

# LA DEGENERAZIONE MACULARE LEGATA ALL'ETA'

APPUNTI DI FISIOPATOLOGIA OCULARE:  
LA DEGENERAZIONE MACULARE LEGATA ALL'ETA'

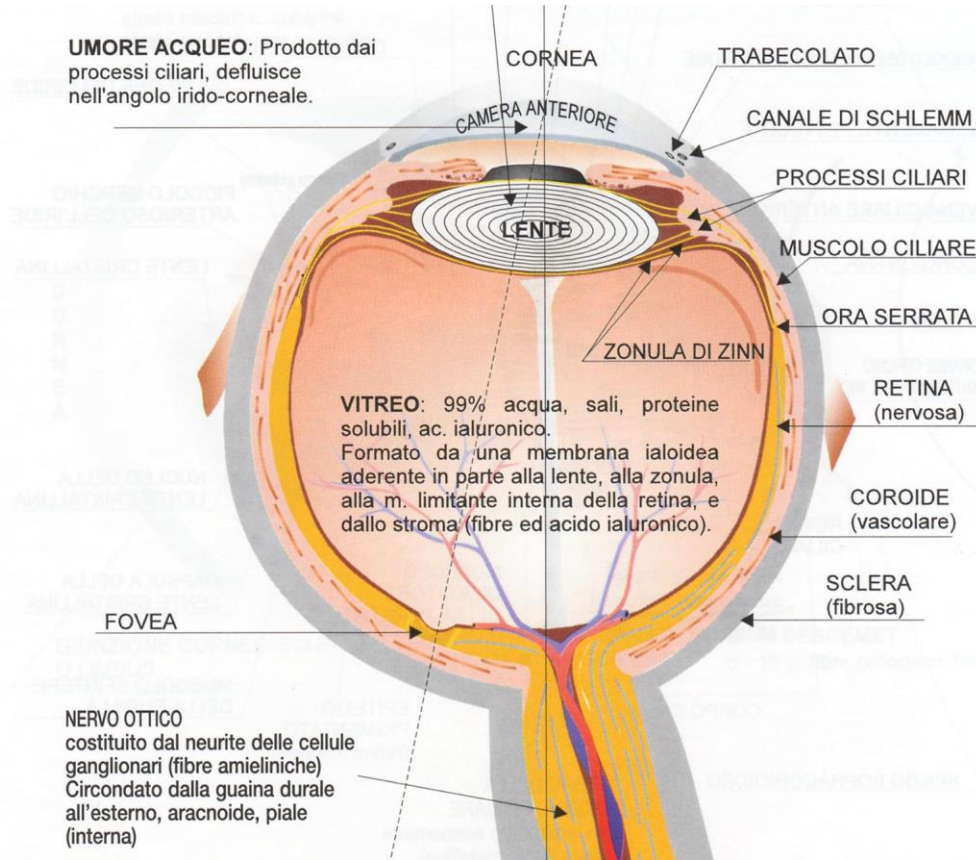
Edoardo Motolese , P.A.Motolese

-Per studenti del Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia

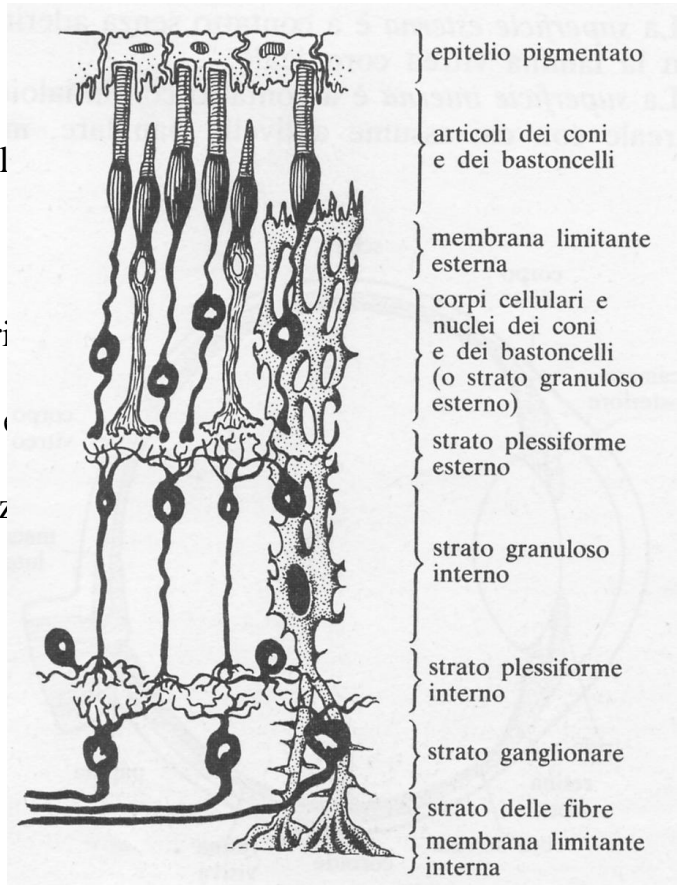
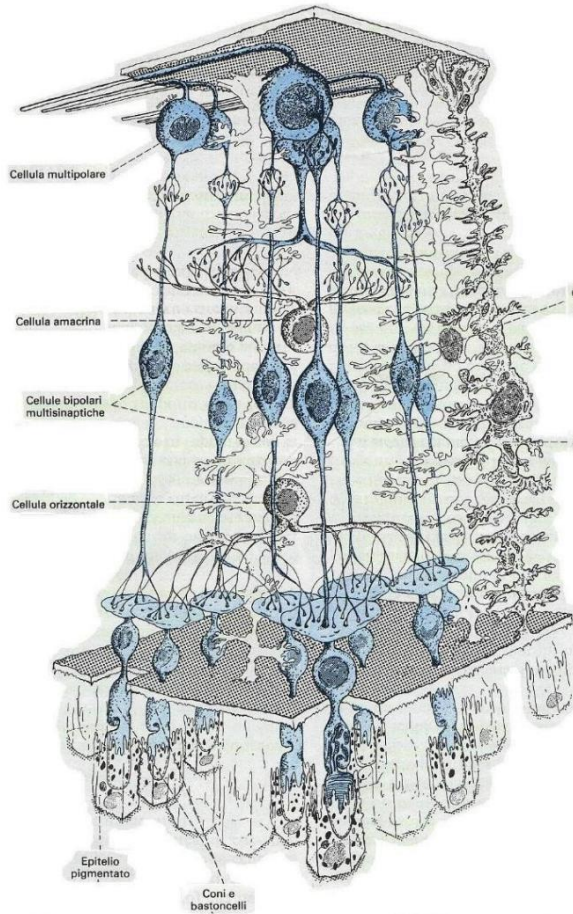
-Per studenti del Corso di Laurea per Ortottista Assistente di Oftalmologia

