

oftalmologia *domani*

Anno VII - N. 1 - Gennaio/Aprile 2016

rivista quadrimestrale di Oftalmologia

Sciopero dei medici
Malformazioni del polo posteriore
Alleanza contro il glaucoma

Angio-OCT e Glaucoma
I glaucomi da bassa pressione
ECM in Francia



coming soon: www.oftalmologiadomani.it

2° Congresso Congiunto A.I.S.G. - S.I.GLA.

ORGANIZZATORI:

A. Rapisarda, T. Avitabile



CATANIA
9-10-11 giugno 2016

Glaucoma Village - Le Ciminiere

Scarica la app su [AppleStore](#) per iPhone o su [PlayStore](#) per Android

s o m m a r i o

COSA TROVERETE IN QUESTO NUMERO P. 4

EDITORIALE P. 5

Chi si fa pecora...

di Costantino Bianchi

MALATTIE RARE P. 9

Malformazioni del polo posteriore: interesse oftalmologico, sistemico, genetico

di Clemente Santillo

GLAUCOMA PRIMARIO P. 15

Il glaucoma primario ad angolo aperto

di Antonio Rapisarda e Daniela Lombardo

ANGIO-OCT P. 19

Angio-OCT e Glaucoma

di Amedeo Lucente

EDUCAZIONE CONTINUA IN MEDICINA P. 33

ECM in Francia

intervista di Costantino Bianchi a Guy Aflalo

GLAUCOMA P. 35

Medici, matematici, ingegneri, fisici e biologi: un'alleanza interdisciplinare contro il glaucoma

di Giovanna Guidoboni, Riccardo Sacco

PRESSIONE ENDOCULARE P. 39

I glaucomi da bassa pressione

di Francesco Tita

ITALIA NEWS P. 46

ABBIAMO LETTO PER VOI P. 47

di Stefano Fichera

oftalmologia**domani**

*Rivista quadrimestrale
di oftalmologia
Anno VII - n. 1
gennaio/aprile 2016*

**Direttore
Responsabile:**
Costantino Bianchi

Fondatori:
Costantino Bianchi
Antonio Rapisarda

**Redazione
Scientifica:**
Romeo Altafini
Paolo Angeletti
Costantino Bianchi
Aldo Caporossi
Odile Correnti
Emilia Gallo
Amedeo Lucente
Antonio Rapisarda

redazione@jaka.it

**Progetto grafico
e impaginazione:**

Jaka
CONGRESSI

Jaka Congressi
Via della Balduina, 88
00136 Roma
www.jaka.it

Art
Simona Pelosi
s.pelosi@jaka.it

Iscrizione n. 68
del 15.02.2010
presso il Tribunale
di Milano

Edizione e stampa:
Laserpolver
Via Kramer, 17/19
20129 Milano

*Finito di stampare
nel mese di aprile 2016*

Cosa troverete in questo numero

Oftalmologia Domani inizia con questo numero il suo settimo anno di presenza nel panorama oftalmologico italiano. Una voce indipendente, spesso critica, che vuole rispecchiare l'opinione di tutti gli specialisti in oftalmologia. Speriamo di adempiere compiutamente alla nostra mission.

L'editoriale è dedicato all'improvviso, non facilmente spiegabile voltafaccia dei sindacati medici che, dopo aver detto per 2 mesi sciopero sì, non appena hanno incontrato il Ministro sono precipitosamente ripiegati su un alquanto patetico "Sciopero no!".

Clemente Santillo ha dedicato gran parte della sua vita professionale allo studio delle malattie rare, soprattutto a genesi eredo-familiare. La competenza da lui acquisita in questo campo gli è recentemente valsa la Medaglia Renato Frezzotti della SOI, e relativa lettura magistrale. Gli ho chiesto di trattare per i nostri lettori le malformazioni del polo posteriore dell'occhio, ponendo particolare attenzione al loro risvolto sulla funzionalità dell'occhio, al loro ruolo di sintomo sentinella di un coinvolgimento sistemico e alle implicazioni genetiche, sia di counseling che di prevenzione.

Antonello Rapisarda e Daniela Lombardo concludono su questo numero il loro discorso sul glaucoma primario ad angolo aperto. Dopo aver trattato la semeiotica e la terapia medica, tocca adesso alla terapia chirurgica, campo nel quale Antonello rappresenta una indiscussa autorità a livello nazionale. Essendo il chirurgo del glaucoma che vanta una delle più vaste esperienze nelle tecniche MIGS, il suo contributo apporta anche risultati e notazioni non ancora di dominio comune.

Il sempre più attivo Amedeo Lucente riprende il discorso sugli Angio-OCT, Per il vero, abbiamo discusso un po', io e Amedeo, se fosse il caso di tornare sull'argomento ma alla fine abbiamo deciso per il sì, e per due buone ragioni. La prima è che l'angio OCT è indubbiamente uno dei temi più "roventi" attualmente sul tavolo in oftalmologia. Non si contano infatti gli incontri e i congressi nei quali se ne parla e le prospettive sono che questa tecnologia costituisca una vera rivoluzione nella semeiotica della retina, un poco come a suo tempo è stato per l'angiografia con verde di indocianina rispetto a quella a fluorescenza. La seconda ragione è che il pro-

gresso tecnologico è talmente rapido che ci sono sempre novità di rilievo da riportare.

I punti ECM da oltre un decennio sono una delle tante croci che affliggono i medici italiani. Poiché ho scoperto che in Francia le cose stanno in modo alquanto diverso rispetto a noi, ho chiesto a Guy Aflalo, Segretario della Sezione di Oftalmologia della UEMS, di chiarirci la situazione. I lettori resteranno piuttosto sorpresi nel constatare che in Francia i medici non pagano ma sono pagati (!!)

per seguire i corsi accreditati ECM. La rivista ha poi il piacere di ospitare due illustri ospiti, i Proff. Guidoboni e Sacco, del Dipartimento di Matematica del Politecnico di Milano, i quali mi hanno chiesto uno spazio per proporre una alleanza interdisciplinare contro il glaucoma. Da quello che ci dicono pare però che le loro ambizioni vadano ben oltre alla sola malattia glaucomatosa e forse da questo primo seme gettato potrebbe nascere qualcosa di molto interessante.

Francesco Tita completa idealmente la trattazione sul glaucoma fatta da Rapisarda e Lombardo, focalizzando l'attenzione sul glaucoma a bassa tensione. Con questo articolo fornisce ai nostri lettori un'utilissima "bussola" per orientarsi in una patologia che presenta sempre notevoli difficoltà, sia diagnostiche che terapeutiche.

Il numero si chiude con la rubrica "Italia News", dedicata questa volta alla mai sopita querelle sulla esclusività di rapporto, innescata questa volta dalle bellicose dichiarazioni del Presidente della Regione Toscana, Enrico Rossi; e dall'altra rubrica "Abbiamo letto per voi", che è resa sempre molto interessante dal lavoro di ricerca nella letteratura, portato avanti con bravura da Stefano Fichera. Questa volta l'attenzione è focalizzata su iperoni secondari di lunga durata dopo anti-VEGF, sull'utilità delle lenti bifocali nelle esotropie accomodative e sulla ipotesi che i fori maculari abbiano più di una causa patogenetica.

Buona lettura!



Chi si fa **pecora**...

Lo avevo già detto in precedenti occasioni, ma torna puntualmente a fagiolo. Dunque, ricapitoliamo. Sin dai tempi che furono, i medici non hanno mai brillato per coesione "di casta" e per combattività. Mi ripeto, quando parli con la stragrande maggioranza di loro dei nostri affanni quotidiani, ti ascoltano con comprensione e alla fine concludono: "Sì, va be', ma sai, io ho come paziente il Prefetto (o il Sindaco, il Vescovo, l'Onorevole o qualunque altro mammasantissima ci possiamo immaginare)". Pare di capire, quindi, che così il discorso per la maggior parte dei colleghi, sia chiuso. Come non lo so, ma è così.

Tuttavia, a furia di curare mammasantissima e di prenderlo in saccoccia, anche i medici da qualche po' hanno cominciato a stufarsi, a sbuffare e, udite udite, anche ad esprimere bellicose idee di protesta e rivolta. Siccome -come categoria- siamo molto bradi-psichici, ci sono voluti alcuni anni ma poiché la misura da tempo è ormai colma e trabocca, finalmente da qualche mese sulla bocca dei nostri colleghi ha cominciato a serpeggiare la parola tabù, che nessun medico ardisce pronunciare: "Sciopero!".

Che il livello di sopportazione della categoria sia stato superato ormai da un pezzo, e abbondantemente, lo dimostra il fatto che praticamente tutte le organizzazioni rappresentative di categoria in campo sanitario, circa una ventina, organizzazioni che di solito litigano tra loro a sangue, erano riuscite a trovare un accordo e a proclamare due giornate di sciopero, il 17 e 18 marzo.

Volessi elencare tutte le ragioni di malcontento che motivano lo sciopero, dovrei utilizzare l'intero spazio dell'editoriale: dagli stipendi miserrimi, agli straordinari non pagati e illimitati, al mancato recupero delle ferie non godute, agli orari di lavoro che nemmeno i galeotti ai lavori forzati accetterebbero, alle carriere bloccate, agli organici enormemente carenti, e alla via così. In sintesi, i governi che si sono succeduti specie nell'ultimo decennio in Italia sono riusciti a gestire in modo talmente demenziale la Sanità che praticamente tutti gli operatori del settore hanno deciso che basta.

Un non irrilevante catalizzatore per far maturare alcune decisioni, o se preferite il pungolo per smuovere il bradipo, è stato il cambio di leadership alla FNMCEO. Roberta Chersevani viene dal sindacalismo medico e, sotto le mentite spoglie di una minuta, dolce signora di una certa età, nasconde una grinta e un coraggio da leone. Soprattutto, non ha la palla al piede che avevano i suoi predecessori, e cioè non ha un seggio in Parlamento. Per quanto i sullodati suoi predecessori si affannassero a dire che non c'era conflitto di interesse tra fare il Presidente della FNOMCEO e nel contempo il Deputato, risulta chiaro anche ad un bambino che, quando c'era da decidere come guidare la categoria, per prima cosa veniva sentito il Segretario del partito di appartenenza e poi, molto poi, il Consiglio Direttivo della Federazione.

Questo gioco della parti è finito. La Chersevani dice quello che pensa e, molto spesso, quello che pensa non è quello che pensano il Ministro della Sanità, il Ministro delle Finanze ed il Presidente del Consiglio.

Ovviamente di quello che dirò adesso non esiste alcuna prova o testimonianza, ma io sono convinto che, nei palazzi del potere, questa storia dello sciopero dei medici ha seminato il terror panico. Già il 16 dicembre u.s. era stata indetta una giornata di sciopero generale, che (complice la solita idiosincrasia dei dottori a scioperare) aveva avuto una adesione piuttosto tiepida. Per essere precisi, il fronte dei medici si comporta diversamente. I medici del territorio sono i più rigidi nel blocco dell'attività



di Costantino
Bianchi

ambulatoriale con punte fino al 90% di adesione anche per lo sciopero dello scorso 16 dicembre 2015.

I medici ospedalieri sono più legati dal loro ruolo di attività continua nelle 24 ore. La percentuale di adesione calcolata è molto più bassa. In ospedale è molto più difficile scioperare anche volendolo fare: ad esempio in chirurgia la maggior parte dei medici deve essere presente perché sono precettati, le medicine continuano a ricoverare.

Ebbene, nonostante la aderenza molto variabile a dicembre il potere aveva messo tutti i silenziatori che aveva a disposizione ai media per dare il minor risalto possibile all'evento, che in effetti aveva avuto poco impatto sul pubblico. E io sono convinto che il terrore nei palazzi del potere sia inversamente proporzionale alla diffusione che viene data sui mezzi alle iniziative di categoria: meno se ne parla, e più vuol dire che i governanti sono tremebondi e costernati.

Comunque sia, il primo sciopero aveva ottenuto un importante risultato: aveva dimostrato che anche i medici possono scioperare, e che quando i medici decidono di scioperare tutte le altre categorie del comparto sono irresistibilmente attratte ad associarsi. Da qui la decisione, presa dalla stragrande maggioranza delle associazioni rappresentative, di ripetere lo sciopero ma questa volta per due giorni, il 17 e il 18 marzo 2016. E qui comincia il balletto.

Non sembra infondato o presuntuoso pensare che il liliale Ministro della Salute non ci dormisse di notte, e che gli altri membri del Governo avessero anche loro sonni poco tranquilli. Infatti, in modo del tutto eccezionale, le nostre associazioni sono state convocate il giorno 9 marzo (ma guarda un po' che caso, la settimana prima dello sciopero...) addirittura a Palazzo Chigi, per incontrarsi niente meno che con il sottosegretario alla Presidenza del Consiglio De Vincenti, il Ministro della Salute Lorenzin e il Ministro della Pubblica Amministrazione, Madia.

Una rappresentanza governativa eccezionale, dicevo, perché quando va bene le associazioni della nostra categoria sono ricevute da un funzionario di secondo rango, che oltretutto sembra anche annoiato e impaziente di chiudere il discorso. Che da parte del Governo si temesse il peggio lo dimostra anche il fatto che la Lorenzin si era affrettata a precisare che l'incontro non aveva lo scopo di "scongiurare" (sic dixit, molto freudiano) lo sciopero, ma voleva essere "un momento per dare un ascolto di tutto il governo alle associazioni di categoria e continuare il lavoro che stiamo facendo insieme essendo consapevoli degli sforzi che hanno fatto le categorie in questi anni". A scelta, mozione degli affetti, captatio benevolentiae, "avvertimento" e quanto altro volete.

Cosa sia successo di preciso durante quell'incontro non si sa, ma contrariamente alle attese alla fine lo sciopero dei medici previsto per il 17 e 18 marzo è stato disinnescato dal Governo e lo sciopero generale di 48 ore è stato sospeso. A renderlo noto sono stati i sindacati al termine dell'incontro, precisando che lo sciopero è stato rinviato di 60 giorni e potrebbe dunque essere nuovamente proclamato nel mese di maggio. Un «incontro positivo», nel quale il governo «ha dato disponibilità ad affrontare i temi che abbiamo posto nella vertenza Sanità, dall'assicurare la sostenibilità del Servizio sanitario nazionale Ssn attraverso un finanziamento adeguato alla apertura di un tavolo per il rinnovo contrattuale definendone il finanziamento» ha affermato il segretario di Anaa-Assomed, Costantino Troise, al termine dell'incontro, definito «positivo» dai rappresentanti di tutte le 20 sigle di sindacati medici presenti, poiché «per la prima volta, la vertenza salute entra in primo piano nell'agenda del governo».

Chiacchiere e aria fritta a parte, cosa dice il comunicato congiunto Ministero-Sindacati, emesso alla fine dell'incontro (omissis gli orpelli ed il "clima costruttivo")?

