

MACULOPATIA: CAUSE, DIAGNOSI, TERAPIA

È una malattia che colpisce la retina, per l'esattezza la sua parte più importante per la visione cioè quella centrale, chiamata macula. Grazie alla macula è consentita la visione distinta, la lettura dei caratteri più piccoli, la percezione dei colori.

Questa importante regione dell'occhio può andare incontro a vari processi di diverso tipo; ma più frequentemente la regione maculare viene colpita dai **processi di invecchiamento della retina** e dei tessuti vicini, ecco perché viene comunemente chiamata Degenerazione Maculare (DM). La DM risulta bilaterale nella maggior parte dei casi e generalmente presenta un andamento progressivo.

MACULOPATIA DIABETICA Una manifestazione molto frequente causata dalla retinopatia diabetica è l'edema maculare diabetico. Colpisce soprattutto le persone che soffrono di diabete da lunga data e coloro che hanno uno scarso controllo glicometabolico. Infatti l'iperglicemia può alterare a lungo andare i piccoli vasi sanguigni che irrorano la retina e ciò comporta una neurodegenerazione della retina. La retinopatia diabetica è la principale causa di perdita visiva acquisita in età lavorativa nei Paesi industrializzati ed è più frequente nei diabetici di tipo 1. E la sua complicità più grave è proprio l'edema maculare diabetico.

EPIDEMIOLOGIA La Maculopatia, che di solito compare a partire dalla sesta decade della vita, costituisce una delle cause più frequenti di cecità legale nel mondo occidentale.

L'affezione infatti colpisce il 18-20% della popolazione anziana, con prevalenza per il sesso femminile.

Nei Paesi industrializzati rappresenta la principale causa di perdita irreversibile della visione centrale dopo i 55 anni, causando il 41% dei casi di cecità legale secondo l'OMS. L'incidenza della malattia cresce di pari passo con l'allungamento della vita media ed è pertanto prevista in considerevole aumento in tutti i Paesi del mondo. Attualmente la malattia colpisce circa 30 milioni di persone, ma dati di prevalenza suggeriscono che solo negli Stati Uniti dalle 11 milioni di persone attualmente affette si possa salire a 22 milioni di persone colpite entro il 2050.

IN ITALIA si stima che le persone affette da Maculopatia **siano tra gli 800.000 e 1 milione**, con più di 80.000 nuovi casi all'anno. La diffusione della malattia riguarda oggi circa il 10% delle persone di età compresa tra 65 e 75 anni, sale al 27% dopo i 75 anni, per raggiungere il 40 - 50% di persone con età superiore agli 80 anni. La Maculopatia rappresenta quindi una vera e propria malattia sociale e di grande impatto economico per i sistemi sanitari nazionali. Se non trattata, la DM può compromettere la capacità di compiere attività basilari della vita quotidiana, come la lettura, il riconoscimento delle persone, guidare, cucinare. Per il grado di disabilità che può determinare può essere paragonabile all'ictus severo e risulta essere **la principale causa di depressione da malattia nell'età avanzata**.

LE CAUSE Le cause della Maculopatia non sono ancora state del tutto dimostrate ma sono stati individuati numerosi fattori di rischio: età superiore ai 50 anni, abitudine al fumo di sigaretta, abuso di alcol, vita sedentaria, obesità, ipertensione arteriosa, dieta povera di antiossidanti. È anche accertata una origine genetica, dato che anche la familiarità risulta tra i principali fattori di rischio, specie se a esserne affetti sono parenti di primo grado. Con i processi di invecchiamento si riduce l'apporto di sangue e di elementi nutritivi, si alterano cioè i delicati meccanismi che sovrintendono alla nutrizione delle cellule retiniche usurate. Questo comporta un accumulo di "scorie" al di sotto della macula di entrambi gli occhi che alterano la funzionalità delle cellule deputate alla visione. I disturbi ed il calo dell'acuità visiva sono in funzione della conseguente scomparsa (atrofia) di queste cellule.

Può anche capitare però che si formino al di sotto della macula indebolita, vasi sanguigni anomali, i quali moltiplicandosi, alterano la struttura della retina dando origine ad emorragie. Quando i vasi anomali, chiamati neovasi, interessano la macula il calo visivo è grave.

