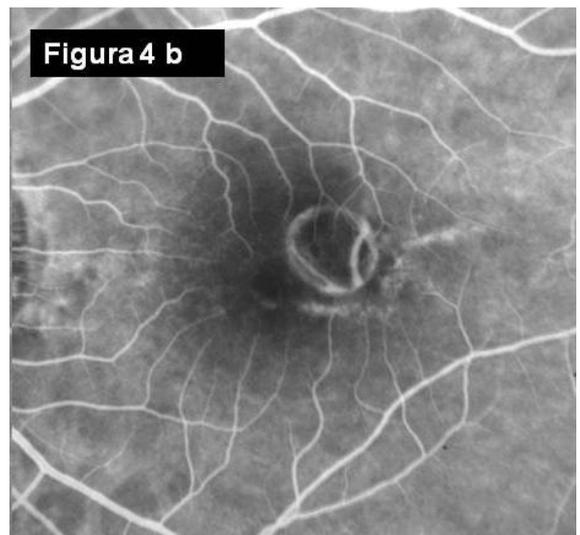
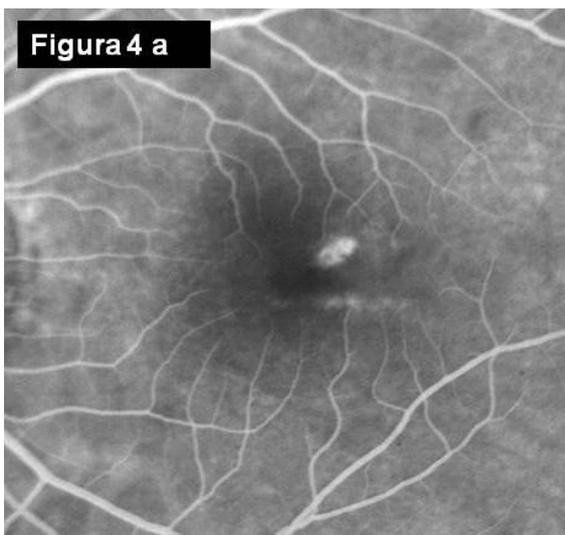


OPZIONI TERAPEUTICHE

Le opzioni terapeutiche riguardano soprattutto la fotocoagulazione laser, la terapia fotodinamica (PDT), la chirurgia submaculare e, più recentemente, le iniezioni intravitreali di anti-VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor).

Trattamento laser

La fotocoagulazione laser è stata l'unica terapia possibile fino al 2000. Scopo del trattamento è quello di distruggere la CNV in modo da preservare la funzione maculare. In tal senso appare fondamentale che il trattamento venga effettuato con grande capacità ed esperienza in quanto, se eccessivo come potenza o troppo vicino alla regione centrale, può portare a gravi conseguenze funzionali. Gli studi esistenti hanno tutti confermato l'efficacia del trattamento laser rispetto all'evoluzione naturale anche se la presenza di recidive comporta a lungo termine un minimo vantaggio. Inoltre l'allargamento della atrofia corioretinica successiva al trattamento laser, atrofia che raddoppia di dimensioni entro il primo anno, può comportare non tanto diminuzioni quantitative del visus ma un peggioramento qualitativo e difficoltà nella lettura (Fig.4 *Il trattamento laser (b) di una lesione iuxtafoveale (a) con buon esito*).



La terapia fotodinamica

La PDT è stata introdotta nella pratica clinica all'inizio del 2000 e ha permesso di intervenire nelle

CNV foveali senza le complicanze della

fotocoagulazione laser (*Fig.5 Dopo terapia*

fotodinamica (b) la CNV appare notevolmente

ridotta rispetto l'esordio). La PDT con

verteporfina occlude selettivamente la CNV con

minimo danno della retina neurosensoriale

circostante. Il meccanismo della PDT è basato

sull'attivazione luminosa non termica della

verteporfina che, somministrata in una vena del

braccio, si accumula nella neovascolarizzazione

con occlusione immediata dei vasi. Lo studio VIP

ha dimostrato i benefici della PDT a lungo

termine con una AV media finale di 20/64

migliore rispetto ai pazienti non trattati

(20/100). Circa il 15% dei pazienti era migliorato

e il 40-50% rimaneva stabile. Studi hanno

evidenziato una prognosi migliore nei pazienti

più giovani (inferiore ai 55 anni), con CNV più

piccole, più recenti e con visus migliore. Tali

studi sono stati effettuati sia per la CNV foveale

che extrafoveale. Non abbiamo reports significativi per le CNV extrafoveali in cui, teoricamente, il