“Si è quindi convenuto di affrontare, nell’ambito di Tavoli dedicati, i seguenti argomenti:

- 1) *Valorizzazione della professione medica, riconoscendole il ruolo centrale nella prevenzione, diagnosi, cura e riabilitazione dei pazienti, nonché nella governance delle strutture sanitarie, ospedaliere e di medicina territoriale, assicurando l’autonomia tecnico-professionale e la correlata responsabilità*
- 2) *Coinvolgimento delle Organizzazioni Sindacali - con le Regioni, i Ministeri della Salute, dell’Istruzione, università e ricerca e dell’economia e delle finanze - nella stesura, relativamente all’attuazione del Patto della salute 2014/16, dell’art. 22, per ciò che riguarda gli sviluppi professionali di carriera, la valorizzazione delle risorse umane, i rapporti con le altre professioni sanitarie*
- 3) *Definizione delle tipologie di contratti flessibili compatibili con l’attività sanitaria all’interno della P.A., in coerenza con la disciplina UE di riferimento; percorsi di stabilizzazione graduale del personale precario; regolamentazione dei fenomeni di esternalizzazione delle attività sanitarie da parte delle strutture ospedaliere; verifica del tetto di spesa per il personale*
- 4) *Riforma del sistema di formazione, pre e post laurea, dei medici e dei dirigenti sanitari, in sinergia con il MIUR e il Ministero della salute*
- 5) *Avvio con la vigilanza dei ministeri competenti, previa definizione delle aree contrattuali e dell’atto di indirizzo, delle trattative per il rinnovo del contratto collettivo nazionale di lavoro e dell’accordo collettivo nazionale, quali strumenti di governo e innovazione del sistema sanitario*
- 6) *Verifica con le Regioni e col Mef in sede di Conferenza Unificata dell’ambito applicativo del comma 236 della legge di stabilità 2016.*

Si noti bene che le sigle sindacali si erano presentate all’incontro in una posizione di forza assoluta, tanto che la Ministra non aveva nemmeno ipotizzato di parlare (quindi, contrattare, ammorbidire, sminuire) di sciopero. Invece di NON andare all’incontro proposto dal Ministro, appena i cervelloni dei sindacati hanno avuto l’onore di “parlare” col Ministro, lo sciopero rientra. Quindi, di sciopero se ne è parlato, e come: nel senso che voleva il Ministro, e cioè che con estrema probabilità non se ne parlerà più.

Oltretutto, e non è riflettere col senno del poi, cosa era implicito nella proposta del Ministro che chiaramente aveva detto che non si sarebbe parlato di sciopero? Onestamente quello che proponeva non era molto. L’ascolto è il minimo “sindacale”, per converso è anche chiaro che non poteva dire altro, vista l’ampiezza della vertenza che i medici e gli altri sindacati della dirigenza del Ssn hanno messo in piedi. Tradotto dal politichese non è azzardato capire: dite e fate quello che volete, non vi daremo niente di quello che chiedete. E un grosso segnale di allarme per i sindacati avrebbe dovuto essere la composizione della rappresentanza governativa, in cui brillava per la sua assenza il Ministero dell’Economia e Finanza.

Ora, anche un bambino ha perfettamente capito che tutte le criticità presenti nel nostro SSN sono riconducibili ad un’unica “madre di tutte le battaglie”: il sottofinanziamento. Quindi, anche un bambino capisce che, se non si risolve il problema di dove trovare i soldi, si possono passare mesi a discutere del sesso degli angeli ma non si andrà da nessuna parte.

Che poi questo problema sia di dimensioni tali da togliere il sonno anche a politici meno dilettanteschi dei nostri, è tutta un’altra storia. Per non restare nel dilettantismo, ecco una sintesi di quello che dice un documento della “Alta Scuola di Economia e Management dei Sistemi Sanitari”, che forse in materia ci capisce qualcosa più di noi.

“Le recenti misure di contenimento della spesa del Servizio sanitario nazionale sono principalmente dettate da un decennio di crescita economica debole in cui il PIL ha registrato un incremento complessivo di 2,8 punti, mentre la spesa sanitaria è aumentata di 45,1 punti.

- *La crescita della spesa del Ssn è stata finanziata contribuendo alla crescita complessiva del debito e spostando risorse da altri settori (istruzione, in primis).*
- *Sotto queste condizioni le alternative che si pongono sono quella del razionamento e la transizione verso un universalismo “selettivo”, o una forte razionalizzazione della spesa: le recenti manovre stanno percorrendo principalmente questa seconda strada ma la sensazione è che questo non sia sufficiente nonostante un obiettivo di risparmio che tra il 2013 e il 2014 dovrebbe arrivare a quasi 9 miliardi.*
- *La crescita della spesa sanitaria ha riguardato in particolare alcuni comparti (farmaci ospedalieri, medical(devices, beni e servizi, specialistica convenzionata, protesica) e alcune Regioni (le Regioni oggi in piano di rientro).*
- *Le manovre approvate tra il 2011 e il 2012 incidono su beni e servizi, personale e dispositivi medici ma non coinvolgono, se non in maniera marginale, altri comparti dove la spesa è cresciuta in maniera incontrollata.”*

E quali sono le conclusioni a cui arriva L’Alta Scuola? “Con ogni probabilità non potremo fare a meno di interrogarci sulla sostenibilità di un universalismo assoluto (“tutto a tutti, dalla culla alla bara”) e l’imperativo è quello dell’attivazione di ulteriori “pilastri” per il suo finanziamento (fondi integrativi).”

Peccato che pochi giorni fa, durante un question time alla Camera dei Deputati, il Ministro abbia ripetuto il gioco delle tre tavolette iniziato a suo tempo da Renzi (tanto i pazienti sono pazienti per definizione e i medici sono cretini e anche se li prendi in giro non se ne accorgono) e cioè ha affermato che per il 2016 ci saranno 113 miliardi per il Ssn, “quindi 2 miliardi in più”, quando nel DEF 2015 e nella conferenza Stato Regioni di quell’anno era stato stabilito che i miliardi dovevano essere 115. Confermando che tutto quello che sa inventarsi il Governo davanti ad un problema epocale è quello di ridurre gli stanziamenti, senza nemmeno cercare di pensare a riforme strutturali, dolorosissime ma che lo diventeranno ancor di più lasciando incancrenire a questo modo il problema. Dire poi che i soldi a disposizione stanno aumentando, quando da un dossier di Cittadinazattiva risulta che dal 2009 al 2015, bilanci dello Stato alla mano, il finanziamento al SSB è diminuito di 54 miliardi (su 113, fa quasi la metà) è spudoratezza allo stato puro.

E i sindacati? Dalla squallida calata di braghe del recente incontro con i rappresentanti del Governo risulta chiaro e incontrovertibile che a loro quello che importa non è risolvere i problemi, ma sentirsi dire che per questo Governo loro contano e non sono dei travet dimenticati in fondo all’agenda di Renzi. Pare proprio sia bastato questo per riaprire un dialogo con queste decine di migliaia di dirigenti del Ssn che fanno andare avanti la baracca tutti i giorni e che, onestamente, sono stati zitti e buoni fin troppo.

Comunque, il parere degli esperti per risolvere il problema è di una limpidezza cristallina: “Tutto a tutti, dalla culla alla bara” non è più possibile.

Malattie rare

Malformazioni del polo posteriore: interesse oftalmologico, sistemico, genetico

di Clemente Santillo

Prima di entrare in tema, ritengo utile una breve introduzione per precisare e condividere la terminologia usata.

- **Anomalia congenita:** qualunque forma di difetto di sviluppo presente alla nascita da causa genetica o ambientale.
- **Malformazione:** difetto morfologico di un organo, o sua parte, causato da un intrinseco anomalo processo di sviluppo.
- **Deformazione:** anomalia di forma causata da un processo meccanico che agisce su un tessuto normale.
- **Distruzione:** guasto causato da un'estrinseca interferenza che agisce su di un processo di sviluppo in origine normale.

In genere le cause genetiche causano malformazione mentre deformazione e distruzione sono dovute a cause prenatali acquisite.

Le malattie rare (MR) rappresentano nel loro complesso il più comune e costoso problema nel campo della salute dei paesi occidentali. Nel loro insieme causano circa il 10% delle patologie umane ed interessano complessivamente una frazione importante della popolazione, ciò motiva interventi di sanità pubblica comuni e coordinati. Esse sono circa 7000 e si stima che interessino 25 milioni di persone. Questo numero aumenta costantemente con il chiarirsi dei misteri della genetica e con lo studio delle malattie a livello molecolare, essendo la maggior parte di queste patologie geneticamente determinata.

Anche se costituiscono un gruppo mal definito, le MR possiedono alcune caratteristiche comuni che si possono così riassumere: difficoltà diagnostiche; scarsità di percorsi assistenziali strutturati; andamento cronico ed invalidante; impatto emotivo causato dalla solitudine di fronte alla malattia.

Il limite di occorrenza nella popolazione, unico elemento di definizione della condizione di rarità, risulta diverso nei vari paesi: 200.000 casi nella popolazione totale USA; 50.000 casi nella popolazione giapponese; mentre il Parlamento Europeo ha definito un limite di preva-

lenza non superiore a 5 casi su 10.000 abitanti.

In particolare, i percorsi diagnostico-terapeutici sono complicati dall'esiguo numero di operatori sanitari in grado di fornire risposte soddisfacenti ai bisogni di salute di pazienti affetti da MR.

Le MR sono anche definite "orfane" intendendo con ciò prive di risorse ed attenzioni, poiché rappresentano un modesto mercato potenziale per le industrie farmaceutiche e mediche.

Le famiglie con un membro affetto da MR sono, dal punto di vista medico, una popolazione senza diritti che cade tra le fessure dei sistemi sanitari, nonostante recenti leggi ed incentivi hanno portato all'aumento di farmaci disponibili ed in fase di studio. Attualmente 31% dei pazienti affetti da MR attende più di 5 anni per la diagnosi e il 15% più di 6 anni, con evidenti danni sociali, sanitari ed economici.

L'analizzatore visivo, l'occhio in particolare, rappresenta un insieme di strutture straordinariamente complesse, composte da numerosi tessuti derivanti da tutti e tre i foglietti embrionali.

Non ci deve quindi sorprendere il fatto che i vari componenti di questo sistema siano facilmente interessati da tali patologie, che possono riguardare esclusivamente l'organo visivo o colpirlo, direttamente od indirettamente, nell'ambito di una patologia più ampia che interessa prevalentemente altri organi o apparati.

In entrambi questi casi lo specialista in oculistica può essere determinante nell'abbreviare l'iter diagnostico. Perciò riteniamo indispensabile che di tali patologie si parli sempre di più nei corsi di laurea, nelle scuole di specializzazione e nei congressi.

Se noi oculisti saremo in grado di capire quando i segni oculari sono sintomatici di una rara patologia oftalmologica, di una sindrome o di una malattia metabolica, saremo preparati a dare un valore più ampio a tali segni. Il successo diagnostico ed eventualmente terapeutico dipenderà dalla nostra capacità di superare i limiti individuali della nostra specializzazione.

L'occhio come tutte le strutture morfologicamente com-

Classificazione fenotipica (M. Warburg)	
Microftalmi (1,5 - 10.000 nati)	Colobomi (1 - 10.000 nati)
Totali: Microftalmo con cisti Anoftalmo (apparente) Microftalmo semplice (nanoftalmo) Microftalmo con : •cataratta, •malformazioni CA, •coloboma: uvea, nervo ottico cisti colobomatosa •malformazioni multiple	Tipici: (in sede della fessura fetale) Iride •completo (key-hole) •parziale: periferico incisione pupillare deficit del pigmento eterocromia Corpo ciliare Coroide Nervo ottico •tipico •speciale (ONH; morning glory; Stafiloma peripapillare; Aicardi; pts)
Parziali: Segmento anteriore Segmento posteriore	Atipici (fuori dalla fessura fetale)

Fig. 1 - Classificazione fenotipica di M. Warburg dei Microftalmi e dei Colobomi



Fig. 2 - Coloboma degli occhi



Fig. 3 - Nevii sebacei (amartoni) su cuoio capelluto e faccia

plesse è frutto di centinaia di milioni di anni di modificazioni e di innumerevoli forme di transizione. Un complesso sistema caotico di interazioni, un labirinto di passaggi. Ogni passaggio all'interno del labirinto è costituito da un evento casuale di mutazione e di selezione naturale.

Questa complessità ha creato perplessità anche a Darwin nella sua polemica con i creazionisti ("To suppose that the eye... could have been formed by natural selection, seems, I freely confess, absurd..." - On the Origin of Species, 1859), in quanto mancavano i gradini intermedi.

La recente scoperta della conservazione di numerosi geni attivi durante l'ontogenesi dell'occhio, ha portato all'ipotesi di un prototipo "occhio primordiale"; ci sarebbe quindi una continuità di informazione genetica che regola lo sviluppo degli occhi: i "geni omeotici" che dirigono una serie di geni in maniera coordinata.

I geni omeotici determinanti nello sviluppo dell'occhio sono i geni PAX (Paired-axial homeobox genes), immutati per milioni di anni durante il corso dell'evoluzi-

zione. Regolatori della trascrizione, attivano o reprimono l'espressione di altri geni.

Contribuiscono alla formazione del tubo neurale e delle strutture da esso derivate. Si esprimono nel SNC ed in altri organi e tipi cellulari. Dei nove geni PAX, quattro sono determinanti nello sviluppo delle strutture oculari: PAX2, PAX3, PAX6, PAX8. Con localizzazione cromosomica distinta.

I geni hanno l'ultima parola sui tratti biologici e sul rischio di patologie, ma una miriade di interruttori (espressività, penetranza, suscettibilità, lyonizzazione, epigenetica, etc.) mediano l'espressione dei geni in differenti cellule e tessuti.

La Classificazione fenotipica di M. Warburg dei Microftalmi e dei Colobomi (Fig. 1), serve a mettere ordine nella complessa eterogeneità clinica ed etiologica di queste condizioni. A tale classificazione oggi si preferisce una formula meno rigida e più adattabile: Optic Fissure Closure defects, Microphthalmos - Coloboma complex. Colobomi (κολοβωο = io mutilo) iridei, retinocoroideali e del disco ottico rappresentano un ventaglio di manifestazioni cliniche di processi patologici comuni. Hanno una prevalenza di 0,25 su 12.000 e rappresentano il 2% delle malformazioni oculari congenite. Possono essere unilaterali o bilaterali, isolati o sindromici (50 sindromi AD; 67 AR; 16 XL). Le ricerche genetiche sono indicate essenzialmente nelle associazioni sindromiche. Numerosi i geni incriminati: PAX2, PAX3, PAX6, PAX8, CHX10, MAF, SHH, CHD7, HESX1, OTX2, GDF6, PTCH, e altri.

