

DEGENERAZIONE MACULARE LEGATA ALL'ETÀ: IL RUOLO DEGLI INIBITORI DEL VEGF

Paola Cannizzo

Riassunto

La degenerazione maculare legata all'età è la causa più comune di cecità legale tra i soggetti di età superiore a 50 anni nei paesi sviluppati. Interessa primariamente la coriocalpillare, la membrana di Bruch, l'epitelio pigmentato retinico e i fotorecettori. Ne esistono due forme: la forma atrofica e la forma essudativa. Ha una patogenesi multifattoriale e, nel caso della forma essudativa, tra i vari meccanismi coinvolti il più importante è la prevalenza dell'azione del VEGF rispetto ai suoi inibitori. La diagnosi si avvale, oltre che della sintomatologia caratteristica, primariamente dell'angiografia e dell'OCT. Il trattamento è possibile solo per la forma essudativa e dipende dal tipo di lesione e dalla sua sede: fra tutti, quello che ha dato migliori risultati, ritardando la progressione della patologia e migliorando l'acuità visiva dei pazienti, è la terapia con anti-VEGF. Prospettive emergenti includono la terapia combinata di anti-VEGF e trattamento fotodinamico con verteporfina oppure inibitori del PDGF.

Keywords: essudativa, multifattoriale, inibitori VEGF, terapia fotodinamica

Address of the authors:

Department of Biological Chemistry, Medical Chemistry and Molecular Biology, University of Catania, Italy

Send correspondence:

Dr. Paola Cannizzo, MD
Email: paolacannizzo@hotmail.it

Received: March 6th, 2010

Revised: March 09th, 2010

Accepted: March 15th, 2010

Language of the Article: Italian.

No conflicts of interest were declared.

© CAPSULA EBURNEA, 2010

ISSN: 1970-5492

DOI: 10.3269/1970-5492.2010.5.16

Introduzione

La degenerazione maculare legata all'età (DMLE) è una delle più comuni cause del deficit irreversibile della funzione visiva centrale nei paesi sviluppati tra le persone di età superiore ai 50 anni. Il principale fattore di rischio è rappresentato dall'età avanzata, seguito dal fumo, dall'obesità, dall'ipertensione, dalla razza e dalla storia familiare, poiché circa il 25% dei parenti di primo grado dei pazienti affetti da DMLE presentano la stessa patologia. Vengono classicamente distinti due tipi di DMLE, la forma atrofica e la forma essudativa, caratterizzate da differente decorso e aspetto.

La forma atrofica presenta un decorso progressivo che determina una lenta atrofia dei fotorecettori, dell'epitelio pigmentato retinico (EPR) e della coriocalpillare; la sintomatologia consiste in una progressiva compromissione della funzione visiva centrale nell'arco di mesi o anni che coinvolge di solito entrambi gli occhi, ma può manifestarsi in modo asimmetrico.

La forma essudativa è associata ad una neovascolarizzazione coroideale (CNV) che origina dalla coriocalpillare e cresce attraverso difetti della membrana di Bruch, prevalentemente in regione subretinica maculare, a cui conseguono emorragie o essudazione di fluido. Questa forma presenta un decorso molto più rapido e progressivo ed è associata a metamorfopsie, scotoma centrale positivo e annebbiamento della visione centrale dovuti alla diffusione di liquido o sangue (1).