Anno 2001

# LA DEGENERAZIONE MACULARE LEGATA ALL'ETA'



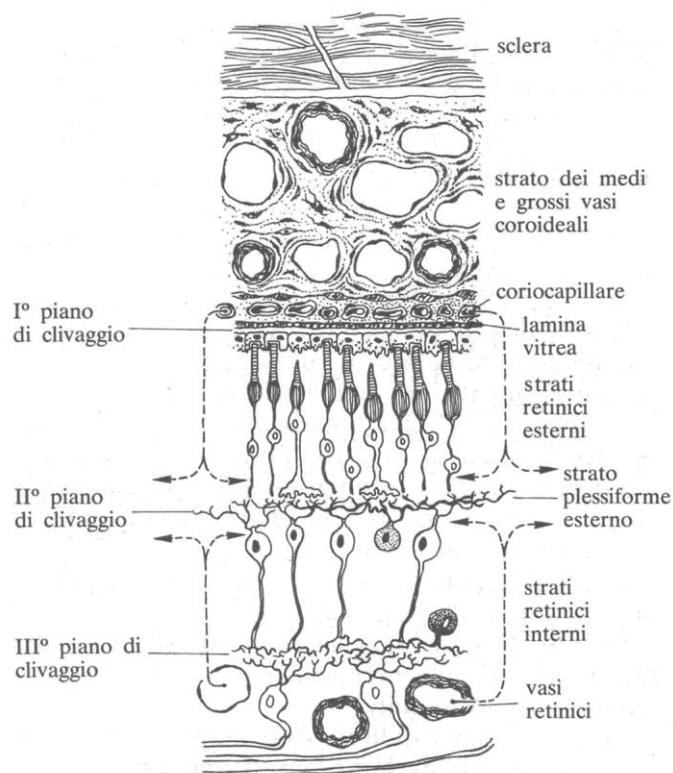
La retina è la membrana più interna dell'occhio. Gli elementi nervosi



Ricostruzione schematica dell'organizzazione strutturale della retina, con la rappresentazione dei principali sistemi neurali di proiezione (blu) e di associazione.

Fig. 8.2. - Organizzazione istologica retinica.

Nella retina esistono tre piani di clivaggio in cui l'adesione tra i vari strati è molto tenue, essi sono considerati i "punti deboli" della retina. La D.M.L.E. è un processo patologico che si sviluppa a livello del complesso "retina esterna-coriocapillare" (tunica del Ruysch), che per primo la descrisse più di 100 anni fa. Il danno interessa precocemente l'epitelio pigmentato retinico (E.P.R.) cui si associa un'alterazione del circolo coriocapillare sottostante, insieme con alterazioni delle strutture laminari della membrana di Bruch o lamina vitrea.



- Piani di clivaggio e duplice vascolarizzazione retinica.

La Degenerazione Maculare Legata all'Età (**D.M.L.E.**) è una malattia degenerativa progressiva bilaterale ed in genere simmetrica, ma può essere

presente nei due occhi a diversi stadi evolutivi, comparando simultaneamente o in tempi diversi. La probabilità di interessamento dell'occhio controlaterale aumenta del 12% ogni anno.

Interessa il 10% degli individui tra 65 ed 75 anni, il 30% dei soggetti tra 75 ed 85 anni e si riscontra in oltre il 30% dei pazienti ultraottantenni. È tra le cause più comuni di ipovisione nei paesi occidentali, infatti, circa il 60% dei pazienti affetti presenta ipovisione bilaterale entro i 75 anni d'età.

## **ETIOLOGIA**

### **Fattori Oculari Predisponenti**

*Ipermetropia elevata*

*Esposizione alla luce solare*

*Colore chiaro dell'iride*

*Discontinuità della matrice Lentale*

*Trasparenza del cristallino oltre i 65 anni*

### **Fattori Sistemici Predisponenti**

*Età*

*Fumo di sigaretta*

*Colesterolo-LDL*

*Iperensione*

*Diabete*

*Aterosclerosi*

*Fattori genetici*

*Squilibrio dei fattori angiogenici ed angiostatici*

*Radicali liberi e stress ossidativo*

*Lipoproteina (a)*

*Modello emodinamico*

### **Fattori Genetici**

*Familiarità (10-20%)*

*Elevata concordanza tra gemelli monozigoti*

*Ereditarietà (poligenica)*

*Gene ABCR*

*Apoproteina E ( $\epsilon 4$ )*

Per quanto riguarda l'incidenza dei casi familiari essa varia dal 10 al 20%.

Il rischio relativo per un fratello di un paziente malato è 19 volte superiore rispetto a quello di un fratello di un soggetto di controllo.

Studi su gemelli monozigoti malati hanno fornito un forte sostegno per l'ipotesi che la D.M.L.E. sia geneticamente determinata, anche se i fattori ambientali giocano un ruolo importante.

È stata ipotizzata una ereditarietà autosomica recessiva perché la malattia si riscontra in egual misura nei due sessi e non colpisce la metà dei figli di un genitore affetto.

Il gene ABCR (ATP-Binding-Cassette transporter-Retina) del cromosoma 1 (p13-21) codifica per la glicoproteina Ry, presente soltanto nella retina come proteina RmP (Rim Protein), questa ha un ruolo di trasporto del retinale attraverso la membrana del segmento esterno del bastoncello.

L'accumulo di lipofuscina (o retiniletanolamina cioè retinale più fosfatidiletanolamina) è probabilmente dovuto alla mutazione della Rim Protein, trasportatrice del retinale, il quale, non essendo in grado di oltrepassare la membrana cellulare tende ad accumularsi nel segmento esterno del bastoncello.

Tra le proteine implicate nel metabolismo lipidico, l'Apolipoproteina E svolge un ruolo centrale.

L'Apolipoproteina E esiste in 3 forme E2, E3, E4 codificate da 3 alleli codominanti,  $\epsilon_2$   $\epsilon_3$   $\epsilon_4$ , ognuno associato a differenti proprietà biochimiche e conseguenze patologiche.

È stato scoperto un effetto protettivo degli alleli  $\epsilon_4$  per la D.M.L.E. in particolar modo nei portatori di drusen morbide.