I SINTOMI I sintomi sono spesso assenti nelle forme iniziali, mentre nelle forme avanzate la DM si manifesta con una perdita della visione al centro del campo visivo. Molto importanti, quando presenti, i fenomeni di distorsione della visione che il paziente può notare come ad esempio un incurvamento di linee che in realtà sono rette; si tratta delle cosiddette metamorfopsie che possono annunciare **l'imminente evoluzione della Maculopatia verso la forma essudativa** e che quindi necessitano di una valutazione specialistica urgente, in quanto tale forma va trattata il prima possibile essendo a rischio di evoluzione rapida.

La lesione a livello della macula determina la riduzione grave della funzione visiva centrale cioè della visione nitida degli oggetti e dei colori creando disturbi soprattutto alla lettura ed al lavoro per vicino. La visione periferica viene invece conservata per cui il paziente non corre il rischio di divenire totalmente cieco.

- **alterazione della visione centrale (scotoma):** il paziente vede una macchia al centro del campo visivo: tale macchia, che può variare da un semplice offuscamento ad una zona completamente scura, rende difficoltoso leggere, scrivere, riconoscere le persone. Questa macchia appare come una zona più o meno circolare, è fissa (non cambia cioè di posizione al cambiare dove si guarda) ed è molto fastidiosa perché molto centrale. Leggendo si sovrappone alle lettere scritte nascondendole e, se molto grande, può coprire il viso della persona che il paziente sta osservando rendendo molto difficile riconoscerla al solo sguardo.

- **metamorfopsia:** il paziente percepisce una distorsione: vede storte delle linee che dovrebbero essere diritte (carreggiata della strada, stipiti delle porte, pali della luce...), quando legge le righe e le parole vengono percepite come non allineate ma confuse e "storte". In poche parole deforma ciò che il paziente sta osservando, modificando le forme e le dimensioni degli oggetti o di ciò che sta fissando. Se sta leggendo il paziente potrà percepire delle lettere più grandi ed altre più piccole oltre che poste su una riga curva invece che dritta. Quando la metamorfopsia è molto accentuata può far sembrare il volto normale di una persona come molto alterato, con gli occhi non allineati e di dimensioni diverse, il naso e la bocca storti.

Questi due sintomi possono essere presenti contemporaneamente ed avere prevalenza uno sull'altro. Un paziente potrà vedere quindi una macchia centrale con i bordi distorti od una profonda distorsione con una piccola macchia centrale.

LA DIAGNOSI Fino a una trentina d'anni oltre all'esame dell'acuità visiva e del fondo dell'occhio nella diagnosi della degenerazione maculare si è utilizzata la angiografia retinica. Questo esame consiste nell'iniettare un colorante nella vena del braccio, per permettere poi di studiare con fotografie la circolazione sanguigna della retina e soprattutto evidenziare quei vasi retinici anomali (neovasi) che distruggono la macula. Ma oggi la diagnosi viene fatta quasi sempre con una tecnica diagnostica chiamata **tomografia ottica a radiazione coerente (OCT)**, un esame che viene eseguito senza alcun farmaco e senza alcun contatto con l'occhio. Questa tecnica, utilizzando un raggio luminoso, mediante sezioni tomografiche (strati), permette l'analisi delle strutture retiniche e fornisce moltissime informazioni sullo stato della retina centrale e riveste un ruolo fondamentale nella sua cura.

2 TIPI DI MACULOPATIA La malattia può presentarsi in due forme diverse (ma non necessariamente distinte), la **atrofica (o secca)** e la neovascolare o **essudativa (o umida)**. Sebbene la forma neovascolare rappresenti dal 10 al 15% del totale, essa è tra le due la forma più aggressiva ed è responsabile di più del 80% dei casi di perdita visiva severa.

Forma SECCA Questo tipo di malattia è caratterizzata dalla progressiva alterazione dei fotorecettori, le cellule visive più importanti della retina. L'invecchiamento della retina porta alla formazione di aree di atrofia della macula, aree in cui i fotorecettori si degradano fino a scomparire. Normalmente queste aree di atrofia iniziano a svilupparsi attorno al centro e permettono quindi di preservare quasi integralmente la vista (il paziente affetto può vedere anche 10/10). In corrispondenza di queste aree il paziente percepirà delle macchie di alterazione o perdita della visione. Queste macchie (e quindi queste aree di atrofia), con il tempo, possono allargarsi e confluire una nell'altra. L'andamento di questa progressione è solitamente concentrico, ossia iniziano dalla periferia per poi arrivare alla parte centrale della macula. Solo quando il centro inizia ad essere colpito si avrà una riduzione della vista. **L'evoluzione** di questa forma di Maculopatia è lenta. Non ci vogliono giorni ma molti mesi od addirittura anni perché tutta la macula venga coinvolta da questa atrofia. Sono in fase di studio molti farmaci per la cura della forma SECCA; recentemente l'introduzione di un **nuovo tipo di laser** sta fornendo buoni risultati nel contrastare i danni della Maculopatia secca. Ad oggi per il trattamento della forma secca non esiste alcuna terapia farmacologica. La supplementazione con

