

## LA MALATTIA LEVENTINESE: UNA DEGENERAZIONE MACULARE NON LEGATA ALL'ETÀ

Elisabetta L.T. De Felice, Gabriela Grimaldi, Moreno Menghini

Ricevuto: 26.09.2025,  
revisionato: 27.10.2025,  
accettato: 27.10.2025

© The Author(s) 2025

**Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution–NonCommercial–NoDerivatives License.

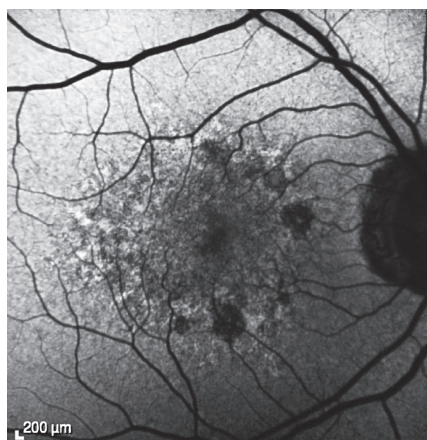
ISSN print: 1421-1009  
ISSN online: 3042-6138

DOI: 10.63648/26tht88

### Introduzione

La valle Leventina, che prende il nome dalle Alpi Lepontine che la circondano, è ben conosciuta per l'importanza strategica che ha da secoli come via di comunicazione per l'attraversamento delle Alpi. Per gli oftalmologi però il nome di questa valle ticinese è noto in tutto il mondo perché tra i suoi abitanti è stata scoperta una rara malattia genetica retinica, che prende il nome appunto di "Malattia Leventinese" (ML) e con questa esatta denominazione (non tradotta in inglese) viene citata nei testi e nei congressi scientifici [1].

Si tratta di una distrofia retinica ereditaria caratterizzata da una mutazione autosomica dominante nel gene EFEMP1 [2]. In realtà la prima descrizione di questa malattia risale a Doyne, che nel 1899 la scoprì in quattro sorelle in Inghilterra, e che chiamò "a nido d'ape" per l'aspetto delle lesioni biancastre visibili sulla retina (Doyne Honeycomb Retinal Dystrophy - DHRD) [3]. Successiva-



**Figura 1:** Malattia Leventinese, imaging della macula: a destra foto a colori, a sinistra autofluorescenza. La malattia leventinese si presenta con drusen precoci peripapillari e radiali e atrofia geografica nella 5a e 6a decade di vita; Arg345Trp è la variante genetica trovata in tutti gli individui affetti.

mente, nel 1925, Vogt descrisse una simile patologia in Valle Leventina, da cui il nome. Va ricordato il contributo pionieristico dell'oftalmologo Sergio Forni, originario proprio della regione, che ebbe un ruolo fondamentale nella caratterizzazione clinica e nella diffusione del concetto stesso di "malattia leventinese" (detta anche, in passato, retinitis airolensis). Già nel 1962 [4] si sospettava che la ML e la DHRD dovessero avere origini simili, ma soltanto nel 1999 gli studi genetici poterono confermare che si trattava della stessa malattia, anche se con lievi differenze fenotipiche [5]. Nella ML Forni descrisse lesioni nodulari nella macula e nell'area peripapillare, che presero il nome di "verrucosità di Forni", equivalenti alle drusen descritte successivamente con l'OCT. La ML presenta molti aspetti clinici simili alla degenerazione maculare legata all'età (DMLE), che è la più comune malattia degenerativa della retina. È importante quindi saper riconoscere e distinguere queste due patologie retiniche.

### Degenerazione maculare legata all'età (DMLE)

La degenerazione maculare più comune è la senile, meglio definita come "legata all'età". Ne esistono

due forme: essudativa e non essudativa [6]. Entrambe sono caratterizzate da un progressivo peggioramento della visione centrale, dato che la macula, cioè l'area della retina con la risoluzione spaziale più alta, non è più in grado di trasmettere correttamente gli stimoli luminosi al cervello. Il conseguente danno funzionale colpisce in particolare la visione da vicino (lettura, capacità di riconoscere un volto), mentre può rimanere risparmiata la visione periferica, cioè la capacità di orientarsi nello spazio. I fattori di rischio principali della DMLE sono l'età, il fumo e la familiarità; altri fattori sono le malattie cardiovascolari, l'ipertensione, la dislipidemia, l'obesità. La malattia è più frequente nella razza bianca, nel sesso femminile, negli ipermetropi e negli occhi chiari [7]. La sintomatologia visiva si manifesta con visione sfocata, calo del visus, distorsioni, metamorfopsie (utile il test di Amsler: una semplice griglia a quadretti con cui si controlla la percezione di eventuali deformazioni) e scotomi.