## **CLASSIFICAZIONE DELLA D.M.L.E.**

### **Classificazione Generale della D.M.L.E.**

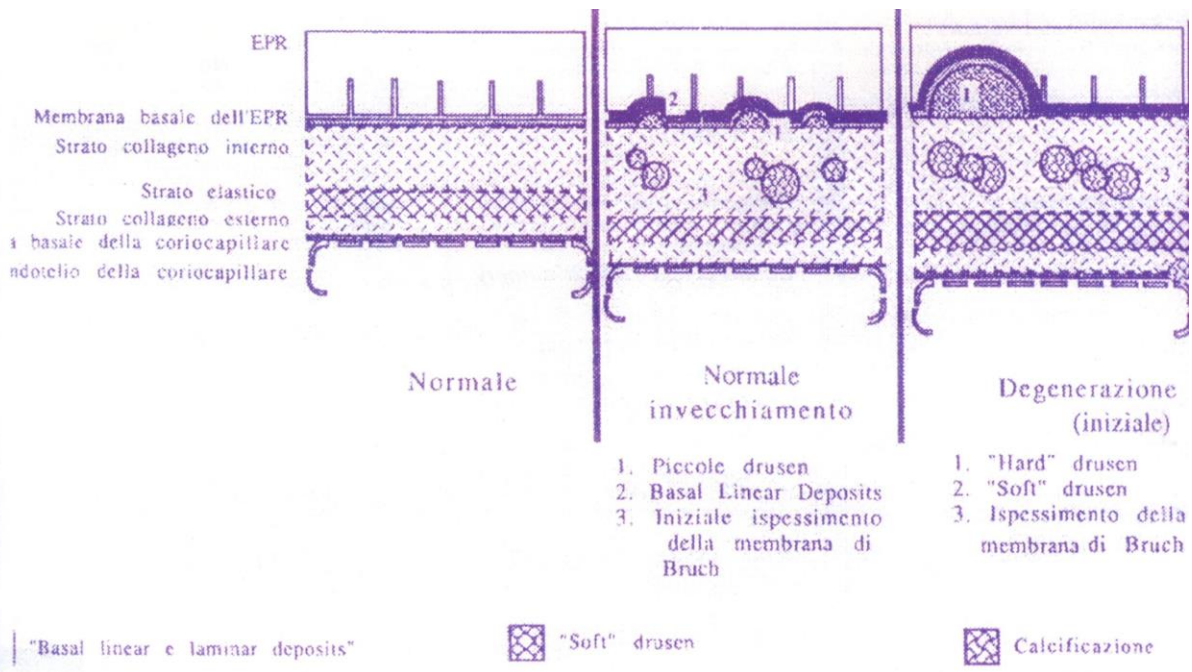
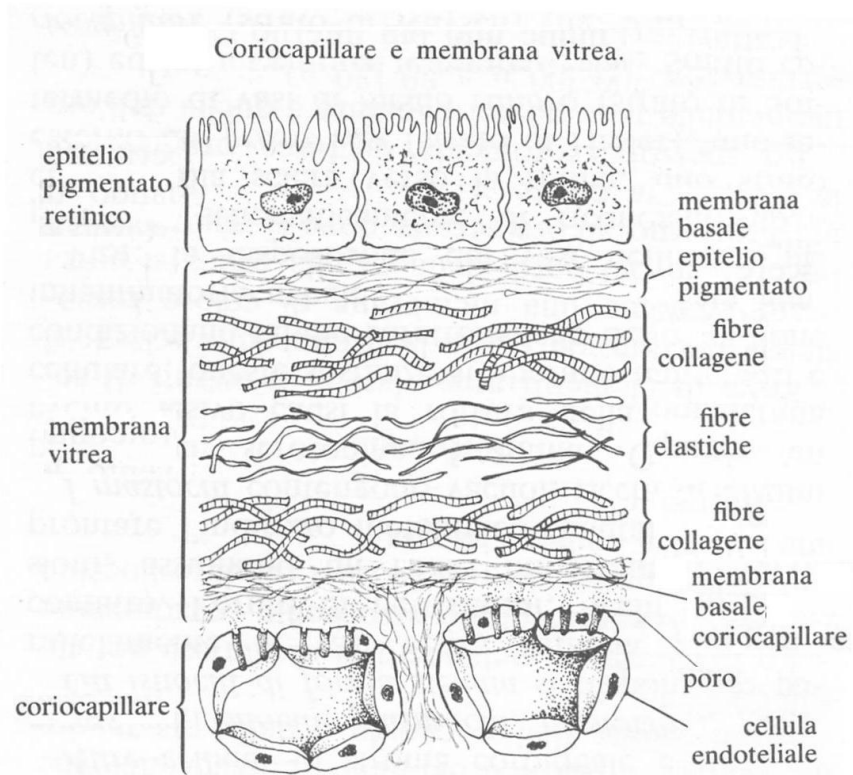
*Forma non neovascolare (non essudativa o secca o atrofica, di Haab-Dimmer)*

*Forma neovascolare (essudativa o umida o disciforme o sierosa, di Junius-Kuhnt)*

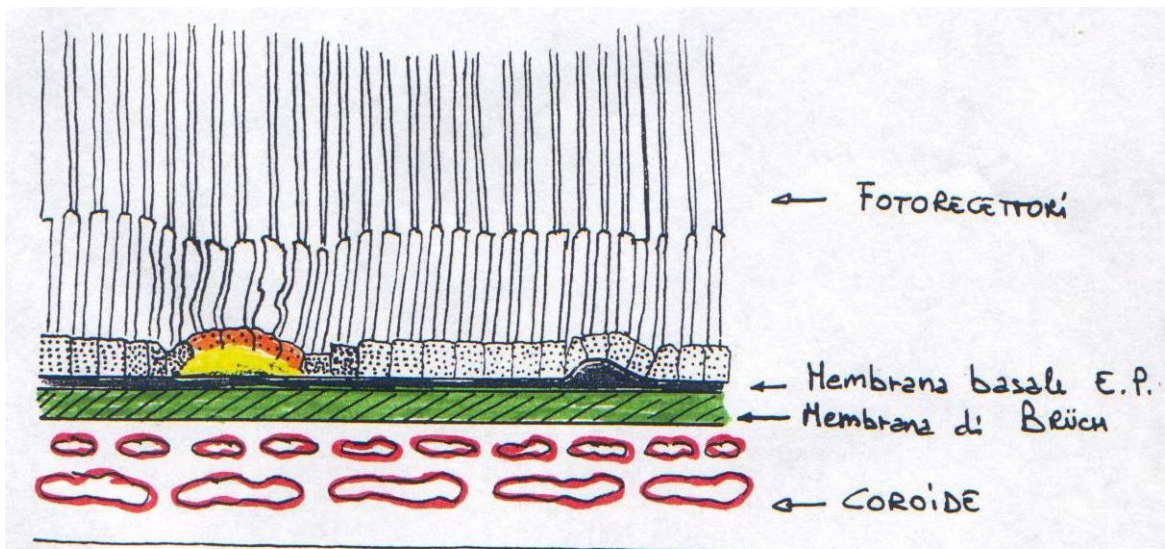
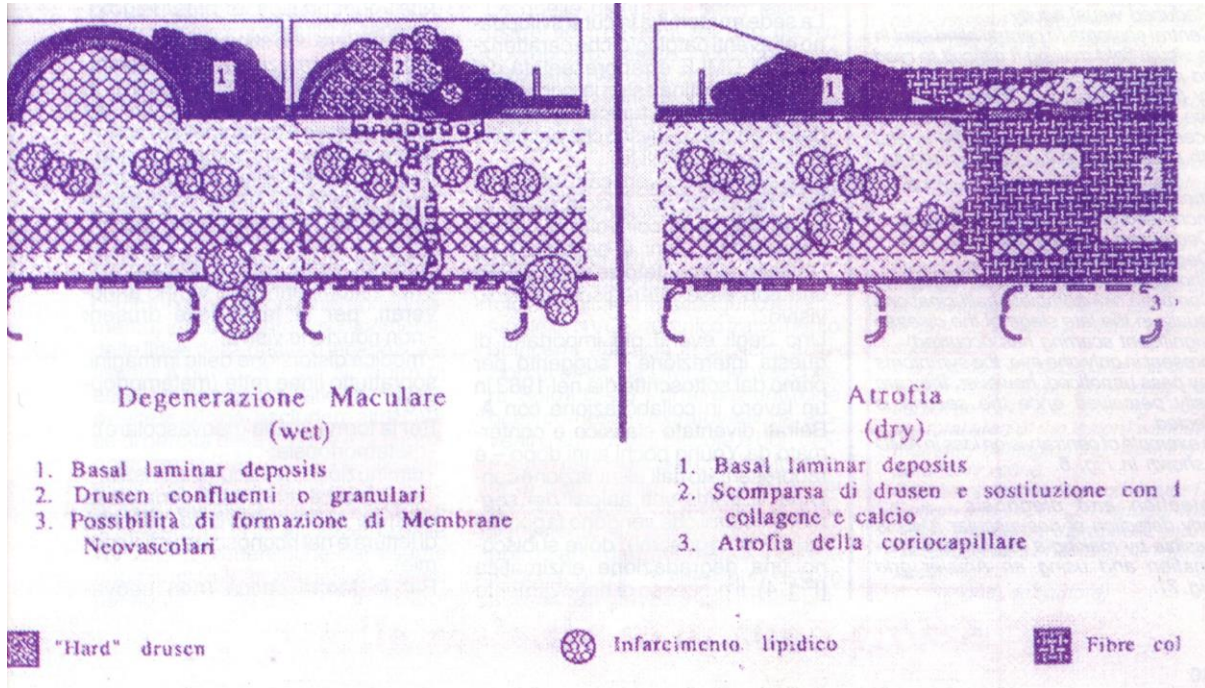
### **Classificazione Anatomico-Clinica della D.M.L.E.**