Delle numerosissime associazioni sindromiche di interesse oftalmologico vengono esposti solo alcuni casi esemplificativi:

- **CHARGE syndrome** - CHARGE association-MIM 214800
- 1:15.000; sporadica; CHD7

- Coloboma of the eye, CNS anomalies - Heart defects - Atresia of the choane - Retardation of growth and development - Genital and urinary defects (Hypogonadism) - Ear anomalies and deafness (Fig. 2)
- **Cat Eye Syndrome** - CES MIM 115470
 - Tetrasomia parziale cromosoma 22 INV DUP(22)(q11)
 - Extra cromosoma 22 da uno dei genitori (mosaicismo). AD 1:100.000
 - Alta variabilità fenotipica con anomalie di cuore, ano (atresia), reni, tratto genito urinario, scheletro e auricolari
 - Lesioni oculari: aniridia, opacità corneali, colobomi
- **Goltz syndrome** - Focal Dermal Hypoplasia FDH; Goltz Gorlin s.; MIM 305600
 - XLD -Xp11.23
 - 1:1.000.000; Tumor suppressor gene
 - Pelle (atrofia e pigmentazione della cute)
 - Scheletro (sindattilia, polidattilia). Denti. SNC.
 - 30% malformazioni oculari: colobomi, microftalmo
- **Nevo sebaceo lineare di Jadasshon** - Linear Nevus Sebaceous s. - LNSS; MIM 163200
 - 1:10.000
 - Sporadica Multisistemica
 - Nevi sebacei (amartoni) su cuoio capelluto e faccia (Fig. 3)
 - Manifestazioni extracutanee ipsilaterali: Scheletriche 70%, Neurologiche 50%, Oculari 30%, colobomi irido-uveali, coristomi (palpebre, congiuntiva e cornea)
 - Mutazione post-zigotica mosaico di un gene che è letale se espresso in tutte le cellule. (sopravvive come mosaicismo somatico)
- **Sindrome Papillorenale** (Papillorenal syndrome PAPRS; Optic Nerve Coloboma with Renal Disease; Renal-Coloboma s.) MIM 120330
 - AD PAX2
 - Deficit primario vascolare (oculare e renale)
 - Anomalie renali (ipodisplasia) - 92%
 - Disco ottico colobomatoso 77%, (spesso bilaterale). Numerose arterie cilio-retiniche. Vasi centrali retinici assenti o rudimentali, retina ipoplastica
- **Ipoplasia del nervo ottico-ONH;** (Optic Nerve Hypoplasia) MIM 165550
 - La più comune anomalia congenita del NO (non progressiva); 1,5:100.000; 4-10% negli istituti per

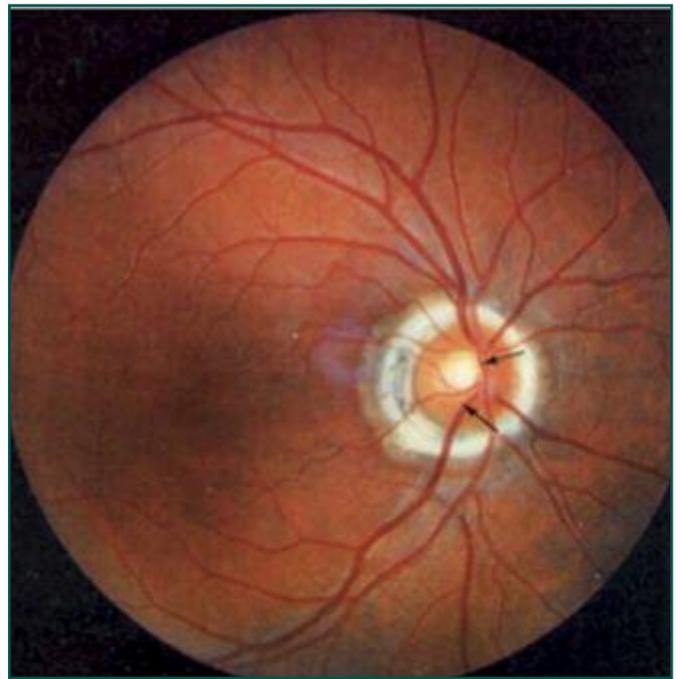


Fig. 4 - Vasi retinici tortuosi

- ipovedenti. Rappresenta una manifestazione aspecifica di danni al sistema visivo avvenuti in qualunque periodo prima del suo completo sviluppo.
- Disco ottico ipoplasico, piccolo, grigio o pallido spesso circondato da un alone giallastro peripapillare (sclera) bordato da pigmento scuro (retina): "double ring". Vasi retinici tortuosi (Fig. 4)
- Più frequente l'osservazione di forme sfumate con diagnosi difficile e spesso errata (pseudo atrofia)
- Etiologia: 1) Ridotto numero di precursori delle cellule ganglionari retiniche; 2) Anomala apoptosi delle cellule ganglionari retiniche già differenziate. Sostanze tossiche o anomalie strutturali possono incrementare il normale processo di "apoptosi"
- Frequenti (47%) le malformazioni del SNC riunite ed esemplificate nella SOD
- **Septo-optic dysplasia-SOD- De Morsier s.** MIM 182230
 - 1:50.000; AD (penetranza variabile)
 - Incompleto sviluppo del cervello embrionario e della ghiandola pituitaria
 - Triade:
 - ONH (57% uni, 32% bilaterali);
 - Alterazioni SNC (60%) (corpo calloso, setto pelliculo);
 - Ipopituitarismo (70%);
 - Complessa sintomatologia ormonale (Fig. 5).

Da sottolineare che la sindrome di **Duane** (Duane retraction s. - DRS - OMIM 126800 retraction s. DRS) di prevalente interesse strabologico, compare spesso

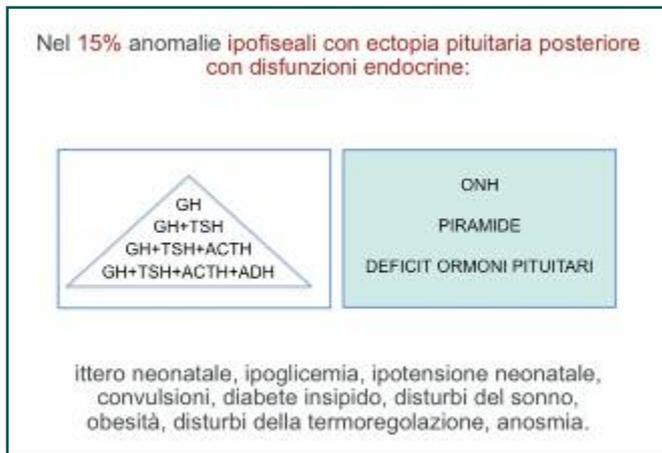


Fig. 5 - Complessa sintomatologia ormonale

nelle associazioni sindromiche con malformazioni del SNC, rappresentando l'effetto funzionale di una malformazione del nucleo pontino del VI nervo cranico (abducente).

- **Stafiloma Peripapillare** - Peripapillary Staphyloma
 - Unilaterale, sporadico, non progressivo, non ereditario
 - Nervo ottico relativamente normale con testa localizzata alla base dello stafiloma
 - Alterazioni pigmentarie ed atrofiche dell'EPR e della coroide ai margini e alle pareti dello stafiloma Vasi retinici normali
 - Assenza di anomalie sistemiche associate
- **Sindrome di Aicardi** - MIM 304050 XLD
 - Lacune EPR e coroide; retina intatta ma anomala
 - Spasmo infantile; Agenesia del corpo calloso; Ipotonia; Microcefalia; Facies dismorfica
 - Anomalie auricolari; Malformazioni multiple del SCN
 - Insulto SNC tra la 4a e l'8a settimana di gestazione
- **Morning Glory Disk anomaly**
 - Escavazione unilaterale ad imbuto del polo posteriore che incorpora un disco ottico allargato, di colore aranciato o rosa, situato nella escavazione.
 - Il contorno presenta una zona anulare elevata, di alterata pigmentazione retinica.
 - Un ciuffo di tessuto gliale sovrasta la parte centrale dell'escavazione.
 - Vasi retinici aumentati in numero, fuoriescono dalla periferia del disco con anomalo decorso rettilineo biforcandosi ad angolo acuto. Difficile distinguere arteriole da venule.
 - La macula può essere incorporata nell'escavazione (cattura maculare).

- Allargamento ad imbuto del nervo ottico alla giunzione con il globo (TAC).
- Anomalo sviluppo degli elementi mesodermali in una situazione di primitiva disgenesia neuroectodermica.
- Associazione significativa con encefalocele basale in pazienti con anomalie facciali della linea mediana

Fino a qualche decennio fa non vi erano trattamenti se non sintomatici: "I hope that in 20, 30 or 40 years from now we will have a gene therapy and we will look back on this era as a primitive stage in development of management for these conditions.", Victor McKusick, 1988.

Attualmente, invece, varie sono state le ricerche con risultati che potrebbero portare a trattamenti riparatori dei geni mutati.

Numerose le problematiche di bioetica emerse nei confronti della tecnica ("taglia e cuci") di ingegneria genetica CRISPR/Cas9, capace di modificare il genoma di una cellula correggendo o silenziando geni mutati. A sottolineare l'importanza della genetica, il Nobel per la Chimica 2015 è stato attribuito a tre ricercatori T. Lindahl, P. Modrich, A. Sancar, per i loro studi su gli enzimi riparatori del DNA. Tutto ciò promette buone speranze per una futura terapia genica anche per tali patologie malformative.

Concludo sottolineando che mentre finora la tendenza era quella della specializzazione e del riduzionismo, oggi si è capito che questo approccio non porta lontano e che le discipline si devono reincontrare.

Il che è stimolante da un punto di vista culturale. ■

BIBLIOGRAFIA

- NORD Guide to Rare Disorders, Lippincott Williams Wilkins, 2003 - (www.lww.com)
- Decreto ministeriale - Ministero della Sanità - 18 maggio 2001, n. 279 (www.handylex.org/stato/d180501.shtml)
- Guida alle Malattie Rare - con Centri Regionali di Riferimento, Farmila Thea Group - (www.hippocretes.it)
- Istituto Superiore di Sanità - Malattie rare, (www.iss.it)
- Genetic Diseases of the Eye, second edition. E.I.Traboulsi, MD - Oxford University Press, 2012
- Oeil et Génétique, J.L. Dufier, J. Kaplan - Masson, 2005
- OMIM - Online Mendelian Inheritance in Man
- Orphanet - www.orpha.net

2° Congresso Congiunto A.I.S.G. - S.I.GLA.

ORGANIZZATORI:

A. Rapisarda, T. Avitabile



CATANIA
9-10-11 giugno 2016

Glaucoma Village - Le Ciminiere

Scarica la app su [AppleStore](#) per iPhone o su [PlayStore](#) per Android

Giovedì 9 giugno

L'Albero Decisionale

PERCORSO CHIRURGIA

ore 14.30 - I PARTE - Il percorso chirurgico

Indicazioni all'intervento chirurgico - Scelta dell'intervento
Gestione post-operatoria

ore 16.00 - II PARTE - L'approccio tecnico

Filtrante anteriore - Filtrante posteriore - Non penetrante - MIGS

ore 17.30 - III PARTE - Le complicanze

Complicanze della chirurgia filtrante anteriore - Complicanze della
chirurgia filtrante posteriore - Complicanze della chirurgia non perforante
Complicanze della chirurgia combinata

PERCORSO DIAGNOSI E TERAPIA

ore 14.30 - I PARTE - Lo studio morfo funzionale

Lo studio low-tech della papilla - Lo studio high-tech della papilla e delle
fibre - Le diverse piattaforme - I difetti del campo visivo - Le tecniche non
convenzionali

ore 16.00 - II PARTE - Il percorso diagnostico: l'angolo e la PIO

L'esame dell'angolo - La pressione intraoculare: i sistemi di misurazione
Le variabili in gioco - I test di provocazione

ore 17.30 - III PARTE - Che fare?

Iperensione oculare - Glaucoma iperbarico - Glaucoma con
pseudoesfoliatio - Glaucoma a pressione normale - Glaucoma e miopia

ore 19.00 - Fine Percorsi Formativi

EVENTO SOCIALE

Venerdì 10 giugno

ore 9.00 - I parte: Live Surgery

Safe-Trabeculectomy - Valvola di Ahmed

ore 10.30 - Inaugurazione del congresso

ore 11.00 - II parte: Live Surgery

XEN - iStent - Ex-press - Sclerectomia profonda CO2 assistita

ore 12.30 - Hot topics in glaucoma

Up to date neuroprotezione: evidenze cliniche reali - Focus su Fundus
Automated Perimetry - Evidenze sull'azione neuroprotettiva retinica del
coenzima Q10

13.30 - Lunch Simposi Satellite

Organizzati dalle Industrie Gold Sponsor A.I.S.G - S.I.GLA. 2016

ore 15.00 - Comunicazioni libere

ore 16.00 - Simposio Glaucomi refrattari

Definizione ed indicazioni terapeutiche - Glaucoma neovascolare
Glaucoma plurioperato - Glaucoma infantile

ore 17.20 - Simposio Il cristallino nella patologia glaucomatosa IN COLLABORAZIONE CON AICCR

Cataratta e glaucoma ad angolo aperto: esperienza a breve termine della
Faco + sclerectomia profonda laser CO2 assistita - Cataratta e glaucoma ad
angolo aperto scompensato: perché chirurgia in due tempi - Femtofaco
nella chirurgia della cataratta, che influenza ha nel paziente glaucomatoso
Chirurgia della cataratta femtoassistita nella sindrome pseudoesfoliativa
Ruolo del cristallino nel glaucoma ad angolo chiuso - Il punto del
glaucomatologo

Sabato 11 giugno

ore 9.00 - Comunicazioni libere

ore 9.45 - Simposio Glaucomi secondari

Glaucoma post-traumatico - Glaucoma e chirurgia vitreo retinica
Glaucoma uveitico - Glaucoma e chirurgia refrattiva

ore 10.45 - Lettura Magistrale in memoria del Prof. L. Bonomi

Il glaucoma da chiusura d'angolo

ore 11.15 - Casi clinici

ore 10.00 - Simposio SMO (Società Mediterranea di Ortottica) Glaucoma: dal case finding alla riabilitazione

Glaucoma case finding - Appropriatelyzza delle immagini per la
diagnosi della malattia glaucomatosa - Utilità del PERG come diagnosi
predittiva del glaucoma cronico semplice - Terapia antiglaucomatosa e
superficie oculare - Riabilitazione dell'ipovedente glaucomatoso

ore 11.00 - La gestione infermieristica del paziente glaucomatoso

Percorso diagnostico del paziente glaucomatoso - La gestione psicologica
del paziente glaucomatoso - La preparazione del paziente all'intervento
chirurgico - Prevenzione delle infezioni pre e post operatorie - La chirurgia
del glaucoma cosa è cambiato negli ultimi anni - La gestione
infermieristica del paziente glaucomatoso dopo la chirurgia - Chirurgia del
glaucoma e farmaci anticoagulanti

Il glaucoma primario ad angolo aperto

di Antonio Rapisarda e Daniela Lombardo

Segue dal numero precedente

Ancora oggi, così come conferma la letteratura, il “gold standard” dell’approccio chirurgico nei confronti del paziente glaucomatoso è costituito dalle filtranti anteriori e di queste dalla trabeculectomia (14), che nel lungo termine consente un miglior controllo della IOP.

Tale metodica prevede la costruzione di una fistola (Fig. 21) che mette in comunicazione la camera anteriore con lo spazio sottocongiuntivale.