integratori è considerata il trattamento di supporto per queste forme, sulla base dei risultati di importanti studi internazionali: AREDS e AREDS 2.

Forma UMIDA È caratterizzata dalla formazione di vasi sanguigni che crescono sotto alla retina, in un posto dove non dovrebbero essere. In questo caso l'invecchiamento progressivo della retina porta alla formazione di vasi sanguigni "anomali" che dagli strati sottoretinici tendono a proliferare verso la retina. Questi vasi sanguigni anomali vengono chiamati "neovascolarizzazione coroideale". Questi nuovi vasi sono purtroppo alterati, dalle loro pareti tende ad uscire liquido e sangue che si accumula sotto la retina danneggiando i fotorecettori. Quando ciò accade il paziente percepisce una visione centrale offuscata ed inizia a vedere distorto. Normalmente l'inizio della sintomatologia è quasi improvviso. **L'evoluzione** della forma di tipo UMIDA è molto rapido se paragonato a quella di tipo SECCO. L'area di visione centrale coinvolta, se pur piccola nelle fasi iniziali, può diventare abbastanza rapidamente tanto grande da coinvolgere buona parte della regione maculare e quindi causare un serio e repentino calo della vista.

FATTORI DI RISCHIO La Maculopatia è sicuramente una malattia multifattoriale che comprende numerosi fattori di rischio accertati o presunti tali. La predisposizione genetica, l'esposizione alla luce solare, l'ipertensione e le malattie cardiovascolari, l'aterosclerosi ma soprattutto l'elevata assunzione di acidi grassi saturi e colesterolo e il fumo sono gli elementi più importanti tra i fattori di rischio. Molti meccanismi sono alla base di questa malattia, primo tra tutti il danno ossidativo; quindi una terapia della degenerazione maculare senile deve comprendere componenti nutrizionali coinvolti nei meccanismi di protezione, principalmente sostanze ad azione antiossidante.

LA TERAPIA Nella terapia della degenerazione maculare senile di tipo neovascolare, ovvero la **UMIDA**, gli obiettivi fondamentali da perseguire sono la riduzione o la scomparsa della formazione di vasi neoformati sotto la retina centrale e la conseguente riduzione dell'edema e delle emorragie dell'area maculare. In particolare esistono due trattamenti che hanno dimostrato una reale efficacia:

Iniezioni intravitreali con farmaci anti-VEGF.

Questa terapia sfrutta l'azione dei farmaci che, iniettati all'interno del bulbo oculare, ed esattamente nel vitreo (quella sostanza gelatinosa che riempie la cavità dell'occhio), interagiscono con il processo di neovascolarizzazione. Essi prendono il nome di farmaci anti-angiogenetici, cioè farmaci che inibiscono la formazione dei neovasi anomali responsabili della degenerazione maculare, legando e favorendo l'eliminazione dei fattori di crescita tissutali che vengono rilasciati nel vitreo dalle cellule retiniche danneggiate o sofferenti.

Questi farmaci, oltre a inibire lo sviluppo dei vasi anomali, esercitano anche un'azione riguardo alla permeabilità dei vasi (edema ed emorragie). La loro somministrazione mediante iniezione intravitreale raggiunge velocemente una concentrazione elevata a livello retinico che permane nei compartimenti oculari per un tempo mediamente di circa tre giorni.

La rapida tempistica nella diagnosi e nella somministrazione della terapia sono fondamentali in questa patologia.