Il primo segno oftalmoscopico della DMLE è dato dalla presenza delle drusen, depositi extracellulari di materiali di scarto del metabolismo della retina. Druse (sostantivo femminile) è un termine tecnico derivato dalla ge-

ologia che in tedesco significa nodulo o geode, ed è passato nell'uso in inglese scientifico nella forma plurale Drusen. In termini semplici, le drusen si accumulano tra i fotorecettori e l'epitelio pigmentato retinico e causano danni a queste strutture anatomiche estremamente complesse e delicate, che rappresentano la sede del meccanismo della visione. Pertanto l'aumento di dimensioni e densità delle drusen è il fattore determinante per la progressione della malattia.

Nella forma secca, che costituisce l'85-90% dei casi di maculopatia legata all'età, inizialmente il calo del visus è lieve e si manifesta solitamente con una perdita di contrasto e necessità di più luce per leggere. La diagnosi, come abbiamo detto, si fa prima di tutto oftalmoscopicamente, ma le tecniche diagnostiche basate sull'imaging offrono possibilità di analisi molto accurate, in particolare grazie all'OCT (Tomografia ottica a radiazione coerente), lo strumento diagnostico principale per la classificazione e il follow-up, usato anche nella modalità OCT-Angiografia, a cui si aggiungono la retinografia e l'angiografia retinica, sia con fluoresceina sia con verde indocianina. Queste metodiche hanno conosciuto un impressionante sviluppo grazie al progresso tecnologico e ci permettono di studiare con incredibile precisione la retina e la coroide in modo tale da ottenerne delle sezioni quasi istologiche, di fotografare il fundus utilizzando diverse lunghezze d'onda per classificare le lesioni e di valutare il microcircolo.

Si possono poi sviluppare fenomeni neovascolari essudativi ed emorragici e distacco dell'epitelio pigmentato: la cosiddetta "forma umida". La presenza di liquido sovverte profondamente la struttura della retina e si associa spesso a un rapido peggioramento del visus.

Con l'ulteriore progressione della malattia si possono verificare fenome-

ni atrofici a carico dell'epitelio pigmentato e dei fotorecettori: atrofia geografica (aspetto oftalmoscopico a chiazze): le aree atrofiche perdono irreversibilmente la funzione visiva [8]. Il trattamento della forma secca è costituito da vitamine, antiossidanti e minerali, come dimostrato negli studi AREDS, e ha purtroppo solo l'obiettivo di ridurre la progressione della malattia [9]. Per contrastare l'aumento dell'atrofia geografica è stato recentemente approvato negli Stati Uniti un farmaco – (pegcetacoplan, nome commerciale Syfovre), che si affianca ad Avacincaptad pegol (nome commerciale Izervay) [10, 11].

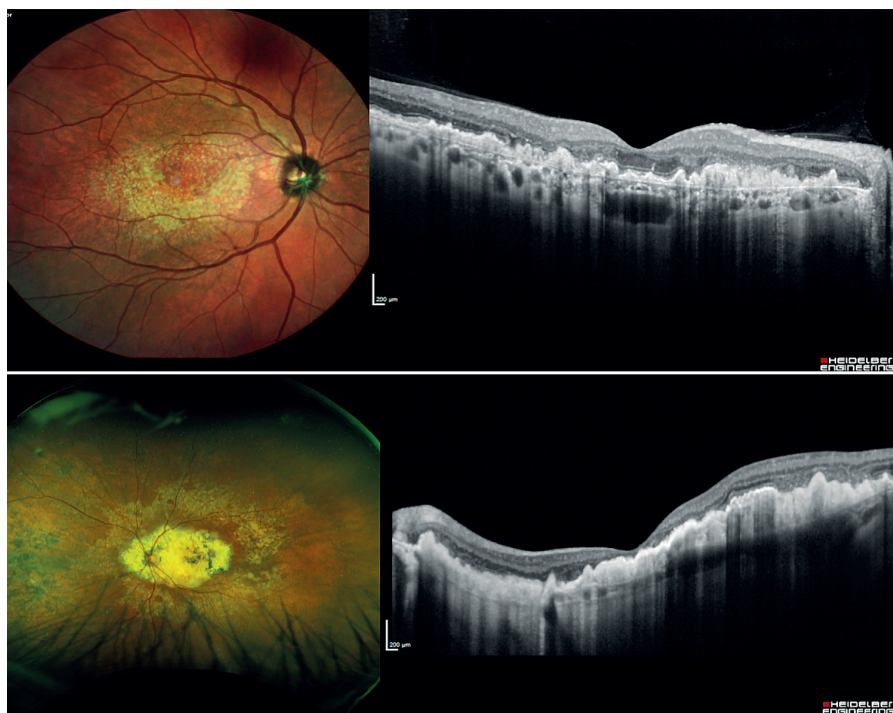
Per la forma umida invece si utilizzano principalmente farmaci anti-VEGF (anti-fattore di crescita endoteliale vascolare) che portano a ottimi risultati nel controllo della proliferazione neovascolare, favoriscono il riassorbimento del liquido intraretinico e han-

