

LIBRO PARA LA FORMACIÓN DE LOS RESIDENTES EN OFTALMOLOGÍA

RETINA

3. Patología macular

3.16

Neovascularización coroidea idiopática

Santiago Abengoechea Hernández, Álix de Faria Morales

Departamento de Vítreo-Retina. Centro de Oftalmología Barraquer.
Instituto Universitario Barraquer.



SOCIEDAD ESPAÑOLA
DE OFTALMOLOGÍA

OBJETIVOS DEL CAPÍTULO

- Definir el concepto de neovascularización coroidea idiopática (NVCI) y conocer la epidemiología de la misma.
- Conocer las hipótesis etiológicas de la NVCI.
- Reconocer las características clínicas de la neovascularización coroidea idiopática e identificar dicha patología mediante imagen multimodal.
- Presentar el manejo terapéutico actual de la NVCI.

La neovascularización coroidea (NVC) es característica de la degeneración macular asociada a la edad (DMAE). A pesar de ello, también puede presentarse en patologías que afecten a la membrana de Bruch e incluso sin una causa aparente, denominándose idiopática (1). Fue descrita por primera vez por Junius en 1923 como retinitis macular exudativa juvenil (2). La neovascularización coroidea idiopática (NVCI) se define como la aparición de una neovascularización coroidea en menores de 50 años, en los que no existen hallazgos de patología oftalmológica o sistémica que pueda explicarla (1,3,4).

EPIDEMIOLOGÍA

Afecta a pacientes menores de 50 años, siendo el caso más joven reportado un paciente de tan solo 21 meses en el que se realizó extirpación quirúrgica (5). Es la segunda causa en orden de frecuencia (17%) de NVC en pacientes europeos menores de 50 años, siendo la miopía patológica la primera causa (62%) (4). La miopía puede ser un factor de riesgo para la NVCI, ya que algunos artículos identificaron tasas más altas de miopía en el grupo de NVCI que en el grupo control. En los artículos revisados, la NVCI impresiona ser más frecuente en el sexo femenino que en el masculino (6).

PATOGENIA

No se ha podido establecer la causa de aparición de las NVCI, sin embargo, existen algunas publicaciones que plantean distintas hipótesis. En algunos casos el uso de antiinflamatorios sistémicos y de corticoesteroides intravítreos como coadyuvante a otras terapias fueron eficaces en la estabilización de la enfermedad, por lo que se ha propuesto que existe un componente inflamatorio subyacente (7,8) o que la NVCI representa una manifestación precoz de ciertas patologías inflamatorias coriorretinianas (Síndrome de múltiples puntos blancos evanescentes, coroiditis multifocal, corioidopatía punteada interna) (9).

Se han llevado a cabo estudios prospectivos en los que se han identificado los factores proinflamatorios implicados en la patogenia de esta enfermedad. Dichos estudios, encontraron altos niveles en suero de Interleukinas 2, 10, 17, Factor de Crecimiento de

3.16. Neovascularización coroidea idiopática

Santiago Abengoechea Hernández, Álix de Faria Morales

Fibroblastos (FGF) y Factor de Crecimiento Endotelial Vascular (VEGF) al ser comparados con controles sanos (10). Por ende, la NVCI podría tener lugar en un ambiente proinflamatorio subclínico sistémico en el que el órgano diana es el ojo, como sugiere la evidencia de que los mismos factores proinflamatorios están elevados en el humor acuoso (11). Estos factores, además, servirían como diana terapéutica (7,12).

Cao et al. investigaron la relación entre el grosor coroideo y la presencia de NVCI encontrando diferencias estadísticamente significativas en la comparación intraindividual. Los ojos afectados tenían una coroides significativamente más gruesa medida en la fóvea y en la región parafoveal que el ojo adelfo (13).

También se ha investigado si existe alguna influencia genética en el desarrollo de la NVCI, identificándose polimorfismo del nucleótido único en el gen COL8A1 relacionado con la aparición de NVCI en población China. El gen COL8A1 codifica una hélice de las cadenas alpha del colágeno tipo VIII, un componente importante para las membranas basales oculares y el estroma coroideo (14).