- *Degenerazione Maculare Colloide Senile (Drusen o noduli ialini)*
- *Degenerazione Maculare Senile Atrofica (Atrofia areolare)*
- *Degenerazione Maculare Disciforme Senile (Distacco sieroso dell'epitelio pigmentato)*

- *Forma Neovascolare*







### DRUSEN LAMINARI BASALI



A = "DRUSE" DURA

B = "DRUSE" SOFFICE CON NEOVASO ALL'INTERNO E PICCOLO DISTACCO DELL'EPR. MEMBRANA BASALE DELL'EPR INSPESITA, BRUCH INSPESITA, IRREGOLARE, FENESTRATA.

C = "DRUSE" SOFFICE CON NEOVASI SOTTOEPITELIALI e SOTTORETINICI CON DISTACCO DELL'EPR E DEL NEUROEPITELIO, BRUCH INSPESITA, IRREGOLARE, FENESTRATA.

## PATOGENESI

### IPOTESI PATOGENETICA CLASSICA (alterazione dismetabolica)

Alterazione dismetabolica primitiva delle cellule epiteliali dell'epitelio pigmentato retinico (E.P.R.).

**IL PRIMO EVENTO** è l'eliminazione continua di frammenti apicali dei segmenti esterni che vengono fagocitati dall'EPR (fagosomi), dove subiscono una degradazione enzimatica.

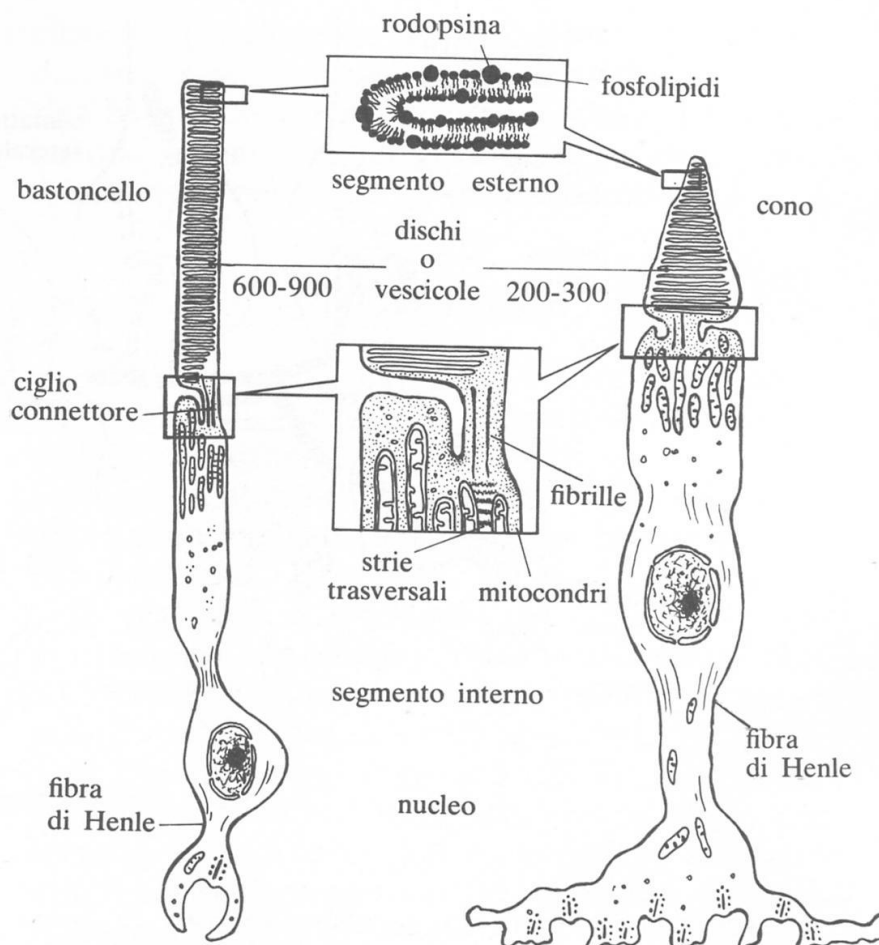
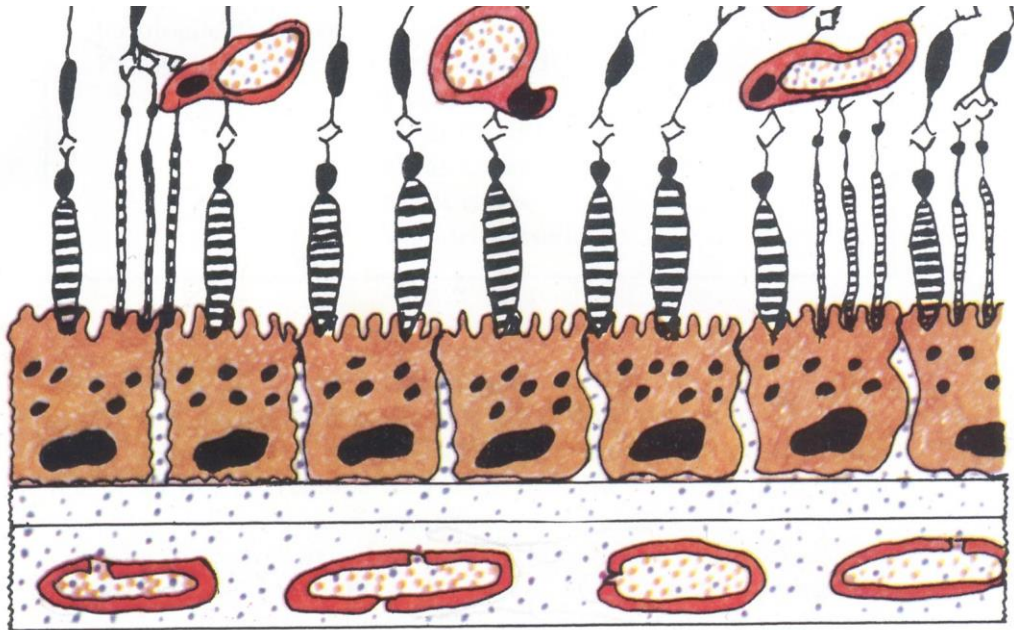


Fig. 8.4. - Caratteristiche istologiche dei fotorecettori.