I farmaci anti-VEGF non sono una cura definitiva. Hanno la capacità di bloccare la patologia per un determinato periodo ma non possono far scomparire la neovascolarizzazione coroideale. Per questo motivo, una volta fatta diagnosi di DM di tipo umido, i farmaci anti-VEGF vengono somministrati (nell'occhio affetto) una volta al mese per 3 mesi consecutivi. Alla fine di questo primo ciclo di terapia al paziente verrà richiesto di fare controlli mensili. Durante questi controlli, con la misurazione della vista, la visita oculistica e l'esame OCT, il medico oculista valuterà se saranno necessarie o meno nuove punture intraoculari.

Nonostante questi farmaci non curino definitivamente la Maculopatia di tipo umido è possibile che il paziente ottenga un notevole miglioramento visivo ed è possibile che mantenga una buona capacità visiva per molto tempo. Perché questo risultato sia possibile è necessario seguire i consigli del medico di eseguire controlli frequenti ed effettuare la puntura intraoculare ogni volta risulti necessario.

Esistono in questo momento in commercio vari differenti farmaci anti-VEGF con dimostrata efficacia nella DM di tipo umido. L'indicazione di quale farmaco utilizzare viene posta dal medico oculista e discussa ampiamente con il paziente prima di effettuare la scelta.

Terapia laser La terapia laser nella degenerazione maculare neovascolare sfrutta l'energia del laser diretta verso la lesione retinica (neovaso), che provoca una regressione o distruzione del neovaso stesso. Questa

distruzione deve essere il più possibile selettiva e colpire la retina malata con il massimo effetto, senza alterare le strutture sane vicine; proprio per questo motivo, si è giunti all'accoppiamento tra energia laser e molecole fotosensibili, che reagiscono cioè selettivamente a un determinato tipo di laser; queste molecole hanno la capacità di legarsi alle strutture malate della retina (neovaso) e quindi permetterne la distruzione selettiva. La terapia attualmente utilizzata è la cosiddetta terapia fotodinamica con verteporfina. Nella maggioranza dei casi, il laser serve per stabilizzare il quadro clinico e a prevenire un ulteriore calo visivo, senza peraltro modificare significativamente la vista. In questi casi, ha quindi la finalità di impedire la possibile evoluzione negativa della malattia. Non tanto quella di recuperare la vista perduta o di guarire la malattia.

La chirurgia maculare La chirurgia maculare consiste nella rimozione chirurgica del tessuto patologico. Questa chirurgia viene **chiamata vitreo retinica** perché avviene sul contenuto gelatinoso all'interno dell'occhio chiamato vitreo e sulla retina dove risiede la patologia maculare.

Il concetto di questa chirurgia maculare è quello di rimuovere la parte malata compromessa dal processo degenerativo, cercando di non ledere, per quanto possibile, il tessuto sano vicino. È una chirurgia che prevede un piccolo taglio della congiuntiva e della sclera, cioè degli involucri esterni dell'occhio per poter accedere alle strutture interne (vitreo e retina). L'anestesia avviene per lo più mediante iniezione di anestetico vicino al bulbo oculare.

Le tecniche più moderne prevedono delle incisioni così piccole che non richiedono poi la necessità di punti di sutura per chiudere la "porta di entrata".

Trapianto retinico Negli ultimi vent'anni il trapianto di cellule retiniche è stato studiato attentamente per un eventuale trattamento della degenerazione maculare senile. Il trapianto retinico ha lo scopo di mantenere e/o ripristinare la funzione visiva in pazienti affetti da malattie degenerative della retina. Da parte della ricerca vi è stato quindi il tentativo di ricostruire una retina neurale e funzionale sana tramite la sostituzione dei fotorecettori (cellule visive) e delle strutture retiniche importanti per la vita e la sopravvivenza delle cellule visive, quali l'epitelio pigmentato retinico. Fino a ora gli incoraggianti risultati anatomici non hanno dato origine a risultati funzionali altrettanto positivi. Il trapianto di cellule visive e di epitelio pigmentato retinico è riuscito in parte a ricostruire le lesioni retiniche, senza offrire risultati positivi in termini di acquisto della capacità visiva.

Sono recentissime le ricerche che sfruttano porzioni di retina sintetica, sottoforma di piccole porzioni elettroniche (microchip) inserite chirurgicamente nella porzione posteriore dell'occhio, che trasmettono a un elaboratore per l'interpretazione delle immagini anche solo in scale in grigio (luci e ombre); non sono ancora tecniche entrate nella pratica clinica, proprio per la loro complessità e rimangono per ora a livello sperimentale.