CLÍNICA

La clínica es similar a la de otras NVC. Cuando su localización está en el área foveal, suele cursar con disminución súbita de la agudeza visual monocular, metamorfopsia y/o discromatopsia (2). Menos frecuente es la presencia de un cuadro asintomático, relacionado con una localización extrafoveal en el 70% de los casos (4).

A la exploración oftalmoscópica las lesiones suelen ser más pequeñas que las encontradas en DMAE y pueden estar rodeadas por un halo de hiperpigmentación grisáceo, en un fondo de ojo por lo demás normal (2) (fig. 1).



Figura 1: Membrana neovascular coroidea yuxtafoveal.

DIAGNÓSTICO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Siendo la segunda causa de NVC en pacientes jóvenes, catalogar una NVC como idiopática no deja de constituir un criterio de exclusión. El estudio debe iniciarse con un examen oftalmológico minucioso, descartando la presencia de cualquier error refractivo significativo y de cualquier anomalía del fondo de ojo (2). Es indispensable realizar un estudio sistémico que permita descartar patologías generales, incluyendo analítica de sangre con serologías, marcadores inflamatorios y radiografía de tórax (2).

Dentro de las pruebas complementarias oftalmológicas, la tomografía de coherencia óptica (OCT) macular estructural y la angio-OCT son las pruebas indispensables para su diagnóstico y seguimiento respectivamente. Actualmente no se suelen realizar angiografías para establecer el diagnóstico de esta entidad.

La NVCI se clasifica tomográficamente en 3 estados: estado activo, estado intermedio y estado inactivo. En el estado activo predomina el fluido subretiniano sobre el fluido intrarretiniano rodeando la hiperreflectividad sobre el epitelio pigmentado (NVC tipo 2) (fig. 2) o por debajo del mismo (NVC tipo 1). En la etapa intermedia, la NVC se vuelve homogénea con poco líquido subretiniano y en el estado inactivo se puede apreciar un estado de regresión del complejo neovascular, homogéneo, cubierta por el epitelio pigmentado junto con absorción completa del fluido subretiniano (15,16).



Figura 2: a. MNV extrafoveal superior. b. Lesión hiperreflectiva compatible con una MNV activa con fluido subfoveal.

Actualmente, la angiografía por OCT (A-OCT) cada vez muestra más ventajas al ser una prueba no invasiva. En la NVCI se han identificado pequeños capilares arborescentes agrupados en una estructura redondeada en las capas externa de la retina, distintos a los capilares en abanico observados en la DMAE (17) (fig. 3).

Las disrupciones de la membrana de Bruch, las patologías coriorretinianas inflamatorias, las alteraciones del epitelio pigmentario de la retina y la membrana de Bruch, los tumores coroideos, así como otras patologías retinianas pueden cursar con NVC, por lo que deben ser excluidas antes de realizar el diagnóstico definitivo de NVCI (2).

