



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI GENOVA

SCUOLA DI SCIENZE MEDICHE E FARMACEUTICHE

CORSO DI LAUREA IN MEDICINA E CHIRURGIA

**Differenze Etniche nei Patterns di Presentazione
della Neovascolarizzazione Maculare di Tipo 3**

RELATORE:

Prof. Michele Iester

CANDIDATA:

Eleonora Fazio

CORRELATORE:

Dott. Paolo Forte

Prof. Vincenzo Fontana

INDICE

CAPITOLO 1: Introduzione alla degenerazione maculare e alla MNV T3.....pg 5

- ◆ 1.1 Definizione, Classificazione e Burden della AMD.....pg 5
 - 1.1.1 Definizione e Inquadramento Nosologico
 - 1.1.2 Classificazione Clinica
 - 1.1.3 Burden Epidemiologico e Impatto Socio-Sanitario della AMD
 - 1.1.4 Fattori di Rischio della AMD
- ◆ 1.2 Anatomia e Fisiopatologia della Regione Maculare.....pg 10
 - 1.2.1 Architettura vascolare della macula
 - 1.2.2 Alterazioni del Plesso Capillare Profondo nella MNV T3
 - 1.2.3 Interfaccia retina-EPR-coriocapillare nella patogenesi della MNV T3
- ◆ 1.3 Evoluzione della Classificazione della Neovascolarizzazione Maculare.....pg 14
 - 1.3.1 Storia della Nomenclatura e Risoluzione delle Controversie Terminologiche
 - 1.3.2 La Sequenza Storica delle Denominazioni
 - 1.3.3 Il Consenso CONAN: Un Modello di Standardizzazione Internazionale
 - 1.3.4 Classificazione Attuale: Sistema di Classificazione Anatomica a Tre Tipi
 - Type 1 MNV
 - Type 2 MNV
 - Type 3 MNV
- ◆ 1.4 Epidemiologia e Distribuzione Geografica.....pg 23
 - 1.4.1 Studi contemporanei OCT-based
 - 1.4.2 Impatto delle tecnologie di imaging avanzate sulla detection
 - 1.4.3 Metodologie di studio e bias di selezione
 - 1.4.4 Disparità Geografiche e Variazioni Etniche: analisi di 47 paesi
 - 1.4.5 Prevalenza elevata in regioni occidentali e mediterranee
 - 1.4.6 Prevalenza ridotta nelle popolazioni dell'Asia orientale
 - 1.4.7 Correlazioni con aspettativa di vita e fattori socio-economici

CAPITOLO 2: Meccanismi fisiopatologici e caratteristiche cliniche della MNV3.....pg 28

- ◆ 2.1 Meccanismi Patogenetici Specifici.....pg 29
 - 2.1.1 Meccanismi Molecolari e Espressione di Fattori Angiogenici
 - 2.1.2 Migrazione dell'EPR
 - 2.1.3 Transdifferenziazione dell'EPR e Produzione Locale di VEGF
 - 2.1.4 Ruolo della Glia di Müller
 - 2.1.5 Correlazioni Clinico-Patologiche e Evidenze Istologiche
- ◆ 2.2 Caratteristiche Cliniche e Morfologiche.....pg 32
 - 2.2.1 Pattern di Distribuzione Anatomica delle Lesioni
 - 2.2.2 Analisi quantitativa delle distanze dalla fovea
 - 2.2.3 Preferenze regionali e predominanza del quadrante superotemporale
 - 2.2.4 Lesioni multifocali: incidenza e caratteristiche
 - 2.2.5 Pattern bifocali, trifocali e quadrifocali

◆ 2.3 Caratteristiche patologiche associate.....	pg 39
○ 2.3.1 Associazione con pseudodrusen reticolari	
○ 2.3.2 Alterazioni coroideali	
○ 2.3.3 Emorragie intraretiniche ed essudati duri	
◆ 2.4 Imaging Avanzato ed Evoluzione Diagnostica.....	pg 43
○ 2.4.1 Evidenze Quantitative OCTA dei Deficit di Flow	
○ 2.4.2 Identificazione di lesioni precursori e neovascolarizzazione nascente	
○ 2.4.3 Essudazione non-neovascolare e stadi pre-proliferativi	
○ 2.4.4 Limitazioni tecniche e artefatti di proiezione in OCTA	
◆ 2.5 Diagnosi Differenziale e Disease Spectrum.....	pg 48
○ 2.5.1 Distinzione tra DRAMA e MNV T3 vera: implicazioni terapeutiche	
○ 2.5.2 Sovrapposizione con PEVAC	
○ 2.5.3 Tempo medio di evoluzione da non essudativo a essudativo	
CAPITOLO 3: Risposta Terapeutica e Outcome Clinici	pg 51
◆ 3.1 Monitoraggio terapeutico: cambiamenti vascolari con anti-VEGF.....	pg 51
○ 3.1.1 Efficacia del Trattamento Anti-VEGF e Pattern di Risposta	
○ 3.1.2 Guadagni visivi comparativi	
○ 3.1.3 Risposta morfologica e risoluzione completa dei fluidi	
○ 3.1.4 Considerazioni sui regimi terapeutici: PRN vs. treat-and-extend	
◆ 3.2 Compartimentalizzazione dei Fluidi e Implicazioni Terapeutiche.....	pg 54
○ 3.2.1 Significato differenziale dell'IRF nella MNV T3	
○ 3.2.2 SRF come predittore negativo: contrasto con altri tipi di MNV	
○ 3.2.3 Predittori baseline: SRF, SHRM, multilaminae come fattori chiave	
○ 3.2.4 Risposte stage-specific e lesioni di stadio 3	
◆ 3.3 Complicanze e Sequele a Lungo Termine.....	pg 57
○ 3.3.1 Sviluppo di fibrosi maculare: incidenza 46.2% a 24 mesi	
○ 3.3.2 Progressione verso atrofia geografica	
○ 3.3.3 Rotture dell'EPR ed emorragie: complicanze in stadi avanzati	
◆ 3.4 Biomarkers Prognostici e Stratificazione del Rischio.....	pg 59
○ 3.4.1 Predittori OCT baseline DI FIBROSI: SHRM, multilaminae	
○ 3.4.2 Fattori protettivi: lesioni multifocali e minor rischio fibrotico	
○ 3.4.3 Predittori di outcome visivo e modelli prognostici	
○ 3.4.4 Cambiamenti del flow OCTA come biomarkers di risposta	
CAPITOLO 4: Obiettivo dello studio.....	pg 63
CAPITOLO 5: Materiali e metodi.....	pg 65
CAPITOLO 6: Risultati.....	pg 69
CAPITOLO 7: Discussione.....	pg 71
CAPITOLO 8: Conclusione.....	pg 74
BIBLIOGRAFIA.....	pg 87

CAPITOLO 1: INTRODUZIONE ALLA DEGENERAZIONE MACULARE SENILE

1.1 Definizione, Classificazione e Burden della AMD

1.1.1 Definizione e Inquadramento Nosologico

La degenerazione maculare legata all'età (Age-related Macular Degeneration, AMD) rappresenta una patologia degenerativa cronica della retina centrale che costituisce attualmente la principale causa di ipovisione e cecità legale nei paesi industrializzati nelle persone di età superiore ai 55 anni.⁵⁹

La AMD è una maculopatia acquisita e coinvolge la macula, struttura anatomica che costituisce il fulcro funzionale del sistema visivo umano, responsabile della visione centrale ad alta risoluzione, della percezione cromatica e della capacità di lettura.

Si tratta di una malattia multifattoriale caratterizzata da alterazioni progressive dell'interfaccia tra retina neurosensoriale, epitelio pigmentato retinico (EPR) e coriocalpillare nella regione maculare.

Dal punto di vista anatomopatologico, l'AMD coinvolge primariamente:

- ◆ L'epitelio pigmentato retinico (EPR)
- ◆ La membrana di Bruch
- ◆ Il complesso dei fotorecettori
- ◆ La coriocalpillare

La patologia si manifesta attraverso un ampio spettro di manifestazioni cliniche che vanno da alterazioni precoci come i drusen e le anomalie pigmentarie, fino alle forme avanzate caratterizzate da atrofia geografica o neovascolarizzazione maculare.

1.1.2 Classificazione Clinica

La classificazione clinica attuale dell'AMD, codificata dal Beckman Initiative for Macular Research Classification Committee,³⁸ distingue diverse forme:

- ◆ AMD Precoce:
 - Presenza di drusen di dimensioni medie (63-125 μm) senza alterazioni pigmentarie
 - Drusen di grandi dimensioni (>125 μm) senza alterazioni pigmentarie
- ◆ AMD Intermedia:
 - Drusen di grandi dimensioni con alterazioni pigmentarie
 - Drusen di dimensioni medie con alterazioni pigmentarie estese
- ◆ AMD Avanzata:
 - Forma atrofica (atrofia geografica)
 - Forma neovascolare (AMD umida o essudativa): A sua volta si divide in tipo 1 (MNV T1), tipo 2 (MNV T2) e neovascolarizzazione maculare di tipo 3 (MNV T3).⁹¹

1.1.3 Burden Epidemiologico e Impatto Socio-Sanitario della AMD

L'AMD rappresenta una delle principali sfide sanitarie del XXI secolo. Studi epidemiologici internazionali hanno documentato una prevalenza globale dell'8,7% nella popolazione sopra i 45 anni, con proiezioni che stimano un aumento dei casi da 196 milioni nel 2020 a 288 milioni nel 2040 a causa dell'incremento dell'aspettativa di vita globale.¹²⁶

L'analisi epidemiologica rivela che la forma neovascolare, pur rappresentando solo il 10-15% dei casi totali di AMD, è responsabile del 79-90% della cecità legale associata alla patologia.

L'impatto socio-economico della degenerazione maculare legata all'età comprende i costi diretti che includono le spese per diagnosi, monitoraggio, trattamenti farmacologici e riabilitazione visiva e i costi indiretti che comprendono la perdita di produttività, l'assistenza domiciliare e l'adattamento dell'ambiente domestico, inoltre i caregivers sono spesso costretti a modificare le proprie attività lavorative per assistere il paziente ipovedente.

La perdita della visione centrale conseguente all'AMD comporta una drastica riduzione della qualità di vita, influenzando negativamente multiple dimensioni del benessere psico-fisico e sociale.¹⁴

La disabilità funzionale si manifesta attraverso limitazioni progressive nelle attività della vita quotidiana, dalla lettura alla guida, dalla preparazione dei pasti al riconoscimento dei volti. Queste limitazioni generano spesso isolamento sociale, depressione e perdita di autostima oltre all'aumentato rischio di cadute e traumi.⁹⁶

1.1.4 Fattori di Rischio della AMD

La comprensione dei fattori di rischio associati allo sviluppo e alla progressione dell'AMD è fondamentale per l'identificazione precoce dei soggetti a rischio e l'implementazione di strategie preventive personalizzate.

L'interazione gene-ambiente determina la variabilità fenotipica osservata nella popolazione, spiegando perché individui con identica predisposizione genetica possano presentare decorsi clinici molto diversi.

Fattori di Rischio Non Modificabili

- ◆ **Età:** L'età rappresenta il principale fattore di rischio per l'AMD. La prevalenza della patologia aumenta esponenzialmente con l'avanzare dell'età, raggiungendo il 30% negli ultraottantenni.¹²⁶
- ◆ **Sesso:** Le donne presentano un rischio aumentato di sviluppare AMD, probabilmente a causa della maggiore aspettativa di vita, dei fattori ormonali post-menopausali e delle differenze nella composizione corporea.
- ◆ **Etnia:** Si osserva una prevalenza più elevata nelle popolazioni caucasiche, un'incidenza ridotta nelle popolazioni afro-americane e ispaniche, e differenze nella presentazione clinica tra diverse etnie.
- ◆ **Predisposizione Genetica:** L'ereditabilità è stimata intorno al 45-70% attraverso studi di concordanza tra gemelli.⁵⁷

I principali loci di suscettibilità includono:

- Geni del complemento: CFH (Complement Factor H), CFI (Complement Factor I) e C3 rappresentano i fattori di rischio genetico più significativi
- Locus ARMS2/HTRA1: costituisce il secondo locus di suscettibilità più importante
- Altri geni coinvolti: TIMP3, LPC, CETP, ABCA1

Fattori di Rischio Modificabili

- ◆ **Fumo di Sigaretta:** Rappresenta il principale fattore di rischio modificabile per l'AMD, aumentando il rischio di 2-4 volte attraverso meccanismi che includono:
 - Stress ossidativo sistemico e locale
 - Riduzione dei livelli plasmatici di antiossidanti
 - Compromissione della circolazione coroideale
 - Alterazione del metabolismo dei carotenoidi maculari⁶²
- ◆ **Fattori Cardiovascolari:**
 - Ipertensione arteriosa⁵⁷
 - Malattie cardiovascolari: aterosclerosi sistemica correlata a compromissione microvascolare retinica^{124,36}
 - Elevati livelli di colesterolo: possibile ruolo nella formazione di drusen
- ◆ **Obesità:** particolarmente quella addominale, è associata ad aumentato rischio di progressione verso forme avanzate di AMD attraverso:
 - Processi infiammatori cronici
 - Incremento dello stress ossidativo sistemico
 - Alterazioni del metabolismo lipidico
- ◆ **Fattori Nutrizionali:**
 - Dieta povera di antiossidanti: carenza di vitamine C, E, zinco
 - Basso intake di carotenoidi: luteina e zeaxantina
 - Carenza di acidi grassi omega-3: DHA ed EPA
 - Elevato intake di acidi grassi saturi
- ◆ **Esposizione alla Luce:** L'esposizione cronica alla luce blu¹³² e ai raggi UV rappresenta un fattore di rischio attraverso:
 - Danno foto-ossidativo diretto ai fotorecettori
 - Generazione di specie reattive dell'ossigeno
 - Accumulo di lipofuscina nell'EPR

Fattori di Rischio Oculari

◆ Caratteristiche del Fundus

- Presenza di drusen di grandi dimensioni^{122,120}
- Alterazioni pigmentarie dell'EPR⁸⁹
- Drusen reticolari (reticular pseudodrusen)²⁹
- Iperplasia dell'EPR

1.2 ANATOMIA E FISIOLOGIA DELLA REGIONE MACULARE

1.2.1 Architettura vascolare della macula

La macula rappresenta la regione anatomica centrale della retina, caratterizzata da una specializzazione strutturale che la rende il fulcro della visione ad alta risoluzione. La sua architettura vascolare unica e i complessi rapporti tra i diversi comparti anatomici sono fondamentali per comprendere i meccanismi patogenetici della neovascolarizzazione maculare di tipo 3 su cui ci soffermeremo.

La zona avascolare foveale (FAZ) costituisce un'area di circa 500 micrometri di diametro priva di capillari retinici, dove il supporto metabolico è fornito esclusivamente dalla circolazione coroideale attraverso l'epitelio pigmentato retinico. Questa peculiare organizzazione vascolare rende la regione maculare particolarmente vulnerabile ai disturbi della microcircolazione e crea le condizioni anatomiche che predispongono allo sviluppo di neovascolarizzazione compensatoria.

I plessi vascolari retinici sono organizzati in tre livelli principali:

- ◆ Plesso superficiale: localizzato nello strato delle cellule ganglionari
- ◆ Plesso intermedio: nella porzione interna dello strato plessiforme interno
- ◆ Plesso profondo: localizzato alla giunzione degli strati plessiformi interno ed esterno, presenta un pattern di distribuzione che segue l'organizzazione dei neuroni bipolari e delle cellule di Müller.²⁷

La comunicazione tra i diversi plessi vascolari avviene attraverso anastomosi verticali che permettono una redistribuzione del flusso ematico in condizioni fisiologiche e patologiche. In particolare, i plessi intermedio e profondo sono riforniti da anastomosi verticali dal plesso superficiale. Queste connessioni inter-plessali rappresentano vie preferenziali attraverso cui può svilupparsi la neovascolarizzazione di tipo 3, che origina dal plesso capillare profondo (DCP) e si estende verso gli strati retinici più superficiali attraverso questi canali anastomotici preesistenti.^{17,54}

1.2.2 Alterazioni del Plesso Capillare Profondo nella MNV T3

La compromissione del DCP precede spesso lo sviluppo di neovascolarizzazione retinica, suggerendo un ruolo patogenetico primario nell'evoluzione verso le forme di MNV T3.

Le alterazioni del DCP che predispongono allo sviluppo di MNV T3 includono:

- ◆ Aree di non perfusione focale che creano zone ischemiche localizzate
- ◆ Dilatazioni capillari che indicano stress emodinamico
- ◆ Formazione di shunt arterio-venosi che alterano la distribuzione del flusso

Utilizzando l'angiografia OCT è stato possibile investigare come il DCP rappresenti il punto di origine della MNV T3, fungendo da sito di iniziazione della neovascolarizzazione intraretinica.¹⁰⁴

1.2.3 Interfaccia retina-EPR-coriocapillare nella patogenesi della MNV T3

La comprensione di questa complessa architettura anatomo-funzionale è essenziale per comprendere come si sviluppa la neovascolarizzazione di tipo 3, che rappresenta una risposta adattiva patologica alla compromissione di questa unità funzionale.

La coriocapillare fornisce supporto metabolico agli strati retinici esterni attraverso l'EPR. La valutazione quantitativa dei deficit di flusso del coriocapillare ha dimostrato significative riduzioni della perfusione coroideale nelle aree che successivamente sviluppano neovascolarizzazione.²

L'epitelio pigmentato retinico svolge un ruolo centrale nei meccanismi che portano allo sviluppo della MNV T3 attraverso multiple funzioni interconnesse. L'EPR attivato è stato identificato come biomarker OCT per la progressione nella AMD in quanto produce fattori angiogenici che possono diffondere negli strati retinici sovrastanti, contribuendo alla stimolazione della neovascolarizzazione intraretinica.³⁰

Il trasporto di nutrienti attraverso l'EPR avviene mediante meccanismi attivi e passivi che includono pompe ioniche, trasportatori di glucosio, sistemi di efflusso per i prodotti di scarto e meccanismi di endocitosi/esocitosi per macromolecole.

L'inefficienza dei sistemi di trasporto dell'EPR, che declina con l'età e in presenza di patologie degenerative, crea uno squilibrio metabolico che favorisce l'attivazione di cascate angiogeniche. L'accumulo di prodotti di scarto e la ridotta disponibilità di nutrienti negli strati retinici esterni stimolano la produzione di fattori di crescita vascolare, incluso il VEGF, che può diffondere verso i plessi vascolari retinici e innescare la MNV T3.⁶¹

La perdita di integrità della barriera emato-retinica esterna, funzione critica dell'EPR, facilita la comunicazione patologica tra circolazione coroideale e retinica. Questa compromissione amplifica lo stress metabolico e permette il passaggio di fattori pro-angiogenici e cellule infiammatorie che contribuiscono al processo neovascolare intraretinico. La membrana di Bruch subisce modificazioni strutturali progressive che compromettono il trasporto transepiteliale e favoriscono l'accumulo di drusen.¹²⁵

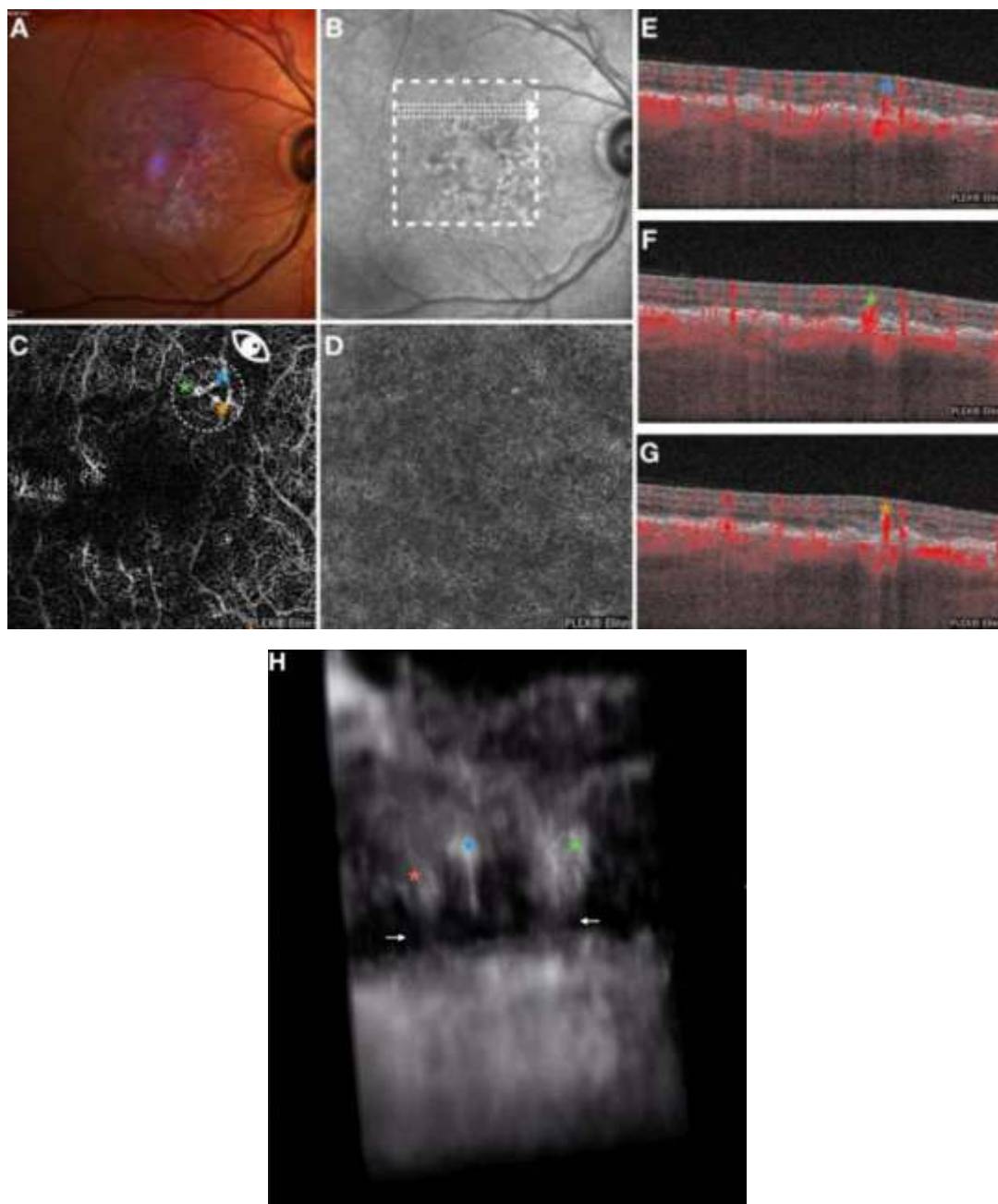


Figura 1. Imaging multimodale dell'occhio destro di una donna di 80 anni con diagnosi di neovascolarizzazione di tipo 3.¹⁰

Le immagini multicolore (A) e infrarosse (B) mostrano aree di alterazione e screziatura dell'EPR nella macula. Le immagini en face OCT-A segmentate a livello della retina esterna (C) e dello strato EPR-EPR fit (D) mostrano rispettivamente 3 lesioni ad alta perfusione a forma di ciuffo (evidenziate con 3 asterischi) e l'assenza di neovascolarizzazioni sub-EPR. Le frecce bianche sull'immagine a riflettanza infrarossa indicano la localizzazione e la direzione delle scansioni-B OCT-A (E–G) che visualizzano 3 vasi ad alta perfusione che discendono verso gli strati retinici esterni. La visualizzazione 3D OCT-A (l'immagine H è il frame ottenuto dalla visualizzazione della regione di interesse circolare evidenziata nell'immagine C e osservata dall'angolazione contrassegnata dall'occhio bianco) ha mostrato tre lesioni intraretiniche distinte. Due lesioni presentavano forma sacculare (asterischi arancione e verde), mentre l'altra lesione (asterisco blu) aveva forma filiforme. Le lesioni di forma sacculare sembrano essere in contatto con la coroide attraverso vasi di piccolo calibro (frecce bianche).

1.3 EVOLUZIONE DELLA CLASSIFICAZIONE DELLA NEOVASCULARIZZAZIONE MACULARE

1.3.1 Storia della Nomenclatura e Risoluzione delle Controversie Terminologiche

Nel corso degli ultimi 30 anni, la letteratura scientifica ha utilizzato diverse denominazioni per descrivere quello che oggi conosciamo come MNV T3.

La proliferazione terminologica e le controversie nomenclaturali riflettevano le limitazioni delle tecnologie di imaging disponibili nelle fasi iniziali della ricerca e si concentravano principalmente su due aspetti fondamentali: l'origine embriologica dei vasi neoformati e la loro progressione attraverso i diversi strati retinici.

La denominazione attuale "Type 3 Neovascularization" è stata adottata nel contesto della classificazione CONAN (Consensus on Neovascular Age-Related Macular Degeneration Nomenclature), che ha standardizzato la terminologia per tutte le forme di neovascularizzazione maculare. Questa nuova nomenclatura riflette una comprensione più profonda dell'entità come parte di uno spettro continuo di processi neovascularizzativi nell'AMD, pur mantenendo caratteristiche distintive specifiche.

1.3.2 La Sequenza Storica delle Denominazioni

Le prime classificazioni si basavano esclusivamente sull'angiografia con fluoresceina e indocianina verde ma offrivano una visione bidimensionale limitata di processi tridimensionali complessi.

Con l'introduzione dell'angiografia digitale con indocianina verde fu possibile identificare per la prima volta pattern vascolari specifici, aprendo nuove prospettive diagnostiche.¹³¹

Per enfatizzare la localizzazione negli strati retinici profondi, fu introdotto il termine "Deep Retinal Vascular Anomalous Complex" (DRVAC).⁵² Questa terminologia tentava di catturare la complessità anatomica del processo, riconoscendo che la neovascularizzazione non era limitata a un singolo compartimento vascolare.