Il processo di rinnovamento dei segmenti esterni dura per tutta la vita e con l'avanzare degli anni un certo numero di residui indigeriti della degradazione enzimatica dei segmenti esterni finisce con ingolfare il citoplasma delle cellule dell'EPR.

In particolare i granuli di lipofuscina che aumentano sensibilmente nell'epitelio pigmentato senile sarebbero un derivato indigeribile di questo processo.

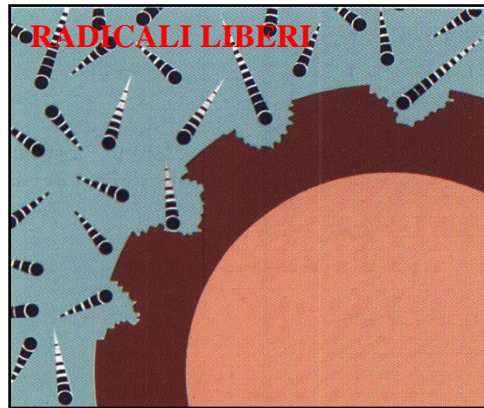
I segmenti esterni dei fotorecettori vengono costantemente rinnovati dalla sintesi di nuovi dischi e dallo smaltimento dei vecchi attraverso processi di fagocitosi da parte dell'E.P.R.. La digestione incompleta dei dischi provoca l'accumulo di lipofuscina che rappresenta una fonte fotoinducibile di ROS, in grado di provocare perossidazione lipidica (i fotorecettori sono fonti ricchissime di acidi grassi) e di inattivare gli enzimi lisosomiali.

La concentrazione di lipofuscina viene ulteriormente incrementata dai processi ossidativi e la sua tossicità danneggia gravemente le cellule, favorendo l'insorgenza della D.M.L.E..

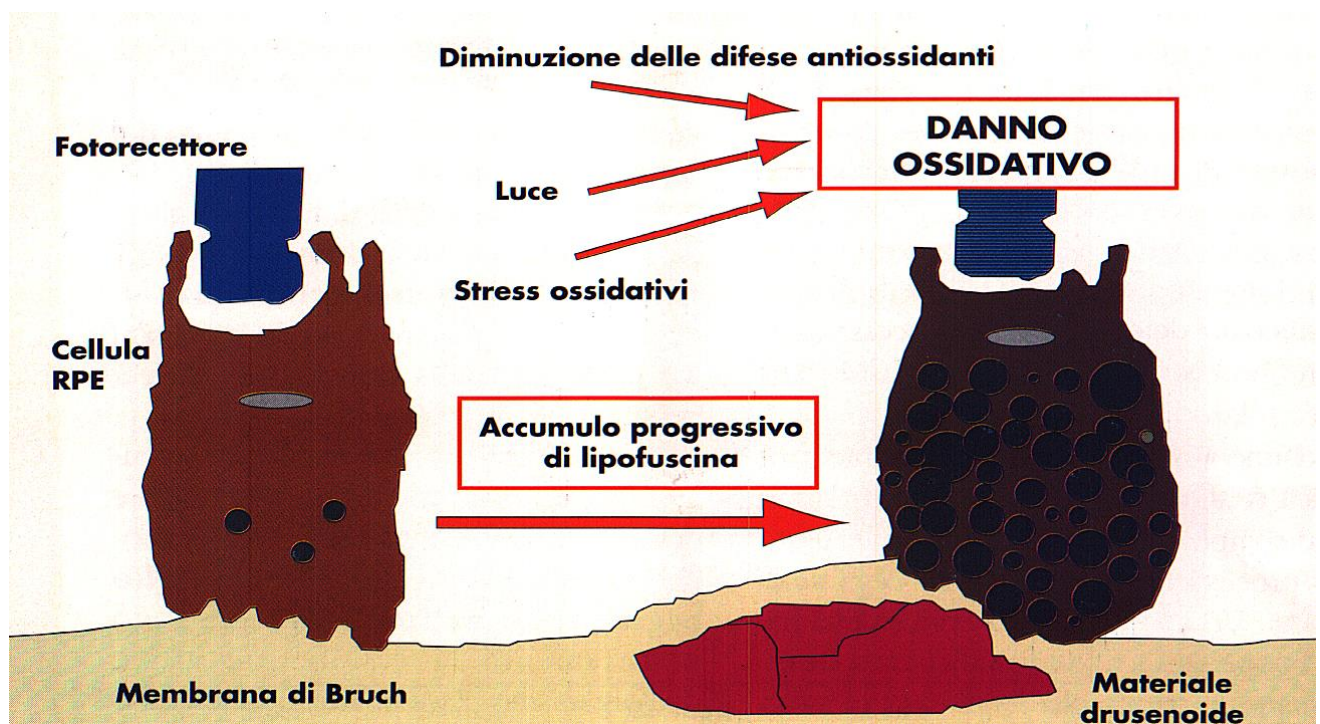
Nei dischi, la ricchezza di acidi grassi polinsaturi favorisce l'innescamento di reazioni a catena di lipoperossidazione. Parte del materiale indigerito si accumula nelle cellule dell'E.P.R. e si deposita a livello della m. di Bruch, semipermeabile, acellulare ed organizzata in strutture laminare costituite da collagene e fibre elastiche. Essa è situata tra E.P.R. e coriocapillare e permette, in condizioni normali, gli scambi metabolici tra fotorecettori ed E.P.R. da una parte e coriocapillare dall'altra. Il materiale espulso dalle cellule dell'E.P.R. si accumula nella m. di Bruch sotto forma di depositi laminari e basali.

**IL SECONDO EVENTO** è il danno ossidativo a livello EPR-coriocapillare è dovuto all'azione dei radicali liberi, siano essi prodotti dal metabolismo cellulare stesso, dall'abitudine al fumo di sigaretta o dalla fotossidazione indotta da un'eccessiva e prolungata esposizione alla luce solare.

I **radicali liberi**, atomi che presentano uno o più elettroni spaiati nella loro struttura, agiscono sia a livello dei diversi organelli subcellulari, sia nell'ambiente extracellulare. I loro bersagli principali nelle cellule sono rappresentati dal DNA, specialmente quello mitocondriale (*mt-DNA*), dagli acidi grassi insaturi delle membrane biologiche, dagli acidi grassi polinsaturi delle lipoproteine plasmatiche e dalle proteine strutturali ed enzimatiche.



La misura del livello delle specie reattive dell'ossigeno (*ROS*) viene definita come *stress ossidativo*. Nell'organismo esistono vari sistemi di difesa nei confronti dello stress ossidativo che agiscono con meccanismi di prevenzione (perossidasi e catalasi), di interruzione (superossidodismutasi, vitamina E e Coenzima Q), di riparazione (fosfolipasi e proteasi) e di adattamento, i quali promuovono la formazione di antiossidanti, stimolati dalla presenza delle specie reattive dell'ossigeno.



All'interno della cellula, i mitocondri rappresentano una delle fonti principali di radicali liberi, attraverso le catene respiratorie, ma sono anche altamente sensibili allo stress ossidativo. Nella senescenza si verifica una diffusa riduzione delle attività mitocondriali.

L'incremento della morte cellulare, tipico dell'età avanzata, potrebbe essere correlato a mutazioni random che intervengono negli enzimi della catena respiratoria mitocondriale, rendendoli meno suscettibili alla degradazione lisosomiale. La conseguenza diretta di questo processo si concretizza in un rallentamento del turnover mitocondriale e in una riduzione della capacità respiratoria cellulare che ne provoca la morte.