3.16. Neovascularización coroidea idiopática

Santiago Abengochea Hernández, Álix de Faria Morales

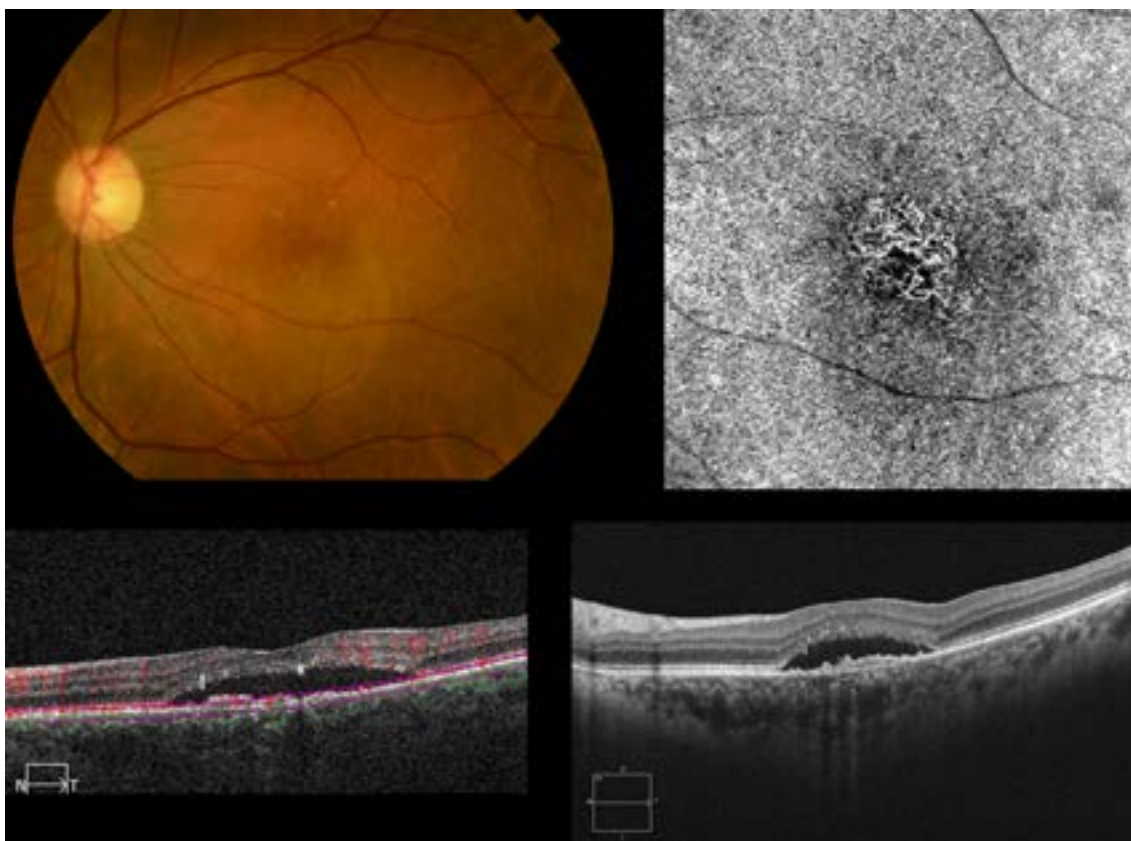


Figura 3: A. Fluido subfoveal en área macular. b. OCT-A donde refleja la presencia de una MNV subfoveal. c. Fluido subfoveal con levantamiento del epitelio pigmentado y visualización de la membrana de Bruch.

TRATAMIENTO

Se han realizado distintos tratamientos a lo largo de la historia como la terapia fotodinámica con verteporfin, cirugía submacular, fotocoagulación con láser argón o termoterapia transpupilar. De todos modos, hoy en día, el gold standard es la terapia con fármacos anti-VEG intravítreos ya que han demostrado mejores resultados funcionales finales, así como una menor tasa de reactivación de los complejos neovasculares (2).

El estudio MINERVA fue el primer ensayo clínico controlado aleatorizado en fase III para evaluar la eficacia y seguridad de ranibizumab 0,5 mg en pacientes con NVC asociada a causas distintas a DMAE y NVC miópica. Basados en este estudio, ranibizumab fue aprobado por la Agencia Europea del Medicamento como indicación específica de otras neovascularizaciones a parte de la DMAE y la miópica (18).

Además, múltiples estudios concluyen que las NVCI responden al tratamiento antiangiogénico mejor que la NVC en pacientes con DMAE siendo necesario un número menor inyecciones para lograr su remisión (19).

PRONÓSTICO

La NVCI tiene un pronóstico favorable si se compara con la DMAE exudativa o miopía patológica, sin embargo, los pacientes con NVCI pueden presentar agudezas visuales finales entre 0,15 y 0,3 (3,20). Como en cualquier caso con NVC, un tratamiento precoz favorece su evolución. Asimismo, el pronóstico pretratamiento viene ligado al daño observado en la membrana limitante externa y en la capa de los elipsoides (21).