Questa tecnica ha subito negli ultimi quarant’anni numerose variazioni(15), non fondamentali, che hanno cercato di migliorare il risultato pressorio: la costruzione dello sportello sclerale (dimensione, forma e spessore) e del lembo congiuntivale (base fornice o limbus), le suture applicate (numero, rilasciabili o non), e l’utilizzo degli antimetaboliti (5-fluorouracile e la mitomicina-C) per ridurre e/o modulare la cicatrizzazione (causa di fallimento chirurgico).

L’obiettivo di tali modifiche alla tecnica originale è quello di ridurre le alterazioni infiammatorie del tessuto congiuntivale indotte dall’uso prolungato della terapia topica ipotonizzante.

Anche la chirurgia non perforante (sclerectomia profonda) e la chirurgia armata (express) (Fig. 22) (11-20) vengono considerate delle varianti alla tecnica originaria della trabeculectomia con l’obiettivo di ridurne i fallimenti e aumentare la sicurezza.

In particolare quest’ultima, considerata da alcuni una MIGS, utilizza l’impianto di un piccolo device a forma di chiodo forato sotto lo sportello sclerale, eliminando il tempo chirurgico della trabeculectomia e dell’iridectomia riduce l’incidenza di emorragie in camera anteriore e di conseguenza anche di infiammazione.

Le filtranti posteriori non dovrebbero essere argomento della nostra discussione in quanto (sia inserti drenanti valvolati che non) sono stati impiegati, sino ad oggi, come interventi da ultima spiaggia per quei pazienti

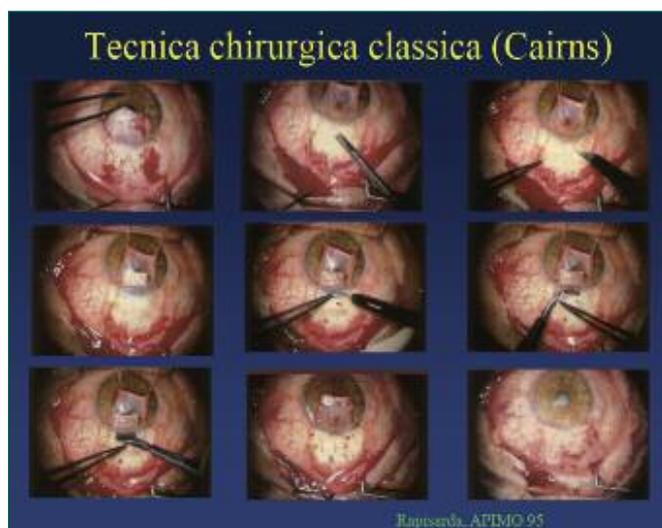


Fig. 21 - Costruzione di una fistola

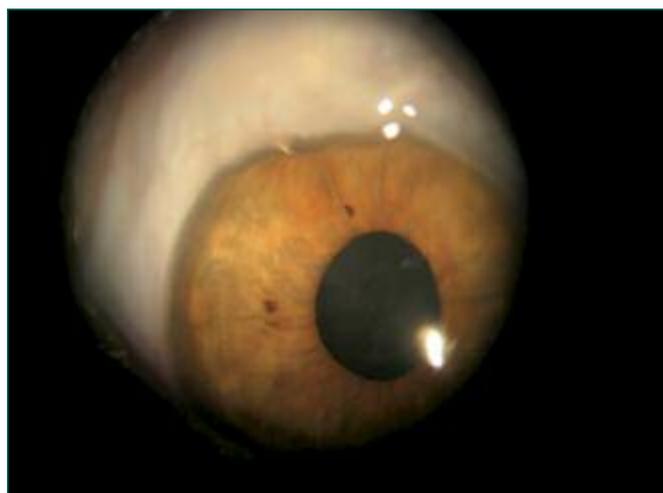


Fig. 22 - Express

che sono stati sottoposti a chirurgia filtrante tradizionale e presentano tipi di glaucoma avanzato o refrattario. In realtà in quest’ultimo periodo la mia esperienza personale mi spinge ad utilizzare tali dispositivi anche come

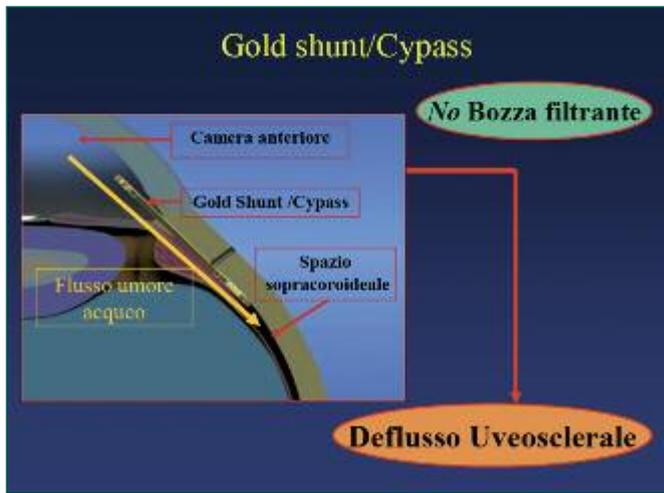


Fig. 23 - Gold Shunt, CyPass



Fig. 24 - Gold Shunt

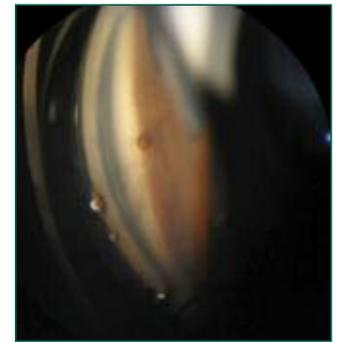


Fig. 25 - CyPass

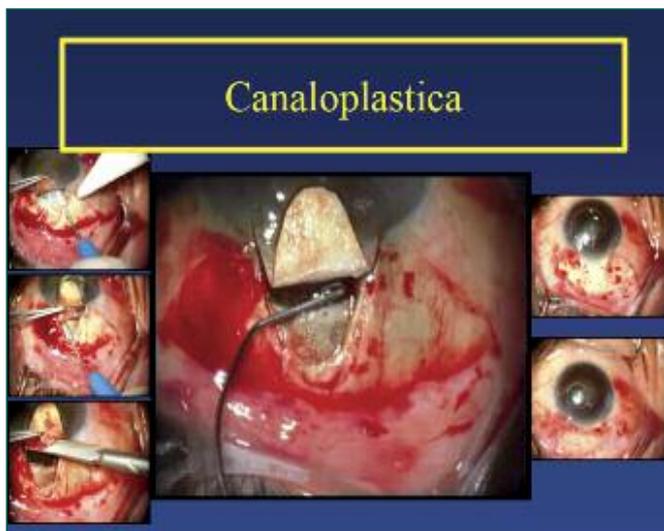


Fig. 26 - Canaloplastica



Fig. 27 - Trabectome

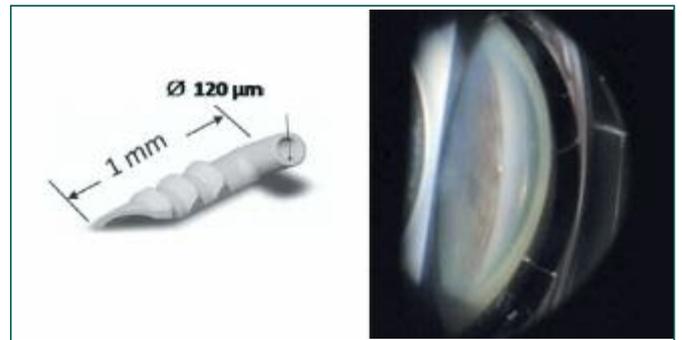


Fig. 28-29 - iStent

prima scelta chirurgica in alcuni glaucomi scompensati in massima terapia.

Alcune procedure chirurgiche, sfruttano la differenza di gradiente pressorio tra camera anteriore e spazio sopra corioideale, indirizzando ed eliminando l'acqueo attraverso quest'ultimo.

Ne fanno parte il Gold Shunt (approccio ab-esterno) e il CyPass (approccio ab-interno) (Fig. 23).

Entrambe le tecniche (Fig. 24-25) (anch'esse MIGS) hanno evidenziato limiti tensionali, mostrando un risultato discreto, solo nel breve-medio termine (18-19). Delle tecniche che si propongono di ripristinare le vie naturali di deflusso la fa da padrona la canaloplastica (tecnica ab-esterno) (Fig. 26).

I risultati pubblicati in letteratura sono simili a quelle delle filtranti non perforanti: questa tecnica viene però considerata di difficile esecuzione.

Le procedure ab-interno (anch'esse MIGS) sono invece numerose: le più note sono il trabectome (Fig. 27) e gli

impianti canalicolari istent (Fig. 28-29) ed Hydrus. Di queste, solo trabectome e istent sono state approvate dalla FDA statunitense, mentre hydrus è di più recente introduzione.

Da quanto abbiamo esposto risulta che le tecniche ab-interno sono più vantaggiose rispetto a quelle ab-esterno per il trauma ridotto, la ridotta incidenza di complicanze, il risparmio della congiuntiva (motivo per cui è possibile eseguire sempre in seconda battuta una chirurgia filtrante), l'assenza di una bozza filtrante e la rapidità con cui viene eseguito l'intervento chirurgico. Riassumendo potremmo ipotizzare quello che può essere un trattamento chirurgico del glaucoma.

Il primo approccio è un tecnica di ripristino delle vie naturali di deflusso, dove possibile; in caso di fallimento si procederà con una tecnica ab-interno nello spazio supracoroideale, seguito da una filtrante anteriore (ab-esterno o ab-interno) ed infine da una filtrante posteriore in caso di fallimento di tutte le precedenti.

Conclusioni

Il glaucoma cronico semplice rappresenta una patologia invalidante, seconda causa di cecità nel mondo; l'obiettivo del medico oculista è quello di bloccare/rallentare la progressione della malattia eseguendo una diagnosi precoce: a tale scopo è utile servirsi di strumentazione hi-tech.

Importante nell'iniziare un trattamento farmacologico un colloquio esplicativo con il paziente, valutandone la compliance poichè da questa scaturisce l'aderenza alla terapia medica e la persistenza alla stessa.

La terapia parachirurgica e chirurgica diventeranno indispensabili nel momento in cui la terapia farmacologica non sarà più sufficiente.

Vista la molteplicità degli elementi che possono influire sulla valutazione della patologia glaucomatosa, qualunque decisione di trattamento, o di variazione di questo (farmacologico, parachirurgico e chirurgico), risulterà estremamente difficile, non sarà mai uguale per tutti e pertanto dovrà essere personalizzato paziente per paziente. ■

BIBLIOGRAFIA

- 1) Prevalence of predictors of open-angle glaucoma: results from the visual impairment project. Weih LM, Nanjan M, McCarty CA, Taylor HR. *Ophthalmology* 2001
- 2) Risk factors associated with the incidence of open-angle glaucoma: the visual impairment project. Le A, Mukesh BN, McCarty CA, Taylor HR. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003
- 3) Incident open-angle glaucoma and intraocular pressure. Nemesure B, Honkanen R, Hennis A, et al. *Ophthalmology* 2007
- 4) New developments in Heidelberg Retinal Tomograph for glaucoma. Strouthidis NG, Garway-Heath DF. *Curr Opin Ophthalmol* 2008
- 5) Exploring the Heidelberg Retinal Tomograph 3 diagnostic accuracy across disc sizes and glaucoma stages: a multicenter study. Oddone F, Centofanti M, Rossetti L, et al *Ophthalmology* 2008
- 6) Efficacy and tollerabilità of prostaglandin analogs: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. Aptel F, Cucherat M, Denis P. *J Glaucoma* 2008
- 7) Nine-year follow-up of trabeculectomy with or without low-dosage mitomycin-c in primary open-angle glaucoma. Reibaldi A, Uva MG, Longo A. *Br J Ophthalmol* 2008
- 8) Canaloplasty for primary open-angle glaucoma: long-term outcome. Grieshaber MC, Pienaar A, Oliver J, Stegmann R. *Br J Ophthalmol* 2010
- 9) Clinical evidence for neuroprotection in glaucoma. Cordeiro MF, Levin LA. *Am J Ophthalmol* 2011
- 10) Laser Trabeculoplasty for open-angle glaucoma: a report by the american academy of ophthalmology. Samples JR, Singh K, Lin SC, et al. *Ophthalmology* 2011
- 11) Five-year extension of a clinical trial comparing the Ex-PRESS glaucoma filtration device and trabeculectomy in primary open-angle glaucoma. De Jong L, Lafuma A, Aguade AS, Berdeaux G., *Clin Ophthalmol* 2011
- 12) Three-year canaloplasty outcomes for the treatment of open-angle glaucoma. European study results. Bull H, von Wolff K, korber N, Tetz M. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2011
- 13) Selective laser Trabeculoplasty versus medical therapy as initial treatment of glaucoma: a prospective, randomized trial. Katz LJ, Steinmann WC, Kabir A, et al. *J Glaucoma* 2012
- 14) A twenty-year follow-up study of trabeculectomy: risk factors and outcomes. Landers J, Martin K, Sarkies N, et al. *Ophthalmology* 2012
- 15) Comparison of limbus-based and fornix-based trabeculectomy: success, bleb-related complications, and bleb morphology. Solus JF, Jampel HD, Tracey PA, et al. *Ophthalmology* 2012
- 16) Retinal nerve fiber layer imaging with spectral-domain optical coherence tomography: patterns of retinal nerve fiber layer progression. Leung CK, Yu M, Weinreb RN, et al. *Ophthalmology* 2012
- 17) Efficacy and tollerability of prostaglandin-timolol fixed combinations: a meta-analysis of randomized clinical trials. Aptel F, Cucherat M, Denis P. *Eur J Ophthalmol* 2012
- 18) Micro-invasive glaucoma surgery: current perspectives and future directions. Saheb H, Ahmed, II. *Curr Opin Ophthalmol* 2012
- 19) Update on Minimally Invasive Glaucoma Surgery (MIGS) and New Implants. Brandao LM, Grieshaber MC. *J Ophthalmol* 2013
- 20) The role of EX-PRESS glaucoma filtration device in glaucoma surgery. Salim S. *Semin Ophthalmol* 2013
- 21) Neuroprotection for treatment of glaucoma in adults. The Cochrane database of systematic reviews Sena DF, Lindsley K. 2013
- 22) Fixation behavior in primary open angle glaucoma at early and moderate stage assessed by the Micro Perimeter MP-1. Shi Y., Liu M., Wang X., Zhang C., Huang P. *J Glaucoma*. 2013 Feb.
- 23) New trends in glaucoma risk, diagnosis & management. Thomas kersei, Colin I. Clement, Phillip Bloom and M. Francesco Cordeiro. *Indian J Med Res*. 2013 April.
- 24) Combining Spectral Domain Optical Coherence Tomography Structural Parameters for the Diagnosis of Glaucoma With Early Visual Field Loss. Jean-Claude Mwanza, Joshua L. Warren, and Donald L. Budenz. *IOVS* 2013
- 25) The Pathophysiology and Treatment of Glaucoma. A Review. R.N. Weinreb, T. Aung, F.A. Medeiros. *JAMA* 2014 May.
- 26) Hollò G, Köthy P, Vargha P. Evaluation of continuous 24-hour intraocular pressure monitoring for assessment of prostaglandin induced pressure reduction in glaucoma. *J. Glaucoma* 2014 Jan

La S.I.T.R.A.C. per il 2016 organizza dei corsi teorico-pratici, della durata di 1 giornata, con presenza dei partecipanti in sala operatoria.