L'evoluzione concettuale portò all'introduzione del termine "Retinal Angiomatous Proliferation" (RAP), inizialmente coniato per descrivere quello che si pensava fosse un

processo angiogenico primitivamente retinico, caratterizzato dalla proliferazione di vasi dalla circolazione retinica profonda verso gli strati esterni della retina.¹²⁹

Un contributo fondamentale alla comprensione di questa entità patologica fu fornito dall'utilizzo dell'imaging OCT in combinazione con angiografia con fluoresceina e verde indocianina: si dimostrò che la neovascolarizzazione nella RAP poteva originare non solo dai capillari retinici profondi ma anche dalla coroide, suggerendo quindi il termine più descrittivo "Type 3 Neovascularization" per enfatizzare la localizzazione intraretinica del complesso vascolare e distinguere chiaramente questo tipo dai Type 1 e Type 2 di neovascolarizzazione coroideale precedentemente descritti.⁴²

1.3.3 Il Consenso CONAN: Un Modello di Standardizzazione Internazionale

Il processo di standardizzazione terminologica ha rappresentato uno sforzo coordinato nella comunità scientifica internazionale. La Macula Society, riconoscendo la necessità urgente di uniformare la terminologia, ha facilitato, attraverso una serie di meeting organizzati sotto la sua guida (2017-2020), il dialogo tra esperti internazionali, culminando nella definizione di criteri diagnostici e di stadiazione standardizzati e nella pubblicazione delle linee guida CONAN nel 2020.

Questo documento ha stabilito standard internazionali per la classificazione della neovascolarizzazione maculare basati su criteri anatomici precisi e correlazioni multimodali, eliminando l'ambiguità terminologica precedente.¹¹⁶

Il consenso CONAN ha stabilito che la classificazione anatomica a tre tipi dovesse essere basata sulla localizzazione della neovascolarizzazione rispetto all'epitelio pigmentato retinico (EPR). Il sistema integra, inoltre, criteri specifici di imaging derivati dalle tecnologie OCT e OCTA, creando un framework diagnostico che combina precisione anatomica con rilevanza clinica.

L'adozione del consensus CONAN ha comportato benefici significativi:

- ◆ **Uniformità nella ricerca clinica:** L'adozione di criteri diagnostici standardizzati ha permesso la comparabilità degli studi multicentrici e la meta-analisi di dati provenienti da diverse istituzioni e paesi, accelerando il processo di ricerca.

- ♦ **Miglioramento della comunicazione clinica:** La terminologia unificata ha facilitato la comunicazione tra specialisti, riducendo il rischio di incomprensioni e migliorando la qualità delle consulenze multidisciplinari e la continuità assistenziale.
- ♦ **Ottimizzazione dei protocolli terapeutici:** La classificazione standardizzata ha permesso lo sviluppo di algoritmi terapeutici specifici per tipo, con potenziali benefici in termini di personalizzazione del trattamento e ottimizzazione degli outcome clinici. Gli studi post-hoc hanno dimostrato differenze significative negli outcome visivi tra i diversi sottotipi anatomici, supportando l'uso del sistema di classificazione CONAN per caratterizzare la MNV e pronosticare la risposta alla terapia anti-VEGF.⁵¹
- ♦ **Criteri specifici di imaging per la diagnosi differenziale tra i diversi tipi di neovascolarizzazione:** Questo fornì agli oftalmologi strumenti diagnostici standardizzati e riproducibili.⁵³

Nonostante i significativi progressi, il sistema CONAN presenta alcune limitazioni che la comunità scientifica continua ad affrontare: la distinzione tra i diversi tipi di MNV può risultare difficoltosa in casi borderline e l'evoluzione dinamica delle lesioni può complicare la classificazione nel follow-up longitudinale.

1.3.4 Classificazione Attuale: Sistema di Classificazione Anatomica a Tre Tipi

L'introduzione dell'angiografia OCT (OCTA) e delle tecniche di imaging multimodale ad alta risoluzione ha rivoluzionato la comprensione di questa entità patologica, permettendo di visualizzare dettagli microstrutturali precedentemente invisibili, ridefinendo la comprensione della neovascolarizzazione maculare e supportando la transizione verso sistemi di classificazione anatomicamente più precisi.¹¹⁶

Il sistema di classificazione anatomica a tre tipi rappresenta l'attuale standard internazionale per la categorizzazione della neovascolarizzazione maculare nella AMD.

La neovascolarizzazione può originare da compartimenti vascolari distinti: dalla coriocapillare per i tipi 1 e 2, dalla circolazione retinica profonda per il tipo 3.³⁰

Questa distinzione anatomica riflette meccanismi patogenetici differenti, che si traducono in approcci terapeutici e implicazioni prognostiche specifiche.¹⁰⁵

La classificazione incorpora anche il concetto di progressione dinamica, infatti è stato dimostrato come i diversi tipi possano evolvere nel tempo, con possibili trasformazioni da una categoria all'altra. Questa progressione è particolarmente evidente per il tipo 3.⁸⁸

Type 1 MNV

La neovascolarizzazione di tipo 1 (Type 1 MNV) è caratterizzata dalla crescita di vasi neoformati nello spazio sub-epiteliale, tra l'EPR e la membrana di Bruch. Questo tipo presenta generalmente la prognosi migliore tra i tre tipi, con outcome visivi superiori nelle forme pure rispetto alle forme miste o al tipo 3.¹⁵

Un aspetto peculiare è la tendenza della Type 1 MNV a sviluppare atrofia geografica nel corso del trattamento cronico anti-VEGF, fenomeno che richiede attento monitoraggio e possibili adattamenti terapeutici.⁴⁶

Type 2 MNV

La neovascolarizzazione di tipo 2 (Type 2 MNV) si caratterizza per la crescita di vasi neoformati sopra l'EPR, nello spazio sottoretinico. Dal punto di vista patogenetico, la Type 2 MNV origina tipicamente da una Type 1 preesistente che penetra attraverso l'EPR raggiungendo lo spazio sottoretinico.

Si osserva quindi un processo di progressione verso una forma più aggressiva di neovascolarizzazione, caratterizzata da maggiore permeabilità vascolare e maggiore rischio di emorragie sottoretiniche per via della fragilità dei vasi neoformati: questa caratteristica richiede spesso un approccio terapeutico più aggressivo.¹⁸

La prognosi della Type 2 MNV è intermedia tra il tipo 1 e il tipo 3. La risposta alla terapia anti-VEGF è generalmente buona nelle fasi iniziali, ma la tendenza all'evoluzione fibro-cicatriziale può compromettere i risultati a lungo termine.⁶

Le forme miste Type 1+2 rappresentano una categoria importante, con implicazioni per la strategia terapeutica.

Type 3 MNV

La neovascolarizzazione di tipo 3 rappresenta la forma più distintiva e complessa della classificazione anatomica: la proliferazione vascolare origina tipicamente dall'area perifoveale e progredisce attraverso gli strati retinici esterni verso l'EPR e la coriocalpillare.

L'origine della Type 3 MNV risiede nei capillari retinici profondi, come dimostrato dai primi studi sui "complessi vascolari anomali profondi"⁵² e successivamente confermato da evidenze convergenti:

- ◆ Il pattern di flow OCTA: La MNV T3 mostra un pattern di progressione centrifugo a partire dal plesso capillare profondo. Questo pattern è diverso dalla progressione centripeta tipica di MNV T1 e dalla crescita prevalentemente orizzontale di MNV T2.²⁶
- ◆ Le correlazioni anatomiche: la localizzazione del flow anormale corrisponde precisamente alla distribuzione anatomica del plesso capillare profondo, con estensione iniziale limitata alla zona avascolare foveale.
- ◆ La progressione spaziale: gli studi longitudinali documentano una progressione caratteristica dalla retina profonda verso la coroide, con formazione secondaria di anastomosi retinocoroideali.^{21,108}
- ◆ La progressione evolutiva dalla fase intraretinica alla neovascolarizzazione sub-EPR rappresenta un continuum patologico che riflette l'evoluzione naturale della MNV T3.⁴²

Il sistema di staging aggiornato per la Type 3 MNV, basato principalmente sull'OCT,¹²¹ distingue tre stadi evolutivi che riflettono la storia naturale della malattia, ciascuno caratterizzato da specifici parametri morfologici osservabili all'OCT:

- ◆ Stadio 1 - Fase intraretinica: La neovascolarizzazione origina tipicamente dalla rete capillare profonda retinica, come dimostrato dagli studi di correlazione istopatologica.^{86,112} L'OCTA in questo stadio rivela segnali di flusso ectopici negli strati retinici interni, spesso associati a iperreflettività focale e alterazioni dell'architettura retinica normale.
- ◆ Stadio 2 - Fase di distruzione dell'EPR: Si assiste alla formazione di una comunicazione tra la neovascolarizzazione intraretinica e lo spazio sub-EPR.⁸⁸ Questo processo è accompagnato da cambiamenti nell'iperreflettività sub-EPR e dalla formazione di accumuli di materiale iperreflettente che possono evolvere verso veri e propri distacchi dell'EPR. Possono presentarsi rotture dell'EPR, che rappresentano una complicanza temibile che può compromettere significativamente la prognosi visiva.²³
- ◆ Stadio 3 - Fase sub-EPR: L'ultimo stadio evolutivo è caratterizzato dalla presenza di una neovascolarizzazione ben definita nello spazio sub-EPR, spesso

accompagnata da essudazione lipidica e accumulo di fluido. In questo stadio la correlazione clinico-patologica dimostra la presenza di membrane neovascolari mature con caratteristiche simili a quelle osservate nella MNV di tipo 1.⁷⁸

Type of MNV	Definition	OCT(A)
Type 1 MNV	Ingrowth of vessels initially from the CC into and within the sub-RPE space. Leads to varying types of PEDs	Areas of neovascular complexes arising from the choroid and imaged with OCT as an elevation of the RPE by material with heterogeneous reflectivity; vascular elements may be seen. OCT angiography shows vessels below the level of the RPE
Type 2 MNV	Neovascularization that originates from the choroid that traverses Bruch's membrane and the RPE monolayer and then proliferates in the subretinal space	Neovascular complex located in the subretinal space, above the level of the RPE. May be associated with subretinal hyperreflective material and separation of the neurosensory retina from the RPE. OCT angiography demonstrates vascular elements above the level of the RPE
Type 3 MNV	Neovascularization that originates from the retinal circulation, typically the deep capillary plexus, and grows toward the outer retina	Extension of hyperreflectivity from the middle retina toward the level of the RPE associated with intraretinal edema, hemorrhage, and telangiectasis. OCT angiography shows the downgrowth of new vessels toward or even penetrating the level of the RPE

Tabella 1. Definizione e OCT(A) della MNV di tipo 1, tipo 2 e tipo 3 nella degenerazione maculare correlata all'età.²⁶

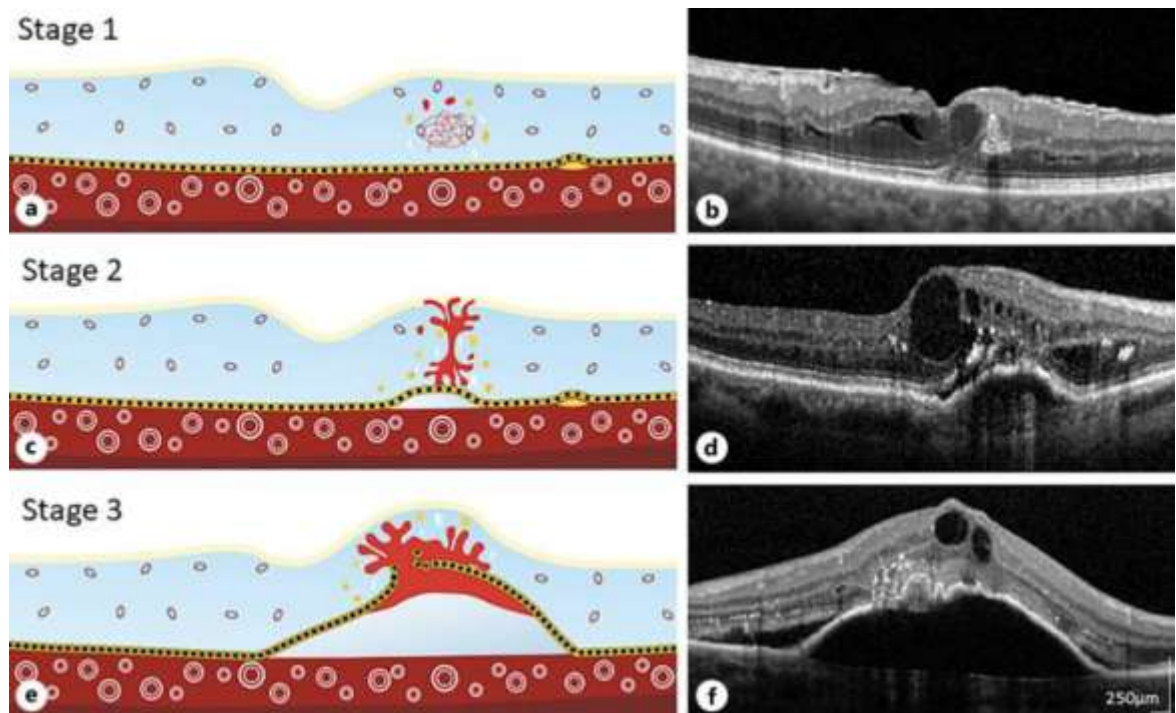


Figura 2. Illustrazione schematica con corrispondenti immagini OCT degli stadi della neovascolarizzazione maculare di tipo 3 (MNV3). ²⁶

Lesione MNV3 che origina dal plesso capillare profondo retinico e si estende verso la retina esterna. a Il diagramma mostra i neovasi che originano dal plesso capillare profondo. b Immagine OCT che evidenzia focolai iperriflettenti intraretinici e spazi cistoidei (stadio 1). c, d Proliferazione dei neovasi verso il livello dell'epitelio pigmentato retinico (EPR) con edema retinico ed emorragie (stadio 2). e, f La neovascolarizzazione perfora lo strato dell'EPR, con neovascolarizzazione sub-EPR e distacco dell'epitelio pigmentato retinico (stadio 3).

Dal punto di vista prognostico, la Type 3 MNV presenta la prognosi peggiore tra i tre tipi per i seguenti motivi:

- ◆ La risposta terapeutica all'anti-VEGF è generalmente meno favorevole rispetto ai tipi 1 e 2. Correlazioni clinico-patologica di casi trattati con anti-VEGF evidenziano la persistenza di componenti vascolari intraretiniche anche dopo trattamento, suggerendo meccanismi di resistenza terapeutica specifici.⁷⁸
- ◆ Gli outcomes funzionali e anatomici si sono dimostrati inferiori rispetto ai tipi 1 e 2, con maggiore probabilità di perdita visiva progressiva.⁷⁷
- ◆ La bilateralità è una caratteristica distintiva della Type 3 MNV: si ha rischio di neovascolarizzazione controlaterale del 100% a 3 anni, significativamente maggiore rispetto agli altri tipi di MNV.⁴⁵

1.4 EPIDEMIOLOGIA E DISTRIBUZIONE GEOGRAFICA

Per decenni, la prevalenza della MNV T3 è stata significativamente sottostimata a causa delle limitazioni intrinseche delle metodologie diagnostiche tradizionali: gli studi si basavano esclusivamente sull'angiografia fluoresceinica (FA) e riportavano prevalenze comprese tra il 10% e il 15% tra i pazienti con AMD neovascolare, dato che oggi sappiamo essere una sottostima sostanziale della reale incidenza. Questo fenomeno ha portato a una comprensione incompleta dell'epidemiologia reale della MNV T3 per oltre due decenni.

1.4.1 Studi contemporanei OCT-based

L'introduzione delle tecnologie di imaging avanzate, in particolare l'OCT ad alta risoluzione e OCT-A, ha rivoluzionato la nostra comprensione epidemiologica della MNV T3. Il RAP Study, uno studio multinazionale che ha analizzato la distribuzione geografica della MNV T3, ha fornito evidenze conclusive di una prevalenza significativamente superiore alle stime precedenti.

Gli studi contemporanei che utilizzano l'OCT come metodologia primaria di diagnosi riportano prevalenze della MNV T3 del 34% tra i pazienti con AMD neovascolare di nuova diagnosi.⁶⁰ Questa rivoluzione nelle stime epidemiologiche riflette non solo il miglioramento tecnologico, ma anche una maggiore comprensione dei criteri diagnostici specifici per la MNV T3.

1.4.2 Impatto delle tecnologie di imaging avanzate sulla detection

L'evoluzione tecnologica ha trasformato radicalmente la capacità diagnostica della MNV T3. L'OCT-A ha permesso la visualizzazione diretta dei complessi neovascolari intraretinici, fornendo una definizione anatomica precisa delle lesioni di tipo 3.

Particolarmente significativo è il riconoscimento delle forme "nascenti" di MNV T3, che rappresentano stadi precoci della malattia precedentemente non diagnosticabili.²⁶

La capacità di eseguire imaging non invasivo e ripetibile ha inoltre permesso studi longitudinali più accurati.^{98,10}

L'imaging multimodale, che combina OCT strutturale, OCT-A e tecniche fotografiche avanzate, ha aumentato significativamente la sensibilità diagnostica, permettendo l'identificazione di casi che sarebbero stati classificati erroneamente come altre forme di AMD neovascolare.^{60,116}

1.4.3 Metodologie di studio e bias di selezione

Le differenze metodologiche tra gli studi epidemiologici rappresentano un fattore critico nell'interpretazione dei dati di prevalenza. La variabilità nelle definizioni diagnostiche, nei criteri di inclusione e nelle popolazioni studiate contribuisce significativamente alla dispersione dei dati epidemiologici riportati in letteratura.

La standardizzazione dei criteri diagnostici e delle metodologie di imaging rappresenta un obiettivo cruciale per ottenere stime epidemiologiche affidabili.

I bias di selezione rappresentano una sfida particolare negli studi sulla MNV T3. Le popolazioni cliniche spesso sovrarappresentano casi più avanzati o sintomatici, mentre gli studi popolazione-based possono sottostimare la prevalenza a causa di limitazioni nell'accesso alle cure specialistiche.

1.4.4 Disparità Geografiche e Variazioni Etniche: analisi di 47 paesi

Il RAP Study rappresenta il più ampio studio epidemiologico mai condotto sulla distribuzione geografica della MNV T3, analizzando dati provenienti da 47 paesi attraverso tutti i continenti. Questo studio multinazionale ha rivelato disparità geografiche significative che suggeriscono l'influenza di fattori genetici, ambientali e socio-economici nella patogenesi della malattia.

L'analisi ha evidenziato pattern di distribuzione complessi che non possono essere spiegati esclusivamente da fattori demografici o metodologici. Le differenze regionali osservate suggeriscono l'esistenza di fattori di rischio popolazione-specifici che richiedono ulteriori investigazioni. La metodologia standardizzata utilizzata nel RAP Study ha permesso confronti diretti tra diverse popolazioni, minimizzando i bias metodologici che avevano limitato studi precedenti.⁵⁰

1.4.5 Prevalenza elevata in regioni occidentali e mediterranee

Le popolazioni dell'Europa occidentale e del bacino del Mediterraneo mostrano la più alta prevalenza di MNV T3, con tassi che raggiungono il 18.6% tra i pazienti con AMD neovascolare, significativamente superiori rispetto all'Europa Orientale (9.6%, $P < 0.001$) e alle regioni non-mediterranee (12.6%, $P = 0.001$).⁵¹ La distribuzione globale evidenzia un chiaro contrasto tra le prevalenze nelle popolazioni bianche (15-20%) rispetto a quelle asiatiche (4.5-11.1%).¹²⁹ Questa distribuzione geografica suggerisce l'influenza di fattori genetici specifici delle popolazioni caucasiche, oltre a possibili fattori ambientali e di stile di vita.

L'Italia, insieme ad altri paesi europei, è rappresentata in diversi studi multicentrici internazionali sulla MNV T3, come dimostrato dalla partecipazione di centri di riferimento italiani quali San Raffaele University di Milano, University of Genova e Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico Bietti Foundation di Roma negli studi più recenti.¹⁰² Questa elevata prevalenza nelle popolazioni mediterranee correla con pattern genetici specifici e fattori di rischio cardiovascolare prevalenti in queste regioni.

La correlazione con fattori genetici specifici delle popolazioni europee è supportata da studi di associazione genome-wide che hanno identificato varianti alleliche più frequenti in queste popolazioni. In particolare, due loci genetici principali, includenti i geni della cascata del complemento sul cromosoma 1 e i geni ARMS2/HTRA1 sul cromosoma 10, conferiscono una suscettibilità significativamente aumentata allo sviluppo di AMD.⁷ Questi fattori genetici possono interagire con fattori ambientali specifici delle regioni mediterranee, come pattern dietetici e esposizione solare.

1.4.6 Prevalenza ridotta nelle popolazioni dell'Asia orientale

In netto contrasto con le popolazioni occidentali, le popolazioni dell'Asia orientale mostrano prevalenze significativamente ridotte di MNV T3, con tassi che si attestano tra il 4,5% e l'11,1%.⁹² Questa disparità geografica rappresenta una delle osservazioni epidemiologiche più significative nell'ambito della ricerca sulla AMD neovascolare.⁵¹

Studi condotti in Corea⁶³ e Giappone¹⁰⁷ confermano questi dati, mostrando non solo basse prevalenze iniziali ma anche pattern evolutivi differenti della malattia.

Le popolazioni asiatiche tendono inoltre a presentare fenotipi clinici distinti, con una maggiore prevalenza di vasculopatia coroideale polipoide rispetto alla MNV T3 classica.¹¹⁸

Questi dati suggeriscono differenze fondamentali nei meccanismi patogenetici tra diverse etnie, probabilmente correlate a variazioni genetiche nella risposta angiogenica e nei pathway infiammatori.³⁹ La comprensione di queste differenze etniche può fornire insights importanti sui meccanismi patogenetici della MNV T3 e guidare lo sviluppo di strategie terapeutiche personalizzate.⁵¹

1.4.7 Correlazioni con aspettativa di vita e fattori socio-economici

L'analisi epidemiologica globale ha rivelato correlazioni significative tra prevalenza di MNV T3 e indicatori socio-economici: paesi con maggiore aspettativa di vita mostrano prevalenze più elevate, riflettendo sia l'invecchiamento della popolazione che migliori capacità diagnostiche.⁵¹

I fattori socio-economici influenzano la prevalenza osservata attraverso multiple vie: accesso alle cure, qualità dell'assistenza sanitaria, prevenzione delle comorbidità cardiovascolari e fattori nutrizionali. Nelle popolazioni con minore accesso alle cure oftalmologiche, la MNV T3 può essere sottostimata a causa di diagnosi tardive o inadeguate.

L'interazione tra fattori genetici, ambientali e socio-economici crea pattern epidemiologici complessi che richiedono approcci di analisi multivariata. La comprensione di queste correlazioni è cruciale per lo sviluppo di strategie di salute pubblica mirate e per la pianificazione delle risorse sanitarie.

La MNV T3 mostra una forte associazione con l'età avanzata, con la maggior parte dei casi che si manifesta in pazienti di età superiore ai 75 anni.⁹² Questa correlazione età-specifica è più pronunciata rispetto ad altre forme di AMD neovascolare, suggerendo meccanismi patogenetici legati all'invecchiamento retinico e coroideale.

La predominanza femminile rappresenta un'altra caratteristica epidemiologica distintiva della MNV T3. Studi epidemiologici riportano un rapporto femmine/maschi di circa 2:1, suggerendo l'influenza di fattori ormonali o genetici legati al sesso. Questa disparità di genere è particolarmente pronunciata nelle fasce di età più avanzate.^{92,103}

L'analisi dei fattori di rischio cardiovascolare mostra che l'ipertensione e le malattie cardiovascolari, più prevalenti nelle donne anziane, rappresentano fattori di rischio significativi per lo sviluppo di MNV T3.²⁶

CAPITOLO 2: MECCANISMI FISIOPATOLOGICI E COMPRENSIONE ATTUALE DELLA MNV T3

La comprensione dei meccanismi fisiopatologici alla base della MNV T3 ha subito significative evoluzioni negli ultimi anni, grazie al contributo dell'OCT-A e degli studi di correlazione clinico-patologica.^{26, 78}

Le evidenze attuali convergono verso un modello patogenetico complesso che vede una complessa interazione tra fattori locali e sistemici e riconosce nell'ipoperfusione coroideale il trigger iniziale di una cascata di eventi che culmina nella formazione di una neovascolarizzazione intraretinica di origine dal plesso capillare profondo.^{51,11}

Le prospettive attuali sulla MNV T3 sottolineano la complessità di questo processo e l'importanza di un approccio multidisciplinare alla comprensione e gestione di questa forma di degenerazione maculare.²⁶

2.1 MECCANISMI PATOGENETICI SPECIFICI DELLA MNV T3

L'ipossia degli strati retinici profondi, spesso secondaria a compromissione della perfusione coriocalpillare e degenerazione dei fotorecettori, rappresenta il trigger principale per l'attivazione dei pathway angiogenici.^{51,39}

L'ipoperfusione coroideale crea un microambiente ischemico nell'outer retina che attiva cascate di signaling molecolare complesse e particolarmente rilevanti nelle aree di transizione tra zone di coriocalpillare conservata e aree di flow deficit.

La fisiologia metabolica alterata nella AMD crea condizioni di stress ossidativo cronico, quindi si ha un processo infiammatorio locale con attivazione della microglia retinica e rilascio di mediatori pro-infiammatori che amplificano la risposta angiogenica.¹¹⁹

2.1.1 Meccanismi Molecolari e Espressione di Fattori Angiogenici

La comprensione dei meccanismi molecolari alla base della MNV T3 ha beneficiato significativamente degli avanzamenti nelle tecniche di analisi molecolare e genomica. Gli studi di espressione genica hanno identificato pathways angiogenici specificamente attivati nella MNV T3, inclusa l'upregolazione di VEGF e fattori inducibili dall'ipossia, quali HIF-1 α e HIF-2 α , nelle cellule endoteliali vascolari e nei macrofagi, supportando il ruolo centrale del pathway VHL-HIF-VEGF nella patogenesi.¹¹²

La formazione di gradienti di VEGF rappresenta un meccanismo cruciale nell'indirizzo della neovascolarizzazione verso la retina interna. Studi recenti hanno dimostrato che l'inibizione del VEGF aumenta paradossalmente l'espressione di geni angiogenici HIF-regolati nell'EPR, suggerendo meccanismi di feedback positivo che possono contribuire alla resistenza terapeutica osservata in alcuni pazienti.¹¹¹

All'attivazione del pathway dell'hypoxia-inducible factor 1 (HIF-1) segue un upregulation di multipli fattori pro-angiogenici oltre al VEGF, inclusi angiopoietina-1, angiopoietina-2, PDGF, basic FGF e altri mediatori dell'angiogenesi, spiegando perché la terapia anti-VEGF, pur efficace nel controllo dell'essudazione, non sempre previene la progressione della neovascolarizzazione intraretinica.⁵²

2.1.2 Migrazione dell'EPR

Il microambiente ischemico non solo stimola la produzione di fattori pro-angiogenici, ma modifica anche il comportamento cellulare dell'EPR, favorendo la migrazione e proliferazione verso la retina neurosensoriale.