MENSAJES CLAVES A RECORDAR

- La NVCI es la segunda causa de NVC en pacientes menores de 50 años, siendo la miopía patológica la primera causa.
- El diagnóstico de NVCI es un diagnóstico de exclusión.
- Debe ser considerada como diagnóstico diferencial en todo paciente joven con disminución de la agudeza visual unilateral y lesión macular asociada.
- Los fármacos anti-VEGF es el tratamiento recomendado actualmente para la NVCI.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mohammadpour M, Lashay A, Saeedi Anari G, Abdi F, Kermanshahani A. Idiopathic Choroidal Neovascularization in a 23-Year-Old Girl. *Arch Iran Med*. 2015 jul; 18(7): 453-5. PMID: 26161712.
2. Arias Palomero A, González del Valle F, Javier Lara Medina F (2010). Neovascularización subretiniana asociada a cicatrices y otros procesos. En Armadá Maresca F, Fonseca Sandomingo A, Encinas Martín JL, García Arumí J, Gómez-Ulla de Irazazábal FJ, Ruiz Moreno JM, Vilaplana D. *Patología y cirugía de la mácula* (pp. 303-313). Sociedad Española de Oftalmología.
3. Ho AC, Yannuzzi LA, Pisicano K, DeRosa J. The natural history of idiopathic subfoveal choroidal neovascularization. *Ophthalmology*. 1995 May; 102(5): 782-9. doi: 10.1016/s0161-6420(95)30968-2. PMID: 7539905.
4. Cohen SY, Laroche A, Leguen Y, Soubrane G, Coscas GJ. Etiology of choroidal neovascularization in young patients. *Ophthalmology*. 1996 Aug; 103(8): 1241-4. doi: 10.1016/s0161-6420(96)30515-0. PMID: 8764794.
5. Daniels AB, Jakobiec FA, Westerfeld CB, Hagiwara A, Michaud N, Mukai S. Idiopathic subfoveal choroidal neovascular membrane in a 21-month-old child: ultrastructural features and implication for membranogenesis. *J AAPOS*. 2010 jun; 14(3): 244-50. doi: 10.1016/j.jaapos.2010.01.010. Epub 2010 Apr 22. PMID: 20417139.
6. Machida S, Hasegawa Y, Kondo M, Fujiwara T, Asano T, Murai K, Tazawa Y. High prevalence of myopia in Japanese patients with idiopathic focal subretinal neovascularization. *Retina*. 2006 feb; 26(2): 170-5. doi: 10.1097/00006982-200602000-00008. PMID: 16467673.
7. Giovannini A, Neri P, Mercanti L, Bruè C. Photodynamic treatment versus photodynamic treatment associated with systemic steroids for idiopathic choroidal neovascularisation. *Br J Ophthalmol*. 2007 May; 91(5): 620-3. doi: 10.1136/bjo.2006.103135. Epub 2007 Jan 3. PMID: 17202205; PMCID: PMC1954765.
8. Chan WM, Lai TY, Lau TT, Lee VY, Liu DT, Lam DS. Combined photodynamic therapy and intravitreal triamcinolone for choroidal neovascularization secondary to punctate inner choroidopathy or of id-