La *teoria mitocondriale dell'invecchiamento* definisce in termini molecolari le alterazioni energetiche che accompagnano la senescenza e rappresenta una elaborazione della teoria dei radicali liberi.

In essa si sostiene l'ipotesi che i continui attacchi da parte delle specie reattive dell'ossigeno (*ROS*) determina mutazioni nel DNA mitocondriale e conseguenti difetti nella catena respiratoria, associati ad esaltata produzione di ROS. Lo stress ossidativo, inoltre, è causa primaria di morte cellulare per *apoptosi* ed i mitocondri giocano un ruolo importante in questo processo. Ne deriva che stress ossidativo, invecchiamento ed apoptosi sono eventi strettamente correlati.

## IPOTESI PATOGENETICHE ATTUALI (modello emodinamico )

1. la riduzione della perfusione nel distretto coriocalpillare, l'aterosclerosi

2. l'aumento della rigidità sclerale nell'anziano,

sarebbero responsabili delle forme **atrofiche** della D.M.L.E..

1. l'aumento della pressione idrostatica nel circolo oftalmico, dalle arterie ciliari posteriori brevi alla coriocalpillare, arteriosclerosi o ipertensione arteriosa

sarebbe responsabile delle forme **essudative** ed **emorragiche** con **neovascolarizzazione coroideale (NVC)**

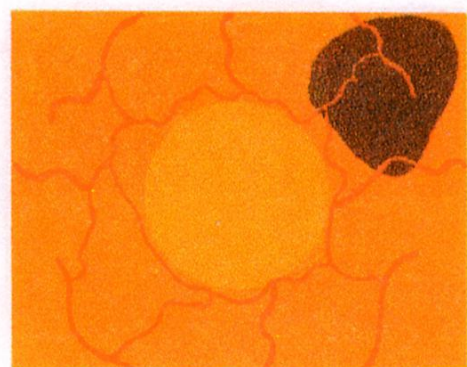
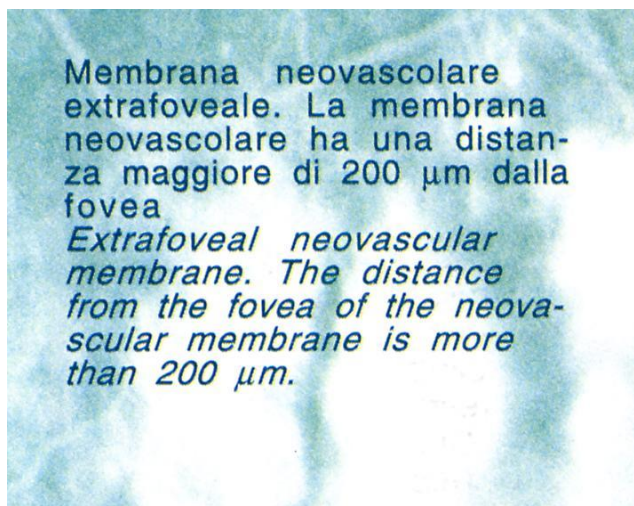
Il **primo fattore** determinante nello sviluppo della D.M.L.E. è la riduzione della perfusione nel distretto coriocalpillare, questa sarebbe il fattore primario rispetto al danno dell'EPR e non la risultante o una semplice concausa o associazione, dovuta all'infiltrazione lipidica della membrana basale delle pareti dei capillari della coroide (coriocalpillare).

Il **secondo evento** è la maggiore rigidità sclerale con un notevole danno del flusso ematico coroideale (studi clinici si basano sul fatto che la D.M.L.E. è prevalente nei paesi sviluppati, e che è frequente la sua associazione con la ipercolesterolemia, l'ipermetropia o miopi superiori a -20, il diabete e l'ispessimento della membrana di Bruch)

Il **terzo evento** è dovuto alla vasocostrizione delle arteriole con conseguente aumento delle resistenze al flusso ematico coroideale

La formazione di **neovasi sottoretinici** è l'aspetto più drammatico dell'intero processo morboso. Allo stato attuale si pensa che le sostanze accumulate e costituenti le drusen possano indurre la produzione di fattori angiogenici. I neovasi passano attraverso discontinuità della m. di Bruch nello spazio tra E.P.R. e membrana e poi in quello sottoretinico.

I **neovasi** giunti all'interno delle grandi drusen molli tendono lentamente a diffondere, con perdita di plasma e possibilità di sanguinamento, scollando così l'E.P.R. e talora anche il neuroepitelio. I neovasi crescono in area maculare diffondendosi "a ruota di carro". Essi sono extrafoveali se localizzati ad oltre 200  $\mu\text{m}$  dalla fovea; iuxtafoveali tra 199 e 1  $\mu\text{m}$ ; subfoveali se coinvolgono la fovea.



Membrana neovascolare  
Area vascolare

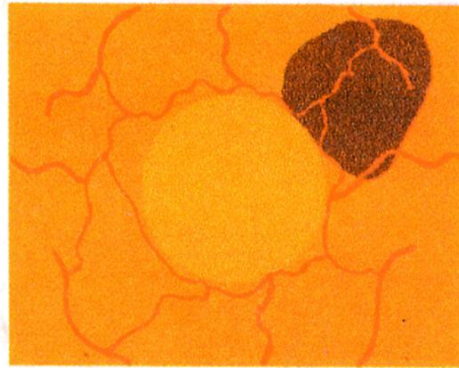


Membrana neovascolare juxtafoveale: la membrana neovascolare ha una distanza minore ai 200  $\mu\text{m}$  dalla fovea

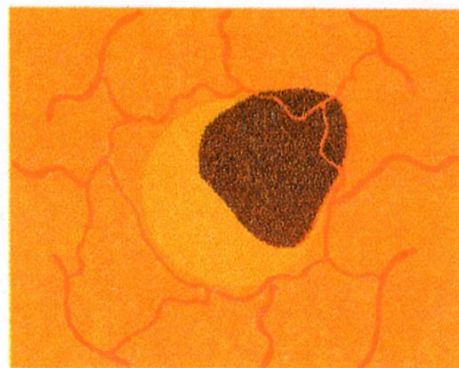
*Juxtafoveal neovascular membrane. The distance from the fovea of the neovascular membrane is less than 200  $\mu\text{m}$*

Membrana neovascolare subfoveale. La membrana neovascolare coinvolge il centro della fovea

*Subfoveal neovascular membrane. The neovascular membrane involves the center of the fovea*