no lo scopo di conservare la funzione visiva. Si somministrano sotto forma di iniezioni intravitreali.

### La malattia Leventinese

Esistono molte altre malattie degenerative della retina, note come distrofie retiniche, più rare della degenerazione legata all'età, tra le quali le forme ereditarie. Una di queste è la Malattia Leventinese, l'unica che per la sua evoluzione e l'aspetto delle lesioni retiniche è sorprendentemente analoga alla DMLE [12].

I pazienti affetti da questa distrofia retinica possono presentare i primi disturbi verso i 30-40 anni: si possono manifestare in modo insidioso e progressivo visione sfocata, fotopsie e metamorfopsie, scotomi e discromatopsia, calo della sensibilità al contrasto e disturbi nella visione notturna. La sintomatologia iniziale quindi è del tutto sovrapponibile a quella



**Figura 2:** Malattia leventinese. In alto: foto multicolor del fundus e OCT della macula (tomografia ottica a radiazione coerente): sono presenti drusen in regione maculare. In basso: retinografia pseudocolor del fundus ultra-widefield e OCT: è visibile un'ampia area atrofica al polo posteriore e attorno alla papilla ottica.

della DMLE.

Con la progressione dell'età insorgono danni ai fotorecettori: prima ai bastoncelli, poi nelle fasi avanzate, di solito dopo i 70 anni, ai coni, con conseguente grave perdita della visione centrale.

Come per la degenerazione maculare legata all'età, l'evoluzione della malattia può essere molto più avanzata in certi pazienti rispetto ad altri, e anche tra i due occhi dello stesso paziente la gravità può essere diversa. Solitamente è presente un familiare affetto, e questo è l'unico fattore di rischio: in caso di anamnesi familiare positiva perciò è fondamentale sottoporre il paziente ad una visita oftalmologica con il sospetto diagnostico di ML.

Anche nella Malattia Leventinese le prime lesioni oftalmoscopiche che si rilevano sono le drusen, che formano progressivamente l'aspetto tipico a nido d'ape e diventano confluenti. Gli studi clinici hanno dimostrato che l'accumulo delle drusen si correla in modo significativo con la perdita della sensibilità della retina e rappresenta un valido indicatore della progressione della malattia [13, 14]. Perciò anche in questa patologia la diagnostica strumentale si avvale delle stesse tecniche di imaging usate nella DMLE, che permettono di evidenziare le alterazioni degenerative della retina e, nelle forme avanzate, la neovascolarizzazione con essudazione, l'atrofia dell'epitelio pigmentato e le lesioni atrofico-cicatriziali, esattamente ricalcando il modello patogenetico della DMLE. Però in questo caso la malattia è ereditaria e la diagnosi clinica perciò deve essere confermata dal test genetico [15].