I corsi saranno accreditati ECM per la figura professionale del Medico Chirurgo in Oftalmologia. Verranno assegnati n. 10 crediti per ogni corso.

PROGRAMMA

MATTINA - I partecipanti saranno ammessi in sala operatoria per presenziare a interventi di trapianti di cornea, prevalentemente lamellari, ed eventualmente altri interventi di chirurgia corneale.

POMERIGGIO - Discussione di casi clinici e approfondimento con i tutor sulla chirurgia del trapianto di cornea.

SEDI E DATE DEI CORSI

ROMA - 12 MAGGIO 2016 - DATA DA DEFINIRE - Coordinatore: Dott. Augusto Pocobelli
Sede: Ospedale Britannico, Az. Ospedaliera S. Giovanni Addolorata, Roma - 10 partecipanti

MILANO - 17 MAGGIO 2016 - 18 OTTOBRE 2016 - Coordinatore: Dott. Paolo Rama
Sede: Ospedale San Raffaele, Milano - 10 partecipanti

VENEZIA - 26 MAGGIO 2016 - 27 OTTOBRE 2016 - Coordinatori: Dott.ssa Antonella Franch,
Dott.ssa Cristina Monterosso
Sede: Oculistica di Venezia. Ospedale dell'Angelo - 5 partecipanti

REGGIO EMILIA - 15 GIUGNO 2016 - Coordinatore: Dott. Luigi Fontana
Sede: Arcispedale Santa Maria Nuova, Reggio Emilia - 5 partecipanti

FIRENZE - 27 SETTEMBRE 2016 - Coordinatore: Dott.ssa Rita Mencucci
Sede: Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi, Firenze - 5 partecipanti

ROMA - 11 OTTOBRE 2016 - Coordinatore: Prof. Aldo Caporossi
Sede: Fondazione Policlinico A. Gemelli, Roma - 10 partecipanti

FORLI' - 12 OTTOBRE 2016 - Coordinatore: Prof. Massimo Busin
Sede: Villa Serena, Forlì - 6 partecipanti

CATANZARO - 18 OTTOBRE 2016 - Coordinatore: Prof. Vincenzo Scoria
Sede: Università degli Studi Magna Grecia, Catanzaro - 8 partecipanti

CHIETI - DATE DA DEFINIRE - Coordinatore: Prof. Leonardo Mastropasqua
Sede: Università degli Studi G. D'Annunzio, Chieti-Pescara - 8 partecipanti

SI RINGRAZIA:



a Novartis company



SEGRETERIA SCIENTIFICA
SOCIETÀ ITALIANA TRAPIANTO DI CORNEA



Prof. Severino Fruscella
P.le della Marina, 9 - 00196 Roma
Tel. 06 3211910 - Fax 06 3201258
info@sitrac.it - www.sitrac.it

SEGRETERIA ORGANIZZATIVA
EVENTO DEL PIANO FORMATIVO PROVIDER 806



Via della Balduina, 88 - 00136 Roma
Tel. +39 06 35497114 - Fax +39 06 35341535
e.fumi@jaka.it - www.jaka.it

Angio-OCT e Glaucoma

di Amedeo Lucente

Introduzione

Le tecnologie d'imaging angio-OCT non invasive e label free sono molto utili per quantificare il flusso ematico a livello della rete capillare neuro-retinica. Queste tecnologie sono legate allo sviluppo degli OCT e all'implementazione di opportuni e raffinati algoritmi nei loro software [1]. La flussimetria non invasiva sta acquistando sempre più valore e spazio nella ricerca scientifica in ogni campo della diagnostica medica. L'oftalmologia, con ancor maggior enfasi iconografica, è investita pienamente da questo straordinario e positivo sviluppo Hi-Tech, con non pochi e sensibili vantaggi nella diagnosi e terapia di molte patologie neuro-corio-retiniche.

La visualizzazione dei networks microvascolari e la quantificazione della perfusione emoreologica con angio-OCT, infatti, stanno condizionando fortemente aspetti diagnostici, valutazioni prognostiche e nuove strategie terapeutiche con crescente razionalità iconografica (Fig. 1).

La perfusione della testa del nervo ottico è stata per lungo tempo studiata secondo l'età, nella malattia iperbarica e, segnatamente, nel glaucoma. Le notizie più copiose sulla perfusione della papilla ottica pervengono dall'angiografia con fluoresceina FA. Nei pazienti con glaucoma ad angolo aperto la FA rivela l'alterata perfusione retinica insieme alla non perfusione della testa del nervo ottico, con aumento del leakage in relazione ai cambiamenti strutturali della lamina cribrosa e della vascolarizzazione delle fibre ottiche [2].

I dati forniti dalla FA, inoltre, rivelano in prevalenza tempi aumentati del passaggio arterovenoso nei glaucomi normo-tensivi e iperbarici ad angolo aperto, deficit di riempimento di frequente settoriali e/o focali nelle forme normotensive, ipoperfusioni diffuse nei glaucomi ipertensivi di lunga data [3,4]. La richiesta di un esame FA in corso di glaucoma se poteva essere in parte giustificata negli anni Ottanta e Novanta, è oggi improponibile, oltre che per le note controindicazioni generali, per le crescenti problematiche medico-legali.

Entrati da poco nella semeiologia strumentale oftalmologica, gli angio-OCT stanno rivoluzionando non poco l'approccio diagnostico delle malattie neuro-retiniche. Il glaucoma non si sottrae ad essere rivalutato con tale

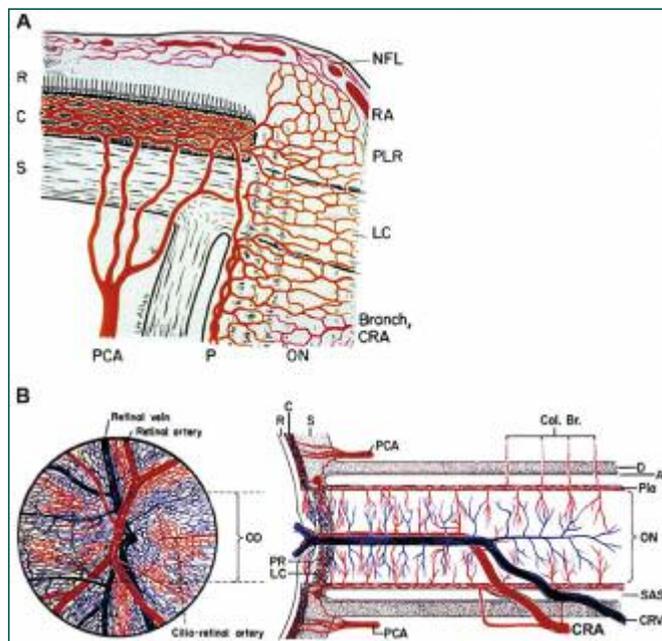


Fig. 1 - Schema della vascolarizzazione della testa del nervo ottico(A), e del nervo ottico (B) (da Hayreh).

Abbreviazioni: A = arachnoid; C = choroid; CRA = central retinal artery; Col. Br. = Collateral branches; CRV = central retinal vein; D = dura; LC = lamina cribrosa; NFL = surface nerve fiber layer of the disc; OD = optic disc; ON = optic nerve; P = pia; PCA = posterior ciliary artery; PR / PLR = prelaminar region; R = retina; RA = retinal arteriole; S = sclera; SAS = subarachnoid space.

tecnologia, e il dato flussimetrico è riemerso come essenziale e predittivo nella diagnosi precoce di questa neuropatia.

Quest'articolo ha lo scopo di fornire informazioni e chiarimenti, per quanto è possibile, sull'imaging del nervo ottico che gli angio-OCT oggi permettono, in modo efficace, diffuso, non invasivo e, segnatamente, di tracciare come questa nuova metodica d'indagine possa aiutare la diagnosi precoce nel glaucoma.

Flussimetria laser-doppler v/s angio-OCT

Il Laser Doppler Flowmetry LDF e il Laser Speckle Flowgraphy LSFG sono due metodiche non invasive per misurare il flusso ematico retinico e della papilla ottica. Studi non isolati con tali tecniche hanno confermato i dati emersi dalla FA, mettendo in evidenza la diminu-

zione della perfusione ematica del disco ottico nei pazienti glaucomatosi rispetto ai soggetti normali. Più di uno studio scientifico ha formulato l'ipotesi che l'ipoperfusione della testa del nervo ottico possa anticipare ed essere causa dei successivi deficit al Campo Visivo [5→7]. Il punto debole comune di queste due metodiche è la scarsa ripetibilità intra-visita e inter-visita. Il LSFSG ha, infatti, un Coefficiente di Variazione (CV) nella riproducibilità intra-visita tra 1.9% e 11.9% e di ripetibilità inter-visita del 12.8%, valori troppo alti perché un esame strumentale possa essere considerato affidabile su larga scala. Il LDF è ancor meno attendibile del LSFSG almeno nelle sue prime applicazioni strumentali, con range di CV intra-visita tra il 6.6% e il 21.2% e ripetibilità inter-visita tra il 25.2% e il 30.1%.

Oltre alla FA, al LDF e al LSFSG, anche la Risonanza Magnetica Nucleare, utilizzata nello studio flussimetrico papillare, non ha dato grande affidabilità a causa del ristretto campo d'indagine e del suo limite di risoluzione [8].

La metà dei pazienti glaucomatosi alla prima osservazione, com'è noto, ha valori pressori spesso non elevati, e non sempre i danni funzionali sono proporzionali al regime pressorio oculare. Numerosi sono i lavori scientifici che partendo da questi dati avvalorano la genesi vascolare del danno strutturale in corso di glaucoma, piuttosto che affidarsi al solo dato meccanico IOP dipendente [9,10].

Il laboratorio di fisiopatologia oculare diretto da Michele Virno e Maria Josè Pecori Giraldi della Clinica Oculistica di Roma con lungimiranza e acume scientifico, direttore Giovan Battista Bietti, già negli anni Settanta con forza ha sostenuto e studiato la patogenesi vascolare del glaucoma. Numerosi altri gruppi di ricerca, non solo italiani, hanno creduto nel ruolo patogenetico del flusso ematico secondario a IOP come *primum movens* del danno assonale nel glaucoma [11].

I non pochi lavori sperimentali su cavie prodotti da queste ricerche hanno trovato, tuttavia, difficile convalida sull'uomo, e la teoria vascolare, pur sempre in auge, è rimasta oggetto di studio senza riscontri clinici universalmente utilizzabili.

Nel 1995 Schuman, Puliafito e Fujimoto affermavano in "*Optical coherence tomography: a new tool for glaucoma diagnosis*" l'importanza e futuro sviluppo diagnostico nel glaucoma della nascente tomografia a coerenza ottica [12].

Da allora gli OCT hanno avuto uno straordinario sviluppo e diffusione, e sono diventati fondamentali nell'indagine strutturale quantitativa in corso di glaucoma per lo spessore dello strato delle fibre ottiche retiniche intorno alla papilla ottica RNFL Retinal Nerve Fiber

Layer, per lo spessore selettivo delle cellule ganglionari in macula GCC Ganglionar Complex Cells, per la determinazione dell'area della rima neurale Rim Area, oltre che per informazioni sulla forma del disco ottico, sul Cup-Disc e, non ultimo per importanza, sulla lamina cribrosa [13]. Inoltre, con l'indagine tomografica è stato possibile stabilire in modo più preciso il rapporto tra Struttura/Funzione, tra le alterazioni tomografiche della papilla, dell'area peripapillare e il Campo Visivo, con Reports molto suggestivi e iconograficamente accattivanti [14,15].

Tutto questo progresso Hi-Tech, straordinario e affascinante, nel glaucoma lasciava poco esplorato il dato vascolare. Lo studio degli indici di flusso ematico, elaborati con varie metodologie, come accennato, è stato spesso limitato dall'esperienza del singolo operatore, decisivo ai fini dei risultati ottenuti, scoraggiando successive ricerche in questo settore [16].

Con i nuovi angio-OCT questi limiti e variabilità individuali sembrano superati, e affidabili network di flusso sono ottenibili durante l'esecuzione di una comune tomografia, con modalità dyeless, poco operatore dipendente, e con imaging di straordinaria chiarezza.

Cionondimeno l'esperienza, la competenza nella lettura dei tomogrammi, l'accuratezza e l'ottimizzazione dei tempi d'esecuzione non possono essere sottovalutati, elevando ulteriormente la qualità finale dei risultati ottenuti [17].

Flussimetria del nervo ottico e glaucoma

Alon Harris et al. pubblicavano nel 1996 su *J. Glaucoma* in un gruppo omogeneo di pazienti la variazione del flusso ematico del nervo ottico a differenti concentrazioni di anidride carbonica. In ipercapnia il flusso aumentava del 28%, il volume ematico del 22% e la velocità di circolo del 9% rispetto a normali condizioni di saturazione d'ossigeno. Concludevano che il Laser Doppler Flowmetry, da loro utilizzato, permetteva efficacemente e in modo non invasivo la misurazione del flusso ematico del nervo ottico [18]. Questo gruppo di ricerca, come vedremo, ha investito molto tempo nello studio flussimetrico in corso di glaucoma.

Larry Kagemann et al. del gruppo di studio di Harris, su *British Journal of Ophthalmology* due anni dopo, studiando in 12 soggetti la flussimetria del nervo ottico, affermavano che il Confocal Scanning Laser Doppler Flowmetry (cSLDF, Heidelberg retinal flowmetry HRF) era un promettente metodo per la determinazione del flusso ematico neuro-retinico su campi d'indagine nel tessuto peripapillare di 100µm x 100µm x 400µm, equivalenti a 10x10 pixels (box of peripapillary retinal tissue) [19].

Alon Harris et al. nello stesso anno su *Jama Ophthalmol-*

mology, dissertando sull'autoregolazione del flusso ematico del nervo ottico al variare della IOP, della pressione arteriosa sistemica e delle condizioni metaboliche, asserivano che molti aspetti dell'autoregolazione osservati sperimentalmente e in vivo in differenti condizioni, restavano ancora non adeguatamente esplorati e conosciuti, particolarmente nel glaucoma [20].

Il nervo ottico Optic Nerve Head ONH è irrorato da un plesso di vasi superficiali per gli strati iuxta-retinici *superficial layers* (fibre ottiche e strato superficiale del nervo ottico), tributario dell'arteria centrale della retina, e da un plesso di vasi profondi per gli strati iuxta-coroideali *deeper layers* (regione prelaminare, lamina cribrosa, regione retrolaminare), tributario delle arterie ciliari profonde. Anche se iniziali rapporti indicavano il plesso delle arterie ciliari profonde come maggiormente coinvolto nel danno glaucomatoso, altre ricerche hanno rivalutato il ruolo del plesso superficiale di pertinenza dell'arteria centrale retinica (Fig. 1) [21].