■ Membrana neovascolare  
■ Area vascolare

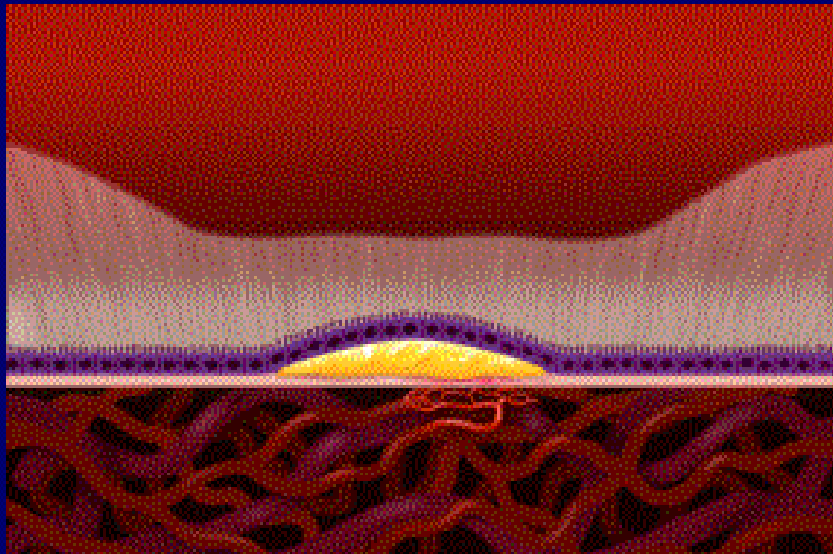


■ Membrana neovascolare  
■ Area vascolare

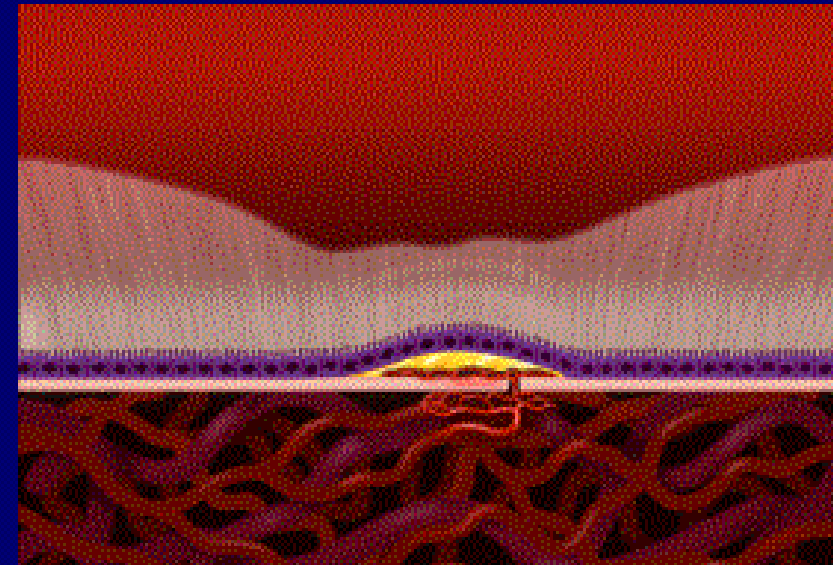
Le membrane neovascolari hanno una evoluzione e crescita variabile tra 0 e 74  $\mu\text{m}$ , con una media di 18  $\mu\text{m}$  al giorno. Ecco perché il 75% dei casi di NVC extrafoveali coinvolgono la fovea entro un anno.

La **neovascolarizzazione occulta** è lo stadio successivo alle drusen. I neovasi invadono la m. di Bruch diffondendo lateralmente ed attraverso le sue fratture.

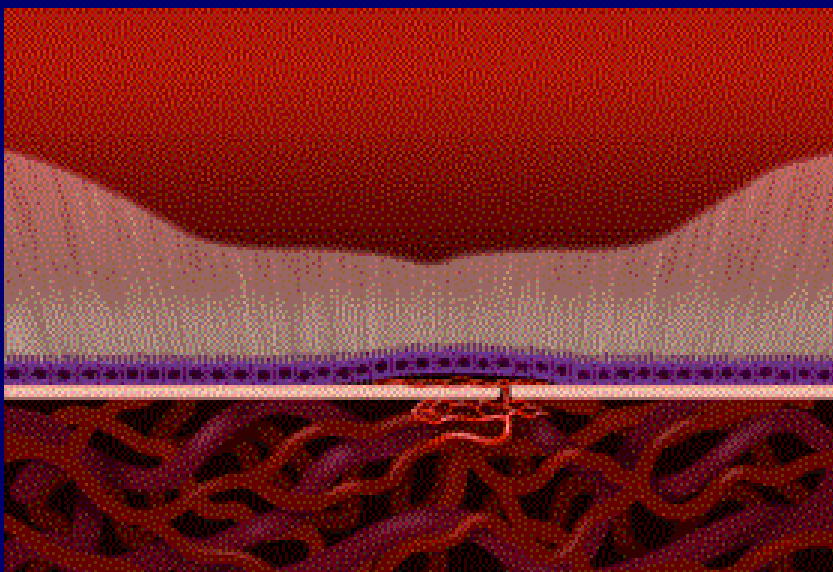
Il riconoscimento del vaso afferente (feeder vessel) è il momento più importante.



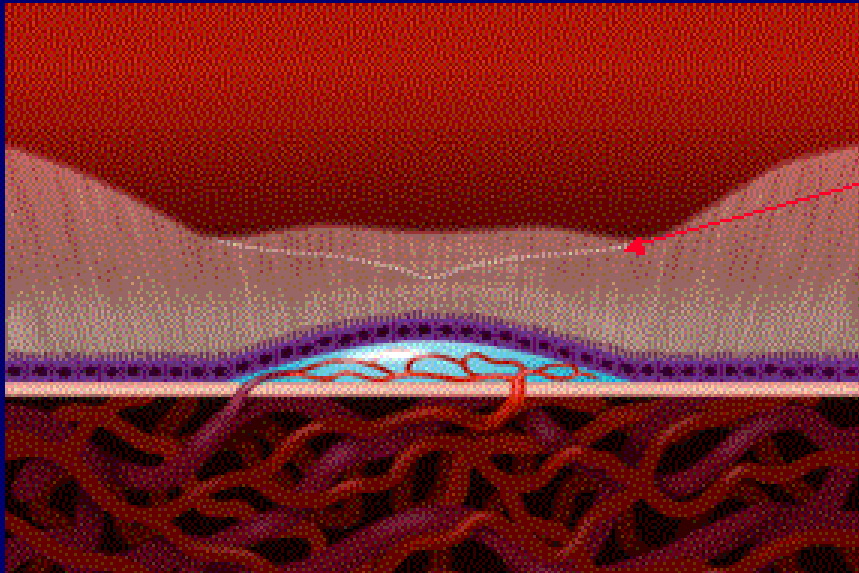
Retina  
RPE  
Bruch's Membrane  
Choroid