Il processo di migrazione dell'EPR verso i vasi retinici segue pattern stereotipati caratterizzati attraverso imaging multimodale ad alta risoluzione. La migrazione cellulare avviene lungo gradients chemotattici diretti verso il plesso capillare profondo, dove l'ambiente vascolare esistente fornisce scaffold e fattori di crescita necessari per la proliferazione neovascolare.

La caratterizzazione temporale della migrazione cellulare ha rivelato che questo processo può precedere di mesi o anni la manifestazione clinica della MNV T3, con iperriflettività multilaminar sub-EPR all'esordio che suggerisce processi di rimodellamento tissutale prima della formazione di connessioni vascolari mature.⁸⁴

Le evidenze istologiche confermano che i foci iperriflettenti corrispondono a cellule dell'EPR migrate che hanno subito processi di transdifferenziazione, mantenendo caratteristiche morfologiche dell'EPR ma acquisendo proprietà migratorie e proliferative.^{84,19} I foci iperriflettenti rappresentano due tipi cellulari: cellule dell'EPR che sono migrate nella retina esterna e cellule piene di lipidi.^{121,92}

2.1.3 Transdifferenziazione dell'EPR e Produzione Locale di VEGF

Il processo di transdifferenziazione dell'EPR rappresenta un evento chiave nella patogenesi della MNV T3: comporta perdita delle tight junctions caratteristiche dell'EPR e acquisizione di fenotipi cellulari mesenchimali che conferiscono motilità e capacità invasiva accompagnata da upregulation di fattori pro-angiogenici, incluso VEGF, prodotto localmente dalle cellule EPR migrate.^{111,5}

La produzione locale di VEGF da parte dell'EPR transdifferenziato crea microambienti pro-angiogenici che facilitano il reclutamento e la proliferazione di cellule endoteliali dal plesso capillare profondo. Questo meccanismo spiega perché la MNV T3 può mostrare resistenza relativa alla terapia anti-VEGF sistemica, richiedendo approcci terapeutici che abbiano come target anche la produzione locale di fattori di crescita.^{26,49}

I pattern multifocali osservati nella MNV T3 suggeriscono che i processi di transdifferenziazione dell'EPR possano verificarsi simultaneamente in multiple localizzazioni, riflettendo la distribuzione geografica dell'ischemia coroideale. hanno caratterizzato la distribuzione topografica delle lesioni MNV T3, dimostrando predilezione per aree perifoveali con correlazioni significative con la distribuzione delle pseudodrusen reticolari.^{63,93,94,75}

2.1.4 Ruolo della Glia di Müller

Le cellule della glia di Müller giocano un ruolo cruciale nel fornire scaffold strutturale e segnali molecolari per lo sviluppo della MNV T3. hanno caratterizzato le features clinico-patologiche della MNV T3, documentando l'attivazione della glia di Müller come processo precoce che precede la formazione di connessioni vascolari mature.^{92,33,13}

2.1.5 Correlazioni Clinico-Patologiche e Evidenze Istologiche

Gli studi di correlazione clinico-patologica hanno fornito conferme istologiche decisive per la comprensione dell'origine e dell'evoluzione della MNV T3. L'analisi di campioni di tessuto retinico da pazienti con MNV T3 ha rivelato caratteristiche distintive a livello cellulare e molecolare: L'esame istologico rivela proliferazione endoteliale primitivamente localizzata negli strati retinici profondi, con estensione secondaria attraverso la retina neurosensoriale. Questa progressione anatomica corrisponde perfettamente alle osservazioni cliniche ottenute attraverso imaging in vivo.⁴

L'analisi istologica della MNV T3 ha identificato due fenotipi morfologici principali: configurazione piramidale e configurazione tangled (intricata), questi due fenotipi rappresentano stages evolutivi distinti della malattia, con implicazioni prognostiche differenti.⁵

Le membrane neovascolari MNV T3 mostrano caratteristiche istologiche distintive, inclusa l'espressione di specifici marcatori angiogenici e patterns di organizzazione cellulare diversi da quelli osservati in MNV T1 e MNV T2.¹¹²

2.2 CARATTERISTICHE CLINICHE E MORFOLOGICHE

2.2.1 Pattern di Distribuzione Anatomica delle Lesioni

La MNV T3 presenta un pattern di distribuzione anatomica caratteristico che distingue questa forma dalle altre tipologie di neovascolarizzazione in corso di degenerazione maculare legata all'età.⁴²

Le lesioni MNV T3 mostrano una spiccata tendenza a svilupparsi in regioni perifoveali, tipicamente risparmiando la zona centrale della fovea e creando un pattern distributivo ad anello attorno alla depressione foveale.^{129,45}

L'assenza di capillari retinici nella FAZ spiega perché le lesioni MNV T3, che per definizione originano dalla circolazione retinica profonda, non possano svilupparsi in questa regione centrale.^{43,123} Questo vincolo anatomico è fondamentale per comprendere il pattern distributivo caratteristico della MNV T3 e differenzia questa forma dalle neovascolarizzazioni di tipo 1 e 2, che possono originare dalla circolazione coroideale e quindi teoricamente svilupparsi anche in corrispondenza della fovea.^{81,12}

Questa caratteristica distribuzione "fovea-sparing" rappresenta uno degli elementi patognomonic della MNV.⁵⁶ Il pattern ad anello perifoveale è stato documentato attraverso studi di imaging multimodale, che hanno evidenziato come le lesioni tendano a localizzarsi preferenzialmente nelle aree parafoveali e perifoveali, mantenendo relativamente integra l'architettura foveale centrale.⁹⁵

La preservazione della zona foveale centrale nelle fasi iniziali della malattia può spiegare parzialmente il mantenimento relativamente prolungato dell'acuità visiva centrale in alcuni pazienti affetti da MNV T3, almeno fino a quando la progressione della malattia non compromette direttamente questa regione critica per la visione centrale.

2.2.2 Analisi quantitativa delle distanze dalla fovea

Studi quantitativi di imaging ad alta risoluzione hanno fornito dati precisi sulla distribuzione spaziale delle lesioni MNV T3 rispetto al centro foveale. L'analisi morfometrica ha rivelato che la distanza media delle lesioni MNV T3 dal centro della fovea è di $898.8 \pm 324.9 \mu\text{m}$, con

questa misura che rappresenta un parametro oggettivo fondamentale per la caratterizzazione topografica della malattia.⁶³

Questa distanza standardizzata dalla fovea non è casuale ma riflette probabilmente specifiche caratteristiche anatomiche e fisiologiche delle regioni retiniche coinvolte. La variabilità della distanza ($\pm 324.9 \mu\text{m}$) indica che, pur esistendo una tendenza generale alla localizzazione perifoveale, esiste un certo grado di eterogeneità nella distribuzione delle lesioni tra i diversi pazienti.^{48,5}

L'importanza di questa misurazione quantitativa risiede non solo nella caratterizzazione morfologica della malattia, ma anche nelle implicazioni prognostiche, poiché la distanza dalla fovea può influenzare sia la sintomatologia visiva che la risposta al trattamento.

2.2.3 Preferenze regionali e predominanza del quadrante superotemporale

L'analisi della distribuzione regionale delle lesioni MNV T3 ha rivelato una significativa predominanza del quadrante superotemporale dell'area maculare.

È stata documentata una distribuzione non uniforme delle lesioni secondo i campi ETDRS: 40% temporale, 31% inferiore, 20% superiore e 9% nasale. Particolarmente significativo è il dato che il 72% delle lesioni si distribuisce nella metà temporale della macula, tendendo a disporsi "lungo bande radiali che si irradiano dall'area perifoveale, principalmente nella metà temporale".⁴⁸

Questa preferenza regionale non è casuale ma riflette specifici meccanismi fisiopatologici che sono stati elucidati attraverso studi clinico-patologici avanzati.

È stato dimostrato che la simmetria radiale delle lesioni attorno e vicino alla fovea suggerisce un'associazione con la distribuzione dei fotorecettori e delle loro cellule di supporto. La distribuzione delle lesioni MNV T3 corrisponde infatti all'anello interno della griglia ETDRS, che si trova appena perifericamente alla zona avascolare foveale, sul versante interno della cresta ad alta densità di bastoncelli.⁵

I meccanismi patogenetici che sottendono questa distribuzione preferenziale sono molteplici e interconnessi. L'ipossia coroideale e la degenerazione dei bastoncelli giocano un ruolo centrale: l'ipossia si sviluppa maggiormente lungo le zone di watershed che causano

preferenzialmente la degenerazione dei bastoncelli, e la visione scotopica nei pazienti con AMD è compromessa proprio nelle stesse aree dove si sviluppa la MNV T3.

La domanda metabolica elevata e le alterazioni della perfusione contribuiscono ulteriormente a questa distribuzione caratteristica. La domanda metabolica dei coni foveali è elevata e il segnale OCTA della coriocapillare diminuisce sotto la fovea durante tutto l'arco della vita adulta. È quindi possibile che la distribuzione della MNV T3 rappresenti un effetto aggiuntivo delle alterazioni microvascolari sottofoveali che si verificano con l'invecchiamento.⁵

La conoscenza di questa preferenza regionale ha importanti implicazioni cliniche, suggerendo la necessità di prestare particolare attenzione al quadrante superotemporale durante l'esame oftalmoscopico e gli esami di imaging nei pazienti a rischio di sviluppare MNV T3.

2.2.4 Lesioni multifocali: incidenza e caratteristiche

Le lesioni multifocali si caratterizzano per la presenza di almeno due aree distinte di neovascolarizzazione di tipo 3, ciascuna con le proprie caratteristiche morfologiche e evolutive. Queste lesioni possono svilupparsi simultaneamente o in tempi diversi, e la loro distribuzione spaziale segue generalmente il pattern perifoveale tipico della MNV T3, ma con maggiore estensione e complessità.⁶³

La tendenza alla multifocalità e al coinvolgimento bilaterale della MNV T3 riflette la natura sistemica dei processi fisiopatologici sottostanti: il 55,6% dei casi multifocali presenta sviluppo bilaterale simultaneo.⁴⁹

Studi epidemiologici hanno riportato un'incidenza cumulativa di neovascolarizzazione nell'occhio controlaterale del 40% a 12 mesi, 56% a 24 mesi e 100% a 36 mesi.⁴⁵ Altri studi hanno riportato un'incidenza del 36.3% a 3 anni¹⁶ e del 38.3% in pazienti coreani.²⁴

L'analisi della distribuzione anatomica dimostra una notevole simmetria bilaterale nella localizzazione delle lesioni MNV T3, con l'85% dei casi che sviluppa neovascolarizzazione in settori anatomici corrispondenti tra i due occhi.¹⁶ Questa simmetria suggerisce l'influenza di fattori sistemici e genetici predisponenti comuni.

La comprensione di questi pattern ha portato allo sviluppo di algoritmi predittivi che utilizzano caratteristiche dell'occhio index per predire localizzazione e timing di sviluppo nell'occhio controlaterale con accuratezza elevata: il protocollo che utilizza l'OCTA rappresenta attualmente il gold standard per il monitoraggio proattivo dell'occhio controlaterale, permettendo la detection di flusso vascolare anomalo in stadi pre-clinici, anche 3-6 mesi prima della manifestazione essudativa.^{10,83}

La stratificazione del rischio per lo sviluppo di MNV T3 nell'occhio controlaterale si basa su un sistema multifattoriale che integra parametri clinici, anatomici e funzionali.¹²⁸

Non tutti gli occhi controlaterali evolvono verso neovascolarizzazione; il 21% sviluppa atrofia geografica (GA) senza evidenza di MNV T3, rappresentando un pathway alternativo di progressione dell'AMD avanzata.⁸²

2.2.5 Pattern bifocali, trifocali e quadrifocali

La classificazione delle lesioni multifocali si basa sul numero di aree distinte di neovascolarizzazione identificabili.

Gli studi del RAP hanno documentato che le lesioni multifocali si presentano come bifocali nel 73% dei casi, trifocali nel 23%, e quadrifocali nel 4%.⁴⁹

I pattern trifocali, con tre aree di neovascolarizzazione, sono meno frequenti ma presentano maggiore complessità gestionale, richiedendo strategie terapeutiche più articolate. Le forme quadrifocali, con quattro o più aree di neovascolarizzazione, rappresentano la variante più rara ma anche più aggressiva, associata tipicamente a prognosi visiva sfavorevole.

La distribuzione spaziale di questi pattern multipli segue generalmente la tendenza perifoveale caratteristica della MNV T3, ma con estensione circonferenziale maggiore. L'identificazione accurata del numero e della distribuzione delle lesioni è fondamentale per la pianificazione terapeutica e per la valutazione prognostica.

La presenza di multiple aree di neovascolarizzazione è associata a un decorso clinico più aggressivo, con progressione più rapida verso stadi avanzati della malattia.

Dal punto di vista funzionale, le lesioni multifocali determinano una compromissione visiva più estesa e complessa, che può interessare diverse aree del campo visivo centrale.

La risposta al trattamento anti-VEGF nelle forme multifocali è generalmente meno favorevole, con necessità di regimi terapeutici più intensivi e prolungati.

Il rischio di sviluppo di atrofia geografica e fibrosi sottoretinica è significativamente maggiore nelle forme multifocali, con implicazioni prognostiche a lungo termine sfavorevoli. Inoltre, il coinvolgimento dell'occhio controlaterale è più frequente nei pazienti con lesioni multifocali, suggerendo una predisposizione sistemica più marcata.⁴⁹

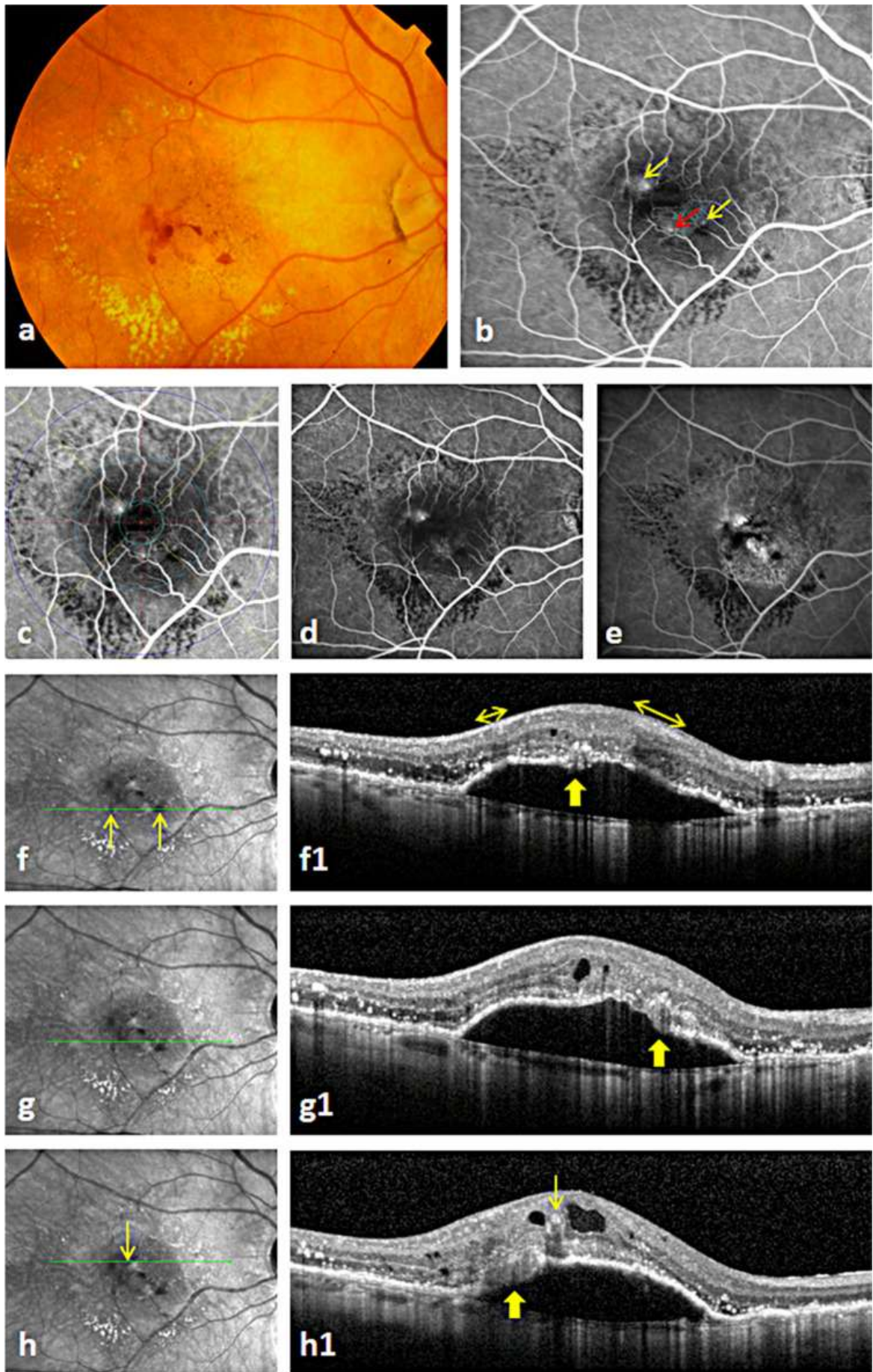


Figura 3. Neovascolarizzazione maculare trifocale di tipo 3 (MNV3).⁴⁹

La fotografia del fundus a colori mostra l'emorragia intraretinica caratteristica e gli essudati duri massivi della MNV3.98 (**a**). L'immagine di angiografia con fluoresceina (FA) in fase precoce evidenzia l'iperfluorescenza focale di tre lesioni MNV3 perifoveali (freccie rosse e gialle) alimentate da tre arteriole retiniche (**b**). Si noti che le emorragie intraretiniche superficiali causano la copertura delle estremità delle arteriole nutrici di due lesioni (2 frecce gialle). La stessa immagine FA (**b**) dopo l'applicazione della griglia ETDRS mostra la distribuzione delle lesioni nel campo interno dell'ETDRS (**c**). L'iperfluorescenza focale delle tre lesioni è facilmente rilevabile nella FA in fase intermedia (**d**). L'immagine FA in fase tardiva presenta uno stravasamento e un grande distacco dell'epitelio pigmentato (PED) (**e**). Si noti che l'emorragia è ancora ben identificabile a causa della posizione intraretinica superiore in relazione allo stravasamento sottostante (**e**). Le immagini a infrarossi e le scansioni di tomografia a coerenza ottica di (1) la lesione inferiore presenta un PED interrotto con un complesso iperriflettente sovrastante (freccia spessa) combinato con cisti intraretiniche ed essudati duri estesi (**f**, **f1**). Le emorragie intraretiniche sull'immagine nel vicino infrarosso (2 frecce in **f**) causano ispessimento dello strato iperriflettente delle fibre nervose (2 doppie frecce in **f1**) e ombreggiamento negli strati sottostanti. (2) La lesione centrale con alterazioni retiniche simili a quelle della lesione inferiore (**g**, **g1**). (3) La lesione superiore con alterazioni OCT simili ed emorragia intracistica caratteristica (freccia sottile su **h** e **h1**) e un'ombra sottostante (**h**, **h1**).

2.3 CARATTERISTICHE PATOLOGICHE ASSOCIATE

2.3.1 Associazione con pseudodrusen reticolari

Una delle associazioni patologiche più significative e costanti della neovascolarizzazione maculare di tipo 3 è rappresentata dalla presenza di pseudodrusen reticolari, con una prevalenza che può raggiungere il 100% nei pazienti affetti.

La correlazione topografica tra pseudodrusen reticolari e MNV T3 rappresenta una delle evidenze più solide di pathway patogenetici condivisi, che sono supportati da evidenze molecolari e genetiche convergenti.^{26,1}

Le pseudodrusen reticolari, anche denominati depositi drusenoidi sottoretinici, rappresentano accumuli di materiale tra l'epitelio pigmentato retinico e i fotorecettori, visibili come pattern reticolari caratteristici all'imaging multimodale.

Studi di correlazione hanno dimostrato che l'estensione e la densità degli pseudodrusen reticolari sono correlate con il rischio di sviluppo e la gravità della MNV T3.

Questa associazione ha importanti implicazioni cliniche, poiché la presenza di pseudodrusen reticolari, in particolare specifiche configurazioni, può servire come **marker predittivo** per il rischio di sviluppo di MNV T3 in occhi ancora non affetti.¹²⁷

Il concetto di disease spectrum propone che pseudodrusen reticolari e MNV T3 rappresentino manifestazioni diverse di un processo patologico continuo piuttosto che entità nosologiche separate. Questo modello è supportato da evidenze longitudinali che documentano progressione da pseudodrusen reticolari isolati verso lo sviluppo di MNV T3 in una significativa percentuale di pazienti.²⁶

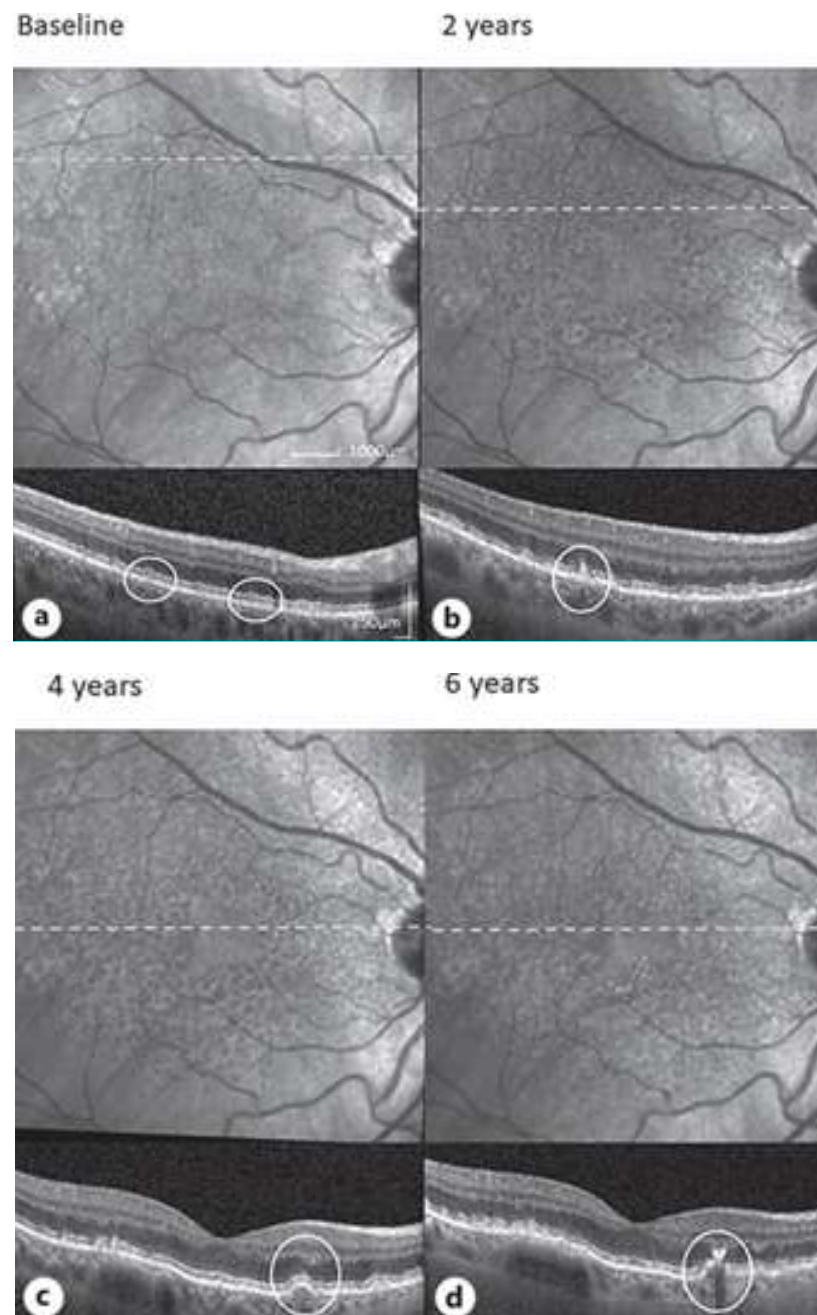


Figura 4. Osservazione di pseudodrusen reticolari (RPD) durante un follow-up di 6 anni.²⁶

a) Baseline: in alto, immagine di oftalmoscopia confocale a scansione laser nel vicino infrarosso (cSLO) che mostra diversi punti iporiflessivi scuri superiori alla fovea. La linea tratteggiata grigia indica la localizzazione della scansione di tomografia a coerenza ottica (OCT) sottostante. L'OCT rivela stadi precoci di RPD (anelli bianchi).

b) Follow-up a due anni: si noti l'aumento dell'area interessata dalle RPD e l'incremento della densità lesionale visibile nell'immagine in face cSLO superiore. L'OCT mostra lesioni RPD di stadio tre (anello bianco).

c) Follow-up a quattro anni: si noti l'ulteriore aumento dell'area interessata dalle RPD nell'immagine in face cSLO superiore. L'OCT mostra una piccola drusa nasale alla fovea con architettura retinica esterna intatta sopra la lesione (anello bianco).

d) Follow-up a sei anni: si noti il focolo iperriflessivo all'apice della stessa drusa che migra verso la retina interna (anello bianco). Questa è la sede dove, 2 anni dopo, si sviluppa la MNV T3.