Patogenesi

La fisiopatologia della DLME è complessa e, in aggiunta alla predisposizione genetica, quattro processi contribuiscono allo sviluppo della patologia: la lipofuscinogenesi, la drusogenesi, l'infiammazione locale e, nel caso della forma umida, la neoangiogenesi (2). Recentemente vari studi hanno scoperto che il rischio di sviluppare la forma essudativa della malattia è associato alla presenza di polimorfismi di singolo nucleotide a carico del gene HTRA 1 presente sul cromosoma 10, che sarebbe coinvolto nello sviluppo di neovasi retinici e nella distruzione della matrice extracellulare (3). È stato inoltre identificato un gene legato alla forma secca, il gene CFH sito sul cromosoma 1, che esprime una molecola coinvolta nella risposta infiammatoria dell'organismo verso agenti patogeni, anch'esso interessato da polimorfismi di singoli nucleotidi che influirebbero sulla distruzione dei fotorecettori e dell'EPR: lo scambio dell'amminoacido tirosina con l'amminoacido istidina in posizione 402 del gene citato correla con un aumentato rischio di sviluppo della DLME (4). Le cellule dell'epitelio pigmentato retinico giocano un ruolo centrale nella patogenesi della DLME, dovuto alla perdita delle loro importanti funzioni metaboliche e di supporto svolte nei confronti della retina, considerato che sono localizzate tra lo strato dei fotorecettori e la membrana di Bruch. L'epitelio pigmentato retinico, infatti, costituisce la barriera emato-retinica esterna impedendo la diffusione di acqua e ioni tra la coriocalpillare e la retina neurosensoriale, interviene nel rinnovamento fotorecettoriale poiché fagocita i segmenti esterni dei fotorecettori ed elimina i cataboliti, contribuisce alla sintesi e all'idratazione della matrice interfotorecettoriale e interviene nel metabolismo della vitamina A convertendola in una forma utilizzabile dai recettori per la sintesi della rodopsina (5). La lipofuscinogenesi della DMLE è correlata all'insufficienza metabolica e fagocitica dell'EPR età dipendente, che porta ad un accumulo di granuli di lipofuscina composti principalmente da lipidi e proteine. Tra i componenti della lipofuscina spicca il fluoroforo A2E che, eccitato dalla luce visibile, indurrebbe dei processi essudativi responsabili dell'apoptosi delle cellule dell'EPR e della disfunzione dei fotorecettori maculari che è alla base della DMLE (6). Un altro componente patogenetico della DLME è

rappresentato dalle drusen, depositi di materiale anomalo disposti tra la lamina basale dell'EPR e lo strato collagene interno nella membrana di Bruch. Esse si presentano come piccole escrescenze gialle sotto l'EPR e sono distinte in piccole drusen dure, in genere innocue, e grandi drusen soffici (7). La loro importanza deriva non solo dal danneggiamento dell'EPR, ma anche dalla probabile attivazione dell'infiammazione locale e della cascata del complemento che favorirebbero il processo di danneggiamento.

Relativamente alla DLME essudativa, si ritiene che la comparsa delle neovascolarizzazioni sia il risultato di uno squilibrio tra VEGF (fattore di crescita endoteliale vascolare), che stimola la crescita vascolare, e il fattore derivato dall'epitelio pigmentato PEDF, che ne sopprime la crescita (8). Recenti evidenze suggeriscono che l'infiammazione locale possa svolgere un ruolo chiave nello sviluppo di questa forma di DLME, poiché probabilmente le cellule della flogosi indurrebbero un'iperespressione del VEGF con conseguente neoangiogenesi. Vi sono tre principali pattern di crescita: sub-EPR, sottoretinico e una combinazione dei due. Il tipo 1 è il più comune nella DLME.

Diagnosi e trattamento

La forma atrofica, a causa della compromissione irreversibile di fotorecettori, EPR e coriocalpillare, non può essere sottoposta a trattamento; alcuni pazienti possono trarre giovamento dall'utilizzo di ausili per l'ipovisione o dalla terapia medica con supplementi dietetici. È stato infatti dimostrato nell'ambito dello studio AREDS che l'introduzione nella dieta di vitamina E, vitamina C, beta carotene, zinco e acidi grassi omega3 riduce il rischio di sviluppo della DMLE in pazienti che manifestano i primi segni di senescenza retinica. Appaiono inoltre di primaria importanza gli integratori a base di luteina e zeaxantina, poiché essi sono i principali carotenoidi concentrati a livello maculare (9). Al contrario, la forma essudativa prevede varie opzioni terapeutiche, che variano a seconda della localizzazione della lesione e tra le quali la terapia con inibitori del VEGF si è dimostrata molto efficace nel ritardare la naturale progressione della patologia e migliorare l'acuità visiva. La fotocoagulazione con argon laser, che prima della comparsa della terapia fotodinamica rap-

presentava l'unico trattamento universalmente accettato della CNV classica da DMLE, ad oggi viene utilizzata solo in pazienti con CNV esclusivamente extrafoveale, poiché produce una cicatrice che danneggia gli strati retinici e determina una riduzione dell'acuità visiva (10). La terapia fotodinamica utilizza una sostanza fotosensibile, la verteporfina, che viene iniettata in circolo e attivata selettivamente a livello oculare mediante un laser a diodi, con conseguente produzione di radicali dell'ossigeno e di prodotti di glicazione che determinano trombizzazione e angioclusione dei neovasi formati. Il trattamento è selettivo per i neovasi, poiché la verteporfina presenta un'elevata affinità di legame per le lipoproteine plasmatiche a bassa densità LDL, i cui recettori sono iperespressi a livello delle cellule in fase proliferativa, come le cellule endoteliali dei neovasi. Ciò determina una maggiore captazione della sostanza dal tessuto neovascolare e conseguente danneggiamento selettivo di queste cellule (11). Questo trattamento non previene la formazione di nuovi vasi anomali, bensì occlude quelli neoformati e può essere gravato da un'eccessiva produzione di radicali liberi dell'ossigeno con conseguente ischemia post-terapia in zone retiniche adiacenti. A ciò consegue la successiva liberazione di VEGF che può portare alla riattivazione del vaso o alla formazione di una nuova neovascolarizzazione, come effetto collaterale del trattamento. Per questo motivo la terapia fotodinamica è considerata un trattamento di seconda linea rispetto alla terapia con anti-VEGF o in alcuni casi viene associata ad essa (12).