Retina  
RPE  
Bruch's Membrane  
Choroid



Retina  
RPE  
Bruch's Membrane  
Choroid



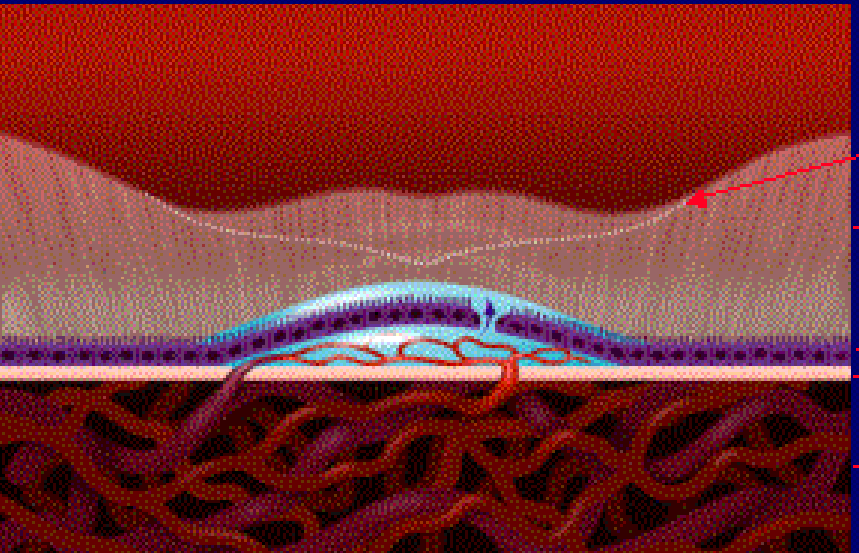
Healthy Fovea

Retina

RPE

Bruch's Membrane

Choroid



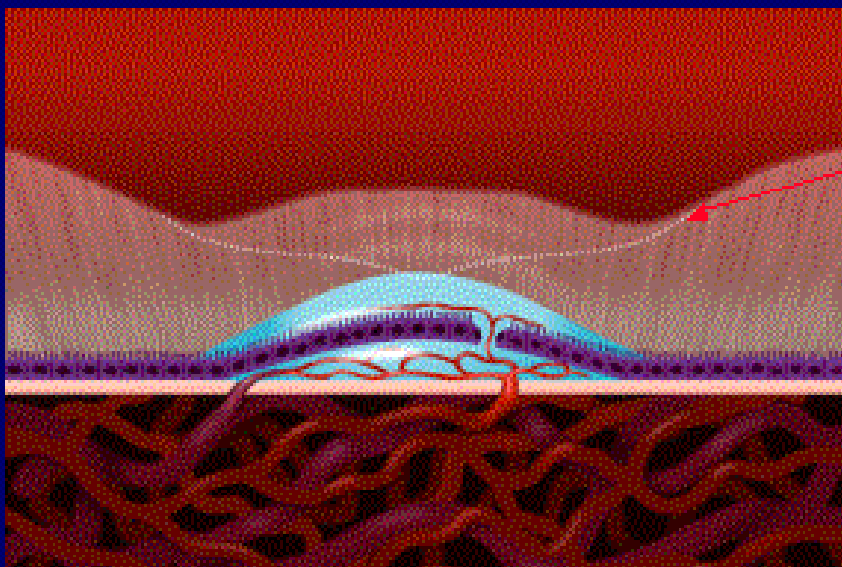
Healthy Fovea

Retina

RPE

Bruch's Membrane

Choroid



Healthy Fovea

Retina

RPE

Bruch's Membrane

Choroid

L'alterazione strutturale delle pareti dei neovasi e il regime ipertensivo venoso instaurato verosimilmente a causa dell'aumentata rigidità sclerale nell'occhio affetto da D.M.L.E. porta alla perdita di emazie e plasma. Ciò induce il distacco sieroso o siero-emorragico del neuroepitelio il cui piano di clivaggio è situato tra E.P.R. e strato dei fotorecettori.

Nello stadio cicatriziale che segue si ha la fibrosi progressiva conseguente all'iperplasia reattiva ed alla metaplasia fibroblastica dell 'E.P.R..

Una m. di Bruch e un vitreo normale inibiscono la formazione di neovasi, mentre una loro alterazione favorisce i fenomeni di NVC.

Durante la proliferazione, le cellule endoteliali formano un tubo a fondo cieco e producono una nuova membrana basale attorno al tubo stesso. Due tubi adiacenti si fondono per le estremità a formare un condotto continuo, stabilendo in tal modo un flusso ematico.

NEOVASI



*Membrana neovascolare preretinica.  
I neovasi sono formati da un solo strato cellulare e sono molto fragili.  
Danno spesso origine a gravi emorragie.*

## FATTORI DI REGOLAZIONE DELLA PROLIFERAZIONE E DELLA MIGRAZIONE DELLE CELLULE ENDOTELIALI

*a-FGF (fattore di crescita fibroblastico acido)*

*b-FGF (fattore di crescita fibroblastico basico)*

*TGF- $\alpha$  (fattore di crescita trasformante)*

*Eparina*

*TNF- $\alpha$  (fattore di necrosi tumorale)*

*Interleuchina 8*

*PDEGF (fattore di crescita endoteliale derivato dalle piastrine)*

*Prostaglandine E1, E2*

*VEGF (fattore di crescita endoteliale vascolare)*

## FATTORI ANTIANGIOGENICI

*TIMP-1 (inibitore tissutale delle  
metalloproteinasi)*

*Tamoxifene e Clomifene*

*Anticorpi anti-IL8*

*TIMP-2*

*Interleuchina 12 (IFN- $\gamma$ )*

*TIMP-3*

*Fattori leganti l'eparina*

*TGF- $\beta$  (fattore di crescita  
trasformante)*

*Indometacina ed Aspirina*

*Anticorpi anti-bFGF*

*Steroidi (desametasone,  
tetraidrocortisolo)*

*Anticorpi anti-aFGF*

*Angiostatina*

## SINTOMI PRINCIPALI E ACCESSORI

### *Tra i sintomi principali vanno annoverati*

- *Per la fase delle drusen:*

- non riduzione visiva
- modica distorsione delle immagini, soprattutto linee rette (metamorfopsie)

- *Per la forma umida (neovascolare):*

- metamorfopsie
- diminuzione dell'acutezza visiva; scotoma centrale (cioè zona cieca centrale nel campo visivo, difficoltà di lettura e nel riconoscere le fisionomie)

- *Per la forma secca (non neovascolare):*

- gli stessi sintomi della forma umida, ma meno accentuati, con evoluzione più lenta ed edito funzionale meno grave

### *Tra i sintomi accessori vanno invece menzionati :*

- aumentata sensibilità alla luce forte
- diminuita sensibilità al contrasto
- diminuita visione dei colori
- fotopsie (sfarfallii o lampi luminosi)
- allucinazioni complete od incomplete (di solito nello stato tardivo della malattia se ci sono grosse cicatrici)

## FLUORANGIOGRAFIA

### ***Degenerazione colloide:***

Le formazioni piccole, medie o grandi assumono sin dalle primissime fasi coroideali, una netta fluorescenza che tende ad aumentare d'intensità, ma non di dimensioni, per poi decrescere nelle fasi successive.

### ***Distacco sieroso dell'EPR:***

Fluorescenza coroideale precoce che interessa tutta l'area distaccata. Aumento della fluorescenza nelle fasi successive senza aumentare di estensione.

### ***Distacco del neuroepitelio:***

La fluorescenza diffonde nello spazio sottoretinico lentamente ed in maniera non omogenea, ai bordi del distacco dell'epitelio pigmentato.

### ***Neovascolarizzazioni:***

La NVC classica o manifesta si presenta come un'area d'iperfluorescenza uniforme e ben demarcata nella fase precoce, con aumento della sua estensione e con margini indistinti nelle fasi medie e tardive.

### ***La NCV occulta è di due tipi:***

Tipo I caratterizzato da una iperfluorescenza sfumata con irregolare aumento dopo 1 o 2 minuti. I margini della lesione sono mal definiti o difficili ad essere delimitati. Nelle fasi vi è perdita di fluorescenza.

Tipo II a margini mal delimitati con perdita del colorante nelle fasi tardive proveniente da una sorgente imprecisata a livello dell'EPR che non assomiglia a quella della NVC classica.