Come vedremo più avanti le metodiche laser-doppler oltre ad essere più indaginose, sono in affanno nel distinguere questi differenti plessi nella patogenesi del danno iperbarico.

Hana Leiba et al., utilizzando Heidelberg retinal flowmeter, descrivono su Eye nel 2000 che il decremento del flusso ematico nell'ONH è un indice di rischio importante per neuropatie ottiche ischemiche non infiammatorie (non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy, NAION) [22], allargando l'interesse dell'indagine vascolare oltre il campo del glaucoma.

M. Nagahara et al. in successivi studi e ricerche riaffermano che il *Laser Speckle Flowgraphy (LSFG)*, rinnovato ed aggiornato, è una promettente tecnica metodologica per la valutazione della microcircolazione dell'ONH, capace di quantificare, anche se non senza difficoltà, separatamente in vivo la quota ematica pertinente al letto coroideale e retinico, confermando le iniziali ricerche di Harris e collaboratori del 1996 e 1998 [23].

Wataru Kobayashi et al. in uno studio pubblicato su Journal of Ophthalmology nel 2014 sono arrivati a simili conclusioni [24].

Com'è noto oltre 70 milioni di persone sono affetti da glaucoma, seconda causa di cecità nel mondo [25]. Il glaucoma a bassa tensione Normal Tension Glaucoma NTG, nonostante sia molto diffuso e la forma di glau-

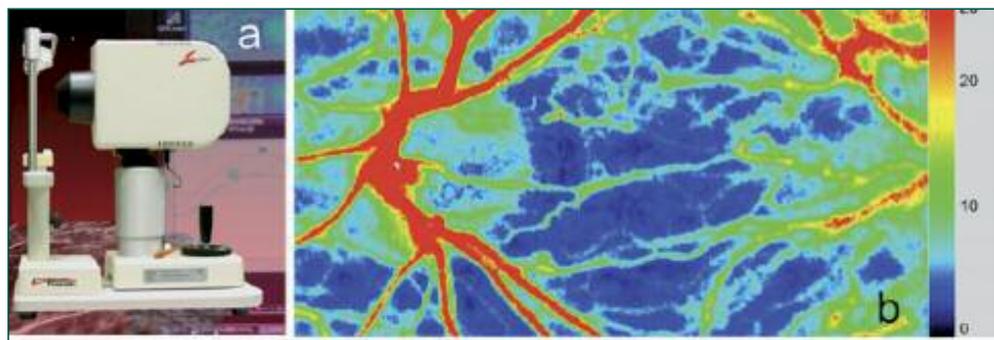


Fig. 2 - Device LSFG-NAVI-OPE in (a); imaging della vascolarizzazione nell'area dell'ONH con tecnologia Laser Speckle Flowgraphy in (b).
LSFG= Laser Speckle Flowgraphy.

coma ad angolo aperto più comune in Asia, resta nella patogenesi, per molti aspetti, ancora controverso e oscuro [26]. Numerosi rapporti scientifici hanno dimostrato la relazione tra la diminuzione della circolazione emoreologica dell'ONH e il glaucoma, in particolare per la forma NTG con varie metodiche.

La metodologia con maggiori e recenti sviluppi per lo studio flussimetrico neuro-retinico è il laser speckle (speckle=chiazza, macchiolina, puntino) in precedenza citato. Introdotto nel 1980 con applicazioni soprattutto nelle neuroscienze, in dermatologia, e meno utilizzato in oftalmologia, è un potente strumento nell'imaging ad ampio campo del flusso ematico. Il termine speckle imaging significa "creare immagini a partire da macchie" (Wikipedia). Questa tecnologia è stata perfezionata dall'astronomo americano David L. Fried nel 1966 per migliorare la risoluzione dei telescopi nelle osservazioni delle galassie e delle stelle. Nonostante esista un copioso numero di report su questa tecnica per la quantificazione della flussimetria retinica negli animali, poche sono le immagini nell'uomo. La maggior parte degli studi ha, oltretutto, riportato valori medi di flusso calcolati senza mostrare le relative mappe spaziali neuro-retiniche.

L'agenzia *Japanese Pharmaceuticals and Medical Devices*, pur con le incertezze espresse, ha approvato dal 2008 un device che si basa su tale metodo flussimetrico, il LSFG-NAVI (LSFG-NAVI, Softcare Co., Ltd., Fukuoka, Japan; LSFG=Laser Speckle Flowgraphy), di recente ulteriormente migliorato e modificato (LSFG-NAVI-OPE) (Fig. 2) [27].

Lo studio di *H. Isono et al.* è uno dei pochi che mostra le mappe di flusso della retina umana utilizzando tale tecnica, con elaborazione di aree adiacenti per un'estensione complessiva di 3mm²[28]. Le ragioni delle difficoltà di questa metodologia risiedono essenzialmente nella sua limitata e ristretta risoluzione spaziale, dovuta ai sensori della fotocamera, con un potere limitato a 100x100 pixels.

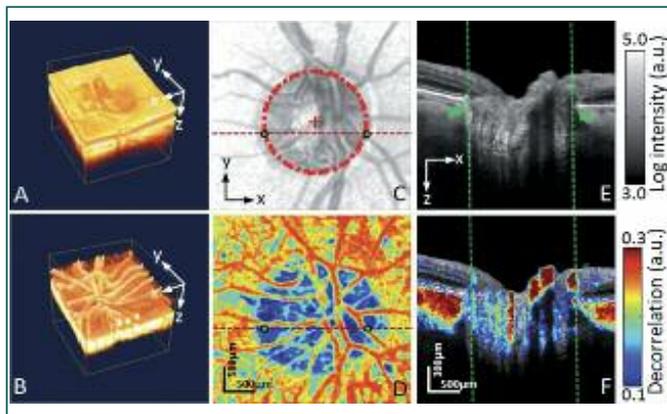


Fig. 3 - Immagini quantitative angio-OCT del flusso di ONH. Immagini di ONH in 3D (3mm x 3mm x 2,9mm sugli assi XYZ) di un soggetto normale. In (E) e (F) le immagini sono state tagliate da 2.9mm a 1.8mm. (A) Immagine della riflettività del volume del disco ottico. (B) Immagine 3D del flusso. (C) Immagine di massima riflettività dei rami dell'arteria centrale. (D) Immagine angiografica di massima decorrelazione. (E) Cross-Section del piano tracciato dalla linea rossa in (C). Il bordo del canale neurale (linee verdi verticali), determinato dalla terminazione del complesso Epitelio Pigmentato Retinico/Membrana di Bruch, è evidenziato dalle due frecce verdi che corrispondono ai punti verdi in (C) e (D). La Cross-Section con intensità in scala dei grigi (E) sovrapposta all'immagine a colori (F), mostra che la massima circolazione avviene nella regione della lamina cribrosa (da Yali et al; rif. Bibl. [31]).

Un recente studio di *Tetsuya Sugiyama* del 2014 sembra però dileguare dubbi ed incertezze sulla bontà di tale tecnologia. Infatti, con l'utilizzo di una camera CCD Charge-Coupled Device e l'elaborazione dei segnali con Mean Blur Rate MBR (Tasso di sfocatura media), il nuovo device, rispetto al primo modello, dimostra una risoluzione spaziale delle mappe di flusso 24 volte migliore, con buona riproducibilità nelle misurazioni [29].

Angiografia-OCT del nervo ottico

Il flusso emoreologico dell'ONH è indissolubilmente associato alla fisiopatologia della malattia iperbarica IOP dipendente. La valutazione quantitativa degli indici di flusso ematico, come da letteratura presa in esame, rimaneva effettuabile sostanzialmente in un ambito di ricerca, nei laboratori particolarmente attrezzati, non fruibile certamente su larga scala. L'introduzione degli Spectral Domain SD-OCT e degli Swept Source SS-OCT ha aperto nuove e più ampie prospettive d'indagine nel glaucoma nei confronti dell'aspetto biomeccanico e vascolare[30].

L'algoritmo Split-Spectrum Amplitude-Decorrelation Angiography SSADA, brevettato da David Huang nel

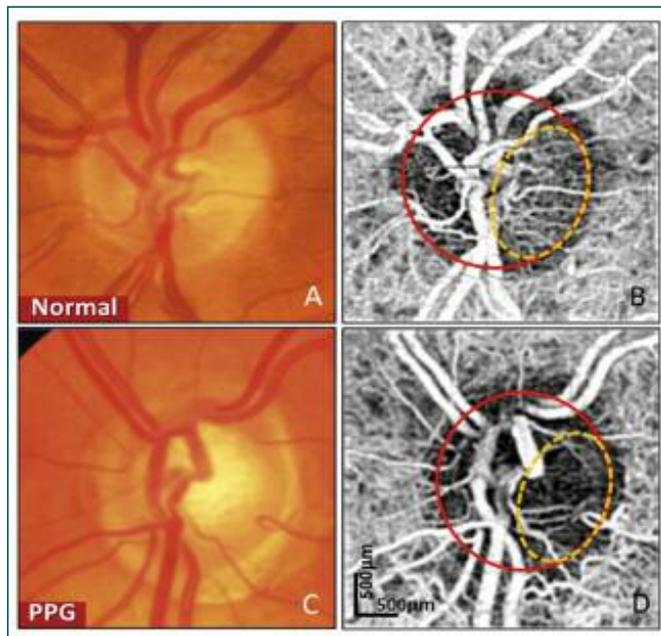


Fig. 4 - Fotografia di dischi ottici (A,C) e angiogrammi en face (B,D) di soggetto normale (NORMAL) (A,B) e con glaucoma pre-perimetrico (PPG) (C, D). La linea circolare continua indica il disco ottico per intero, la linea tratteggiata la zona ellittica temporale. Il network denso è ben visibile nel disco normale, appare molto attenuato nel disco glaucomatoso (da Yali Jia et al; rif. Bibl. [31]).

2012, è utilizzato su larga scala da RTVue-XR Optovue, primo angio-OCT in commercio in Europa con marchio CE. L'analisi dei plessi vascolari corio-retinici, la facilità e la rapidità d'imaging vascolare hanno grandemente contribuito, in modo definitivo, a porre nuovamente in discussione l'importanza del flusso ematico nelle varie forme di glaucoma cronico ad angolo aperto, con particolare attenzione nelle forme pre-perimetriche (Early Glaucoma) e normotensive.

Yali Jia et al. su *Biomedical Optics Express* nel dicembre 2012 indicano la possibilità di determinare in modo dettagliato, con angiogrammi en-face in 2D, i valori medi di decorrelazione del flusso, *average flow index*, e le aree occupate dai vasi, *vessel density*, sull'intero ONH e/o sue parti, fornendo valori differenziali di questi parametri rispetto a soggetti normali.

Da questo studio pilota emerge che nei pazienti con glaucoma pre-perimetrico esiste un'indicativa riduzione di perfusione rispetto a soggetti normali, confermando l'efficacia diagnostica e prognostica nell'indagine dei flussi vascolari nell'Early Glaucoma con gli angio-OCT (Fig. 3, Fig. 4) [31]. Quest'iniziale indagine, pur limitata nel numero di soggetti coinvolti (4 normali e 4 con glaucoma pre-perimetrico) che ha avuto ulteriori conferme e riscontri su più vaste platee di soggetti, rende evidente e propone l'utilizzo degli angio-OCT come

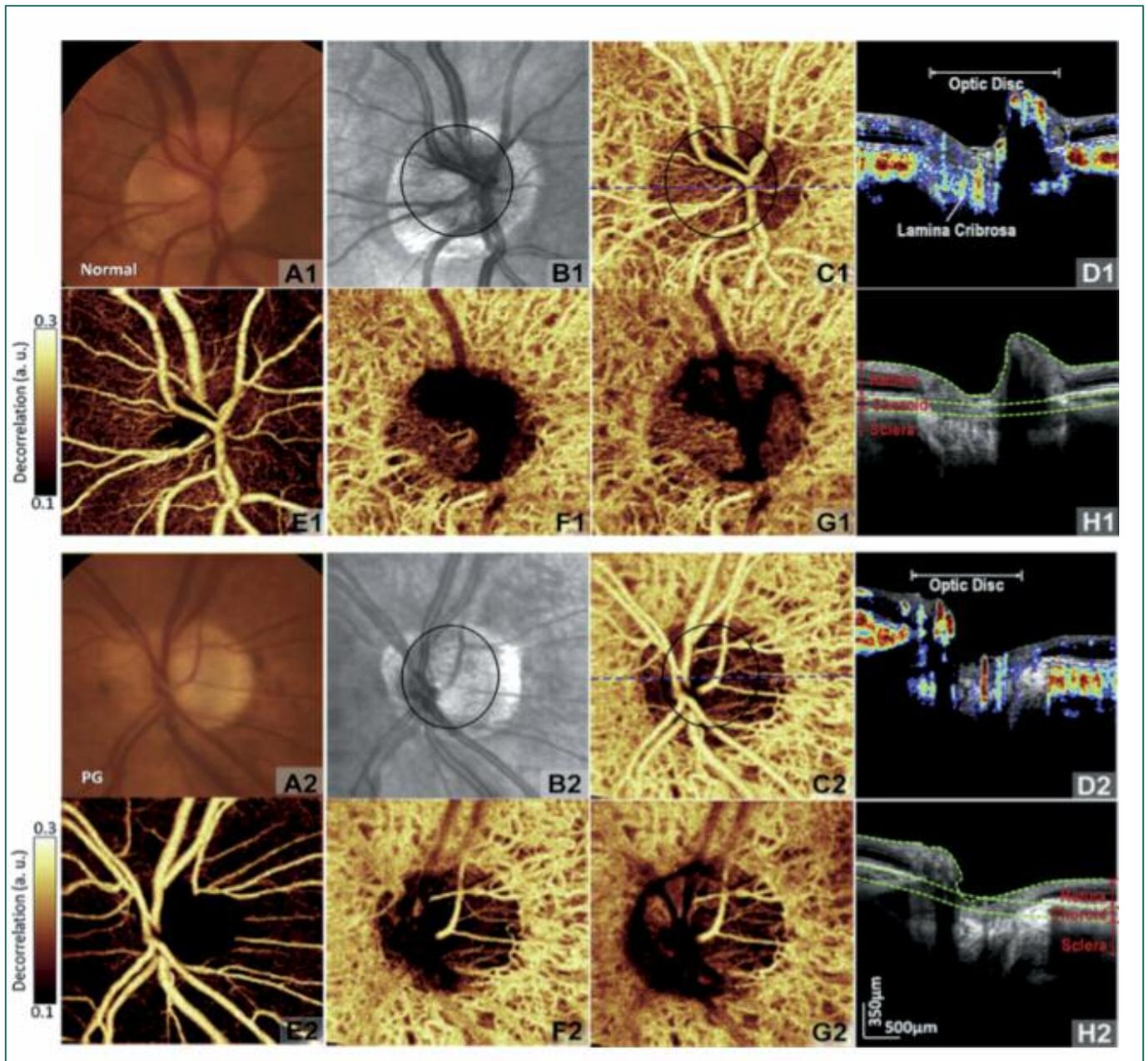


Fig. 5 - Fotografia di due dischi ottici (A1, A2), riflettività OCT (B1, B2), angiogrammi en-face per la complessiva profondità (C1, C2) e angiogrammi cross-sectional sovrapposti alla riflettività OCT in scala di grigi (D1, D2) in occhio destro di soggetto normale (A1→H1) e in occhio sinistro di soggetto con glaucoma pre-perimetrico (A2→H2). I margini del disco sono marcati con una linea nera ellittica (B1, B2, C1, C2). La posizione della cross-section è segnata da una linea tratteggiata blu (C1, C2). Un denso network microvascolare è visibile negli angio-OCT del disco normale (C1), che risulta attenuato nel glaucoma pre-perimetrico (C2). Si apprezza la capacità angio-OCT nel determinare angiogrammi di flusso ematico nei vari strati vascolari, retinico (E1, E2), coroideale (F1, F2) e sclerale/lamina cribrosa (G1, G2). I confini utilizzati per la segmentazione sono indicati dalle linee grigie tratteggiate nelle riflettività cross-sectional OCT (H1, H2) (da Yali Jia et al ; rif. Bibl.[32]).

nuova possibilità di diagnosi precoce nel glaucoma, e apre nuove strade, ora ampiamente praticabili oltre i ristretti laboratori di ricerca.