Non esiste una terapia genica per questa malattia, per cui i pazienti sono seguiti in modo conservativo; se compaiono neovascolarizzazioni si utilizzano iniezioni intravitreali di anti-VEGF per riassorbire il liquido e migliorare il visus [16]. Le indagini

eseguite in passato erano prevalentemente descrittive e basate sull'oftalmoscopia, e solo in casi eccezionali è stato possibile accertare la diagnosi con l'esame istopatologico post-mortem [4]. Oggi invece si può estendere alla Malattia Leventinese la vasta esperienza diagnostica e clinica ottenuta nella cura della DMLE. Perciò i pazienti affetti da Malattia Leventinese, pur trattandosi di una malattia rara, grazie alla sua somiglianza con la ben più diffusa e socialmente rilevante DMLE possono beneficiare di tutte le metodologie disponibili, sia diagnostiche sia, in parte, terapeutiche e riabilitative.

Quando un paziente presenta un'anamnesi familiare positiva per ML è importante riferire il paziente all'oftalmologo per ulteriori indagini. Infine ricordiamo che presso l'Ospedale Regionale di Lugano è attivo un ambulatorio di oftalmologia genetica dedicato alla cura e alla ricerca su questa malattia: recentemente è stato pubblicato un lavoro scientifico sull'argomento [2].

### Malattia Leventinese: A Non-Age-Related Macular Degeneration.

#### Abstract

Malattia Leventinese, also known as Doyme honeycomb retinal dystrophy, was first described in patients living in the Leventine Valley in Canton Ticino of southern Switzerland in 1925. It is an hereditary retinal dystrophy characterized by an autosomal dominant mutation in the EFEMP1 gene. This pathology was initially described by Doyme in 1899 in England. Later, in 1925, Vogt described a similar phenotypic picture in the Leventine Valley. A particular contribute to the investigation of Malattia Leventinese was due to a Swiss ophthalmologist, Forni, who described the ophthalmoscopic features adding histological images.

The suspect that the two separately described clinical entities corresponded to the same disease arose as early as 1962, but the confirm went only in 1999 as a result of genetic studies. This rare disease shows many aspects very similar to the more frequent age-related macular degeneration. The similarities include the history and symptoms, as both condition may have an insidious onset of mild visual disturbances, with an age-related increasing loss of visual acuity. Drusen are typical found in early stages, but later neovascularization and subsequent scarring may form, and in advanced stages geographic atrophy may occur, and severe central vision loss may result.

Imaging, in particular optical coherence tomography, is the main diagnostic method for diagnosis and follow-up of both diseases.

For Malattia Leventinese the only risk factor is genetic. Therefore any patient suspected of having in his ancestry a case of hereditary dystrophy of the retina should be referred to an ophthalmologist for examination.

#### Keywords:

age-related macular degeneration, malattia leventinese, OCT.

#### Bibliografia

1. Vaklavik Veronika, Malattia Leventinese, in G. Cheung (ed). Hereditary chorioretinal disorders. Retinal atlas, Springer Nature Singapore Pte Ltd 2020
2. Ehrenzeller C, Cancian G, Paris A, Grimaldi G, Pfau M, Menghini M. Drusen volume as clinical outcome measure in subjects with Malattia Leventinese. Retina 2025;45(6):1192-1199.
3. Doyme RW. Peculiar condition of choroiditis occurring in several members of the same family. Trans Ophthalmol Soc UK 1899;19:71.
4. Forni S, Babel J. Étude clinique et histologique de la maladie leventinese. Clinical and histological study of malattia leventinese. Ophthalmologica. 1962;143(5):313-322.
5. Stone EM, Lotery AJ, Munier FL, Héon E, Piguet B, Guymer RH, Vandenberg K, Cousin P, Nishimura D, Swiderski RE, Silvestri