2.3.2 Alterazioni coroideali

La MNV T3 è caratteristicamente associata a significative alterazioni della coroide, in particolare una marcata riduzione dello spessore coroideale e una compromissione del microcircolo coriocalpillare.^{26,11}

Queste alterazioni coroideali non sono semplicemente epifenomeni ma sembrano rappresentare fattori patogenetici fondamentali nello sviluppo della MNV T3.⁵¹

La riduzione dello spessore coroideale negli occhi con MNV T3 è stata documentata attraverso tecniche di imaging avanzate, mostrando valori significativamente inferiori rispetto sia agli occhi sani che a quelli affetti da altre forme di neovascolarizzazione maculare.^{49,33} Questa atrofia coroideale sembra precedere lo sviluppo della neovascolarizzazione, suggerendo un ruolo causale nell'evoluzione della malattia.^{51,11}

2.3.3 Emorragie intraretiniche ed essudati duri

La presentazione clinica della MNV T3 è caratterizzata dalla presenza di specifici segni oftalmoscopici, tra cui le emorragie intraretiniche, osservabili nel 75-90% degli occhi affetti.⁴⁹

Queste emorragie, tipicamente di piccole dimensioni e localizzate in corrispondenza delle aree di neovascolarizzazione, riflettono l'instabilità vascolare caratteristica dei neovasi immaturi.

Le emorragie intraretiniche nella MNV T3 si presentano tipicamente puntiformi o a fiamma, localizzate negli strati retinici intermedi e profondi. La loro presenza e la distribuzione possono fornire informazioni importanti sull'attività della neovascolarizzazione e sulla necessità di intervento terapeutico.⁸¹

Gli essudati densi, presenti nel 63% degli occhi con MNV T3, rappresentano accumuli di lipidi e proteine derivanti dalla rottura della barriera emato-retinica.^{49,31,8} Questi essudati si localizzano tipicamente negli strati retinici esterni e possono contribuire significativamente alla compromissione visiva, particolarmente quando coinvolgono l'area foveale.^{85,90}

La sovrapposizione spaziale tra aree di pseudodrusen reticolari, riduzione dello spessore coroideale e sviluppo di neovascolarizzazione suggerisce una cascata patogenetica interconnessa.^{117,70}

2.4 IMAGING AVANZATO ED EVOLUZIONE DIAGNOSTICA

2.4.1 Evidenze Quantitative OCTA dei Deficit di Flow

Attraverso l'OCTA, in particolare l'OCTA en face, è stato possibile documentare definitivamente che il flusso vascolare nella MNV T3 origina dal plesso capillare profondo e si estende verso l'outer retina seguendo pattern che suggeriscono l'esistenza di gradienti molecolari direzionali. Questo processo di migrazione "bottom-up" contrasta con la tradizionale visione "top-down" della neovascolarizzazione coroideale.^{32,71}

La caratterizzazione dettagliata dell'origine vascolare ha rivelato che i vasi neovascolarizzazione di tipo 3 mantengono connessioni anatomiche con il plesso capillare profondo durante tutto il corso della malattia. Questa connessione persistente spiega perché la MNV T3 può manifestare patterns di flow OCTA caratteristici che la distinguono da altri tipi di neovascolarizzazione.⁵

Attraverso metodologie di quantificazione della coriocapillare, utilizzando algoritmi di thresholding locale che consentono di identificare aree di non-perfusione con elevata sensibilità e specificità, è stato possibile documentare che i deficit di flusso nella coriocapillare precedono temporalmente lo sviluppo della MNV T3 e sono particolarmente pronunciati nelle aree perifoveali dove successivamente si sviluppa la neovascolarizzazione. Le analisi quantitative hanno inoltre rivelato correlazioni significative tra l'estensione dei deficit di flow della coriocapillare e la severità delle manifestazioni cliniche della MNV T3.^{74,25}

È stata evidenziata l'importanza delle acquisizioni rotazionali tridimensionali nell'OCTA, che permettono una caratterizzazione completa della morfologia vascolare della MNV T3. Questa tecnica ha rivelato pattern vascolari caratteristici, inclusi capillari dilatati, shunt artero-venosi e comunicazioni anomale tra i plessi capillari retinici.¹⁰

La riproducibilità delle misurazioni quantitative dell'OCTA rappresenta un aspetto critico per il monitoraggio longitudinale della MNV T3. Studi sulla variabilità inter-immagine hanno evidenziato l'importanza di protocolli standardizzati per garantire misurazioni affidabili del flusso vascolare nei diversi strati retinici, particolarmente rilevante quando si valutano deficit di flow della coriocapillare e pattern vascolari della neovascolarizzazione.^{22,58,9} Pazienti con deficit di flusso più estesi presentano maggiore probabilità di sviluppo bilaterale e progressione più rapida verso stadi fibrotici.²⁸

2.4.2 Identificazione di lesioni precursori e neovascolarizzazione nascente

Il riconoscimento della nascent MNV T3 ha implicazioni prognostiche importanti, poiché la precocità dell'intervento terapeutico in questo stadio può influenzare significativamente gli outcomes visivi a lungo termine, supportando strategie terapeutiche che abbiano come target i processi di neovascolarizzazione prima dello sviluppo di complicazioni essudative.^{104,33}

L'identificazione precoce delle lesioni precursori rappresenta uno degli aspetti più innovativi dell'imaging moderno nella MNV T3.

L'approccio layer-by-layer dell'imaging OCT moderno consente l'identificazione precoce di alterazioni strutturali specifiche in ciascuno strato retinico. L'OCT ha modificato il modo in cui i clinici analizzano la retina, permettendo la valutazione delle anomalie retiniche basata sull'analisi di ogni singolo strato piuttosto che dello spessore globale.³⁷ Questa capacità di analisi stratificata è particolarmente importante nel riconoscimento della neovascolarizzazione nascente, dove sottili alterazioni dell'iperreflettività negli strati profondi possono precedere lo sviluppo di proliferazioni vascolari clinicamente evidenti.

È stato introdotto il concetto di "neovascolarizzazione nascente", definendo specifici criteri OCT per l'identificazione di lesioni pre-proliferative che precedono lo sviluppo della MNV T3 conclamata.¹⁰⁴

La nascent MNV T3 è caratterizzata da flow vascolare rilevabile all'OCTA in assenza di fluido intraretinico o subretinico all'OCT strutturale.^{104,26} Questo stadio può persistere per mesi prima della transizione verso forme essudative, offrendo potenziali finestre terapeutiche per interventi preventivi.

Le lesioni precursori includono iperreflettività multilamellare sub-EPR che rappresenta uno dei primi segni identificabili dell'attivazione patologica dell'EPR. Questi accumuli iperreflettenti, inizialmente non vascolari, possono evolvere verso vere e proprie proliferazioni neovascolari nel corso di settimane o mesi.⁸⁴

L'integrazione di multiple modalità di imaging (OCT strutturale, OCT-A, fundus autofluorescence) rappresenta l'approccio gold standard per la caratterizzazione completa delle lesioni precursori.³⁷ L'esperienza acquisita nell'imaging multimodale di altre patologie retiniche ha dimostrato che ciascuna tecnica fornisce informazioni complementari essenziali per una diagnosi accurata e per il monitoraggio della progressione.

I "precursori multimodali" della MNV T3, che includono emorragie retiniche focali, accumuli lipidici perifoveali e alterazioni dell'EPR identificabili mediante imaging combinato OCT/fundus autofluorescence. Questi segni precoci possono precedere di mesi lo sviluppo di una neovascolarizzazione clinicamente significativa.⁹³

2.4.3 Essudazione non-neovascolare e stadi pre-proliferativi

L'identificazione di essudazione non-neovascolare negli occhi con alterazioni retiniche profonde rappresenta un'area di crescente interesse clinico. È stato descritto il concetto di "EPR attivato" come biomarker OCT per la progressione nella degenerazione maculare senile, che può essere associato a essudazione transitoria senza evidenza di neovascolarizzazione.

Gli stadi pre-proliferativi possono essere caratterizzati da essudazione lipidica focale, accumulo di fluido sottoretinico limitato e alterazioni dell'EPR senza evidenza di proliferazione vascolare attiva. hanno identificato i foci iperriflettenti come indicatori di progressione OCT che possono precedere lo sviluppo di neovascolarizzazione vera.¹⁹

I precursori specifici⁹³ della MNV T3 includono:

- ◆ Emorragie retiniche profonde focali
- ◆ Accumuli lipidici perifoveali
- ◆ Alterazioni dell'autofluorescenza dell'EPR
- ◆ Ispessimento retinico localizzato senza segnali di flusso OCTA

La gestione di questi stadi pre-proliferativi rimane controversa. Mentre alcuni autori propongono un trattamento profilattico con anti-VEGF, altri raccomandano un monitoraggio stretto con intervento terapeutico solo alla comparsa di evidenza neovascolare definitiva.^{3,109}

Una delle applicazioni più promettenti dell'OCTA nella MNV T3 è la capacità di identificare lesioni neovascolari nelle fasi pre-essudative, quindi individuare la "finestra terapeutica", quando l'intervento terapeutico può potenzialmente migliorare significativamente l'outcome visivo a lungo termine.^{109,72} È stata dimostrata una sensibilità del 95% nell'identificazione di attività neovascolare mediante OCTA, rispetto al 78% dell'angiografia fluoresceinica tradizionale, particolarmente importante nelle fasi precoci quando la barriera emato-retinica può essere ancora integra.^{80,34}

2.4.4 Limitazioni tecniche e artefatti di proiezione in OCTA

Nonostante i significativi vantaggi dell'OCTA, esistono importanti limitazioni tecniche che possono influenzare l'interpretazione diagnostica nella MNV T3, simulando o mascherando la patologia neovascolare.¹⁰

- ◆ Artefatti di proiezione: rappresentano la limitazione più significativa nell'OCTA della MNV T3. I segnali di flusso dai vasi superficiali possono essere erroneamente proiettati negli strati retinici profondi, simulando neovascolarizzazione ectopica. Gli algoritmi di rimozione della proiezione hanno migliorato, ma non completamente risolto, questo problema.²⁵
- ◆ Limitazioni nella quantificazione del flusso coriocalpillare: L'analisi quantitativa del flusso coriocalpillare, cruciale per la comprensione della patogenesi della MNV T3, è affetta da significative variabilità tecniche, sono quindi stati raccomandati approcci standardizzati per l'analisi quantitativa.²⁵
- ◆ Artefatti da movimento e qualità dell'immagine: La qualità dell'acquisizione OCTA è particolarmente critica nella MNV T3, dove segnali di flusso deboli possono essere facilmente perduti a causa di artefatti da movimento. A seguito di ciò si raccomandano protocolli di acquisizione standardizzati e criteri rigorosi per l'accettabilità delle immagini.^{10,22}
- ◆ Limitazioni nella penetrazione: La capacità dell'OCTA di visualizzare strutture profonde può essere limitata dalla presenza di emorragie, essudati o atrofia dell'EPR. Questo può portare a sottostima dell'estensione della neovascolarizzazione o falsi negativi nella detection di lesioni profonde.
- ◆ Standardizzazione dell'interpretazione: La mancanza di criteri standardizzati per l'interpretazione dell'OCTA nella MNV T3 rappresenta una limitazione significativa per la ricerca clinica e la pratica quotidiana. La necessità di consensus statements per standardizzare l'interpretazione e migliorare la riproducibilità diagnostica è stata evidenziata in diversi studi.¹¹⁶

2.5 DIAGNOSI DIFFERENZIALE E SPECTRUM DISEASE

2.5.1 Distinzione tra DRAMA e MNV T3 vera: implicazioni terapeutiche

La distinzione tra DRAMA (Deep Retinal Age-related Microvascular Anomalies) e MNV T3 vera rappresenta una delle sfide diagnostiche più rilevanti nell'era dell'imaging avanzato. È stata proposta questa nuova terminologia per distinguere anomalie microvascolari retiniche profonde che non necessariamente evolvono verso neovascolarizzazione proliferativa da vere e proprie lesioni neovascolari con potenziale di crescita e essudazione.³³

DRAMA è caratterizzato dalla presenza di alterazioni microvascolari negli strati retinici profondi che possono essere identificate mediante OCTA ma che non mostrano segni di proliferazione attiva o essudazione. Queste lesioni potrebbero rappresentare una risposta adattiva locale all'ischemia retinica piuttosto che una vera neovascolarizzazione patologica.¹¹⁴

La distinzione tra DRAMA e MNV T3 vera può essere effettuata mediante specifici criteri OCTA²⁶:

- ♦ **DRAMA:** Segnali di flusso limitati, pattern vascolare statico, assenza di comunicazioni anomale
- ♦ **MNV T3 vera:** Segnali di flusso prominenti, pattern vascolare dinamico, presenza di shunt e comunicazioni

Mentre la MNV T3 vera richiede trattamento anti-VEGF, il DRAMA può essere gestito con osservazione e controllo dei fattori di rischio cardiovascolari.

Nature Eye expert consensus raccomanda trattamenti differenziati per tipo, enfatizzando l'importanza di una diagnosi accurata.

2.5.2 Sovrapposizione con PEVAC

Il PEVAC (Perifoveal Exudative Vascular Anomalous Complex) rappresenta un'entità nosologica che mostra significative sovrapposizioni con la MNV T3, creando sfide diagnostiche nella pratica clinica. Si è parlato di "spettro espanso del complesso vascolare

anomalo essudativo perifoveale" proprio per evidenziare come queste lesioni rappresentano varianti morfologiche di un unico processo patogenetico.⁹⁹

Caratteristiche distintive del PEVAC:

- ◆ Localizzazione tipicamente perifoveale (vs prevalentemente centrale nella MNV T3)
- ◆ Pattern vascolare più organizzato e meno proliferativo
- ◆ Tendenza alla stabilizzazione spontanea
- ◆ Risposta variabile al trattamento anti-VEGF

Il PEVAC può evolvere verso MNV T3 vera in una percentuale di casi, suggerendo che rappresenti uno stadio intermedio nello spettro delle proliferazioni vascolari retiniche profonde. La distinzione è importante per la prognosi e la pianificazione terapeutica.

Il PEVAC compare anche in occhi altamente miopi, ampliando lo spettro delle condizioni associate e suggerendo meccanismi patogenetici comuni con altre forme di neovascolarizzazione retinica.

È stata descritta la forma non essudativa del PEVAC (nePVAC), che può rappresentare lo stadio subclinico pre-essudativo del PEVAC essudativo (ePVAC).⁹⁹

È stata recentemente proposta una revisione della terminologia, distinguendo tra complesso vascolare anomalo perifoveale (PVAC) come condizione primaria idiopatica e capillari telangiectasici (TelCaps) che si sviluppano secondariamente a disturbi vascolari sottostanti.⁴¹

Evidenze cliniche aggiornate:

- ◆ PEVAC tipicamente non risponde alla terapia anti-VEGF.¹⁰⁴
- ◆ Il laser termico focale può avere maggior successo nel ridurre l'essudazione associata al PEVAC rispetto alla terapia anti-VEGF.⁴¹
- ◆ La diagnosi può essere supportata dall'OCT-A, che mostra flusso sanguigno rilevabile nella lesione aneurismatica.⁹⁹

Le implicazioni prognostiche e terapeutiche di questa distinzione sono cruciali per l'approccio clinico ottimale, considerando che diverse nuove evidenze stanno rivoluzionando la gestione del PEVAC e una maggiore standardizzazione potrebbe aiutare a comprendere il trattamento corretto di queste lesioni.²⁰

2.5.3 Tempo medio di evoluzione da non essudativo a essudativo

Il tempo medio di progressione da stadio non essudativo a manifestazione clinica essudativa è di 9 ± 9 mesi, con ampia variabilità individuale influenzata da fattori demografici, anatomici, genetici e modulatori multipli.^{99,66}

L'identificazione di parametri quantitativi oggettivi derivati dall'imaging avanzato è cruciale per stratificare il rischio di progressione. Metodologie consolidate per l'analisi quantitativa delle immagini OCT e OCT-A permettono di definire soglie specifiche (come il deficit di flusso coriocapillare $>30\%$ o lo spessore coroideale subfoveale $<150\text{ }\mu\text{m}$) che possono guidare le decisioni terapeutiche e prognostiche.²²

Fattori acceleranti:

- Presenza di drusen reticolari estesi (>5 aree disc)
- Spessore coroideale subfoveale $<150\text{ }\mu\text{m}$ ⁷⁰
- Deficit di flusso capillare coroideale $>30\%$
- Età avanzata (>75 anni)⁵⁷

Fattori protettivi:

- Spessore coroideale preservato ($>200\text{ }\mu\text{m}$)¹²⁸
- Assenza di lesioni multifocali nell'occhio index⁶³
- Integrazione della lamina limitante esterna mantenuta

CAPITOLO 3: RISPOSTA TERAPEUTICA E OUTCOME CLINICI

3.1 Monitoraggio Terapeutico: Cambiamenti Vascolari con Anti-VEGF

L'OCTA ha trasformato radicalmente il monitoraggio della risposta terapeutica nella MNV T3, permettendo di visualizzare direttamente i cambiamenti vascolari indotti dal trattamento anti-VEGF. Pattern specifici di risposta vascolare correlano con l'outcome funzionale, includendo la regressione delle comunicazioni angiomatose e la normalizzazione dei pattern di flusso capillare.⁹⁸

Il concetto di "normalizzazione vascolare" osservabile all'OCTA dopo trattamento anti-VEGF è caratterizzato dalla riduzione della tortuosità vascolare, della dilatazione capillare e delle comunicazioni anomale. Questo processo di normalizzazione può essere quantificato mediante parametri oggettivi come la densità vascolare e l'indice di tortuosità.¹¹⁵

Il monitoraggio delle ricorrenze mediante OCTA offre vantaggi significativi rispetto ai metodi tradizionali. L'OCTA permette di identificare la riattivazione vascolare prima della comparsa di essudazione clinicamente evidente, consentendo un approccio terapeutico proattivo piuttosto che reattivo.⁹⁸

L'analisi quantitativa dei parametri vascolari OCTA include la misurazione della densità vascolare, dell'area di flusso e della complessità vascolare. Questi parametri quantitativi possono servire come biomarker oggettivi per la valutazione della risposta terapeutica e la predizione dell'outcome a lungo termine.²⁸

3.1.1 Efficacia del Trattamento Anti-VEGF e Pattern di Risposta

La MNV T3 presenta caratteristiche uniche di risposta al trattamento anti-VEGF che la distinguono significativamente dagli altri tipi di neovascolarizzazione. La MNV T3 dimostra una risposta terapeutica iniziale superiore rispetto alla MNV di tipo 1 e 2, con miglioramenti funzionali più marcati nelle fasi precoci del trattamento.⁷⁷

3.1.2 Guadagni Visivi Comparativi

Questa superiorità nella risposta iniziale è confermata anche negli studi real-world, che hanno documentato come i pazienti con MNV T3 mostrino guadagni visivi più consistenti e rapidi nelle prime iniezioni di terapia anti-VEGF. La peculiarità della risposta deriva dalla localizzazione intraretiniana della neovascolarizzazione, che rende questi vasi più accessibili al farmaco e più sensibili all'inibizione del VEGF rispetto alle forme sub-RPE (tipo 1) o sub-neurosensoriali (tipo 2).⁷⁷

3.1.3 Risposta Morfologica e Risoluzione Completa dei Fluidi

La valutazione morfologica mediante OCT rappresenta un elemento cruciale per comprendere i meccanismi di risposta terapeutica nella MNV T3. La caratterizzazione della neovascolarizzazione ricorrente mostra pattern distintivi che correlano con la risposta al trattamento.⁹⁸

La risoluzione completa dei fluidi rappresenta uno degli endpoint morfologici più importanti nella valutazione dell'efficacia terapeutica. Nella MNV T3, questo processo presenta caratteristiche peculiari: l'IRF (fluido intraretinico) tende a risolversi più rapidamente rispetto al SRF (fluido sottoretinico), creando pattern temporali di risposta che differiscono significativamente da quelli osservati negli altri tipi di MNV.

L'evoluzione delle lesioni negli occhi controlaterali di pazienti con MNV T3 unilaterale mostra pattern predittibili di progressione e risposta, fornendo insight preziosi sui meccanismi morfologici sottostanti la risposta terapeutica. La presenza di lesioni multifocali, caratteristica distintiva della MNV T3, influenza significativamente il pattern di risoluzione dei fluidi, con implicazioni importanti per la strategia terapeutica.¹⁰¹

3.1.4 Considerazioni sui Regimi Terapeutici: PRN vs. Treat-and-Extend

La scelta del regime terapeutico nella MNV T3 richiede considerazioni specifiche legate alle caratteristiche uniche di questa forma di neovascolarizzazione. Il regime treat-and-extend può essere particolarmente vantaggioso nella MNV T3, data la tendenza di questa forma a mostrare periodi di stabilità prolungati dopo la risposta iniziale.⁴⁷

Il confronto tra regime PRN (pro re nata) e treat-and-extend nella MNV T3 mostra alcune specificità importanti. Mentre il regime PRN può essere appropriato nelle fasi iniziali per massimizzare la risposta morfologica, il treat-and-extend offre vantaggi nella gestione a lungo termine, riducendo il rischio di sotto-trattamento che può portare alla progressione verso forme fibrotiche o atrofiche.

L'importanza di adattare il regime terapeutico alle caratteristiche specifiche della MNV T3 è sottolineata dalle raccomandazioni per trattamenti personalizzati per sottotipo. La presenza di lesioni in stadio precoce può beneficiare di un approccio più aggressivo iniziale, mentre le lesioni in stadio avanzato richiedono una strategia di mantenimento più conservativa per prevenire le complicanze.

3.2 COMPARTIMENTALIZZAZIONE DEI FLUIDI E IMPLICAZIONI TERAPEUTICHE

3.2.1 Significato Differenziale dell'IRF nella MNV T3

Il fluido intraretinico (IRF) nella MNV T3 assume un significato prognostico e terapeutico peculiare rispetto agli altri tipi di neovascolarizzazione maculare. L'IRF rappresenta uno dei fattori di rischio significativi per lo sviluppo di complicanze fibrotiche, con un'importanza particolare nella MNV T3 data la localizzazione intraretiniana della neovascolarizzazione.

La presenza di IRF nella MNV T3 riflette direttamente il danno vascolare intraretiniano e la compromissione della barriera emato-retinica interna. A differenza degli altri tipi di MNV, dove l'IRF può essere secondario a fenomeni di trasudazione, nella MNV T3 l'IRF è spesso espressione diretta dell'attività neovascolare, rendendolo un biomarker più affidabile dell'attività di malattia.

L'IRF nella MNV T3 è frequentemente associato alla presenza di depositi iperriflettenti che rappresentano cellule dell'EPR transdifferenziate, suggerendo meccanismi patogenetici specifici che influenzano la risposta terapeutica.¹⁹

3.2.2 SRF come Predittore Negativo: Contrasto con Altri Tipi di MNV

Il fluido sottoretinico (SRF) nella MNV T3 presenta caratteristiche prognostiche che contrastano significativamente con quelle osservate negli altri tipi di neovascolarizzazione maculare. Mentre nella MNV di tipo 1 e 2 la presenza di SRF può essere compatibile con outcome visivi favorevoli, nella MNV T3 il SRF rappresenta frequentemente un predittore negativo di risposta terapeutica e outcome a lungo termine.^{69,110}

Questa differenza prognostica deriva dalle peculiarità anatomiche della MNV T3. La presenza di SRF in pazienti con MNV T3 suggerisce spesso l'esistenza di una comunicazione tra la neovascolarizzazione intraretiniana e lo spazio sottoretinico, indicando una progressione verso stadi più avanzati della malattia con maggior rischio di sviluppo di fibrosi o atrofia. I pazienti con MNV T3 che presentano SRF alla baseline mostrano acuità visiva peggiore, spessore retinico centrale maggiore e più elevata incidenza di riattivazione lesionale rispetto a quelli senza SRF.⁶⁹

Il SRF è stato identificato come fattore di rischio significativo per lo sviluppo di complicanze, con odds ratio elevati per la progressione verso endpoint negativi. La presenza di SRF alla baseline nella MNV T3 è indicativa di malattia più avanzata con alto rischio di deterioramento visivo, suggerendo la necessità di trattamenti più aggressivi per preservare la visione. Questa evidenza ha portato a considerare la presenza di SRF nella MNV T3 come un indicatore di aggressività della malattia che richiede approcci terapeutici più intensivi.⁶⁹

3.2.3 Predittori Baseline: SRF, SHRM, Multilaminae come Fattori Chiave

L'identificazione di predittori baseline affidabili rappresenta un elemento cruciale per la stratificazione prognostica e la personalizzazione terapeutica nella MNV T3. Tre fattori chiave sono stati identificati per predire l'insorgenza di fibrosi maculare a 24 mesi: SRF, SHRM (materiale iperriflettente sottoretinico) e le strutture multilamellari.⁴⁰

Il SHRM emerge come il predittore più potente, con un odds ratio di 18.0 per lo sviluppo di fibrosi maculare a 24 mesi. Questo materiale, rappresentativo di fibrina, sangue e detriti cellulari, indica un processo infiammatorio attivo che predispone alla cicatrizzazione fibrotica. La sua presenza all'OCT baseline rappresenta quindi un importante red flag prognostico che dovrebbe influenzare la strategia terapeutica.⁴⁰

Le strutture multilamellari, con un odds ratio di 11.8, rappresentano un altro predittore significativo. Queste strutture iperriflettenti multilamellari sottoretiniche all'insorgenza della MNV T3 indicano un processo degenerativo complesso che aumenta significativamente il rischio di evoluzione fibrotica.⁸⁴

3.2.4 Risposte Stage-Specific e Lesioni di Stadio 3

La stratificazione per stadio della MNV T3 ha implicazioni fondamentali per la comprensione dei pattern di risposta terapeutica. Le lesioni di stadio 3, caratterizzate dalla presenza di anastomosi retino-coroideali complete, mostrano pattern di risposta distintivi che richiedono considerazioni terapeutiche specifiche.¹²¹

Le lesioni di stadio 3 presentano generalmente una risposta iniziale meno favorevole rispetto agli stadi precoci, con maggior tendenza alla persistenza di fluidi e sviluppo di complicanze.

Le lesioni di stadio 3 hanno una probabilità significativamente maggiore di evolvere verso fibrosi o atrofia geografica.⁶³

La compartimentalizzazione dei fluidi nelle lesioni di stadio 3 mostra pattern complessi, con frequente coesistenza di IRF e SRF che riflette la comunicazione vascolare multi-compartimentale caratteristica di questo stadio. Questa complessità morfologica si traduce in sfide terapeutiche specifiche che richiedono approcci personalizzati e monitoraggio intensivo.