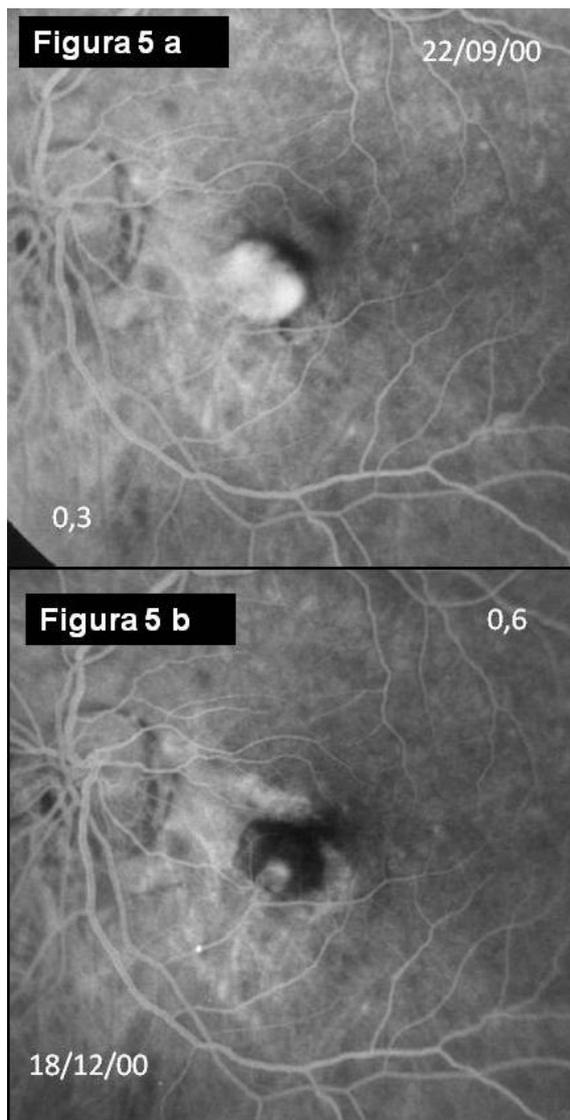
trattamento di scelta rimane ancora la fotocoagulazione laser.

Trattamento chirurgico della CNV

Su questo argomento la letteratura è molto scarna sia nella chirurgia submaculare minimale che

nella traslocazione maculare. Appaiono comunque elevate le complicanze ed i rischi rispetto i

benefici della chirurgia soprattutto nell'era degli anti-VGF.



NUOVE FRONTIERE

Negli ultimi anni si sono affacciate alla ribalta nuove possibilità di cura che prevedono principalmente l'iniezione intravitreale di farmaci antiangiogenetici e angiostatici. Tali farmaci possono essere utilizzati da soli o in associazione alla PDT. Il loro obiettivo è prevalentemente l'inibizione del VEGF che comporta un blocco della evoluzione della CNV e molto spesso un miglioramento funzionale. Questa terapia è oggi di routine nei pazienti con CNV senile e si sta sempre più diffondendo, anche se per ora è off-label, nella CNV miopica. I farmaci attualmente disponibili sono il Bevacizumab (Avastin), il Pegaptanib (Macugen), il Ranibizumab (Lucentis).

Tutti gli studi esistenti enfatizzano l'utilità delle iniezioni intravitreali in tale patologia e pertanto oggi vengono consigliate come prima opzione terapeutica (Fig.6 *L'iniezione di Lucentis ha comportato la scomparsa della lesione neovascolare*). Ovviamente dobbiamo considerare le problematiche di tipo medico-legali (off-label), i loro costi, le implicazioni

psicologiche del paziente, la necessità di ritrattamenti nel tempo, gli aspetti organizzativi per la diagnostica nel follow-up, e non ultima la possibilità di rischi correlati alla procedura.