La termoterapia transpupillare (TTT) rappresenta una tipologia di trattamento che si avvale dell'irradiazione focale della lesione con laser a infrarossi ($\lambda = 8120$ nm), determinando il raggiungimento di un'ipertermia media rispetto alla fotocoagulazione con argon laser, con effetto occlusivo diretto dei neovasi. Oggi non è più molto utilizzato.

La terapia con anti-VEGF si è dimostrata la più efficace nel trattamento della forma essudativa della patologia nel ritardare la progressione e migliorare l'acuità visiva dei pazienti, proprio perché agisce contro il meccanismo patogenetico fondamentale della DMLE, ovvero lo squilibrio tra VEGF e

PEDF e il processo di neoangiogenesi, responsabili dell'essudazione. Attualmente tre molecole vengono utilizzate come inibitori del VEGF: Pegaptanib, Ranibizumab e Bevacizumab. I farmaci vengono somministrati mediante iniezione intravitreale, allo scopo di massimizzare l'effetto inibitorio sul VEGF nella retina e di ridurre al minimo il suo ruolo in tessuti extraoculari.

Il Pegaptanib è un oligonucleotide peghilato modificato che si lega solo all'isoforma 165 del VEGF inibendone l'attività e si comporta quindi da suo antagonista competitivo. Numerosi studi hanno confermato l'efficacia del trattamento con iniezioni intravitreali del composto (13).

Il Ranibizumab è un frammento anticorpale umanizzato derivato dal Bevacizumab che, rispetto al precedente, ha affinità per tutte le isoforme del VEGF, compreso VEGF 165, VEGF.121, VEGF 110. È una molecola chimerica formata da una sequenza umana, che lo rende meno antigenico, e un epitopo ad alta affinità per l'antigene VEGF, di derivazione murina. Rispetto al Bevacizumab ha dimensioni e raggio più piccoli e minor peso molecolare (48 kD), che gli consentono di penetrare tutti gli strati retinici e di diffondere a livello subretinico (14). Vari studi clinici internazionali hanno dimostrato l'efficacia clinica del trattamento, tra cui lo studio MARINA, che includeva pazienti con DMLE e CNV minimamente classica o occulta trattati con Ranibizumab e paragonati con pazienti trattati con placebo, e lo studio ANCHOR, che sottoponeva i pazienti con DMLE e CNV prevalentemente classica a trattamento con ranibizumab o con PDT. I pazienti trattati con Ranibizumab mostravano, rispetto a quelli trattati con PDT, un miglioramento dell'acuità visiva, riduzione del leakage in angiografia e riduzione dello spessore maculare in OCT, a un anno dal trattamento (15,16). Il Ranibizumab è stato approvato per il trattamento della DMLE neovascolare nel gennaio 2007 e il protocollo prevede di iniziare la terapia con 3 iniezioni intravitreali, seguite da una terapia di mantenimento adattata al singolo paziente sulla base del decorso della sua acuità visiva. Sono in corso altri studi, tra cui il PIER, il PRONTO e il SAILOR, che stanno valutando altri possibili schemi di trattamento.

Il Bevacizumab è un anticorpo umanizzato,

di cui il Ranibizumab rappresenta un frammento, e ha elevata affinità nei confronti del VEGF-A. È stato introdotto nella terapia del carcinoma colo-rettale metastatico e del carcinoma del polmone, successivamente è stato approvato per il trattamento del carcinoma renale e mammario, ma, nonostante non ci siano ancora studi clinici randomizzati sull'uso del Bevacizumab nel trattamento della DMLE, esiste una documentata esperienza clinica dell'uso intravitreale del farmaco in regime off-label. Dai risultati dei vari studi effettuati finora non si evince una sostanziale e significativa differenza tra l'uso del Ranibizumab o del Bevacizumab, ma sono necessari altri trial clinici per confermare ciò (17). Tra gli effetti collaterali post-iniezione intravitreale sono stati descritti abrasioni corneali, incremento della pressione oculare, vitreite, distacco di retina, alterazioni del cristallino, ma non ci sono evidenze di particolari effetti collaterali sistemici; in ogni caso, i vari studi hanno confermato che i rischi legati al trattamento con anti-VEGF sono inferiori rispetto ai benefici apportati dalla terapia, sia per quanto riguarda il Ranibizumab, sia per il Bevacizumab.