3.3 COMPLICANZE E SEQUELE A LUNGO TERMINE

3.3.1 Sviluppo di Fibrosi Maculare: Incidenza 46.2% a 24 Mesi

Lo sviluppo di fibrosi maculare rappresenta una delle complicanze più temibili nella storia naturale della MNV T3 trattata. Gli studi prospettici hanno documentato un'incidenza di fibrosi maculare del 46.2% a 24 mesi di follow-up, un dato che sottolinea la propensione di questa forma di neovascolarizzazione verso outcome cicatriziali.⁴⁰

Questa elevata incidenza di fibrosi distingue la MNV T3 dagli altri tipi di neovascolarizzazione maculare e rappresenta uno dei principali fattori limitanti l'outcome visivo a lungo termine. La fibrosi maculare nella MNV T3 tende a svilupparsi attraverso meccanismi specifici legati alla localizzazione intraretiniana della neovascolarizzazione e alla conseguente attivazione di processi infiammatori e riparativi che culminano nella deposizione di tessuto cicatriziale.

Il pattern temporale di sviluppo della fibrosi mostra una progressione tipicamente bifasica: una fase iniziale di risposta ottimale al trattamento anti-VEGF, seguita da una fase di deterioramento progressivo caratterizzata dall'emergenza di tessuto fibrotico. Questo pattern suggerisce che, oltre all'inibizione del VEGF, potrebbero essere necessari approcci terapeutici complementari per prevenire la progressione fibrotica.⁴⁰

3.3.2 Progressione verso Atrofia Geografica

La progressione verso atrofia geografica rappresenta l'altra principale sequela a lungo termine della MNV T3, con tassi documentati fino all'86% negli studi di follow-up prolungato. L'atrofia geografica nella proliferazione angiomatosa retinica presenta caratteristiche distintive e un'evoluzione spesso più rapida rispetto all'atrofia geografica classica.⁸²

Questa elevata propensione all'atrofia geografica è correlata ai meccanismi patogenetici specifici della MNV T3. La localizzazione intraretinnica della neovascolarizzazione determina un danno diretto alle strutture neurosensoriali e all'EPR, con conseguente accelerazione dei processi atrofici. Inoltre, il trattamento anti-VEGF, pur efficace nel controllo dell'attività neovascolare, può paradossalmente contribuire all'accelerazione dell'atrofia attraverso meccanismi di ischemia relativa.

Il rischio di atrofia geografica nei pazienti trattati con agenti anti-VEGF è particolarmente elevato nella MNV T3, suggerendo la necessità di strategie preventive specifiche e di un monitoraggio più intensivo per identificare precocemente i segni di progressione atrofica.⁴⁴

3.3.3 Rotture dell'EPR ed Emorragie: Complicanze in Stadi Avanzati

Le lacerazioni dell'epitelio pigmentato retinico (RPE tears) rappresentano una complicanza acuta potenzialmente devastante nella MNV T3, particolarmente frequente negli stadi avanzati della malattia. Le lacerazioni dell'EPR in era anti-VEGF presentano caratteristiche e meccanismi specifici che richiedono una comprensione approfondita per la gestione clinica.²³

Nella MNV T3, le lacerazioni dell'EPR si verificano tipicamente in presenza di distacchi fibro-vascolari dell'EPR di grandi dimensioni, dove le forze di trazione esercitate dal tessuto fibrotico superano la resistenza della membrana basale dell'EPR. Il rischio è particolarmente elevato nelle prime fasi del trattamento anti-VEGF, quando la rapida contrazione del tessuto neovascolare può determinare stress meccanici eccessivi.²³

Le emorragie massive rappresentano un'altra complicanza degli stadi avanzati, spesso associate alla progressione verso stadi cicatriziali. Queste complicanze possono verificarsi in sequenza e determinare outcome visivi particolarmente sfavorevoli.⁸⁷

3.4 BIOMARKERS PROGNOSTICI E STRATIFICAZIONE DEL RISCHIO

3.4.1 Predittori OCT baseline di Fibrosi: SHRM e Multilaminae

L'identificazione di biomarkers prognostici affidabili rappresenta una priorità clinica fondamentale nella gestione della MNV T3. L'analisi multivariata ha stabilito una gerarchia di fattori predittivi baseline, identificando il materiale iperriflettente sottoretinico (SHRM) e le strutture multilamellari come i predittori più potenti di outcome sfavorevoli.⁴⁰

Il SHRM, con un odds ratio di 18.0 per lo sviluppo di fibrosi maculare a 24 mesi, rappresenta il predittore più potente identificato nella letteratura corrente. Questo materiale, visibile all'OCT come accumuli iperriflettenti nello spazio sottoretinico, è costituito da una miscela di fibrina, sangue, detriti cellulari e componenti infiammatorie che indicano un processo patologico attivo e aggressivo.⁴⁰

Le strutture multilamellari, con un odds ratio di 11.8, rappresentano depositi complessi sottoretinici che si sviluppano nelle fasi precoci della MNV T3. La loro presenza indica un processo degenerativo avanzato che predispone significativamente all'evoluzione fibrotica. Questi biomarkers OCT hanno il vantaggio di essere facilmente identificabili nella pratica clinica routine e di fornire informazione prognostica immediata al momento della diagnosi.⁸⁴

3.4.2 Fattori Protettivi: Lesioni Multifocali e Minor Rischio Fibrotico

Contrariamente a quanto ci si potrebbe aspettare, la presenza di lesioni multifocali nella MNV T3 emerge come un fattore prognostico favorevole. Le lesioni multifocali, caratteristiche distintive della MNV T3, mostrano una propensione significativamente minore allo sviluppo di fibrosi maculare.⁶³

Questo effetto protettivo delle lesioni multifocali può essere spiegato attraverso diversi meccanismi. Le lesioni multifocali tendono a essere di dimensioni individuali minori rispetto alle lesioni unifocali, determinando un minor carico neovascolare complessivo e una minor attivazione dei processi infiammatori che culminano nella fibrosi. Inoltre, la distribuzione spaziale delle lesioni multifocali può favorire una risposta terapeutica più omogenea e completa.⁶³

L'identificazione di questo fattore protettivo ha implicazioni cliniche importanti, suggerendo che la presenza di lesioni multifocali alla diagnosi dovrebbe essere considerata un fattore prognostico favorevole che può influenzare la strategia terapeutica e il counseling del paziente.

3.4.3 Predittori di Outcome Visivo e Modelli Prognostici

Lo sviluppo di modelli prognostici per l'outcome visivo nella MNV T3 rappresenta un'area di ricerca attiva con importanti implicazioni cliniche. I predittori OCT dell'outcome visivo a 3 anni hanno identificato una costellazione di fattori che, combinati, permettono una stratificazione prognostica accurata dei pazienti.¹⁰³

I modelli prognostici attuali integrano fattori demografici (età, sesso), caratteristiche baseline della lesione (stadio, dimensioni, presenza di SRF/IRF), parametri funzionali (acuità visiva baseline, sensibilità al contrasto) e biomarkers morfologici (SHRM, multilaminae, spessore coroideale). Questo approccio multidimensionale permette una predizione più accurata dell'outcome rispetto all'utilizzo di singoli parametri.¹⁰³

L'implementazione clinica di questi modelli prognostici può guidare decisioni terapeutiche personalizzate, inclusa la scelta del regime di trattamento, la frequenza di monitoraggio e l'identificazione precoce di pazienti a rischio di complicanze. Inoltre, questi modelli forniscono strumenti preziosi per il counseling del paziente e per la stratificazione nei trial clinici.

3.4.4 Cambiamenti del Flow OCTA come Biomarkers di Risposta

L'angiografia OCT (OCTA) ha rivoluzionato la capacità di monitorare la risposta terapeutica nella MNV T3, fornendo informazioni quantitative sui cambiamenti del flusso vascolare che correlano con l'efficacia del trattamento. L'OCTA permette una quantificazione precisa dei deficit di perfusione che possono predire la risposta terapeutica.⁷⁴

I cambiamenti del flusso OCTA durante il trattamento mostrano pattern specifici nella MNV T3. La riduzione dell'area di flusso della neovascolarizzazione intraretiniana rappresenta un biomarker precoce di risposta efficace, spesso precedendo i miglioramenti morfologici

visibili all'OCT strutturale. Questa capacità predittiva precoce dell'OCTA offre opportunità per l'ottimizzazione tempestiva della strategia terapeutica.⁷⁴

I cambiamenti del flusso OCTA possono riflettere non solo la risposta della neovascolarizzazione al trattamento, ma anche l'evoluzione dei processi ischemici sottostanti che contribuiscono alla progressione della malattia. Questa doppia capacità diagnostica rende l'OCTA uno strumento prezioso per il monitoraggio integrato della MNV T3.²⁷

La standardizzazione dei parametri OCTA e lo sviluppo di algoritmi automatizzati per l'analisi quantitativa rappresentano sfide tecnologiche attuali che, una volta risolte, potranno rendere questi biomarkers più accessibili e riproducibili nella pratica clinica quotidiana.

CAPITOLO 4: OBIETTIVO DELLO STUDIO

La MNV T3 rappresenta uno dei sottotipi più complessi e clinicamente rilevanti della AMD neovascolare, caratterizzata da pattern morfologici distintivi e implicazioni prognostiche specifiche che richiedono approcci diagnostici e terapeutici specializzati. Nonostante i significativi progressi nella comprensione di questa patologia, esistono lacune sostanziali nella conoscenza dei meccanismi fisiopatologici specifici e, soprattutto, delle variazioni che questa condizione presenta tra diverse popolazioni etniche.

Le evidenze epidemiologiche più recenti documentano variazioni etniche marcate nella prevalenza e nelle caratteristiche cliniche della MNV T3, con disparità che non possono essere spiegate esclusivamente da differenze metodologiche o di accesso alle cure.

Un recente studio ha fornito la prima analisi sistematica globale della distribuzione mondiale della MNV T3, analizzando 4.652 pazienti con degenerazione maculare neovascolare naïve al trattamento da 47 paesi su 6 continenti.⁵⁰

I risultati hanno rivelato una prevalenza complessiva globale del 12.4%, con significative disparità geografiche ed etniche: 18.6% nelle popolazioni caucasiche dell'Europa Occidentale, 11.7% nel Nord America, ma solo 6.6% in Asia complessivamente, con particolare riferimento alla Corea del Sud che presenta una prevalenza del 10.9%.⁵⁰

Questa differenza di quasi 3:1 tra popolazioni caucasiche e asiatiche suggerisce l'esistenza di fattori genetici, ambientali o fisiopatologici popolazione-specifici che influenzano lo sviluppo e la progressione di questa forma di neovascolarizzazione. Lo studio RAP ha inoltre dimostrato una correlazione positiva significativa tra la prevalenza di MNV T3 e l'aspettativa di vita nei paesi europei ($r = 0.63$, $P < 0.003$) e nei paesi a maggioranza caucasica ($r = 0.62$, $P < 0.001$), suggerendo che l'invecchiamento avanzato della popolazione sia un determinante cruciale di questa forma di neovascolarizzazione.

I dati di tale studio evidenziano chiaramente questi bias geografici: mentre in Austria la MNV T3 rappresenta il 23.4% dei casi di degenerazione maculare neovascolare e nei Paesi Bassi il 21.9%, in Cina raggiunge solo il 2.4% e in Giappone il 4.8%. Questa variabilità estrema non può essere attribuita solo a differenze metodologiche, considerando che lo studio ha utilizzato criteri diagnostici standardizzati basati su imaging multimodale avanzato.⁵⁰

Considerando queste premesse e la necessità di colmare le lacune conoscitive esistenti, supportate dalle evidenze sistematiche del RAP study che per la prima volta ha quantificato su scala globale le disparità nella distribuzione della MNV T3, abbiamo condotto il primo studio multicentrico che coinvolge Italia, Svizzera e Corea del Sud per investigare sistematicamente le differenze nei pattern di presentazione della MNV T3 tra popolazioni caucasiche e asiatiche.

Il nostro studio mira a fornire evidenze cliniche solide per sostenere lo sviluppo di guidelines terapeutiche popolazione-specifiche e a identificare potenziali biomarcatori prognostici che possano ottimizzare l'approccio diagnostico e terapeutico per questa complessa forma di degenerazione maculare neovascolare, contribuendo all'ottimizzazione delle cure per i pazienti affetti da MNV T3 indipendentemente dalla loro origine etnica e geografica. In particolare, la comprensione delle differenze popolazione-specifiche nella presentazione della MNV T3 potrebbe permettere lo sviluppo di algoritmi diagnostici di screening, contribuendo alla medicina personalizzata.

CAPITOLO 5: MATERIALI E METODI

In questo studio di coorte retrospettivo, esplorativo e multicentrico, abbiamo esaminato i dati clinici e demografici di pazienti non precedentemente trattati di origine caucasica e asiatica con diagnosi di MNV T3 al baseline. L'obiettivo primario era investigare le potenziali variazioni nei pattern di presentazione della malattia tra queste popolazioni.

I pazienti diagnosticati tra gennaio 2017 e gennaio 2025 sono stati arruolati da tre centri.

I pazienti caucasici provengono da due centri accademici di retina: Ospedale Oftalmico Jules-Gonin (Università di Losanna, Svizzera) e Ospedale IRCCS San Martino (Università di Genova, Italia), mentre i pazienti asiatici provengono da un ospedale oculistico specializzato (Kim's Eye Hospital, Corea del Sud).

Lo studio è stato approvato dal Comitato di Revisione Istituzionale del Kim's Eye Hospital e condotto in accordo con i principi delineati nella Dichiarazione di Helsinki. I rispettivi Comitati Etici istituzionali hanno approvato il protocollo per questa analisi retrospettiva prima della raccolta dei dati. I criteri di eleggibilità includevano:

- 1) pazienti di età ≥ 55 anni;
- 2) diagnosi di MNV T3 essudativa non precedentemente trattati al baseline secondo criteri basati su OCT⁸⁸ integrati con i criteri di Yannuzzi¹³⁰ sulle caratteristiche angiografiche e la presentazione fundoscopica. In casi di malattia bilaterale, entrambi gli occhi sono stati inclusi nell'analisi.

Sono stati applicati i seguenti criteri di esclusione:

- 1) qualsiasi trattamento maculare precedente all'esame al baseline (es. fotocoagulazione laser, terapia fotodinamica, iniezioni intravitreali);
- 2) storia di altri disturbi corioretinici o del nervo ottico;
- 3) significative opacità dei mezzi ottici e/o fissazione insufficiente che potrebbero compromettere imaging di alta qualità;
- 4) miopia >6 diottrie (D) di sfera o >3 D di cilindro e/o lunghezza assiale $>25,5$ mm;
- 5) presenza di manifestazioni avanzate di malattia non trattata inclusi emorragia submaculare (SMH), rottura dell'epitelio pigmentato retinico (RPE), e/o estesa fibrosi maculare o cicatrizzazione disciforme.⁴⁰

RACCOLTA DATI: I dati clinici e demografici sono stati recuperati da oftalmologi indipendenti (J.C., E.F., S.K., e S.M.P.). Gli studi di imaging multimodale sono stati rivisti retrospettivamente da due lettori indipendenti (P.F. e J.H.K.).

I dati raccolti includevano caratteristiche demografiche (genere ed età all'insorgenza della malattia nel primo occhio in anni), etnia (origine caucasica o asiatica), lateralità oculare (occhio destro o sinistro) e stato del cristallino (fachico o pseudofachico). Le misurazioni dell'acuità visiva corretta (BCVA) sono state convertite in valori al logaritmo dell'angolo minimo di risoluzione (logMAR).

Tutti i pazienti sono stati sottoposti a valutazione completa di imaging multimodale che includeva fotografia a colori del fundus (CFP; Clarus, Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA, USA, o CX-1, Cannon, Tokyo, Giappone), tomografia a coerenza ottica strutturale (OCT; Spectralis, Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germania, o DRI OCT Triton, Topcon Corporation, Tokyo, Giappone) utilizzando una scansione densa del cubo maculare (raster 20°x20°, 97 sezioni, o raster 30°x30°, da 31 a 146 sezioni) e almeno una modalità di imaging ausiliaria: angiografia con verde di indocianina (ICGA; Spectralis HRA+OCT, Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germania) o OCT-Angiografia (OCT-A; swept-source DRI OCT Triton, Topcon Corporation, Tokyo, Giappone, o Spectralis HRA+OCT).

GRADING CFP+OCT: I seguenti biomarcatori OCT categoriali al baseline sono stati classificati dopo confronto con l'aspetto CFP; diagnosi e staging sono stati definitivamente confermati utilizzando criteri basati su OCT in tutti i casi. La stadiazione della MNV T3, secondo il sistema di staging di Su et al.¹²¹, si basa sulla presenza o assenza di RPD, presenza o assenza di emorragia intraretinica (IRH), caratteristiche essudative inclusi fluido intraretinico (IRF), fluido sottoretinico (SRF), e materiale sottoretinico iperriflettente (SHRM) come definito dal Consensus On Neovascular AMD Nomenclature¹¹⁶, distacco dello strato bacillare (BALAD)³⁵, iperriflettività multilamellare sub-RPE (cioè, Multilaminae)^{40,84}, distacco sieroso dell'epitelio pigmentato (PED sieroso, che si qualifica come Stadio 3 secondo la classificazione di Su et al.), e completa atrofia della retina esterna e dell'RPE (cRORA) al di fuori della lesione.¹⁰²

In aggiunta alla distanza dal centro foveale (μm ; vedere sezione Caratteristiche Topografiche), sono state valutate le seguenti misurazioni: spessore maculare centrale (CMT; μm), calcolato automaticamente nel cerchio centrale di diametro 1 mm della griglia di spessore ETDRS utilizzando il software integrato del dispositivo, e spessore coroidale

sottofoveale (ChT; μm), misurato manualmente come distanza tra la membrana di Bruch e l'interfaccia sclero-coroideale. Caratteristiche rappresentative di imaging multimodale della MNV T3 con esempi del grading OCT adottato in questo studio dopo confronto con l'aspetto CFP sono mostrate in Figura 6.

CARATTERISTICHE TOPOGRAFICHE: Due lettori (P.F. e J.H.K.) hanno valutato indipendentemente la localizzazione topografica di ogni focolo essudativo di MNV T3 utilizzando OCT strutturale e una modalità di imaging ausiliaria (ICGA o OCT-A). Ogni focolo di MNV è stato mappato relativamente al cerchio centrale e agli anelli concentrici della griglia Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS), come mostrato in Figura 6.

Per ogni occhio, è stato registrato il numero di loci di MNV T3, definiti come hotspot (focolai) su ICGA in fase tardiva (approssimativamente 10:00 minuti) o ciuffi neovascolari nella retina esterna su OCT-A.¹⁰³ La multifocalità è stata definita come presenza di più di una lesione. Per occhi con singola lesione, la localizzazione della MNV T3 è stata misurata manualmente come distanza (μm) tra il complesso neovascolare e il centro foveale su immagini en-face, ed è stata documentata la sua presenza all'interno di regioni specifiche della griglia ETDRS. Per lesioni multifocali, è stata calcolata la distanza media dalla fovea per ogni occhio, ed è stata registrata la presenza di ogni lesione all'interno di ciascuna regione ETDRS.

Per la visualizzazione dei dati nelle figure, i gruppi etnici sono stati codificati a colori utilizzando tonalità desaturate e non stereotipiche per garantire rappresentazione equa dei dati e accessibilità per daltonici.

ANALISI STATISTICA: Per esplorare le possibili variazioni nella presentazione della malattia nei pazienti caucasici e asiatici, abbiamo impiegato un approccio di analisi discriminante basato sul modello di regressione logistica multivariabile (LRM). Preliminarmente, le variabili categoriali sono state confrontate tra gruppi etnici utilizzando il test del chi-quadro e riportate come frequenze assolute e relative. Le variabili continue sono state descritte utilizzando medie e deviazioni standard ed è stato applicato il test U di Mann-Whitney per confronti tra gruppi.

Il LRM è stato costruito utilizzando l'etnia come variabile dipendente binaria (pazienti caucasici versus asiatici) ed età, genere, distanza media dal centro foveale,

ChT (log-trasformato prima dell'inclusione), numero di focolai MNV T3, presenza di RPD, presenza di Multilaminae, e presenza di cRORA come covariate.

La selezione delle variabili è stata condotta a priori seguendo una revisione critica della letteratura (P.F. e J.H.K.) per mitigare potenziali effetti correlati al ritardo diagnostico e/o stadio della malattia, escludendo quindi Stadio sec Su, presenza di IRH, CMT, SRF, SHRM, e PED Sieroso. Poiché la MNV T3 è caratterizzata da alto tasso di coinvolgimento dell'occhio controlaterale¹⁰¹, per tenere conto della correlazione inter-oculare nei casi bilaterali, abbiamo impiegato un approccio con equazioni di stima generalizzate (GEE) con il paziente come indicatore di clustering.

Il potere discriminante di ogni covariata nel LRM è stato valutato utilizzando il coefficiente di regressione (β) insieme ai corrispondenti intervalli di confidenza al 95% (95%CI) e valori p.

Valori β positivi indicano una probabilità aumentata di etnia caucasica, mentre valori negativi suggeriscono associazione con etnia asiatica. Inoltre, le capacità discriminanti del modello completo e specifiche per covariata sono state valutate utilizzando il C-index⁹⁷ ottenuto applicando l'analisi ROC (receiver operating characteristic) al punteggio discriminante (DS) derivato dal LRM adattato.

In particolare, il contributo relativo di una singola covariata è stato valutato in due modi: calcolando il Δ -C-index tra il modello completo e il modello senza la covariata; applicando la statistica della dimensione dell'effetto g di Hedges al DS stratificato per etnia.⁹⁷

Tutte le analisi ROC sono state eseguite utilizzando una procedura di validazione incrociata interna al fine di attenuare la stima eccessivamente ottimistica della performance discriminante quando derivata solo sui dati del campione originale.⁷⁹

Tutte le analisi sono state condotte utilizzando Stata Statistical Software: Release 17, con significatività statistica stabilita a valore $p < 0,05$.

CAPITOLO 6: RISULTATI

ANALISI DESCRITTIVA: La coorte di studio comprendeva 263 occhi di 213 pazienti, inclusi 181 occhi di 139 pazienti caucasici e 82 occhi di 74 pazienti asiatici.

L'analisi comparativa ha rivelato differenze demografiche e cliniche significative tra i due gruppi.

I pazienti asiatici erano significativamente più giovani dei caucasici (età: $75,4 \pm 6,1$ vs $81,0 \pm 6,2$ anni, differenza media -5,6 anni, valore $p < 0,001$, Figura 7A). Come mostrato nella Tabella 2, nonostante differenze minori in BCVA e CMT tra i gruppi, lo spessore coroidale (ChT: $153,7 \pm 72,1$ vs $153,3 \pm 71,0$ μm , differenza media 0,41 μm , valore $p = 0,901$, Figura 7A) ha mostrato notevole similarità tra i gruppi senza differenze statistiche estreme. Similmente, il numero di focolai MNV T3 ($1,24 \pm 0,53$ vs $1,23 \pm 0,52$, differenza media 0,01, valore $p = 0,893$) era simile tra i due gruppi (Figura 7B).

Nel complesso, il gruppo asiatico presenta una prevalenza maggiore di lesioni di Stadio 3 (71,9% vs 40,9%, valore $p < 0,001$; clinicamente corrispondente alla presenza di un PED Sieroso), che spiega la maggiore prevalenza di SHRM (64,6% vs 40,3%, valore $p < 0,001$) e SRF (53,7% vs 42,0%, valore $p = 0,078$). Entrambi i gruppi si caratterizzavano per alta prevalenza di casi femminili, con maggiore presenza nel gruppo asiatico (89,1% vs 76,9%, valore $p = 0,029$). Al contrario, altre variabili meno dipendenti dallo stadio della malattia come Multilaminae sono rimaste consistenti tra i gruppi (23,2% vs 20,4%, valore $p = 0,632$) così come IRH (70,7% vs 69,0%, valore $p = 0,912$). Coerentemente con un profilo di età più avanzata, i casi caucasici avevano maggiore presenza di cRORA (20,9% vs 10,9%, valore $p = 0,049$) e RPD (89,0% vs 75,6%, valore $p = 0,005$). BALAD non era presente in alcun caso in entrambi i gruppi etnici.

DISTRIBUZIONE ZONALE: La Tabella 3 e la Figura 8 illustrano la distinta distribuzione zonale delle lesioni MNV T3 tra pazienti caucasici e asiatici in relazione alla griglia ETDRS. Tutte le lesioni MNV T3 identificate erano contenute entro i confini standardizzati della griglia ETDRS in entrambe le popolazioni. Il pattern di distribuzione topografica complessivo differiva tra gruppi etnici. I pazienti asiatici (Figura 8C) presentano una prevalenza maggiore di lesioni localizzate centralmente con il 14,6% (12/82) degli occhi aventi lesioni nel cerchio centrale rispetto a solo il 2,2% (4/181) nei pazienti caucasici (Figura 8D). Mentre entrambe le popolazioni mostravano prevalentemente lesioni nell'anello

interno, questa localizzazione parafoveale era più pronunciata nei pazienti caucasici (97,8%, 177/181 occhi) che nei pazienti asiatici (85,4%, 70/82 occhi). Il coinvolgimento dell'anello esterno è stato osservato in una piccola proporzione di casi in entrambi i gruppi (Asiatico: 6,0%, 5/82 occhi; Caucasico: 3,3%, 6/181 occhi). Notevolmente, questa distintiva preferenza topografica si allineava con i risultati quantitativi, poiché i pazienti asiatici mostravano lesioni significativamente più vicine al centro foveale (distanza media: $729,8 \pm 298,3 \mu\text{m}$ vs $1061,4 \pm 300,8 \mu\text{m}$, differenza media $-331,6 \mu\text{m}$, valore $p < 0,001$, Figura 8B).