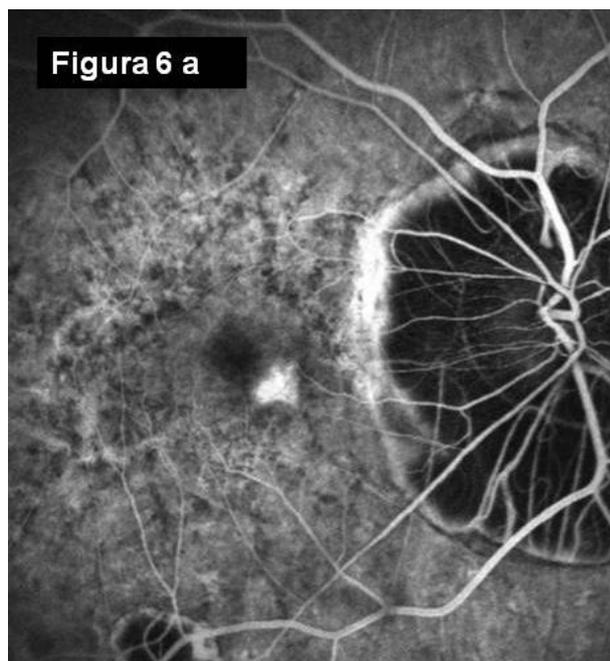


Figura 6 a

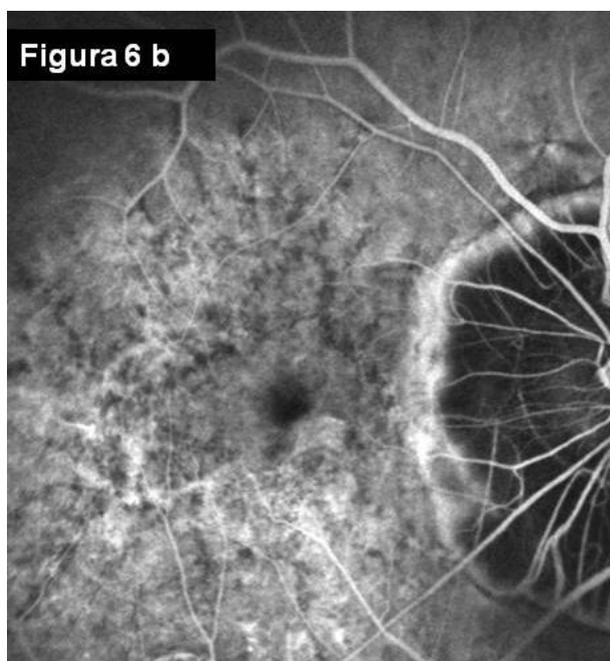


Figura 6 b

CONCLUSIONI

La prognosi visiva a lungo termine della CNV miopica è molto scarsa ed appare pertanto indispensabile effettuare una terapia in tempi rapidi per bloccare tale evoluzione negativa. In questo momento il trattamento laser, che non appare particolarmente efficace a lungo termine, è stato praticamente abbandonato. Molti studi clinici prospettici hanno dimostrato che la PDT con verteporfina è efficace nel preservare la acuità visiva nella CNV subfoveale e iuxtafoveale. I risultati possono variare a seconda dell'età e della AV iniziale, con migliori esiti funzionali nei giovani e quando la lesione è di piccole dimensioni e con buon visus.

Negli ultimi anni i progressi scientifici hanno dimostrato come la terapia farmacologica con iniezioni intravitreali di anti-VEGF rappresenti una nuova frontiera che ha ampliato e migliorato l'efficacia della cura della CNV nel miope elevato.

Numerosi aspetti riguardanti queste ultime terapie, come l'efficacia e la sicurezza nel tempo, devono essere ancora valutati e appare necessario avere a disposizione studi più ampi e con lungo follow-up.