Yali Jia et al. su Ophthalmology del 2014, con un nuovo studio svolto al Casey Eye Institute at Oregon Health & Science University, a conferma di quanto citato, infatti affermano, con un'indagine osservazionale cross-

sectional su 24 soggetti normali e 11 glaucomatosi, che il network vascolare angio-OCT (OCT Swept-Source Fourier-domain, 1050 nm) è ben visibile nei soggetti normali, mentre è attenuato nel gruppo dei glaucomatosi. La riproducibilità intra-visita è del 1,2%, la ripetibilità inter-visita del 4,2%, la variabilità dei flussi dell'ONH nella popolazione sana del 5% al CV

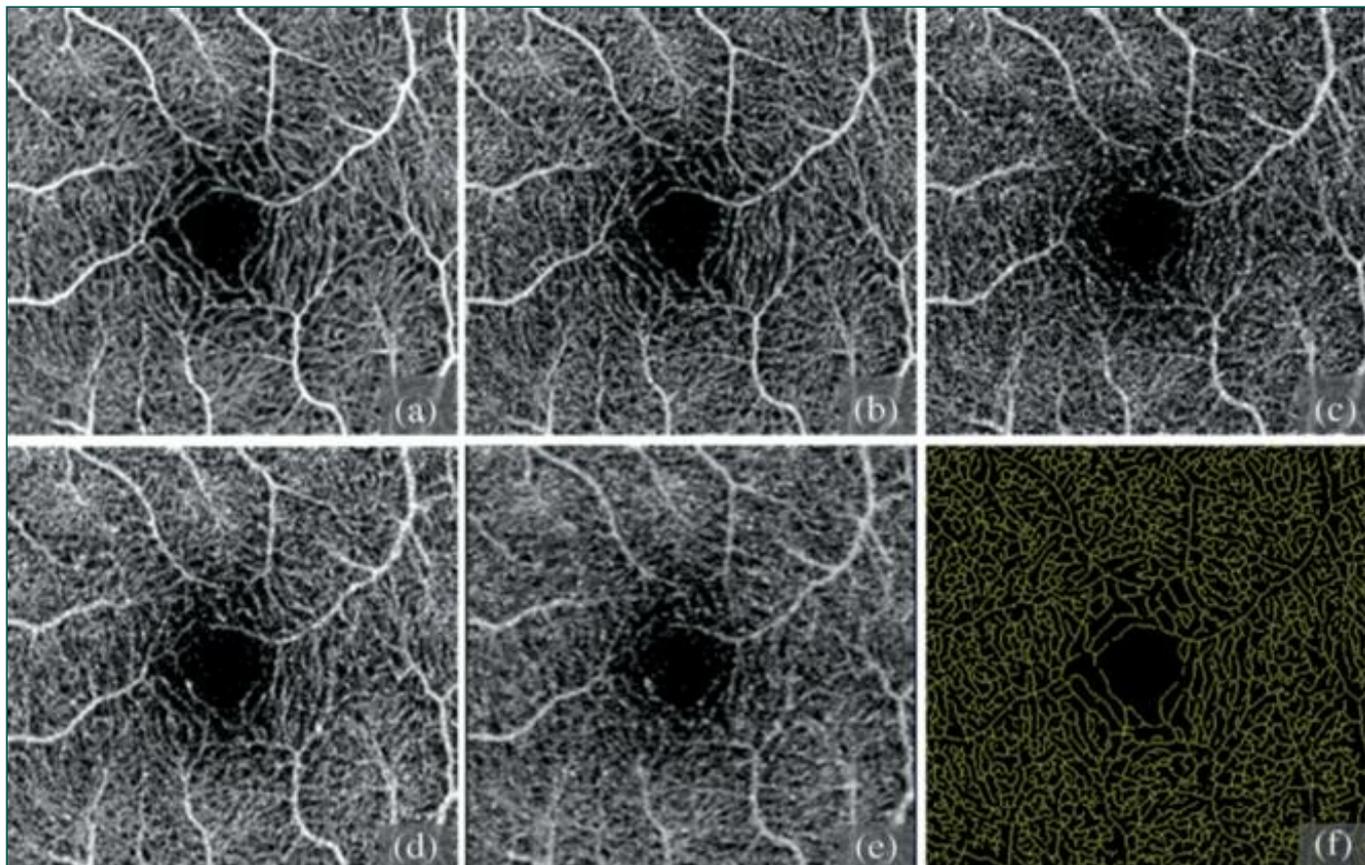


Fig. 6 - Performance dei networks vasali retinici in soggetto sano con OMAG (a), Speckle Variance(b), Phase Variance (c), SSADA (d) e Correlation Mapping (e). In (f) la rete dei capillari in giallo-verde per valutare meglio la loro connessione con la tecnica skeletonized vascular network mask (da Anqi Zhang et al. rif. Bibl.[39]).

(Coefficiente di Variabilità). L'indice di flusso dell'ONH, principale oggetto di studio, è ridotto del 25% nel gruppo dei glaucomatosi ($P=0.003$), la sensibilità e specificità in entrambi i gruppi è del 100% una volta ottimizzato adeguatamente il cut-off e, inoltre, gli indici di flusso sono correlati con la Pattern Standard Deviation PSD del Campo Visivo ($R^{22}=0.752, P=0.001$).

Significative sono le correlazioni trovate dopo aver considerato età, Cup/Disc ratio, RNFL e Rim Area [32]; l'algoritmo utilizzato è stato il SSADA (Fig. 5). Il SSADA non è l'unico algoritmo a permettere la decorrelazione del segnale tomografico e la visualizzazione del microcircolo in modo non invasivo.

OMAG *Optical Microangiography* è l'algoritmo utilizzato da Zeiss per HD-Cirrus 5000 Angio-Plex, disponibile in Europa da gennaio 2016 e già in commercio in USA [33]. Rispetto al SSADA che decorrela i frame considerando le variazioni dell'ampiezza del segnale tomografico rispetto al tempo, OMAG decorrela rispetto alle variazioni della fase.

L'AngioPlex Zeiss (68-kHz) è stato il primo angio-OCT ad avere avuto l'approvazione in USA dalla FDA Food and Drug Administration [510(K), FDA clearance for AngioPlex], mentre è in attesa del marchio CE per

l'Unione Europea (CE Marking is pending from the European Union).

Al contrario RTVue-XR ha ottenuto da tempo il marchio CE e in data 16/02/16 l'approvazione da parte della FDA.

Sulle caratteristiche degli algoritmi ho già ampiamente scritto nell'articolo "Principi tecnologici ed imaging degli Angio-OCT" di questa Rivista (N.2-Anno 2015). Al momento gli algoritmi utili per visualizzare il network vascolare corio-retinico con modalità dyeless sono:

- OMAG [34]
- Speckle Variance [35]
- Phase Variance [36]
- SSADA [37]
- Correlation Mapping [38]

La decorrelazione dyeless del segnale tomografico può avvenire con differenti tecnologie:

- a) Angiografia basata sull'ampiezza del segnale OCT
- b) Angiografia basata sulla fase del segnale OCT
- c) Angiografia basata sull'ampiezza e sulla fase del segnale OCT (complex signal)

Vista la rapida evoluzione della tecnologia angio-OCT, nonostante l'estesa letteratura già esistente, risulta arduo dare un giudizio, anche parziale, sulla validità complessiva delle tecnologie applicate. La Zeiss su Angio-Plex, d'altra parte, decorrela il segnale per fase e intensità, implementando e migliorando l'originale algoritmo OMAG (OMAGc; c = complex).

Anqi Zhang et al. in una recente Review su Journal of Biomedical Optics (Ottobre 2015), discutono e confrontano per la prima volta in modo esaustivo la validità e la resa degli algoritmi utilizzati nella decorrelazione del segnale, tracciandone le principali caratteristiche d'applicazione. Da tale attenta disamina emerge che l'algoritmo OMAG, fino al momento del loro studio, offre le migliori performance applicative (Fig. 6). In questa Review, di non facile lettura, gli algoritmi idonei alla decorrelazione del segnale sono ampiamente tra loro confrontati. I parametri presi in esame sono la connettività, il contrasto, il signal-to-noise ratio (SNR) e i relativi tempi computazionali.

Tutti questi parametri ottico-informatici in sostanza sono indici di qualità degli algoritmi di decorrelazione, e ne riassumono l'efficienza, la praticabilità informatico-tomografica e la capacità finale di resa iconografica (Fig. 7), (Tab.1, Tab. 2) [39].

Network vascolari angio-OCT

Le possibilità d'imaging vascolare che i nuovi angio-OCT permettono affascinano e, nello stesso tempo sconcertano, tanto alta è la possibilità di definizione dei plessi vascolari e la facilità a ottenere imaging selettive per strati. Com'è accaduto per gli OCT, anche per gli angio-OCT l'interesse dalla retina si è esteso all'ONH, con angio-tomografie dettagliate della papilla ottica, lamina cribrosa compresa. Per il momento non sono disponibili molti studi sul flusso ematico angio-OCT dell'ONH oltre a quelli citati.

Su IOVS del 2012 Huang JC et al. utilizzando Ultra-high-Speed Swept-Source OCT (100,000 axial

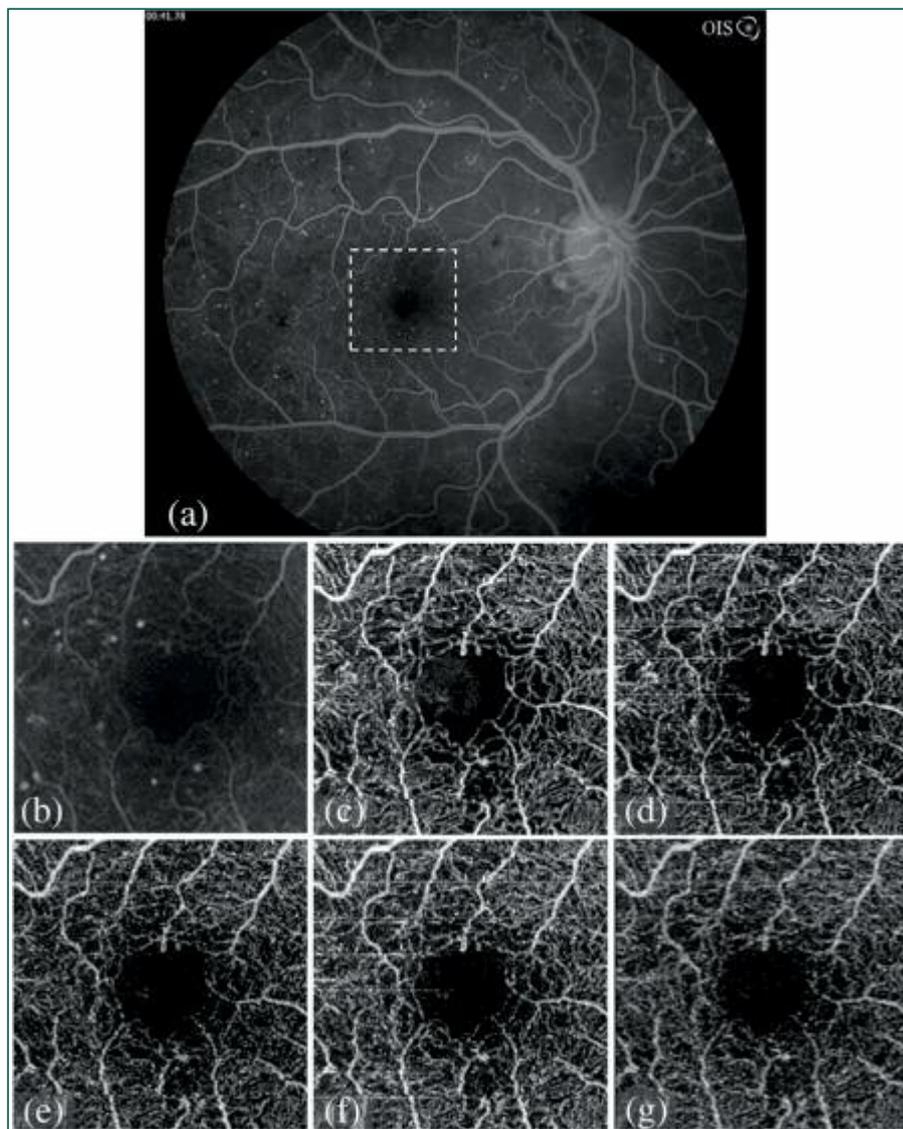


Fig. 7 - Retinopia diabetica. (a) Angiogramma con fluoresceina con selezione di box tratteggiato in macula, (b) zoom del box image con fluoresceina. (c-g) Rete network visualizzata con OMAG, Speckle Variance, SSADA, Correlation Mapping (da Anqi Zhang et al. rif. Bibl. [39]).

scans/sec, 1050 nm tunable laser, 6 μ m axial resolution in tissue), device sviluppato inizialmente da Fujimoto e David Huang con utilizzo di SSADA, mettono in relazione in un gruppo di pazienti glaucomatosi e normali, il Campo Visivo, il flusso ematico e le misure delle strutture neurali.

I risultati emersi da tale studio sono così riassunti dagli autori: "Total retinal blood flow and vascular caliber were reduced in glaucoma subjects".