ANALISI DISCRIMINANTE: La Tabella 4 presenta i risultati del LRM multivariabile che esamina i fattori associati all'etnia caucasica rispetto a quella asiatica, controllando il potenziale effetto confondente reciproco. L'analisi mostra che l'età è una caratteristica notevole con un coefficiente positivo ($\beta = 0,161$, 95%CL = 0,095-0,226, valore $p < 0,001$), indicando che l'età crescente era associata a maggiore probabilità di etnia caucasica. Inoltre, la distanza dalla fovea ha mostrato una stima positiva ($\beta = 0,003$, 95% CL = 0,002-0,004, valore $p < 0,001$) riflettendo il fatto che distanze più vicine al centro foveale erano molto più associate all'etnia asiatica. Un'associazione positiva tuttavia meno forte con l'etnia caucasica è stata anche evidenziata ($\beta = 0,896$, 95% CL = -0,010-1,801, valore $p = 0,053$). Altre variabili, inclusi genere femminile, ChT sottofoveale, numero di focolai MNV T3, presenza di Multilaminae, e cRORA non hanno mostrato alcuna notevole capacità di discriminare tra le due etnie nel LRM multivariabile.

VALUTAZIONE DEL PUNTEGGIO DISCRIMINANTE: La Tabella 5 presenta l'analisi DS confrontando popolazioni caucasiche e asiatiche attraverso il LRM. Il modello completo ha prodotto una differenza sostanziale nel DS medio tra occhi caucasici e asiatici ($-0,45 \pm 1,44$ versus $1,84 \pm 1,48$, differenza media $2,29 \pm 1,47$, g di Hedges = 1,56, valore $p = 0,059$; vedere grafici di densità kernel nella Figura 9A) e ha mostrato alta performance discriminante con un C-index di 0,85 (95% CL = 0,78-0,90, Figura 9B). Quando le covariate sono state rimosse individualmente dal LRM (Tabella 5) solo età e distanza hanno prodotto le diminuzioni più sostanziali nel potere discriminante (Δ -C-index di 0,06 e 0,08, rispettivamente), confermando queste come le caratteristiche più influenti. Notevolmente, la rimozione di altre covariate, inclusi log(ChT), numero di focolai MNV T3, genere, RPD, Multilaminae, e cRORA, ha avuto impatto minimo o nullo sulla performance del modello, con valori Δ -C-index che variavano da -0,01 a 0,00, supportando ulteriormente che età e distanza dalla fovea erano le caratteristiche primarie distintive tra occhi caucasici e asiatici con MNV T3 alla presentazione.

CAPITOLO 7: DISCUSSIONE

Nel presente studio, sono state osservate differenze notevoli nelle presentazioni iniziali della MNV T3 tra pazienti caucasici e asiatici. Queste differenze erano evidenti attraverso vari aspetti, inclusi demografia del paziente, manifestazione della malattia e risultati clinici associati.

L'età media era approssimativamente 6 anni più giovane negli asiatici confrontati ai caucasici. Negli asiatici, una proporzione sostanziale di casi MNV T3 si è verificata in individui sotto i 70 anni di età, mentre nei caucasici, tutti i casi sono stati osservati in individui di età pari o superiore a 70 anni. Questo suggerisce che i fattori chiave che contribuiscono allo sviluppo della MNV T3¹¹⁴ (condizioni ipossiche, migrazione cellulare dell'RPE, e secrezione di VEGF) possono emergere a un'età relativamente più giovane negli asiatici. Sebbene la causa esatta rimanga poco chiara, potrebbero essere coinvolte differenze nelle caratteristiche oculari o genetiche.

Un risultato notevole del presente studio è stato il ChT comparabile osservato tra pazienti caucasici e asiatici. Lo studio riporta che gli asiatici hanno ChT leggermente più spesso dei caucasici. Inoltre, l'assottigliamento coroideale è noto verificarsi con l'età crescente.¹³³ Pertanto, è particolarmente interessante che, nonostante i pazienti asiatici fossero in media sei anni più giovani delle loro controparti caucasiche, non è stata osservata differenza significativa nel ChT tra i due gruppi.

Una coroide sottile è un risultato caratteristico negli occhi diagnosticati con MNV T3 ed è stato ipotizzato che l'assottigliamento coroideale possa ridurre la perfusione dalla coroide, contribuendo così allo sviluppo di un ambiente ipossico.⁶⁸

Noi postuliamo che, se l'assottigliamento coroideale contribuisce all'induzione di un ambiente ipossico, necessario per lo sviluppo della MNV T3, un grado critico di assottigliamento coroideale potrebbe essere richiesto per scatenare la malattia, indipendentemente dal background etnico. Infatti, il ChT dei pazienti asiatici inclusi nel presente studio era marcatamente più sottile se confrontato a quello di pazienti asiatici di età simile con AMD precoce.¹⁰⁶

Questi risultati suggeriscono che l'assottigliamento coroideale possa servire come driver chiave nella patogenesi della MNV T3. Naturalmente, non tutti i pazienti con MNV di Tipo

3 mostrano una coroide sottile; in tali casi, meccanismi patogenici alternativi potrebbero aver giocato un ruolo più prominente nello sviluppo della malattia.

Un altro risultato notevole è che le lesioni MNV T3 nei pazienti caucasici tendono a svilupparsi a maggiore distanza dalla fovea se confrontate a quelle nei pazienti asiatici. Le lesioni MNV T3 tipicamente mostrano un pattern fovea-risparmiante, che può essere attribuito a diversi fattori anatomici e patologici.^(Haj Najeeb et al., 2020; ⁶³) Primo, la regione foveale manca di un plesso capillare profondo. Inoltre, lo sviluppo della MNV T3 è stato postulato essere associato a RPD o bastoncelli fotorecettoriali, entrambi scarsamente presenti nella regione foveale.

L'area della zona avascolare foveale (FAZ) è nota essere più grande negli asiatici che nei caucasici⁷³; pertanto, i risultati del presente studio sono improbabilmente attribuibili a differenze nelle dimensioni FAZ. Haj Najeeb et al. hanno ipotizzato che l'ischemia indotta dall'assottigliamento coroideale possa portare a perdita e disfunzione dei bastoncelli, successivamente scatenando il rilascio di fattori angiogenici dalla retina esterna.⁴⁸ Spaide ha suggerito che la presenza di componenti lipidici extracellulari nella retina esterna, come RPD, possa portare a specie molecolari reattive che elicitano una risposta di clearing includendo neovascolarizzazione.¹¹³ Speculiamo cautamente che processi patologici associati a bastoncelli o RPD nella regione foveale possano differire tra popolazioni caucasiche e asiatiche, potenzialmente contribuendo alle differenze osservate nella distribuzione delle lesioni MNV T3. Tuttavia, questo rimane speculativo, e ulteriori ricerche sono necessarie per validare questa ipotesi.

Nel presente studio, RPD reticolari sono stati osservati in approssimativamente il 90% dei pazienti caucasici, allineandosi con ipotesi precedenti che suggeriscono un'associazione tra RPD e lo sviluppo di MNV T3.¹¹³ In contrasto, RPD sono stati identificati in circa il 76% dei pazienti asiatici—una proporzione relativamente alta, tuttavia distintamente più bassa di quella osservata nei caucasici. Dato che i RPD sono tipicamente trovati in individui anziani, la prevalenza più bassa negli asiatici può essere parzialmente attribuibile alla loro età più giovane. Tuttavia, questo risultato può anche suggerire che la MNV T3 negli asiatici potrebbe coinvolgere un processo patogenico meno strettamente associato ai RPD.

La prevalenza di cRORA era più alta nei caucasici (20,9%) confrontata agli asiatici (10,9%), ciò può essere attribuita alla maggiore frequenza di RPD—un risultato associato all'atrofia¹⁰⁰—e all'età più avanzata osservata nel gruppo caucasico.

Nel presente studio, la popolazione asiatica presenta una maggiore prevalenza di distacco dell'epitelio pigmentato (PED) confrontata alla popolazione caucasica, suggerendo uno stadio di malattia più avanzato alla diagnosi. Inoltre, gli asiatici hanno presentato maggiore CRT e maggiore incidenza di SHRM. L'acuità visiva era anche più bassa nei pazienti asiatici, probabilmente attribuibile a queste differenze anatomiche. Queste disparità potrebbero non riflettere differenze intrinseche nelle caratteristiche della MNV T3 stessa, ma piuttosto potrebbero essere dovute a diagnosi relativamente ritardata nella popolazione asiatica confrontata alle loro controparti caucasiche.

Il metabolismo lipidico può rappresentare un fattore patogenico addizionale nella MNV T3, potenzialmente influenzato da abitudini dietetiche e variazioni genetiche. Notevolmente, modelli murini con knockout doppio del recettore per lipoproteine a densità molto bassa (VLDLR) sviluppano proliferazione angiomatosa retinica con notevoli similarità istologiche alla MNV T3 umana.^{55,76} Studiare individui che si sono trasferiti tra regioni (come caucasici viventi in Asia o viceversa) fornirebbe preziose intuizioni riguardo l'interazione tra fattori genetici ed esposizioni ambientali; tuttavia, tali soggetti non erano disponibili nel nostro dataset.

Un punto di forza maggiore del presente studio è che è il primo a confrontare le caratteristiche cliniche della MNV di Tipo 3 tra popolazioni caucasiche e asiatiche. Inoltre, per quanto a conoscenza degli autori, questo studio include la popolazione di pazienti più grande investigata per MNV di Tipo 3 fino ad oggi. Tuttavia, il presente studio ha diverse limitazioni. Questo era uno studio retrospettivo. Dispositivi di imaging differenti sono stati utilizzati attraverso i centri partecipanti, e le analisi delle immagini sono state eseguite da diversi esaminatori in ogni istituzione piuttosto che in un centro di lettura centralizzato. Come risultato, la variabilità inter-esaminatore potrebbe aver influenzato l'interpretazione dei risultati. Per superare queste limitazioni, futuri studi prospettici con protocolli standardizzati, dispositivi di imaging uniformi, e un centro di lettura centralizzato sono necessari.

CAPITOLO 8: CONCLUSIONI

In conclusione, il nostro studio ha analizzato differenze nei pattern di presentazione della MNV T3 tra popolazioni caucasiche e asiatiche, rivelando sia caratteristiche condivise che distinzioni notevoli. Questi risultati suggeriscono che, mentre la MNV T3 può condividere meccanismi fisiopatologici comuni attraverso le etnie, i fattori contribuenti possono differire in certi aspetti. Ulteriori studi sono necessari per chiarire queste differenze e determinare se influenzino prognosi della malattia e outcome del trattamento.

Tabella 2. Caratteristiche demografiche e cliniche di pazienti Caucasici e Asiatici con MNV T3 alla presentazione.

Metric Variables	Asian (82 eyes of 74 pts)		Caucasian (181 eyes of 139 pts)		Mean Diff.	P-value
	Mean $\pm$ SD	Min-max	Mean $\pm$ SD	Min-max		
Age at onset (years)	75.4 $\pm$ 6.1	62.0 - 94.0	81.0 $\pm$ 6.2	68.0 - 97.0	-5.6	< 0.001*
Distance from fovea (μ m)	729.8 $\pm$ 298.3	258.0 - 1713.0	1061.4 $\pm$ 300.8	364.0 - 1943.0	-331.6	< 0.001*
Choroidal thickness (μ m)	153.7 $\pm$ 72.1	43.0 - 390.0	153.3 $\pm$ 71.0	40.0 - 410.0	0.41	0.901
Number of T3 MNV foci	1.24 $\pm$ 0.53	1.00 - 3.00	1.23 $\pm$ 0.52	1.00 - 4.00	0.01	0.893
BCVA (logMAR)	0.63 $\pm$ 0.43	0.10 - 1.70	0.46 $\pm$ 0.37	0.00 - 1.90	0.17	0.012*
CMT (μ m)	427.7 $\pm$ 150.9	233.0 - 876.0	390.5 $\pm$ 118.7	191.0-744.0	37.2	0.020*
Categorical Variables	N	%	N	%	% Diff.	P-value
Female Gender	66	89.1%	107	76.9%	12.2	0.029*
RPD	62	75.6%	161	89.0%	-13.4	0.005*
Stage 3 (Serous PED)	59	71.9%	74	40.9%	32.3	<0.001*
Multilaminae	19	23.2%	37	20.4%	2.8	0.632
IRH	52	70.7%	125	69.0%	1.7	0.912
SRF	44	53.7%	76	42.0%	11.7	0.078
SHRM	53	64.6%	73	40.3%	24.3	<0.001*
cRORA	9	10.9%	38	20.9%	-10.0	0.049*
BALAD	0	0.0%	0	0.0%	0.0	-

Legenda - BALAD = distacco dello strato bacillare; BCVA = acuità visiva meglio corretta; CMT = spessore maculare centrale; cRORA = atrofia completa della retina esterna e dell'EPR; IRH = emorragia intraretinica; logMAR = logaritmo dell'angolo minimo di risoluzione; Multilaminare = iperriflessività multilaminare sub-EPR; PED = distacco dell'epitelio pigmentato; pts = pazienti; RPD = pseudodrusen reticolari; SD = deviazione standard; SHRM = materiale iperriflessivo sottoretinico; SRF = fluido sottoretinico; Stadio 3 = stadio MNV secondo Su et al. 2016, corrispondente clinicamente alla presenza di un PED sieroso; T3 MNV = neovascolarizzazione maculare di tipo 3; % Diff. = differenza percentuale tra i gruppi; μm = micrometri; p-value = valore di probabilità secondo i test di Mann-Whitney per le variabili metriche e il test del chi-quadrato per le variabili categoriali.

Nota - Le analisi di età e sesso sono state condotte a livello dei pazienti (74 pazienti asiatici, 139 pazienti caucasici), mentre tutte le altre variabili sono state analizzate a livello oculare (82 occhi asiatici, 181 occhi caucasici).

Tabella 3. Distribuzione zonale della MNV T3 in relazione alla griglia ETDRS.

Topographical region (ETDRS grid)	T3 MNV zonal distribution (n, %)	
	Asian (82 eyes)	Caucasian (181 eyes)
Central Circle	12 (14.6%)	4 (2.2%)
Inner Ring	70 (85.4%)	177 (97.8%)
Outer Ring	5 (6.0%)	6 (3.3%)
Beyond ETDRS Grid	0 (0.0%)	0 (0.0%)

Legenda – n/% = proporzione di occhi con almeno una lesione MNV T3 in ciascuna zona ETDRS; T3 MNV = neovascolarizzazione maculare di tipo 3; ETDRS = Early Treatment Diabetic Retinopathy Study.

Nota - Negli occhi con lesioni multiple, ciascun focolaio è stato registrato nella rispettiva zona ETDRS. Di conseguenza, un singolo occhio può essere rappresentato simultaneamente in zone multiple, causando percentuali di colonna superiori al 100%.

Tabella 4. Modello di regressione logistica multivariata (LRM) delle caratteristiche associate all'etnia.

Covariates	β	95%CL	P-value
Age - Linear trend	0.161	0.095 - 0.226	<0.001*
Distance - Linear trend	0.003	0.002 - 0.004	<0.001*
Log(ChT) - Linear trend	0.099	-0.580 - 0.778	0.775
Number of T3 MNV foci - Linear trend	-0.276	-0.828 - 0.276	0.327
Gender - Female vs Male	-0.925	-1.897 - 0.046	0.062
RPD – Present vs Absent	0.896	-0.010 - 1.801	0.053
Multilaminae – Present vs Absent	-0.187	-0.998 - 0.623	0.650
cRORA– Present vs Absent	0.641	-0.321 - 2.757	0.191
Constant	1.379	0.001 - 2.757	-

Legenda - β = coefficiente di regressione logistica; ChT = spessore coroidale sottofoveale; CL = limiti di confidenza; cRORA = atrofia completa della retina esterna e dell'EPR; LRM = modello di regressione logistica; RPD = pseudodrusen reticolari; T3 MNV = neovascolarizzazione maculare di tipo 3; β = coefficiente di regressione logistica; CL = limiti di confidenza per β ; p-value = livello di probabilità secondo il test del rapporto di verosimiglianza.

Nota - I valori β positivi indicano una maggiore probabilità di etnia caucasica, mentre i valori negativi indicano una maggiore probabilità di etnia asiatica. Per tenere conto della correlazione inter-oculare nei casi bilaterali, abbiamo impiegato un approccio delle equazioni di stima generalizzate (GEE) con il paziente come variabile di raggruppamento.

Tabella 5. Confronti del modello di punteggio discriminante (z).

Model and Covariates	Effect size			ROC Analysis		
	Mean $\pm$ SD	Hedges'g	P-value	C- index	95%CL	A-C-index
Full model	2.29 $\pm$ 1.47	1.56	0.059	0.85	0.78/0.90	0.00
Excluded Covariate						
- Age	1.49 $\pm$ 1.18	1.26	0.104	0.79	0.73/0.86	0.06
- Distance from fovea	1.33 $\pm$ 1.18	1.13	0.129	0.77	0.70/0.83	0.08
- Log(ChT)	2.30 $\pm$ 1.47	1.57	0.058	0.86	0.79/0.90	-0.01
- Number of T3 MNV foci	2.28 $\pm$ 1.46	1.56	0.060	0.85	0.78/0.90	0.00
- Female Gender	2.18 $\pm$ 1.44	1.52	0.065	0.85	0.78/0.91	0.00
- RPD	2.14 $\pm$ 1.43	1.50	0.067	0.85	0.77/0.89	0.00
- Multilaminae	2.31 $\pm$ 1.47	1.57	0.058	0.86	0.79/0.90	-0.01
- cRORA	2.21 $\pm$ 1.42	1.55	0.060	0.85	0.78/0.90	0.00

Legenda - ChT = spessore coroideale sottofoveale; cRORA = atrofia completa della retina esterna e dell'EPR; ROC = caratteristica operativa del ricevitore; RPD = pseudodrusen reticolari; SD = deviazione standard; T3 MNV = neovascolarizzazione maculare di tipo 3; C-index = area sotto la

curva ROC basata sul punteggio discriminante derivato dal LRM; Δ -C-index = variazione del C-index rispetto al modello completo; CL = limiti di confidenza per il C-index;

Nota - Ogni riga rappresenta un modello con la variabile specificata rimossa, eccetto per il modello completo (riga superiore). Il Δ -C-index indica la variazione del potere discriminatorio rispetto al modello completo. I valori negativi indicano prestazioni migliorate, mentre i valori positivi indicano prestazioni diminuite quando una variabile viene rimossa. Per tenere conto della correlazione inter-oculare nei casi bilaterali, abbiamo impiegato un approccio delle equazioni di stima generalizzate (GEE) con il paziente come variabile di raggruppamento.

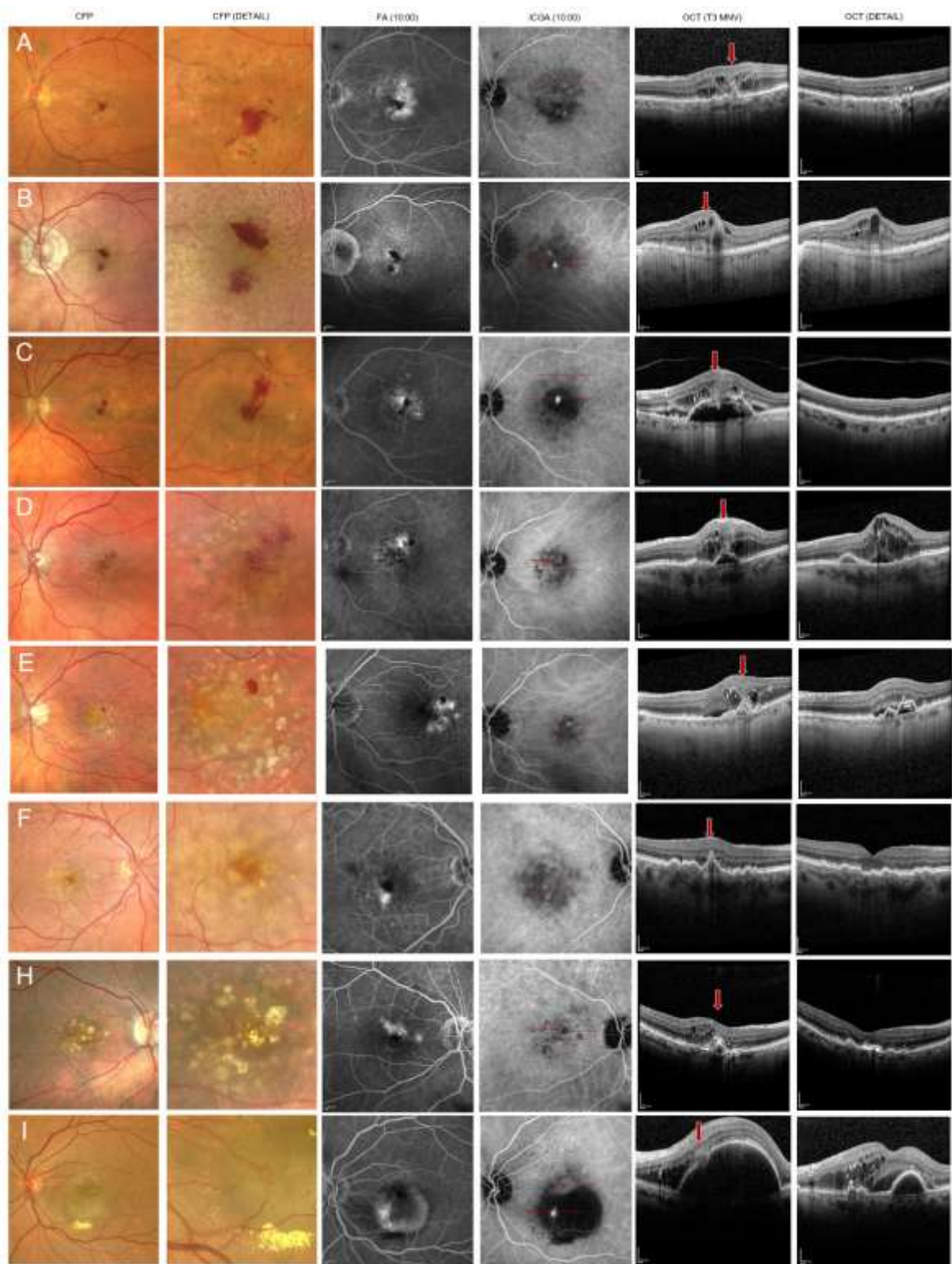


Figura 5. Caratteristiche di imaging multimodale della Neovascolarizzazione Maculare di Tipo 3 (T3 MNV; frecce rosse) ed esempi di grading con tomografia a coerenza ottica (OCT) adottata nello studio dopo confronto con fotografia del fundus a colori (CFP).

(A) T3 MNV unifocale Stadio 2 con emorragie intraretiniche a forma di scheggia (IRH), fluido intraretinico (IRF), atrofia completa della retina esterna e dell'EPR (cRORA) al di fuori della lesione. (B) T3 MNV multifocale Stadio 2 con IRH puntiformi, IRF, pseudodrusen reticolari (RPD) e materiale iperriflessivo sottoretinico (SHRM). (C) T3 MNV unifocale Stadio 3 con PED sieroso, IRF, RPD e fluido sottoretinico (SRF). (D) T3 MNV unifocale Stadio 3 con PED sieroso, IRH a forma di scheggia, drusen molli e SRF. (E) T3 MNV unifocale Stadio 3, con IRH, IRF, SRF e iperriflessività multilaminare sub-EPR (Multilamine; dettaglio) visibile all'interno del PED sieroso. (F) T3 MNV unifocale Stadio 2 senza IRF associato, drusen molli con calcificazioni e Multilamine all'OCT. (G) T3 MNV unifocale Stadio 3 con IRF, SRF e PED sieroso di grandi dimensioni.

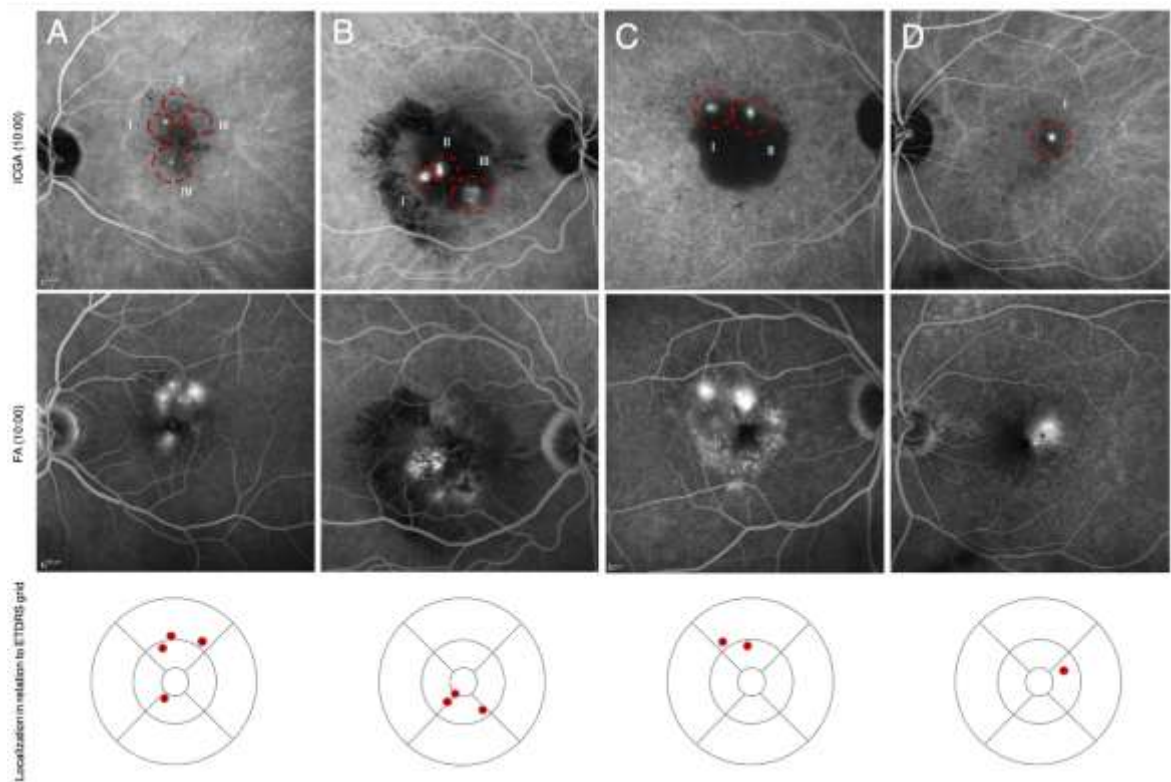


Figura 6. Caratteristiche topografiche della neovascolarizzazione maculare di tipo 3 (MNV T3; cerchi rossi) in relazione alla griglia ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study).