LETTURE CONSIGLIATE

1. Sperduto RD, Seigel D, Roberts J, Rowland M. Prevalence of myopia in the United States. *Arch Ophthalmol* 1983;101:405-407.
2. Curtin BJ, Karlin DB. Axial length measurements and fundus changes of the myopic eye. *Am J Ophthalmol* 1971;1.42-53.
3. Grossniklauss HE, Green WG. Pathologic findings in pathologic myopia. *Retina* 1992;12:127-133.
4. Tano Y. Pathologic myopia :where are we now ?*Am J Ophthalmol* 2002 Nov ; 134 (5) :645-60
5. Chan WM, Ohji M, Lay TY et al. Choroidal neovascularization in pathological myopia : an update in management. *Br J Ophthalmol* 2005 Nov ; 89(11) :1522-8.Review
6. Hampton RG, Kohen D, Bird AC, et al. Visual prognosis of disciform degeneration in myopia. *Ophthalmology* 1983;90:923-926.
7. Avila MP, Weiter JJ, Jalkh AE, et al. Natural history of choroidal neovascularization in degenerative myopia. *Ophthalmology* 1984;91:1573-1581.
8. Soubrane G, Coscas G. Choroidal neovascular membranes in degenerative myopia. In: Ryan SJ, ed. *Retina*. St Louis, Mo: Mosby-Year Book Inc; 1994:1143-1157.
9. Hotchkiss ML, Fine SL. Pathologic myopia and choroidal neovascularization. *Am J Ophthalmol* 1981;91:177-183.
10. Brancato R, Trabucchi G, Introini U, et al. Indocyanine green angiography (ICGA) in pathological myopia. *Eur J ophthalmol* 1996;6:39-43.
11. Ohno-Matsui K, Morishima N, Ito M, et al. Indocyanine green angiographic findings of lacquer cracks in pathological myopia. *Jpn J Ophthalmol* 1998;42:293-299.
12. Yoshida T, Ohno-Matsui K, Ohtake Y, et al. Long-term visual prognosis of choroidal neovascularization in high myopia. A comparison between age groups. *Ophthalmology* 2002;109:712-719.
13. Yoshida T, Ohno-Matsui K, Yasuzumi K, et al. Myopic choroidal neovascularization. A 10-year follow-up. *Ophthalmology* 2003;110:1297-1305.
14. Tabandeh H, Flynn HW, Scott IU, et al. Visual acuity outcome of patients 50 years of age and older with high myopia and untreated choroidal neovascularization. *Ophthalmology* 1999;106:2063-2067.

15. Secretan M, Kuhn D, Soubrane G, Coscas G. Long-term visual outcome of choroidal neovascularization in pathologic myopia. Natural history and laser treatment. *Eur J Ophthalmol* 1997;7:307-316.
16. Hayashi K, Ohno-Matsui K, Yoshida T, Kobayashi K, Kojima A, Shimada N, Yasuzumi K, Futagami S, Tokoro T, Mochizuki M. Characteristics of patients with a favorable natural course of myopic choroidal neovascularization. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2005 Jan;243(1):13-9.
17. Yoshida T, Ohno-Matsui K, Yasuzumi K, et al. Characteristic of patients with a favorable natural course of myopic macular neovascularization. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2005;243:13-19.
18. Kojima A, Ohno-Matsui K, Teramukai S, et al. Factors associated with the development of chorioretinal atrophy around choroidal neovascularisation in pathological myopia. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2004;242:114-11.
19. Pece A, Brancato R, Avanza P, et al. Laser photocoagulation of choroidal neovascularization in pathologic myopia: long-term results. *Int Ophthalmol* 1995;18:339-344.
20. Brancato R, Menchini U, Pece A, et al. Dye laser photocoagulation of macular subretinal neovascularization in pathological myopia. A randomised study of three different wavelengths. *Int Ophthalmol* 1988;11:235-238.
21. Lam DSC, Chan W-M, Liu DT, et al. Photodynamic therapy with verteporfin for subfoveal choroidal neovascularisation of pathologic myopia in Chinese eyes: a prospective series of 1 and 2 year follow-up. *Br J Ophthalmol* 2004;88:1315-1319.
22. Ergun E, Heinzl H, Stur M. Prognostic factor influencing visual outcome of photodynamic therapy for subfoveal choroidal neovascularization in pathologic myopia. *Am J Ophthalmol* 2004;138:434-438.
23. Verteporfin in photodynamic therapy (VIP) study group. Verteporfin therapy of subfoveal choroidal neovascularization in pathologic myopia: one-years results of a randomized clinical trial – VIP report n°1. *Ophthalmology* 2001;108:841-852.
24. Verteporfin in photodynamic therapy (VIP) study group. Verteporfin therapy of subfoveal choroidal neovascularization in pathologic myopia: 2-years results of a randomized clinical trial – VIP report n°3. *Ophthalmology* 2003;110:667-673.
25. Pece A, Isola V, Vadalà M, et al. Photodynamic therapy with verteporfin for subfoveal