- G, Mackey DA, Hageman GS, Bird AC, Sheffield VC, Schorderet DF. A single EFEMP1 mutation associated with both Malattia Leventinese and Doyme honeycomb retinal dystrophy. *Nat Genet.* 1999;22(2):199-202.
6. Coleman HR, Chan CC, Ferris FL, Chew EY. Age-related macular degeneration. *Lancet.* 2008;372(9652):1835-1845.
  7. Clemons TE, Milton RC, Klein R, Seddon JM, Ferris FL 3rd; Age-Related Eye Disease Study Research Group. Risk factors for the incidence of advanced age-related macular degeneration in the age-related eye disease study (AREDS) AREDS report no. 19. *Ophthalmology.* 2005;112(4):533-539.
  8. Boyer DS, Schmidt-Erfurth U, van Lookeren Campagne M, Henry EC, Brittain C. The pathophysiology of geographic atrophy secondary to age-related macular degeneration and the complement pathway as a therapeutic target. *Retina* 2017;37(5):819-835.
  9. Chew EY, Clemons TE, Agrón E, Domalpally A, Keenan TDL, Vitale S, Weber C, Smith DC, Christen W; AREDS2 Research Group. Long-term outcomes of adding Lutein/Zeaxanthin and  $\omega$ -3 Fatty Acids to the AREDS supplements on Age-Related Macular Degeneration progression: AREDS2 Report 28. *JAMA Ophthalmol.* 2022;140(7):692-698.
  10. Heier JS, Lad EM, Holz FG, Rosenfeld PJ, Guymer RH, Boyer D, Grossi F, Bauman CR, Korobelnik JF, Slakter JS, Waheed NK, Metlapally R, Pearce I, Steinle N, Francone AA, Hu A, Lally DR, Deschatelets P, Francois C, Bliss C, Staurenghi G, Monés J, Singh RP, Ribeiro R, Wykoff CC; OAKS and DERBY study investigators. Pegcetacoplan for the treatment of geographic atrophy secondary to age-related macular degeneration (OAKS and DERBY): two multicentre, randomised, double-masked, sham-controlled, phase 3 trials. *Lancet.* 2023;402(10411):1434-1448.
  11. Khanani AM, Patel SS, Staurenghi G, Tadayoni R, Danzig CJ, Eichenbaum DA, Hsu J, Wykoff CC, Heier JS, Lally DR, Monés J, Nielsen JS, Sheth VS, Kaiser PK, Clark J, Zhu L, Patel H, Tang J, Desai D, Jaffe GJ; GATHER2 trial investigators. Efficacy and safety of avacincaptad pegol in patients with geographic atrophy (GATHER2): 12-month results from a randomised, double-masked, phase 3 trial. *Lancet.* 2023;402(10411):1449-1458.
  12. Hulleman JD. Malattia leventinese/doyme honeycomb retinal dystrophy: similarities to age-related macular degeneration and potential therapies. *Adv Exp Med Biol* 2016;854:153-158.
  13. Michaelides M, Jenkins SA, Brantley MA Jr, Andrews RM, Waseem N, Luong V, Gregory-Evans K, Bhattacharya SS, Fitzke FW, Webster AR. Maculopathy due to the R345W substitution in fibulin-3: distinct clinical features, disease variability, and extent of retinal dysfunction. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006;47(7):3085-3097.
  14. Zech JC, Zaouche S, Mourier F, Placuch H, Grange JD, Trepsat C. Macular dystrophy of malattia leventinese. A 25 year follow up. *Br J Ophthalmol.* 1999;83(10):1195-1196.
  15. Querques G, Guigui B, Leveziel N, Querques L, Bandello F, Souied EH. Multimodal morphological and functional characterization of Malattia Leventinese. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2013;251(3):705-714.
  16. Sohn EH, Patel PJ, MacLaren RE, Adatia FA, Pal B, Webster AR, Tufail A. Responsiveness of choroidal neovascular membranes in patients with R345W mutation in fibulin 3 (Doyme honeycomb retinal dystrophy) to anti-vascular endothelial growth factor therapy. *Arch Ophthalmol.* 2011;129(12):1626-1628.

#### Affiliazioni

Dr.ssa med. Elisabetta L.T. De Felice,  
Dr.ssa med. Gabriela Grimaldi,  
PD Dr. med. Moreno Menghini  
Servizio di Oftalmologia,  
Istituto di Neuroscienze Cliniche  
della Svizzera Italiana  
Ospedale Regionale di Lugano, Italiano,  
Ente Ospedaliero Cantonale,  
6900 Lugano (Svizzera)  
Università della Svizzera Italiana (USI),  
6900 Lugano (Svizzera)

Autore corrispondente: Elisabetta L.T. De Felice,  
e-mail: elisabettaluisateresa.defelice@eoc.ch

#### Dichiarazioni

- Ruolo degli autori nella preparazione del manoscritto: concettualizzazione dello studio EDF, GG, MM preparazione del manoscritto: EDF; versione finale del manoscritto: tutti gli autori.
- Conflitti di interesse: nessuno.
- Registrazione dello studio: non applicabile
- Approvazione Comitato Etico: non applicabile
- Sponsorizzazione: non applicabile
- Ringraziamenti: nessuno