Esempi di MNV T3 (A) Unifocale, (B) Bifocale, (C) Trifocale e (D) Quadrifocale. I foci attivi di MNV T3 sono definiti come hotspot all'angiografia con verde di indocianina in fase tardiva (ICGA; approssimativamente 10:00 minuti; fila superiore). L'angiografia con fluoresceina (FA; fila centrale) mostra una risoluzione spaziale inferiore a causa dell'effetto mascherante delle emorragie intraretiniche. Ciascun foco di MNV è stato mappato in relazione al cerchio centrale e agli anelli concentrici della griglia ETDRS (fila inferiore). Per le lesioni multifocali, la distanza media dalla fovea è stata calcolata per ciascun occhio e la presenza di ogni lesione all'interno di ciascuna regione ETDRS è stata registrata.

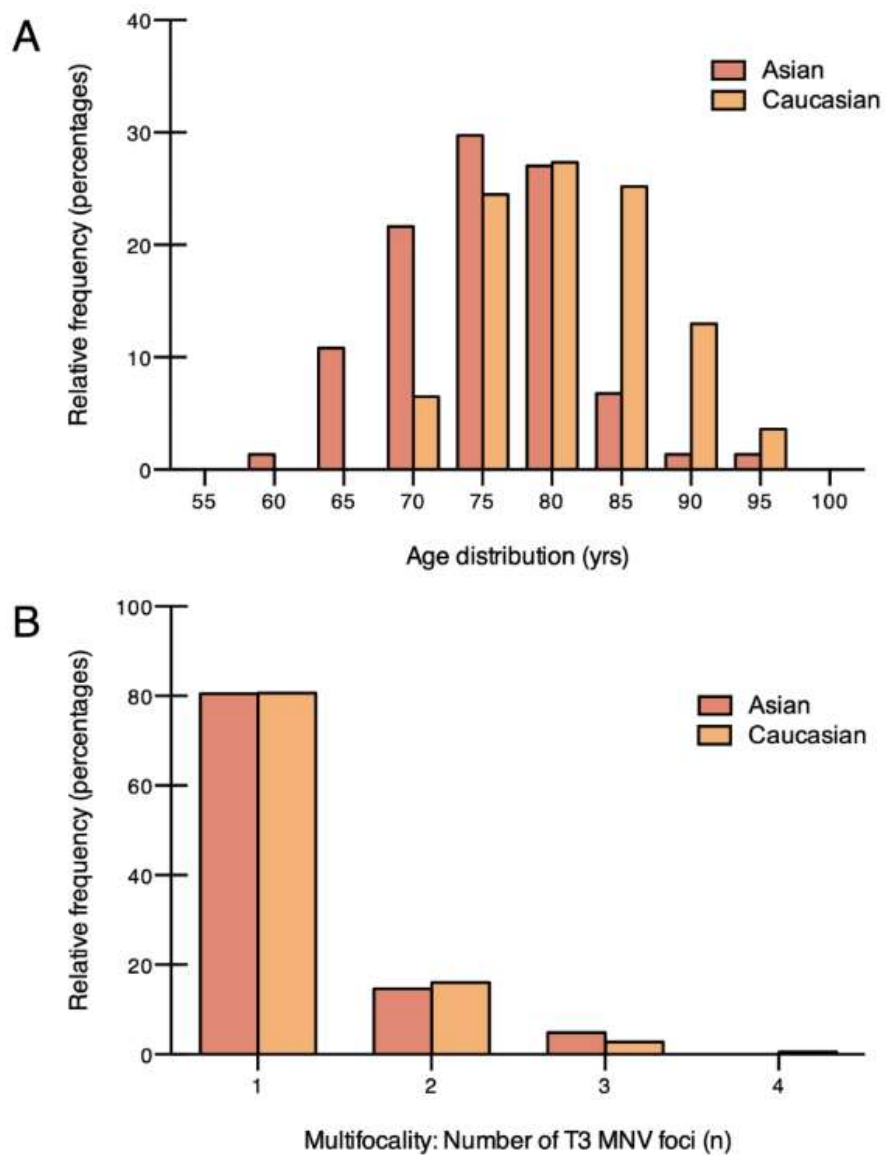


Figura 7. Caratteristiche demografiche per etnia.

Istogrammi e frequenza relativa (percentuali) di (A) Distribuzione dell'età per incrementi di 5 anni e (B) Distribuzione della multifocalità per numero crescente di foci di MNV T3, stratificate per etnia caucasica e asiatica.

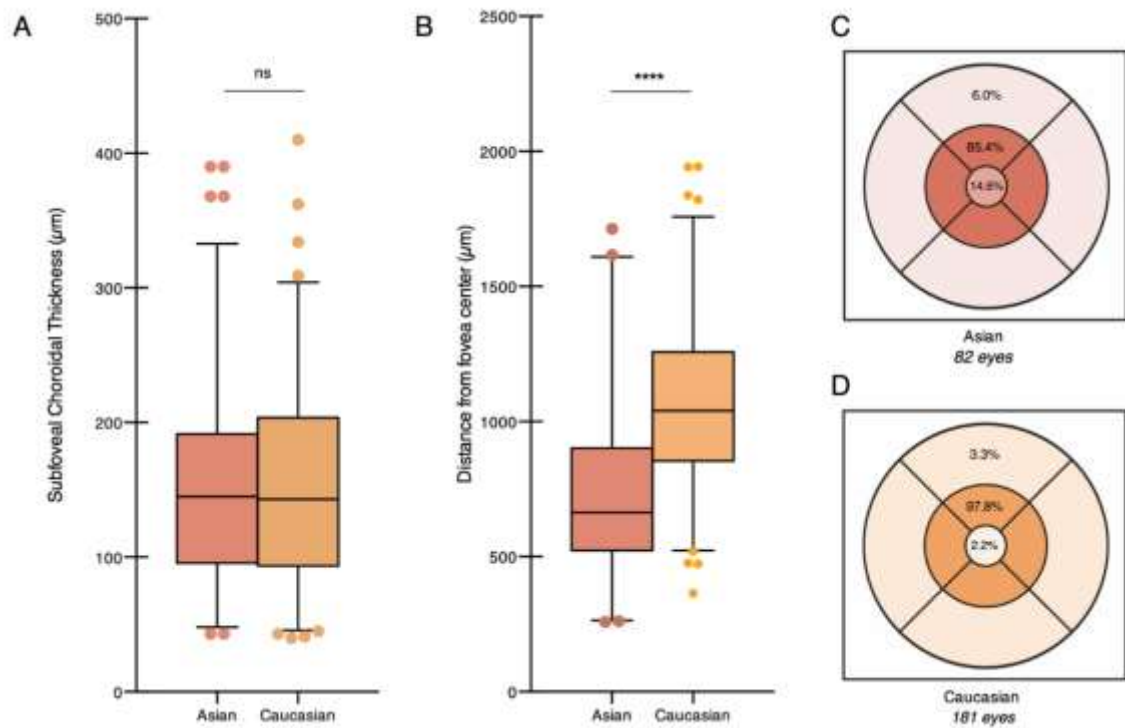


Figura 8. Caratteristiche anatomiche e topografiche per etnia.

Box plot con 2,5° e 97,5° percentile di (A) spessore coroideale subfoveale (ChT; µm) e (B) distanza media dal centro foveale (µm). (C) Distribuzione zonale dei foci di MNV T3 all'interno dei campi della griglia ETDRS stratificata per etnia asiatica e (D) caucasica.

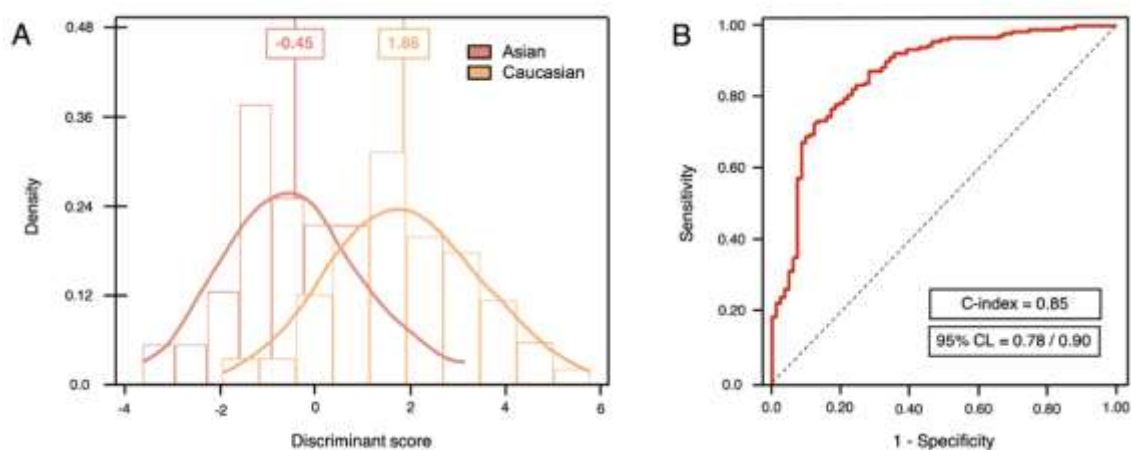


Figura 9. Analisi discriminante tra gruppi etnici.

(A) Grafici di densità kernel che visualizzano la distribuzione dei Punteggi Discriminanti (PD) tra occhi caucasici e asiatici, con punteggi medi rispettivamente di -0,45 e 1,84. (B) Curva ROC (Receiver Operating Characteristic) del modello completo che dimostra elevate prestazioni discriminanti con indice C di 0,85 (limiti di confidenza al 95%: 0,78-0,90).

BIBLIOGRAFIA

1. Agrón E, Domalpally A, Cukras CA, Clemons TE, Chen Q, Lu Z, Chew EY, Keenan TDL, AREDs and AREDs2 Research Groups. Reticular Pseudodrusen: The Third Macular Risk Feature for Progression to Late Age-Related Macular Degeneration: Age-Related Eye Disease Study 2 Report 30. *Ophthalmology*. 2022;129(10):1107–1119. doi:10.1016/j.ophtha.2022.05.021
2. Alagorie AR, Verma A, Nassisi M, Sadda SR. Quantitative Assessment of Choriocapillaris Flow Deficits in Eyes with Advanced Age-Related Macular Degeneration Versus Healthy Eyes. *American Journal of Ophthalmology*. 2019;205:132–139. doi:10.1016/j.ajo.2019.04.037
3. Bailey ST, Thaware O, Wang J, Hagag AM, Zhang X, Flaxel CJ, Lauer AK, Hwang TS, Lin P, Huang D, et al. Detection of Nonexudative Choroidal Neovascularization and Progression to Exudative Choroidal Neovascularization Using OCT Angiography. *Ophthalmology. Retina*. 2019;3(8):629–636. doi:10.1016/j.oret.2019.03.008
4. Berlin A, Cabral D, Chen L, Messinger JD, Balaratnasingam C, Mendis R, Ferrara D, Freund KB, Curcio CA. Correlation of Optical Coherence Tomography Angiography of Type 3 Macular Neovascularization With Corresponding Histology. *JAMA ophthalmology*. 2022;140(6):628–633. doi:10.1001/jamaophthalmol.2022.0890
5. Berlin A, Cabral D, Chen L, Messinger JD, Balaratnasingam C, Mendis R, Ferrara D, Freund KB, Curcio CA. Histology of Type 3 Macular Neovascularization and Microvascular Anomalies in Treated Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology Science*. 2023;3(3):100280. doi:10.1016/j.xops.2023.100280
6. Bhisitkul RB, Mendes TS, Rofagha S, Enanoria W, Boyer DS, Sadda SR, Zhang K. Macular atrophy progression and 7-year vision outcomes in subjects from the ANCHOR, MARINA, and HORIZON studies: the SEVEN-UP study. *American Journal of Ophthalmology*. 2015;159(5):915-924.e2. doi:10.1016/j.ajo.2015.01.032
7. Black JRM, Clark SJ. Age-related macular degeneration: genome-wide association studies to translation. *Genetics in Medicine: Official Journal of the American College of Medical Genetics*. 2016;18(4):283–289. doi:10.1038/gim.2015.70
8. Bolz M, Schmidt-Erfurth U, Deak G, Mylonas G, Kriechbaum K, Scholda C, Diabetic Retinopathy Research Group Vienna. Optical coherence tomographic hyperreflective foci: a morphologic sign of lipid extravasation in diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2009;116(5):914–920. doi:10.1016/j.ophtha.2008.12.039
9. Borgia L, Del Noce C, Iester M. Is Spectral-Domain Optical Coherence Tomography Always Able to Detect the Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Action on Neovascular Membrane? *Case Reports in Ophthalmology*. 2016;7(2):309–314. doi:10.1159/000446512

10. Borrelli E, Sacconi R, Klose G, de Sisternes L, Bandello F, Querques G. Rotational Three-dimensional OCTA: a Notable New Imaging Tool to Characterize Type 3 Macular Neovascularization. *Scientific Reports*. 2019;9(1):17053. doi:10.1038/s41598-019-53307-x
11. Borrelli E, Souied EH, Freund KB, Querques G, Miere A, Gal-Or O, Sacconi R, Sadda SR, Sarraf D. REDUCED CHORIOCAPILLARIS FLOW IN EYES WITH TYPE 3 NEOVASCULARIZATION AND AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION. *Retina* (Philadelphia, Pa.). 2018;38(10):1968–1976. doi:10.1097/IAE.0000000000002198
12. Bottoni F, Massacesi A, Cigada M, Viola F, Musicco I, Staurenghi G. Treatment of retinal angiomatous proliferation in age-related macular degeneration: a series of 104 cases of retinal angiomatous proliferation. *Archives of Ophthalmology* (Chicago, Ill.: 1960). 2005;123(12):1644–1650. doi:10.1001/archophth.123.12.1644
13. Bringmann A, Wiedemann P. Müller glial cells in retinal disease. *Ophthalmologica. Journal International D'ophtalmologie. International Journal of Ophthalmology. Zeitschrift Fur Augenheilkunde*. 2012;227(1):1–19. doi:10.1159/000328979
14. Brown MM, Brown GC, Sharma S, Landy J, Bakal J. Quality of Life With Visual Acuity Loss From Diabetic Retinopathy and Age-Related Macular Degeneration. *Archives of Ophthalmology*. 2002;120(4):481–484. doi:10.1001/archophth.120.4.481
15. Busbee BG, Ho AC, Brown DM, Heier JS, Suñer IJ, Li Z, Rubio RG, Lai P, HARBOR Study Group. Twelve-month efficacy and safety of 0.5 mg or 2.0 mg ranibizumab in patients with subfoveal neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2013;120(5):1046–1056. doi:10.1016/j.ophtha.2012.10.014
16. Campa C, Harding SP, Pearce IA, Beare N a. V, Briggs MC, Heimann H. Incidence of neovascularization in the fellow eye of patients with unilateral retinal angiomatous proliferation. *Eye* (London, England). 2010;24(10):1585–1589. doi:10.1038/eye.2010.88
17. Campbell JP, Zhang M, Hwang TS, Bailey ST, Wilson DJ, Jia Y, Huang D. Detailed Vascular Anatomy of the Human Retina by Projection-Resolved Optical Coherence Tomography Angiography. *Scientific Reports*. 2017;7(1):42201. doi:10.1038/srep42201
18. Campochiaro PA. Ocular neovascularization. *Journal of Molecular Medicine* (Berlin, Germany). 2013;91(3):311–321. doi:10.1007/s00109-013-0993-5
19. Cao D, Leong B, Messinger JD, Kar D, Ach T, Yannuzzi LA, Freund KB, Curcio CA. Hyperreflective Foci, Optical Coherence Tomography Progression Indicators in Age-Related Macular Degeneration, Include Transdifferentiated Retinal Pigment Epithelium. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2021;62(10):34. doi:10.1167/iovs.62.10.34

20. Carlà MM, Boselli F, Giannuzzi F, Crincoli E, Cusato M, Peschiaroli S, Rizzo S. A COMPREHENSIVE REVIEW ON THE PERIFOVEAL EXUDATIVE VASCULAR ANOMALOUS COMPLEX. *Retina* (Philadelphia, Pa.). 2025;45(4):587–600. doi:10.1097/IAE.0000000000004376
21. Carnevali A, Mastropasqua R, Gatti V, Vaccaro S, Mancini A, D'Aloisio R, Lupidi M, Cerquaglia A, Sacconi R, Borrelli E, et al. Optical Coherence Tomography Angiography in Intermediate and Late Age-Related Macular Degeneration: Review of Current Technical Aspects and Applications. *Applied Sciences*. 2020;10(24):8865. doi:10.3390/app10248865
22. Cassottana P, Iester C, Bonzano L, Traverso CE, Iester M. Quantitative evaluation of OCT angiography images in healthy and glaucomatous subjects through a novel approach: exploring inter-image variability. *Eye* (London, England). 2024;38(10):1903–1907. doi:10.1038/s41433-024-03038-9
23. Chang LK, Sarraf D. Tears of the retinal pigment epithelium: an old problem in a new era. *Retina* (Philadelphia, Pa.). 2007;27(5):523–534. doi:10.1097/IAE.0b013e3180a032db
24. Chang YS, Kim JH, Yoo SJ, Lew YJ, Kim J. Fellow-eye neovascularization in unilateral retinal angiomatous proliferation in a Korean population. *Acta Ophthalmologica*. 2016;94(1):e49-53. doi:10.1111/aos.12748
25. Chu Z, Cheng Y, Zhang Q, Zhou H, Dai Y, Shi Y, Gregori G, Rosenfeld PJ, Wang RK. Quantification of Choriocapillaris with Phansalkar Local Thresholding: Pitfalls to Avoid. *American Journal of Ophthalmology*. 2020;213:161–176. doi:10.1016/j.ajo.2020.02.003
26. Clemens CR, Eter N, Alten F. Current Perspectives on Type 3 Macular Neovascularization due to Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmologica. Journal International D'ophtalmologie. International Journal of Ophthalmology. Zeitschrift Fur Augenheilkunde*. 2024;247(2):73–84. doi:10.1159/000536278
27. Concilio M, Fossataro F, Montorio D, Giordano M, Cennamo G. The role of quantitative deep capillary plexus in the pathogenesis of type 3 macular neovascularization: an optical coherence tomography angiography study. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology = Albrecht Von Graefes Archiv Fur Klinische Und Experimentelle Ophthalmologie*. 2022;260(2):425–430. doi:10.1007/s00417-021-05330-w
28. Corvi F, Cozzi M, Corradetti G, Staurenghi G, Sarraf D, Sadda SR. Quantitative assessment of choriocapillaris flow deficits in eyes with macular neovascularization. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2021;259(7):1811–1819. doi:10.1007/s00417-020-05056-1
29. Curcio CA, Messinger JD, Sloan KR, McGwin G, Medeiros NE, Spaide RF. Subretinal drusenoid deposits in non-neovascular age-related macular degeneration: morphology, prevalence, topography, and biogenesis model. *Retina* (Philadelphia, Pa.). 2013;33(2):265–276. doi:10.1097/IAE.0b013e31827e25e0

30. Curcio CA, Zanzottera EC, Ach T, Balaratnasingam C, Freund KB. Activated Retinal Pigment Epithelium, an Optical Coherence Tomography Biomarker for Progression in Age-Related Macular Degeneration. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2017;58(6):BIO211–BIO226. doi:10.1167/iovs.17-21872
31. Cusick M, Chew EY, Chan C-C, Kruth HS, Murphy RP, Ferris FL. Histopathology and regression of retinal hard exudates in diabetic retinopathy after reduction of elevated serum lipid levels. *Ophthalmology*. 2003;110(11):2126–2133. doi:10.1016/j.ophtha.2003.01.001
32. Dansingani KK, Freund KB. Optical Coherence Tomography Angiography Reveals Mature, Tangled Vascular Networks in Eyes With Neovascular Age-Related Macular Degeneration Showing Resistance to Geographic Atrophy. *Ophthalmic Surgery, Lasers & Imaging Retina*. 2015;46(9):907–912. doi:10.3928/23258160-20151008-02
33. Faes L, Bijon J, Bacci T, Freund KB. Review of type 3 macular neovascularization in age-related macular degeneration: no DRAMA (Deep Retinal Age-related Microvascular Anomalies). *Eye*. 2025;39(5):870–882. doi:10.1038/s41433-024-03343-3
34. Faridi A, Jia Y, Gao SS, Huang D, Bhavsar KV, Wilson DJ, Sill A, Flaxel CJ, Hwang TS, Lauer AK, et al. Sensitivity and Specificity of OCT Angiography to Detect Choroidal Neovascularization. *Ophthalmology Retina*. 2017;1(4):294–303. doi:10.1016/j.oret.2017.02.007
35. Feo A, Stradiotto E, Govetto A, Forte P, Boscia G, Nicolò M, Cattaneo J, Eandi CM, Angi M, Ramtohul P, et al. Bacillary layer detachment: Updates on its clinical and prognostic significance in retinal disease. *Survey of Ophthalmology*. 2025;70(3):401–411. doi:10.1016/j.survophthal.2025.01.005
36. Fernandez AB, Wong TY, Klein R, Collins D, Burke G, Cotch MF, Klein B, Sadeghi MM, Chen J. Age-related macular degeneration and incident cardiovascular disease: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Ophthalmology*. 2012;119(4):765–770. doi:10.1016/j.ophtha.2011.09.044
37. Ferreras A, Figus M, Frezzotti P, Iester M. Advances in Diagnostic Imaging Technologies to Evaluate the Retina and the Optic Disc. *BioMed Research International*. 2015;2015:371312. doi:10.1155/2015/371312
38. Ferris FL, Wilkinson CP, Bird A, Chakravarthy U, Chew E, Csaky K, Sadda SR, Beckman Initiative for Macular Research Classification Committee. Clinical classification of age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2013;120(4):844–851. doi:10.1016/j.ophtha.2012.10.036
39. Forsythe JA, Jiang BH, Iyer NV, Agani F, Leung SW, Koos RD, Semenza GL. Activation of vascular endothelial growth factor gene transcription by hypoxia-inducible factor 1. *Molecular and Cellular Biology*. 1996;16(9):4604–4613. doi:10.1128/mcb.16.9.4604

40. Forte P, Fontana V, Muzio J, Di Cello L, Corazza P, Rosa R, Musetti D, Vagge A, Traverso CE, Nicolò M. Predictors of 24-month onset of macular fibrosis in type 3 macular neovascularisation. *The British Journal of Ophthalmology*. 2024;108(9):1240–1248. doi:10.1136/bjo-2023-324713
41. Forte P, Paques M, Cattaneo J, Dupas B, Castro-Farias D, Girmens J-F, Siab M, Biagini F, Nicolò M, Eandi CM, et al. Perifoveal vascular anomalous complex and telangiectatic capillaries: An overview of two entities potentially sharing a common pathophysiology. *Survey of Ophthalmology*. 2025;70(3):369–379. doi:10.1016/j.survophthal.2025.01.007
42. Freund KB, Ho I-V, Barbazetto IA, Koizumi H, Laud K, Ferrara D, Matsumoto Y, Sorenson JA, Yannuzzi L. Type 3 neovascularization: the expanded spectrum of retinal angiomatous proliferation. *Retina (Philadelphia, Pa.)*. 2008;28(2):201–211. doi:10.1097/IAE.0b013e3181669504
43. Gass JD. Biomicroscopic and histopathologic considerations regarding the feasibility of surgical excision of subfoveal neovascular membranes. *Transactions of the American Ophthalmological Society*. 1994;92:91–111; discussion 111–116.
44. Gemenetzi M, Lotery AJ, Patel PJ. Risk of geographic atrophy in age-related macular degeneration patients treated with intravitreal anti-VEGF agents. *Eye (London, England)*. 2017;31(1):1–9. doi:10.1038/eye.2016.208
45. Gross NE, Aizman A, Brucker A, Klancnik JM, Yannuzzi LA. Nature and risk of neovascularization in the fellow eye of patients with unilateral retinal angiomatous proliferation. *Retina*. 2005;25(6):713–718. doi:10.1097/00006982-200509000-00005
46. Grunwald JE, Pistilli M, Daniel E, Ying G-S, Pan W, Jaffe GJ, Toth CA, Hagstrom SA, Maguire MG, Martin DF, et al. Incidence and Growth of Geographic Atrophy during 5 Years of Comparison of Age-Related Macular Degeneration Treatments Trials. *Ophthalmology*. 2017;124(1):97–104. doi:10.1016/j.ophtha.2016.09.012
47. Gupta OP, Shienbaum G, Patel AH, Fecarotta C, Kaiser RS, Regillo CD. A treat and extend regimen using ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration clinical and economic impact. *Ophthalmology*. 2010;117(11):2134–2140. doi:10.1016/j.ophtha.2010.02.032
48. Haj Najeeb B, Deak G, Schmidt-Erfurth U, Gerendas BS. THE RAP STUDY, REPORT TWO: The Regional Distribution of Macular Neovascularization Type 3, a Novel Insight Into Its Etiology. *Retina (Philadelphia, Pa.)*. 2020;40(12):2255–2262. doi:10.1097/IAE.0000000000002774
49. Haj Najeeb B, Deak GG, Sacu S, Schmidt-Erfurth U, Gerendas BS. The RAP study, report 4: morphological and topographical characteristics of multifocal macular neovascularization type 3. *Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2022;260(1):141–147. doi:10.1007/s00417-021-05332-8