3.16. Neovascularización coroidea idiopática

Santiago Abengoechea Hernández, Álix de Faria Morales

- idiopathic origin: one-year results of a prospective series. *Retina*. 2008 Jan; 28(1): 71-80. doi: 10.1097/IAE.0b013e31815e9339. PMID: 18185141.
9. Machida S, Fujiwara T, Murai K, Kubo M, Kurosaka D. Idiopathic choroidal neovascularization as an early manifestation of inflammatory chorioretinal diseases. *Retina*. 2008 May; 28(5): 703-10. doi: 10.1097/IAE.0b013e318160798f. PMID: 18463513.
 10. Guo S, Yin H, Zheng M, Tang Y, Lu B, Chen X, Fu Q, Qin Z, Lyu D, Tang Q, Zhang L, Ma J, Zhang L, Fang X. Cytokine profiling reveals increased serum inflammatory cytokines in idiopathic choroidal neovascularization. *BMC Ophthalmol*. 2019 Apr 24; 19(1): 94. doi: 10.1186/s12886-019-1101-6. PMID: 31014258; PMCID: PMC6480843.
 11. Yin H, Fang X, Ma J, Chen M, Yang Y, Guo S, Chen Z, Su Z, Feng L, Ye P, Wu F, Yin J. Idiopathic Choroidal Neovascularization: Intraocular Inflammatory Cytokines and the Effect of Intravitreal Ranibizumab Treatment. *Sci Rep*. 2016 Aug 25; 6: 31880. doi: 10.1038/srep31880. PMID: 27558944; PMCID: PMC4997256.
 12. Kang HM, Koh HJ. Intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapy versus photodynamic therapy for idiopathic choroidal neovascularization. *Am J Ophthalmol*. 2013 Apr; 155(4): 713-9, 719.e1. doi: 10.1016/j.ajo.2012.10.010. Epub 2012 Dec 7. PMID: 23219069.
 13. Cao XS, Peng XY, You QS, Zhang YP, Jonas JB. Subfoveal choroidal thickness change after intravitreal ranibizumab for idiopathic choroidal neovascularization. *Retina*. 2014 Aug; 34(8): 1554-9. doi: 10.1097/IAE.000000000000122. PMID: 24667570.
 14. Cao XS, Peng XY, You QS, Liu F, Ding YJ, Yang HL. Genetic factors for idiopathic choroidal neovascularization. *Ophthalmic Genet*. 2019 Aug; 40(4): 309-312. doi: 10.1080/13816810.2019.1630844. Epub 2019 Sep 12. PMID: 31512979.
 15. Shah SN, Kang QY, Ma B, Gao S, Farooq U. Optical Coherence Tomographic Characteristics of Idiopathic Choroidal Neovascularisation. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2015 oct-Dec; 27(4): 749-53. PMID: 27004314.
 16. Kumar A, Vohra R, Agrawal S, Chawla R, Azad SV, Venkatesh P, Sharma A. Characterization of Idiopathic Choroidal Neovascularization Using Fluorescein Angiography, Indocyanine Green Angiography, and Optical Coherence Tomography Angiography. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. 2018 Jul 1; 49(7): 516-522. doi: 10.3928/23258160-20180628-08. PMID: 30021039.
 17. Chen Q, Yu X, Sun Z, Dai H. The Application of OCTA in Assessment of Anti-VEGF Therapy for Idiopathic Choroidal Neovascularization. *J Ophthalmol*. 2016; 2016: 5608250. doi: 10.1155/2016/5608250. Epub 2016 Jul 4. PMID: 27471600; PMCID: PMC4947658.
 18. Lai TYY, Staurengi G, Lanzetta P, Holz FG, Melissa Liew SH, Desset-Brethes S, Staines H, Hykin PG; MINERVA study group. Efficacy and Safety of Ranibizumab for the Treatment of Choroidal Neovascularization Due to Uncommon Cause: Twelve-Month Results of the MINERVA Study. *Retina*. 2018 Aug; 38(8): 1464-1477. doi: 10.1097/IAE.0000000000001744. PMID: 28704254; PMCID: PMC6086222.
 19. Chrapek O, Vostrovská Z, Šínová I, Chrapková B. Treatment of idiopathic choroidal neovascular membrane with ranibizumab - our experience. *Cesk Slov Oftalmol*. 2019 Spring; 75(1): 25-29. English. doi: 10.31348/2019/1/3. PMID: 31382753.
 20. Lindblom B, Andersson T. The prognosis of idiopathic choroidal neovascularization in persons younger than 50 years of age. *Ophthalmology*. 1998 oct; 105(10): 1816-20. doi: 10.1016/S0161-6420(98)91021-1. PMID: 9787348.
 21. Cao XS, Peng XY, You QS, Zhang YP, Jonas JB. Optical Coherence Tomographic Features and Visual Prognosis after Treatment for Idiopathic Choroidal Neovascularization. *Ophthalmologica*. 2015; 234(2): 67-72. doi: 10.1159/000430104. Epub 2015 Jun 10. PMID: 26066478.

PREGUNTA TIPO TEST

(pulse en la flecha para comprobar las respuestas)

1. Respecto de la neovascularización coroidea idiopática:

- a) Es la causa más frecuente de neovascularización coroidea en menores de 50 años.
- b) Se han identificado factores proinflamatorios implicados en la patogenia de esta enfermedad.
- c) No se ha publicado ninguna influencia genética en el desarrollo de la NVCI.
- d) A la exploración oftalmoscópica las lesiones suelen ser más pequeñas que las encontradas en DMAE.
- e) En base al estudio MINERVA se aprobó el uso de ranibizumab en el tratamiento de la NVCI.

2. Respecto del diagnóstico de las NVCI:

- a) La prueba princeps sigue siendo la angiografía fluoresceínica.
- b) Las NVC tipo 2 muestran un patrón hiperreflectivo por debajo del epitelio pigmentado de la retina previo al tratamiento.
- c) La OCT-A es una prueba útil en el diagnóstico diferencial de esta patología.
- d) Las NVC tipo 2 pueden presentar un patrón de regresión por debajo del epitelio pigmentado.
- e) El patrón más característico de la OCT-A es en abanico F