L'algoritmo di diagnosi e trattamento delle CNV in DMLE può essere quindi il seguente. Il gold standard nella diagnosi è rappresentato dall'angiografia con fluoresceina e con verde d'indocianina, che permettono di visualizzare rispettivamente il circolo retinico e il circolo coroideale, identificando di conseguenza le CNV. Ad essa si associa l'uso della tomografia a coerenza ottica. L'angiografia permette anche di verificare la sede della lesione, in base alla quale si stabilisce il trattamento: le lesioni extrafoveali o iunxta-foveali possono essere trattate con laserterapia, le lesioni subfoveali invece vanno analizzate in merito alla loro composizione e distinte in classiche e occulte. Il trattamento con anti-VEGF è stato approvato per entrambi i tipi di lesione e il protocollo approvato dalla FDA prevede inizialmente 3 iniezioni del farmaco intervallati a distanza di un mese. Il comportamento successivo dipenderà dalle condizioni visive del paziente: se l'acuità visiva è stabile, se l'angiografia non mostra segni di progressione della patologia, se non compaiono emorragie o edema maculare, il trattamento potrà essere sospeso e il paziente verrà sottoposto a

periodici controlli oculistici, che prevedranno anche l'esecuzione di angiografie e OCT; se invece si verifica una ulteriore diminuzione dell'acuità visiva o compaiono edema maculare o emorragie, potrà essere rivalutata la prosecuzione della terapia (18). Sono in corso anche altri studi su strategie terapeutiche alternative, di cui si sta cercando di valutare la sicurezza e l'efficacia. Tra queste due hanno un ruolo preminente: l'uso del VEGF TRAP e la terapia combinata.

Il VEGF TRAP è una proteina di fusione ricombinante, che presenta due domini di legame per i recettori VEGFR1 e VEGFR2, uniti a un frammento Fc dell'immunoglobulina IgG1. Ha un'affinità di legame per l'isoforma VEGF A molto più elevata del Pegaptanib e del Ranibizumab e gli studi finora effettuati mostrano un'elevata efficacia del farmaco, ma occorrono ulteriori conferme. Una seconda alternativa è rappresentata dalla terapia combinata di iniezione intravitreale di anti-VEGF e inibitori del PDGF (Fattore di sviluppo di derivazione piastrinica). È stato effettuato uno studio di fase 1 che ha dimostrato il miglioramento clinico e funzionale dei pazienti sottoposti a questo trattamento combinato e che aspetta ulteriori conferme dalla fase 2. Similmente, anche la terapia combinata che include PDT e iniezione intravitreale di Ranibizumab o Bevacizumab ha avuto riscontri positivi, migliorando l'acuità visiva dei pazienti rispetto a quelli trattati con la sola monoterapia con Ranibizumab o permettendo di allungare il tempo dell'intervallo tra le varie iniezioni di anti-VEGF (19). Considerata l'importanza del ruolo svolto dalla predisposizione genetica, dal processo flogistico e dal sistema del complemento nella patogenesi della DMLE, un ulteriore approccio terapeutico prende come target le mutazioni del fattore H del complemento, ma è ancora in fase di definizione (20).

Conclusioni

La DMLE è una patologia i cui effetti sono devastanti per la vita del paziente, poiché determina una riduzione dell'acuità visiva che in alcuni casi può essere irreversibile. Per quanto riguarda la forma atrofica la terapia dietetica aiuta nel ridurre il rischio di sviluppo della patologia in soggetti che già presentano segni di invecchiamento retinico, ma non è possibile un vero e

proprio trattamento. La terapia con anti-VEGF si è dimostrata invece molto efficace nel rallentare la progressione della forma essudativa e nel migliorare le condizioni visive dei pazienti, ma la diagnosi precoce rimane di fondamentale importanza. Tutti coloro che intorno all'età di 45 o 50 anni iniziano a manifestare calo del visus e metamorfopsie interessanti soprattutto la visione centrale dovrebbero sottoporsi ad accurata visita oculistica.