50. Haj Najeeb B, Gerendas BS, Sacu S, Leingang O, Deak G, Schmidt-Erfurth U. Reshaping the Burden of nAMD: National, Regional, and Global Prevalence of MNV3 and Its Correlation With Life Expectancy-The RAP Study, Report 7. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2025;66(12):37. doi:10.1167/iovs.66.12.37
51. Haj Najeeb B, Schmidt-Erfurth U. The potential key role of choroidal non-perfusion and rod degeneration in the pathogenesis of macular neovascularization type 3. *Eye*. 2024;38(10):1836–1839. doi:10.1038/s41433-024-03034-z
52. Hartnett ME, Weiter JJ, Staurengi G, Elsner AE. Deep retinal vascular anomalous complexes in advanced age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 1996;103(12):2042–2053. doi:10.1016/s0161-6420(96)30389-8
53. Holz FG, Sadda SR, Staurengi G, Lindner M, Bird AC, Blodi BA, Bottoni F, Chakravarthy U, Chew EY, Csaky K, et al. Imaging Protocols in Clinical Studies in Advanced Age-Related Macular Degeneration: Recommendations from Classification of Atrophy Consensus Meetings. *Ophthalmology*. 2017;124(4):464–478. doi:10.1016/j.ophtha.2016.12.002
54. Hormel TT, Jia Y, Jian Y, Hwang TS, Bailey ST, Pennesi ME, Wilson DJ, Morrison JC, Huang D. Plexus-Specific Retinal Vascular Anatomy and Pathologies as seen by Projection-Resolved Optical Coherence Tomographic Angiography. *Progress in retinal and eye research*. 2021;80:100878. doi:10.1016/j.preteyeres.2020.100878
55. Hu W, Jiang A, Liang J, Meng H, Chang B, Gao H, Qiao X. Expression of VLDLR in the retina and evolution of subretinal neovascularization in the knockout mouse model's retinal angiomatous proliferation. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2008;49(1):407–415. doi:10.1167/iovs.07-0870
56. Hunter MA, Dunbar MT, Rosenfeld PJ. Retinal angiomatous proliferation: clinical characteristics and treatment options. *Optometry (St. Louis, Mo.)*. 2004;75(9):577–588. doi:10.1016/s1529-1839(04)70190-6
57. Hyman L, Schachat AP, He Q, Leske MC, for the Age-Related Macular Degeneration Risk Factors Study Group. Hypertension, Cardiovascular Disease, and Age-Related Macular Degeneration. *Archives of Ophthalmology*. 2000;118(3):351–358. doi:10.1001/archophth.118.3.351
58. Iester M, Violanti S, Borgia L. Clinical assessment of retinal changes by spectral-domain OCT. *European Journal of Ophthalmology*. 2015;25(5):443–447. doi:10.5301/ejo.5000602
59. Jager RD, Mieler WF, Miller JW. Age-related macular degeneration. *The New England Journal of Medicine*. 2008;358(24):2606–2617. doi:10.1056/NEJMra0801537
60. Jung JJ, Chen CY, Mrejen S, Gallego-Pinazo R, Xu L, Marsiglia M, Boddu S, Freund KB. The incidence of neovascular subtypes in newly diagnosed neovascular age-related macular degeneration. *American Journal of Ophthalmology*. 2014;158(4):769-779.e2. doi:10.1016/j.ajo.2014.07.006

61. Kaarniranta K, Uusitalo H, Blasiak J, Felszeghy S, Kannan R, Kauppinen A, Salminen A, Sinha D, Ferrington D. Mechanisms of mitochondrial dysfunction and their impact on age-related macular degeneration. *Progress in Retinal and Eye Research*. 2020;79:100858. doi:10.1016/j.preteyeres.2020.100858
62. Khan JC, Thurlby DA, Shahid H, Clayton DG, Yates JRW, Bradley M, Moore AT, Bird AC, Genetic Factors in AMD Study. Smoking and age related macular degeneration: the number of pack years of cigarette smoking is a major determinant of risk for both geographic atrophy and choroidal neovascularisation. *The British Journal of Ophthalmology*. 2006;90(1):75–80. doi:10.1136/bjo.2005.073643
63. Kim JH, Chang YS, Kim JW, Kim CG, Lee DW. CHARACTERISTICS OF TYPE 3 NEOVASCULARIZATION LESIONS: Focus on the Incidence of Multifocal Lesions and the Distribution of Lesion Location. *RETINA*. 2020;40(6):1124. doi:10.1097/IAE.0000000000002489
64. Kim JH, Chang YS, Kim JW, Kim CG, Lee DW. CHARACTERISTICS OF TYPE 3 NEOVASCULARIZATION LESIONS: Focus on the Incidence of Multifocal Lesions and the Distribution of Lesion Location. *Retina (Philadelphia, Pa.)*. 2020;40(6):1124–1131. doi:10.1097/IAE.0000000000002489
65. Kim JH, Chang YS, Kim JW, Kim CG, Lee DW. Early Recurrent Hemorrhage in Submacular Hemorrhage Secondary to Type 3 Neovascularization or Retinal Angiomatous Proliferation: Incidence and Influence on Visual Prognosis. *Seminars in Ophthalmology*. 2018;33(6):820–828. doi:10.1080/08820538.2018.1511814
66. Kim JH, Chang YS, Kim JW, Kim CG, Lee DW. Long-term incidence and timing of reactivation in patients with type 3 neovascularization after initial treatment. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology = Albrecht Von Graefes Archiv Fur Klinische Und Experimentelle Ophthalmologie*. 2019;257(6):1183–1189. doi:10.1007/s00417-019-04306-1
67. Kim JH, Chang YS, Kim JW, Kim CG, Lee DW. Prechoroidal Cleft in Type 3 Neovascularization: Incidence, Timing, and Its Association with Visual Outcome. *Journal of Ophthalmology*. 2018;2018(1):2578349. doi:10.1155/2018/2578349
68. Kim JH, Kim JR, Kang SW, Kim SJ, Ha HS. Thinner choroid and greater drusen extent in retinal angiomatous proliferation than in typical exudative age-related macular degeneration. *American Journal of Ophthalmology*. 2013;155(4):743–749, 749.e1–2. doi:10.1016/j.ajo.2012.11.001
69. Kim JH, Kim JW, Kim CG. Comparison of 24-month treatment outcomes between as-needed treatment and switching to treat-and-extend in type 3 macular neovascularization. *Scientific Reports*. 2022;12(1):22546. doi:10.1038/s41598-022-25860-5

70. Kim S-W, Oh J, Kwon S-S, Yoo J, Huh K. COMPARISON OF CHOROIDAL THICKNESS AMONG PATIENTS WITH HEALTHY EYES, EARLY AGE-RELATED MACULOPATHY, NEOVASCULAR AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION, CENTRAL SEROUS CHORIORETINOPATHY, AND POLYPOIDAL CHOROIDAL VASCULOPATHY. *RETINA*. 2011;31(9):1904. doi:10.1097/IAE.0b013e31821801c5

71. Kuehlewein L, Dansingani KK, de Carlo TE, Bonini Filho MA, Iafe NA, Lenis TL, Freund KB, Waheed NK, Duker JS, Sadda SR, et al. OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY ANGIOGRAPHY OF TYPE 3 NEOVASCULARIZATION SECONDARY TO AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION. *Retina (Philadelphia, Pa.)*. 2015;35(11):2229–2235. doi:10.1097/IAE.0000000000000835

72. Laiginhas R, Yang J, Rosenfeld PJ, Falcão M. Nonexudative Macular Neovascularization - A Systematic Review of Prevalence, Natural History, and Recent Insights from OCT Angiography. *Ophthalmology. Retina*. 2020;4(7):651–661. doi:10.1016/j.oret.2020.02.016

73. Laotaweerungsawat S, Psaras C, Haq Z, Liu X, Stewart JM. Racial and ethnic differences in foveal avascular zone in diabetic and nondiabetic eyes revealed by optical coherence tomography angiography. *PloS One*. 2021;16(10):e0258848. doi:10.1371/journal.pone.0258848

74. Le HM, Souied EH, Querques G, Colantuono D, Borrelli E, Sacconi R, Amoroso F, Capuano V, Jung C, Miere A. CHORIOCAPILLARIS FLOW IMPAIRMENT IN TYPE 3 MACULAR NEOVASCULARIZATION: A Quantitative Analysis Using Swept-Source Optical Coherence Tomography Angiography. *RETINA*. 2021;41(9):1819. doi:10.1097/IAE.0000000000003119

75. Lee MY, Yoon J, Ham D-I. Clinical features of reticular pseudodrusen according to the fundus distribution. *The British Journal of Ophthalmology*. 2012;96(9):1222–1226. doi:10.1136/bjophthalmol-2011-301207

76. Li C, Huang Z, Kingsley R, Zhou X, Li F, Parke DW, Cao W. Biochemical alterations in the retinas of very low-density lipoprotein receptor knockout mice: an animal model of retinal angiomatous proliferation. *Archives of Ophthalmology (Chicago, Ill.: 1960)*. 2007;125(6):795–803. doi:10.1001/archophth.125.6.795

77. Li J, Xu J, Chen Y, Zhang J, Cao Y, Lu P. Efficacy Comparison of Intravitreal Anti-VEGF Therapy for Three Subtypes of Neovascular Age-Related Macular Degeneration: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Ophthalmology*. 2018;2018:1425707. doi:10.1155/2018/1425707

78. Li M, Dolz-Marco R, Messinger JD, Wang L, Feist RM, Girkin CA, Gattoussi S, Ferrara D, Curcio CA, Freund KB. Clinicopathologic Correlation of Anti-Vascular Endothelial Growth Factor-Treated Type 3 Neovascularization in Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology*. 2018;125(2):276–287. doi:10.1016/j.ophtha.2017.08.019

79. Luque-Fernandez MA, Redondo-Sánchez D, Maringe C. cvauroc: Command to compute cross-validated area under the curve for ROC analysis after predictive modeling for binary outcomes. *The Stata Journal*. 2019;19(3):615–625. doi:10.1177/1536867X19874237
80. Maesa J-M, Baños-Álvarez E, Rosario-Lozano M-P, Blasco-Amaro J-A. Diagnostic accuracy of optical coherence tomography angiography in the detection of neovascularity in age-related macular degeneration: a meta-analysis. *Acta Ophthalmologica*. 2022;100(2):e368–e376. doi:10.1111/aos.14979
81. Maruko I, Iida T, Saito M, Nagayama D, Saito K. Clinical characteristics of exudative age-related macular degeneration in Japanese patients. *American Journal of Ophthalmology*. 2007;144(1):15–22. doi:10.1016/j.ajo.2007.03.047
82. McBain VA, Kumari R, Townend J, Lois N. Geographic atrophy in retinal angiomatous proliferation. *Retina (Philadelphia, Pa.)*. 2011;31(6):1043–1052. doi:10.1097/IAE.0b013e3181fe54c7
83. Miere A, Querques G, Semoun O, El Ameen A, Capuano V, Souied EH. OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY ANGIOGRAPHY IN EARLY TYPE 3 NEOVASCULARIZATION. *Retina (Philadelphia, Pa.)*. 2015;35(11):2236–2241. doi:10.1097/IAE.0000000000000834
84. Miere A, Sacconi R, Amoroso F, Capuano V, Jung C, Bandello F, Souied EH, Querques G. SUB-RETINAL PIGMENT EPITHELIUM MULTILAMINAR HYPERREFLECTIVITY AT THE ONSET OF TYPE 3 MACULAR NEOVASCULARIZATION. *Retina (Philadelphia, Pa.)*. 2021;41(1):135–143. doi:10.1097/IAE.0000000000002815
85. Møller F, Bek T. The relation between visual acuity, fixation stability, and the size and location of foveal hard exudates after photocoagulation for diabetic maculopathy: a 1-year follow-up study. *Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology = Albrecht Von Graefes Archiv Fur Klinische Und Experimentelle Ophthalmologie*. 2003;241(6):458–462. doi:10.1007/s00417-003-0661-5
86. Monson DM, Smith JR, Klein ML, Wilson DJ. Clinicopathologic Correlation of Retinal Angiomatous Proliferation. *Archives of Ophthalmology*. 2008;126(12):1664–1668. doi:10.1001/archophth.126.12.1664
87. Mouallem A, Sarraf D, Chen X, Capuano V, Souied EH, Querques G. DOUBLE RETINAL PIGMENT EPITHELIUM TEARS IN NEOVASCULAR AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION. *Retina*. 2016;36(11):2197–2204. doi:10.1097/IAE.0000000000001062
88. Nagiel A, Sarraf D, Sadda SR, Spaide RF, Jung JJ, Bhavsar KV, Ameri H, Querques G, Freund KB. Type 3 neovascularization: evolution, association with pigment epithelial detachment, and treatment response as revealed by spectral domain optical coherence tomography. *Retina (Philadelphia, Pa.)*. 2015;35(4):638–647. doi:10.1097/IAE.0000000000000488

89. Nam SW, Noh H, Yoon JM, Ham D-I. Advanced age-related macular degeneration and risk factors in eyes with pachydrusen. *Scientific Reports*. 2024;14(1):6132. doi:10.1038/s41598-024-56404-8
90. Otani T, Kishi S. Tomographic findings of foveal hard exudates in diabetic macular edema. *American Journal of Ophthalmology*. 2001;131(1):50–54. doi:10.1016/s0002-9394(00)00661-9
91. Pugazhendhi A, Hubbell M, Jairam P, Ambati B. Neovascular Macular Degeneration: A Review of Etiology, Risk Factors, and Recent Advances in Research and Therapy. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(3):1170. doi:10.3390/ijms22031170
92. Qiang W, Wei R, Chen Y, Chen D. Clinical Pathological Features and Current Animal Models of Type 3 Macular Neovascularization. *Frontiers in Neuroscience*. 2021;15:734860. doi:10.3389/fnins.2021.734860
93. Querques G, Srour M, Massamba N, Puche N, Souied EH. Reticular Pseudodrusen. *Ophthalmology*. 2013;120(4):872-872.e4. doi:10.1016/j.ophtha.2012.12.007
94. Rabiolo A, Sacconi R, Cicinelli MV, Querques L, Bandello F, Querques G. Spotlight on reticular pseudodrusen. *Clinical Ophthalmology (Auckland, N.Z.)*. 2017;11:1707–1718. doi:10.2147/OPTH.S130165
95. Rouvas AA, Papakostas TD, Ntouraki A, Douvali M, Vergados I, Ladas ID. Angiographic and OCT features of retinal angiomatous proliferation. *Eye (London, England)*. 2010;24(11):1633–1642; quiz 1643. doi:10.1038/eye.2010.134
96. Rovner BW, Casten RJ, Hegel MT, Massof RW, Leiby BE, Ho AC, Tasman WS. Low Vision Depression Prevention Trial in Age-Related Macular Degeneration: A Randomized Clinical Trial. *Ophthalmology*. 2014;121(11):2204–2211. doi:10.1016/j.ophtha.2014.05.002
97. Royston P, Altman DG. Visualizing and assessing discrimination in the logistic regression model. *Statistics in Medicine*. 2010;29(24):2508–2520. doi:10.1002/sim.3994
98. Sacconi R, Battista M, Borrelli E, Miere A, Corbelli E, Capuano V, Querques L, Souied EH, Bandello F, Querques G. OCT-A characterisation of recurrent type 3 macular neovascularisation. *The British Journal of Ophthalmology*. 2021;105(2):222–226. doi:10.1136/bjophthalmol-2020-316054
99. Sacconi R, Borrelli E, Sadda S, Corradetti G, Freund KB, Yannuzzi LA, Souied E, Capuano V, Sarraf D, Querques L, et al. Nonexudative Perifoveal Vascular Anomalous Complex: The Subclinical Stage of Perifoveal Exudative Vascular Anomalous Complex? *American Journal of Ophthalmology*. 2020;218:59–67. doi:10.1016/j.ajo.2020.04.025

100. Sacconi R, Brambati M, Miere A, Costanzo E, Capuano V, Borrelli E, Battista M, Parravano M, Souied EH, Bandello F, et al. Characterisation of macular neovascularisation in geographic atrophy. *The British Journal of Ophthalmology*. 2022;106(9):1282–1287. doi:10.1136/bjophthalmol-2021-318820
101. Sacconi R, Forte P, Capuano V, Miere A, Costanzo E, Tombolini B, Fantaguzzi F, Jung C, Parravano M, Varano M, et al. OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY ANGIOGRAPHY CHARACTERIZATION OF EVOLVING LESIONS IN FELLOW EYES OF EXUDATIVE TYPE 3 MACULAR NEOVASCULARIZATION PATIENTS. *Retina (Philadelphia, Pa.)*. 2022;42(11):2075–2082. doi:10.1097/IAE.0000000000003598
102. Sacconi R, Forte P, Corradetti G, Costanzo E, Capuano V, Bousquet E, Beretta F, Iannuzzi S, Polito MS, Nicolò M, et al. Type 3 Macular Neovascularization in Age-related Macular Degeneration: Baseline Predictors of 3-Year Macular Atrophy Development. *Ophthalmology. Retina*. 2025;9(6):546–555. doi:10.1016/j.oret.2024.11.011
103. Sacconi R, Forte P, Tombolini B, Grosso D, Fantaguzzi F, Pina A, Querques L, Bandello F, Querques G. OCT Predictors of 3-Year Visual Outcome for Type 3 Macular Neovascularization. *Ophthalmology. Retina*. 2022;6(7):586–594. doi:10.1016/j.oret.2022.02.010
104. Sacconi R, Sarraf D, Garrity S, Freund KB, Yannuzzi LA, Gal-Or O, Souied E, Sieiro A, Corbelli E, Carnevali A, et al. Nascent Type 3 Neovascularization in Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology. Retina*. 2018;2(11):1097–1106. doi:10.1016/j.oret.2018.04.016
105. Sadda SR, Guymer R, Holz FG, Schmitz-Valckenberg S, Curcio CA, Bird AC, Blodi BA, Bottoni F, Chakravarthy U, Chew EY, et al. Consensus Definition for Atrophy Associated with Age-Related Macular Degeneration on OCT: Classification of Atrophy Report 3. *Ophthalmology*. 2018;125(4):537–548. doi:10.1016/j.ophtha.2017.09.028
106. Sasaki M, Ito Y, Yamasaki T, Yanagi Y, Gemmy Cheung CM, Motomura K, Kawakami S, Kinoshita T, Yuki K, Hanyuda A, et al. Association of Choroidal Thickness with Intermediate Age-Related Macular Degeneration in a Japanese Population. *Ophthalmology. Retina*. 2021;5(6):528–535. doi:10.1016/j.oret.2020.09.001
107. Sawa M, Ueno C, Gomi F, Nishida K. Incidence and characteristics of neovascularization in fellow eyes of Japanese patients with unilateral retinal angiomatous proliferation. *Retina (Philadelphia, Pa.)*. 2014;34(4):761–767. doi:10.1097/01.iae.0000434566.57189.37
108. Scharf J, Corradetti G, Corvi F, Sadda S, Sarraf D. Optical Coherence Tomography Angiography of the Choriocapillaris in Age-Related Macular Degeneration. *Journal of Clinical Medicine*. 2021;10(4):751. doi:10.3390/jcm10040751
109. Serra R, Coscas F, Boulet JF, Cabral D, Lupidi M, Coscas GJ, Souied EH. PREDICTIVE ACTIVATION BIOMARKERS OF TREATMENT-NAIVE ASYMPTOMATIC CHOROIDAL NEOVASCULARIZATION IN AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION. *Retina (Philadelphia, Pa.)*. 2020;40(7):1224–1233. doi:10.1097/IAE.0000000000002604

110. Sharma A, Cheung CMG, Arias-Barquet L, Ozdek S, Parachuri N, Kumar N, Hilely A, Zur D, Loewenstein A, Vella G, et al. FLUID-BASED VISUAL PROGNOSTICATION IN TYPE 3 MACULAR NEOVASCULARIZATION-FLIP-3 STUDY. *Retina* (Philadelphia, Pa.). 2022;42(1):107–113. doi:10.1097/IAE.0000000000003261
111. Sharma D, Lau E, Qin Y, Jee K, Rodrigues M, Guo C, Dinabandhu A, McIntyre E, Salman S, Hwang Y, et al. VEGF inhibition increases expression of HIF-regulated angiogenic genes by the RPE limiting the response of wet AMD eyes to aflibercept. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2024;121(46):e2322759121. doi:10.1073/pnas.2322759121
112. Shimada H, Kawamura A, Mori R, Yuzawa M. Clinicopathological findings of retinal angiomatous proliferation. *Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2007;245(2):295–300. doi:10.1007/s00417-006-0367-6
113. Spaide RF. IMPROVING THE AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION CONSTRUCT: A New Classification System. *Retina* (Philadelphia, Pa.). 2018;38(5):891–899. doi:10.1097/IAE.0000000000001732
114. Spaide RF. NEW PROPOSAL FOR THE PATHOPHYSIOLOGY OF TYPE 3 NEOVASCULARIZATION AS BASED ON MULTIMODAL IMAGING FINDINGS. *Retina* (Philadelphia, Pa.). 2019;39(8):1451–1464. doi:10.1097/IAE.0000000000002412
115. Spaide RF. Optical Coherence Tomography Angiography Signs of Vascular Abnormalization With Antiangiogenic Therapy for Choroidal Neovascularization. *American Journal of Ophthalmology*. 2015;160(1):6–16. doi:10.1016/j.ajo.2015.04.012
116. Spaide RF, Jaffe GJ, Sarraf D, Freund KB, Sadda SR, Staurenghi G, Waheed NK, Chakravarthy U, Rosenfeld PJ, Holz FG, et al. Consensus Nomenclature for Reporting Neovascular Age-Related Macular Degeneration Data: Consensus on Neovascular Age-Related Macular Degeneration Nomenclature Study Group. *Ophthalmology*. 2020;127(5):616–636. doi:10.1016/j.ophtha.2019.11.004
117. Spaide RF, Ooto S, Curcio CA. Subretinal drusenoid deposits AKA pseudodrusen. *Survey of Ophthalmology*. 2018;63(6):782–815. doi:10.1016/j.survophthal.2018.05.005
118. Srour M, Querques G, Souied EH. Optical Coherence Tomography Angiography of Idiopathic Polypoidal Choroidal Vasculopathy. 2016 Mar 18 [accessed 2025 Sept 25]. <https://karger.com/books/book/169/chapter/5104052/Optical-Coherence-Tomography-Angiography-of>. doi:10.1159/000442781
119. Stefánsson E, Geirsdóttir Á, Sigurdsson H. Metabolic physiology in age related macular degeneration. *Progress in Retinal and Eye Research*. 2011;30(1):72–80. doi:10.1016/j.preteyeres.2010.09.003

120. Su AJCMD, Boyer MD, MD. Reticular Pseudodrusen Can Help Foretell AMD Risk. *Ophthalmology Advisor*. 2023 [accessed 2025 Sept 24]. <https://www.opthalmologyadvisor.com/features/reticular-pseudodrusen-predictive-of-amd-progression/>
121. Su D, Lin S, Phasukkijwatana N, Chen X, Tan A, Freund KB, Sarraf D. AN UPDATED STAGING SYSTEM OF TYPE 3 NEOVASCULARIZATION USING SPECTRAL DOMAIN OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY. *RETINA*. 2016;36:S40. doi:10.1097/IAE.0000000000001268
122. Tian M, Zhang B. Identification of risk factors for the progression of age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Frontiers in Medicine*. 2025 [accessed 2025 Sept 24];12. <https://www.frontiersin.org/journals/medicine/articles/10.3389/fmed.2025.1544765/full>. doi:10.3389/fmed.2025.1544765
123. Tsai ASH, Cheung N, Gan ATL, Jaffe GJ, Sivaprasad S, Wong TY, Cheung CMG. Retinal angiomatous proliferation. *Survey of Ophthalmology*. 2017;62(4):462–492. doi:10.1016/j.survophthal.2017.01.008
124. Vingerling JR, Dielemans I, Bots ML, Hofman A, Grobbee DE, de Jong PT. Age-related macular degeneration is associated with atherosclerosis. The Rotterdam Study. *American Journal of Epidemiology*. 1995;142(4):404–409. doi:10.1093/oxfordjournals.aje.a117648
125. Wong JHC, Ma JYW, Jobling AI, Brandli A, Greferath U, Fletcher EL, Vessey KA. Exploring the pathogenesis of age-related macular degeneration: A review of the interplay between retinal pigment epithelium dysfunction and the innate immune system. *Frontiers in Neuroscience*. 2022 [accessed 2025 Sept 24];16. <https://www.frontiersin.org/journals/neuroscience/articles/10.3389/fnins.2022.1009599/full>. doi:10.3389/fnins.2022.1009599
126. Wong WL, Su X, Li X, Cheung CMG, Klein R, Cheng C-Y, Wong TY. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet. Global Health*. 2014;2(2):e106-116. doi:10.1016/S2214-109X(13)70145-1
127. Wu Z, Kumar H, Hodgson LAB, Guymer RH. Reticular Pseudodrusen on the Risk of Progression in Intermediate Age-Related Macular Degeneration. *American Journal of Ophthalmology*. 2022;239:202–211. doi:10.1016/j.ajo.2022.03.007
128. Yamazaki T, Koizumi H, Yamagishi T, Kinoshita S. Subfoveal choroidal thickness in retinal angiomatous proliferation. *Retina (Philadelphia, Pa.)*. 2014;34(7):1316–1322. doi:10.1097/IAE.000000000000086
129. Yannuzzi LA, Freund KB, Takahashi BS. Review of retinal angiomatous proliferation or type 3 neovascularization. *Retina (Philadelphia, Pa.)*. 2008;28(3):375–384. doi:10.1097/IAE.0b013e3181619c55

130. Yannuzzi LA, Negrão S, Iida T, Carvalho C, Rodriguez-Coleman H, Slakter J, Freund KB, Sorenson J, Orlock D, Borodoker N. Retinal angiomatous proliferation in age-related macular degeneration. *Retina* (Philadelphia, Pa.). 2001;21(5):416–434. doi:10.1097/00006982-200110000-00003
131. Yannuzzi LA, Slakter JS, Sorenson JA, Guyer DR, Orlock DA. Digital indocyanine green videoangiography and choroidal neovascularization. *Retina* (Philadelphia, Pa.). 1992;12(3):191–223.
132. Zhao Z-C, Zhou Y, Tan G, Li J. Research progress about the effect and prevention of blue light on eyes. *International Journal of Ophthalmology*. 2018;11(12):1999–2003. doi:10.18240/ijo.2018.12.20
133. Zhou H, Dai Y, Shi Y, Russell JF, Lyu C, Noorikolouri J, Feuer WJ, Chu Z, Zhang Q, de Sisternes L, et al. Age-Related Changes in Choroidal Thickness and the Volume of Vessels and Stroma Using Swept-Source OCT and Fully Automated Algorithms. *Ophthalmology. Retina*. 2020;4(2):204–215. doi:10.1016/j.oret.2019.09.012