- choroidal neovascularization secondary to pathologic myopia. A long term study. *Retina* 2006 Sep;26(7):746-51.
26. Montero JA, Ruiz-Moreno JM. Verteporfin photodynamic therapy in highly myopic subfoveal choroidal neovascularization. *Br J Ophthalmol* 2003;87:173-176.
 27. Brancato R, Pece A, Avanza P, Radrizzani E. Photocoagulation scar expansion after laser therapy of choroidal neovascularization in pathologic myopia. *Retina* 1990;10:239-243.
 28. Axer-Siegel R, Ehrlich R, Weinberger D, et al. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in high myopia in a clinical setting: visual outcome in relation to age at treatment. *Am J Ophthalmol* 2004;138:602-607.
 29. Cohen SY, Bulik A, Dubois L, Quentel G. Photodynamic therapy for juxtafoveal choroidal neovascularization in myopic eyes. *Arch Ophthalmol* 2003;136:371-374.
 30. Lam DSC, Liu DTL, Fan DSP, et al. Photodynamic therapy with verteporfin for juxtafoveal choroidal neovascularization secondary to pathologic myopia – 1 year result of a prospective series. *Eye* 2005;19:834-840.
 31. Pece A, Vadalà M, Isola V, Matranga D. Photodynamic therapy with verteporfin for juxtafoveal choroidal neovascularization in pathologic myopia: a long-term follow-up study. *Am J Ophthalmol*. 2007 Mar;143(3):449-54.
 32. Ozdek S, Hondur A, Gurelik G, Hasanreisoglu B. Transpupillary thermotherapy for myopic choroidal neovascularization: 1-year follow-up: TTT for myopic CNV. *Int Ophthalmol*. 2005 Aug-Oct;26(4-5):127-33.
 33. Bottoni F, Perego E, Airaghi P, Cigada M, Ortolina S, Carlevaro G, De Molfetta V. Surgical removal of subfoveal choroidal neovascular membranes in high myopia. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1999 Jul;237(7):573-82.
 34. Hamelin N, Glacet-Bernard A, Brindeau C, Mimoun G, Coscas G, Soubrane G. Surgical treatment of subfoveal neovascularization in myopia: macular translocation vs surgical removal. *Am J Ophthalmol*. 2002 Apr;133(4):530-6.
 35. Ruiz-Moreno JM, Gomez-Ulla F, Montero JA, Ares S, Lopez-Lopez F, Rodriguez M, Fernandez M. Intravitreal bevacizumab to treat subfoveal choroidal neovascularization in highly myopic eyes: short-term results. *Eye* 2007, Dec 7.
 36. Chan WM, Lai TY, Liu DT, Lam DS. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for myopic choroidal neovascularization: six-month results of a prospective pilot study. *Ophthalmology* 2007 Dec;114(12):2190-6.

37. [Yamamoto I](#), [Rogers AH](#), [Reichel E](#), [Yates PA](#), [Duker JS](#). Intravitreal bevacizumab (Avastin) as treatment for subfoveal choroidal neovascularization secondary to pathological myopia. [Br J Ophthalmol](#). 2007;91:157-160.
38. [Sakaguchi H](#), [Ikuno Y](#), [Gomi E](#), et al. Intravitreal injection of bevacizumab for choroidal neovascularization associated with pathological myopia. [Br J Ophthalmol](#). 2007;91:161-165.
39. [Hernández-Rojas ML](#), [Quiroz-Mercado H](#), [Dalma-Weiszhausz J](#), et al. Short-term effects of intravitreal bevacizumab for subfoveal choroidal neovascularization in pathologic myopia. [Retina](#). 2007;27:707-712.
40. Michael D. Bennett, Wendy Yee. Pegaptanib for myopic choroidal neovascularization in a young patient. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007;245:903-905.
41. Gharbiya M, Allievi F, Mazzeo L, Gabrieli CB.
Intravitreal bevacizumab treatment for choroidal neovascularization in pathologic myopia: 12-month results.
Am J Ophthalmol. 2009 Jan;147(1):84-93.e1. Epub 2008 Sep 6.
42. Gharbiya M, Giustolisi R, Allievi F, Fantozzi N, Mazzeo L, Scavella V, Gabrieli CB.
Choroidal neovascularization in pathologic myopia: intravitreal ranibizumab versus bevacizumab--a randomized controlled trial. *Am J Ophthalmol*. 2010 Mar;149(3):458-64.e1.