Bibliografia

1. Kanski JJ: Maculopatie acquisite e condizioni correlate. *Oftalmologia clinica* 2008; 17:629-635.
2. Fine SL, Berger JW, Maguire MG, Ho AC: Age-related macular degeneration. *New Engl J Med* 2000; 342:483-492.
3. Chen W, Xu W, Tao Q, Liu J, Li X, Gan X, Hu H, Lu Y: Meta-analysis of the association of the HTRA1 polymorphism with the risk of age-related macular degeneration. *Exp Eye Res* 2009; 89:292-300.
4. Kuehn BM: Gene discovery provides clues to cause of age-related macular degeneration. *JAMA* 2005; 293:1841-1845.
5. Strauss O: The retinal pigment epithelium in visual function. *Physiol Rev* 2005; 85:845-881.
6. Sparrow JR, Boulton M: RPE lipofuscin and its role in retinal pathobiology. *Exp Eye Res* 2005; 80:595-606.
7. Bressler NM, Silva JC, Bressler SB, Fine SL, Green WR: Clinicopathological correlation of drusen and retinal pigment epithelial abnormalities in age-related macular degeneration. *Retina* 1994; 14:130-142.
8. Bhutto IA, McLeod DS, Hasegawa T, Kim SY, Merges C, Tong P, Luty GA: Pigment epithelium-derived factor (PEDF) and vascular endothelial growth factor (VEGF) in aged human choroids and eyes with age-related macular degeneration. *Exp Eye Res* 2006; 82:99-110.
9. Kaufmann SR: Developments in age-related macular degeneration: diagnosis and treatment. *Geriatrics* 2009; 64:16-19.
10. Macular Photocoagulation Study Group: Argon laser photocoagulation for senile macular degeneration. Five year results from randomized clinical trials. *Arch Ophthalmol* 1991; 109:1109-1114.
11. Schmidt-Erfurth U, Hasan T: Mechanism of action of photodynamic therapy with verteporfin for the treatment of age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol* 2000; 45:195-214.
12. Wickens J, Blinder KJ: A preliminary benefit-risk assessment of verteporfin in age-related macular degeneration. *Drug Saf* 2006; 29:189-199.
13. Gragoudas ES, Adamis AP, Cunningham ET jr: Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *N Eng J Med* 2004; 351:2805-2816.
14. Gaudreault J, Fei D, Rusit J, Suboc P, Shiu V: Preclinical pharmacokinetics of ranibizumab (rhuFabV2) after a single intravitreal administration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005; 46:726-733.
15. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS: Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Eng J Med* 2006; 355:1419-1431.
16. Brown DM, Kaiser PK, Michels M: Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Eng J Med* 2006; 355:1432-1444.
17. Lux A, Llacer H, Heussen FM, Jousen AM: Non-responder to Bevacizumab (Avastin) therapy of choroidal neovascular lesions. *Br J Ophthalmol* 2007; 91:1318-1322.
18. Jousen AM, Bornfeld N: the treatment of wet age-related macular degeneration. *Dtsch Arz Tevl Int* 2009; 106:312-317.
19. Do DV: Antiangiogenic approaches to age-related macular degeneration in the future. *Ophthalmol* 2009; 116:S24-S26.
20. Edwards AO, Ritter R III, Abel KJ: Complement factor H polymorphism and age-related macular degeneration. *Science* 2005; 308:421-424.

AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION: THE ROLE OF INHIBITORS OF VEGF

Age-related macular degeneration (ARMD) is a disease leading to legal blindness in individuals over the age of 50 years in advanced countries. It involves choriocapillaries, Bruch's membrane, retinal pigment epithelium and photoreceptors. Two subgroups of ARMD are distinguished: the atrophic or dry form and the exudative or wet form. Pathogenesis of ARMD is multifactorial and, for the wet form, the most important mechanism is the higher activity of VEGF than VEGF inhibitors. Angiography and OCT are used for the diagnosis, other than the characteristic symptoms. The treatment is possible only for the wet form and it depends on the type of lesion and its seat: the treatment with anti-VEGF is the only therapy that obtain the best result, retarding the progression of the pathology and improving patient's visual acuity. New lease of treatment include combination therapy: anti-VEGF and verteporfin photodynamic therapy anti-VEGF and anti-PDGF.

Key words: exudative, multifactorial, VEGF inhibitors, photodynamic therapy

CAPSULA EBURNEA, 5(16):93-98, 2010