Parameter	Normal	Glaucoma	p-value
Total-Retinal Blood-Flow (μ l/min)	45.5 \pm 9.5	34.9 \pm 8.5	<0.001
Arterial-Area	0.033 \pm 0.0077	0.028 \pm 0.0074	0.006 (mm ²)
Venous-Area	0.047 \pm 0.012	0.041 \pm 0.0086	0.01 (mm ²)

Tabella 1**Comparazione per il tempo d'utilizzo di ciascun algoritmo (da Anqi Zhang et al. rif. Bibl.[39]).**

	OMAG	Speckle variance	Phase variance	SSADA	Correlation mapping
Time (s)	0.0149	0.0150	0.0152	0.231	0.444

Tabella 2**Comparazione degli algoritmi per connettività, contrasto e signal-to noise SNR (da Anqi Zhang et al. rif. Bibl.[39]).**

	OMAG	Speckle Variance	Phase variance	SSADA	Correlation mapping
Connectivity	0.1693	0.1761	0.1972	0.1934	0.1769
Contrast	3.3602	2.7863	2.2019	2.7276	2.3891
SNR	3.8165	3.3517	2.7282	2.9538	2.5655

Note: OMAG, optical microangiography; SSADA, split-spectrum amplitude-decorrelation angiography.

Dalla tabella chiaramente si deduce che nei pazienti glaucomatosi il flusso ematico espresso in $\mu\text{l}/\text{min}$ e il calibro vascolare arterioso e venoso in mm^2 sono entrambi ridotti.

Utilizzando il metodo statistico di Spearman (Charles Edward Spearman 1863-1945; Spearman's correlation coefficient R) gli autori hanno inoltre reso evidente che l'età, la pressione del sangue, la IOP e la pressione di perfusione non erano significativamente correlate con il Campo Visivo, il flusso ematico e le misure strutturali neurali.

Questi ricercatori affermano, inoltre, che la riduzione del flusso sanguigno nei pazienti glaucomatosi ha una significatività con valore doppio rispetto alle variabili strutturali neurali nel giustificare il peggioramento di MD del Campo Visivo, e che la variazione di flusso ha un effetto diretto sulla funzione visiva, indipendente dai danni strutturali rilevati sull'ONH [40].

David Huang e i suoi collaboratori nell'articolo su Ophthalmology Management "A new view for an old disease" del Novembre 2015, facendo seguito alle loro numerose pubblicazioni in parte citate, dissertano sui metodi Hi-Tech utili per la diagnosi precoce del glaucoma. Riferiscono che lo spessore peripapillare delle fibre assonali retiniche RNFL e delle cellule ganglionari in macula GCC, pur essendo efficaci mezzi per monitorare il danno strutturale, mostrano una limitata sensibilità nell'Early Glaucoma e una relativa modesta correlazione con i danni al Campo Visivo (Fig. 8) [41].

Confermano la validità del LDF Laser Doppler Flowmetry e del LSFG Laser Speckle Flowgraphy nel distinguere le variazioni flussimetriche tra soggetti normali e glaucomatosi ma, nello stesso tempo, ne evidenziano le difficoltà applicative, e affermano la validità e ripetibilità degli angio-OCT nella diagnosi precoce di glaucoma.

bilità degli angio-OCT nella diagnosi precoce di glaucoma.

Di assoluto rilievo è altresì il riscontro in questo studio pilota (9 soggetti con glaucoma pre-perimetrico, 3 perimetrico e 12 soggetti normali per età) dell'efficacia di SSADA per il flusso dell'ONH, sia implementato su SS-OCT che su SD-OCT (RTVue-XR Optovue), attraverso scansioni $3\text{mm} \times 3\text{mm}$. I deficit di flusso sono stati infine paragonati con i difetti al Campo Visivo (Humphrey Field Analyzer II).

Nel gruppo con glaucoma, all'analisi statistica con coefficiente di Pearson (Karl Pearson, Londra 1857 - Londra 1936), si evidenziava un'elevata correlazione tra diminuzione degli indici di flusso, densità vasale e deficit del Campo Visivo, mentre era presente solo una moderata correlazione tra indici del Campo Visivo e lo spessore RNFL, similmente a quanto riferito da altri studi.

Da questa ricerca risulta altresì che gli indici di flusso e la densità vasale erano altamente correlati agli stadi del glaucoma, predefiniti in pre-perimetrico, moderato e severo, mentre non c'era correlazione significativa con lo spessore RNFL secondo il Glaucoma Staging System2 di Brusini [42→44].

Gli indici di flusso con angio-OCT si rivelano, in definitiva, come indicatori maggiormente significativi nel determinare la severità del glaucoma rispetto alle misure strutturali, con conferma anche nel follow-up.

In un'altra ricerca di settembre 2015 Liu L., David Hang et al. in 12 occhi normali per età e 12 glaucomatosi, utilizzando angio-OCT Spectral, Scan di 70-KHz, lunghezza d'onda di 840nm, doppio passaggio sul disco ottico e campi di $3\text{mm} \times 3\text{mm}$, in tutti gli occhi normali individuano un denso network microvascolare peripa-

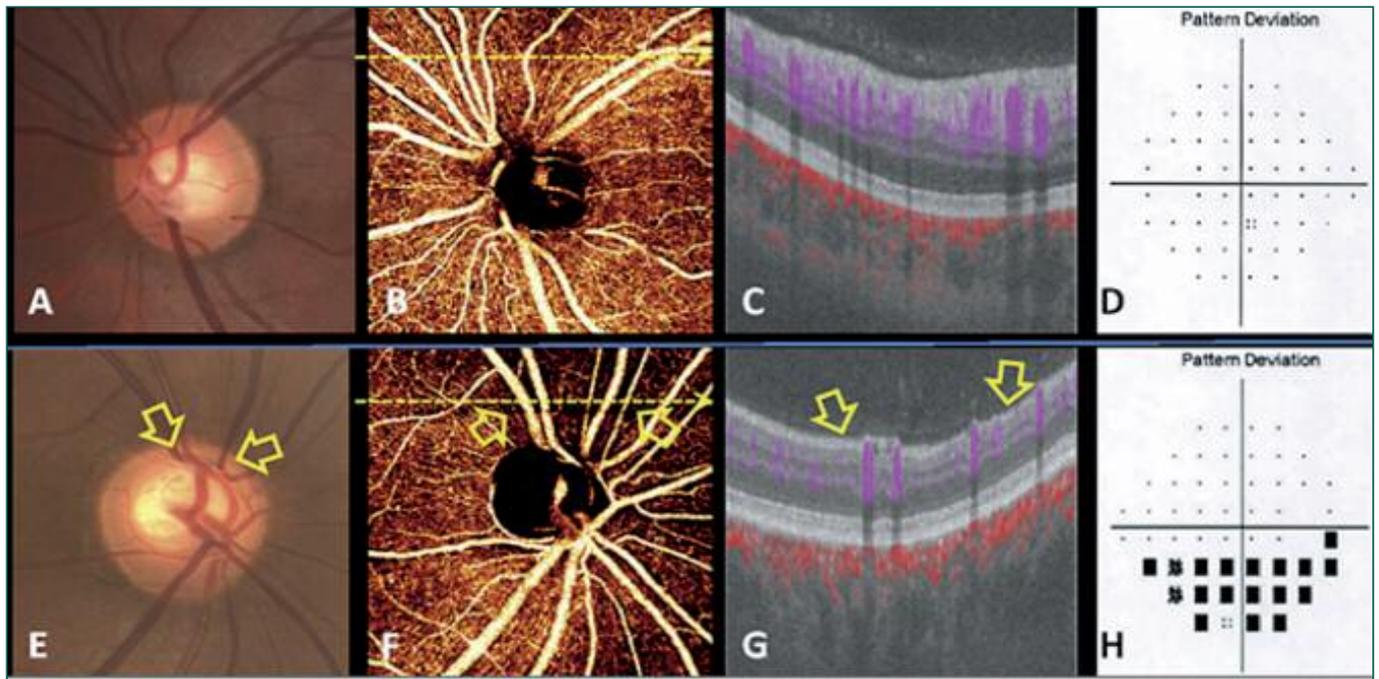


Fig. 8 - Disco ottico normale e glaucomatoso. Le fotografie (A, E) mostrano una rima neurale normale in (A) e con notch nel disco glaucomatoso (E). Un denso network microvascolare è ben visibile in angi-OCT intorno al disco dell'occhio normale (B), che risulta attenuato nell'occhio glaucomatoso con un deficit capillare e dropout, (freccia in F). Le cross-sections OCT (C, G) sovrapposti al flusso retinico (in rosso) e alla riflettanza (scala dei grigi) mostrano i difetti di perfusione associati con la diminuzione di spessore delle fibre ottiche retiniche (freccie). Le mappe della pattern deviation al CV (D, H) evidenziano una depressione inferiore corrispondente al deficit di perfusione nell'occhio glaucomatoso (H) (da D. Huang et al. rif. Bibl. [41]).

pillare, che risulta invece globalmente e focalmente attenuato nei 12 occhi glaucomatosi.

Negli occhi normali la riproducibilità inter-visita degli indici di flusso e della densità vasale peripapillare erano 4,3% e 2,7% del coefficiente di variazione CV, mentre le percentuali di variabilità nella popolazione erano 8,2% e 3% rispettivamente.

Gli indici di flusso e la densità vasale peripapillari erano più bassi negli occhi glaucomatosi ($P < .001$ per entrambi i parametri), dove era presente alta correlazione con la PSD al Campo Visivo (Fig. 9) [45].

Come si evince gli studi confermano di concerto la validità dell'indagine vascolare angi-OCT nel glaucoma.

Chieh-Li Chen et al. sono stati tra i primi ad utilizzare l'algoritmo OMAG con HD-Cirrus 5000 AngioPlex Zeiss nei soggetti glaucomatosi (245 x 245 raster cube scan per un'area di 2.4 mm² x 2.4 mm² centrata su ONH). In 25 occhi di 13 soggetti con glaucoma (MD al CV -4.43±5.19 dB) e 15 occhi di 8 soggetti sani non sono state riscontrate differenze significative tra normali e glaucomatosi per l'età (normali v/s glaucoma: 59.0±6.6 v/s 70.9±3.7 anni, $p=0.11$, t-test).

Gli occhi normali avevano un maggior spessore di RNFL rispetto ai glaucomatosi (normali v/s glaucoma: 85.1±13.2µm v/s 72.1±10.4µm, $p=0.03$, t-test), la per-

fusione dell'ONH era statisticamente più deficitaria nei glaucomatosi rispetto ai normali nello strato pre-laminare (normali v/s glaucoma: 0.29±0.03 v/s 0.26±0.03, $p=0.024$) e sull'intero ONH (0.30±0.03 v/s 0.27±0.03, $p=0.022$), ma non sulla lamina cribrosa (0.17±0.02 v/s 0.17±0.03, $p=0.79$). Quest'ultimo risultato è probabilmente dovuto alle limitate possibilità in *deep resolution and penetration* del device Spectral domain utilizzato [46, 47] (Fig. 10).

Michel Puech dell'Explore Vision di Parigi, afferma che esistono tre zone emoreologiche angio-tomografiche in cui verificare gli indici di flusso nell'ONH:

- Peri-Optic Disc Blood Flow
- Optic Disc Blood Flow
- Lamina Cribrosa

La lamina cribrosa, infatti, secondo la sua profondità di posizione nel canale neurale, può essere più difficilmente indagata dagli SD-OCT rispetto agli SS-OCT. Dalla disamina di questi indici si potrà avere una diagnosi flussimetrica dello stadio del glaucoma che certamente, in un prossimo futuro, integrata a data base normativi validati su grandi numeri, agevolerà la diagnosi e migliorerà la prognosi della malattia IOP dipendente [48].

Ultimate Goal & angio-OCT

La visualizzazione e l'analisi delle proprietà morfologiche degli oggetti nell'ambito della computer vision sono obiettivi strategici utili a migliorare la definizione delle forme analizzate, con notevoli performance e comprensione finale dell'imaging. Come in molti campi della medicina, gli algoritmi applicativi degli angio-OCT si stanno velocemente sviluppando con grande successo iconografico.

La "scheletrizzazione" delle immagini informatiche tomografiche è un'importante tecnica d'approccio per la rappresentazione e comprensione di una forma strutturata, riducendo l'imaging ad un grafo.

Questa procedura algoritmica permette una semplificazione e trasformazione da una struttura complessa a forme più semplici e schematiche. E', in altri termini, un'elaborazione matematico-informatica di geometria applicata all'immagine processing (Fig. 11) [49,50].

L'applicazione software *skeletonized vascular network mask*, proposta da Zeiss ancora non in commercio, è la realizzazione di questa tecnica, un'efficace elaborazione delle immagini per esaltare la visione dettagliata e schematica delle connessioni della rete vascolare capillare neuro-retinica.

L'innovazione algoritmica *Decorrelation Tail Removal* è un'applicazione particolarmente utile per aumentare il risultato qualitativo dell'imaging angio-OCT e diminuire gli artefatti di movimento. Rispetto ad altri algoritmi come Patented Motion Correction Technology (MCT) di Optovue utilizzati

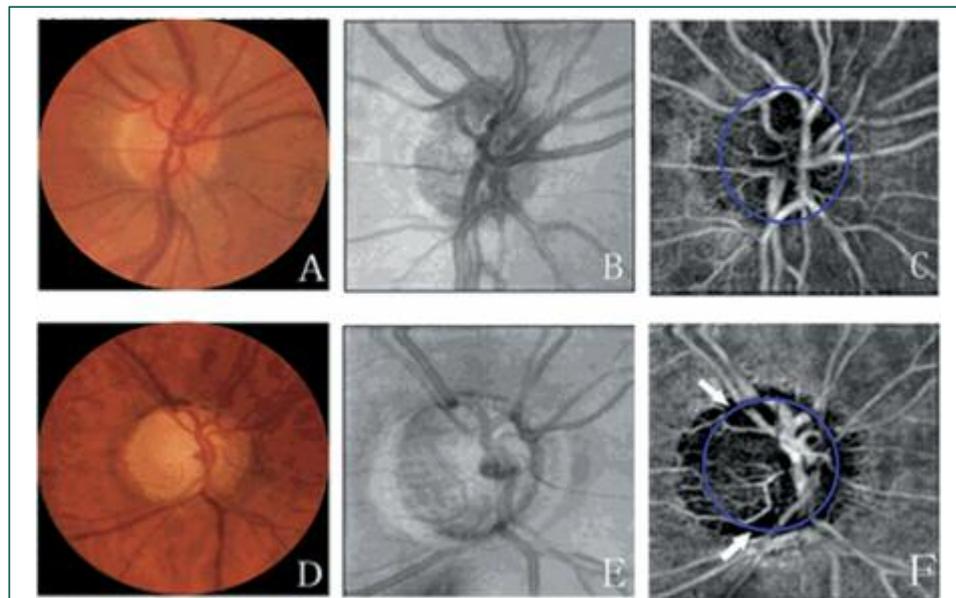


Fig. 9 - Fotografia del disco (A,D), immagini OCT en face (B,E) e angiogrammi(C,F) dell'ONH in soggetto normale(A→C) e con glaucoma(D→F). In (C) & (F) .La linea circolare blu delimita l'area del disco ottico. La freccia in (F) indica il difetto di perfusione per assenza del network microvascolare. (da Liang Liu et al.; rif. Bibl. [49]).

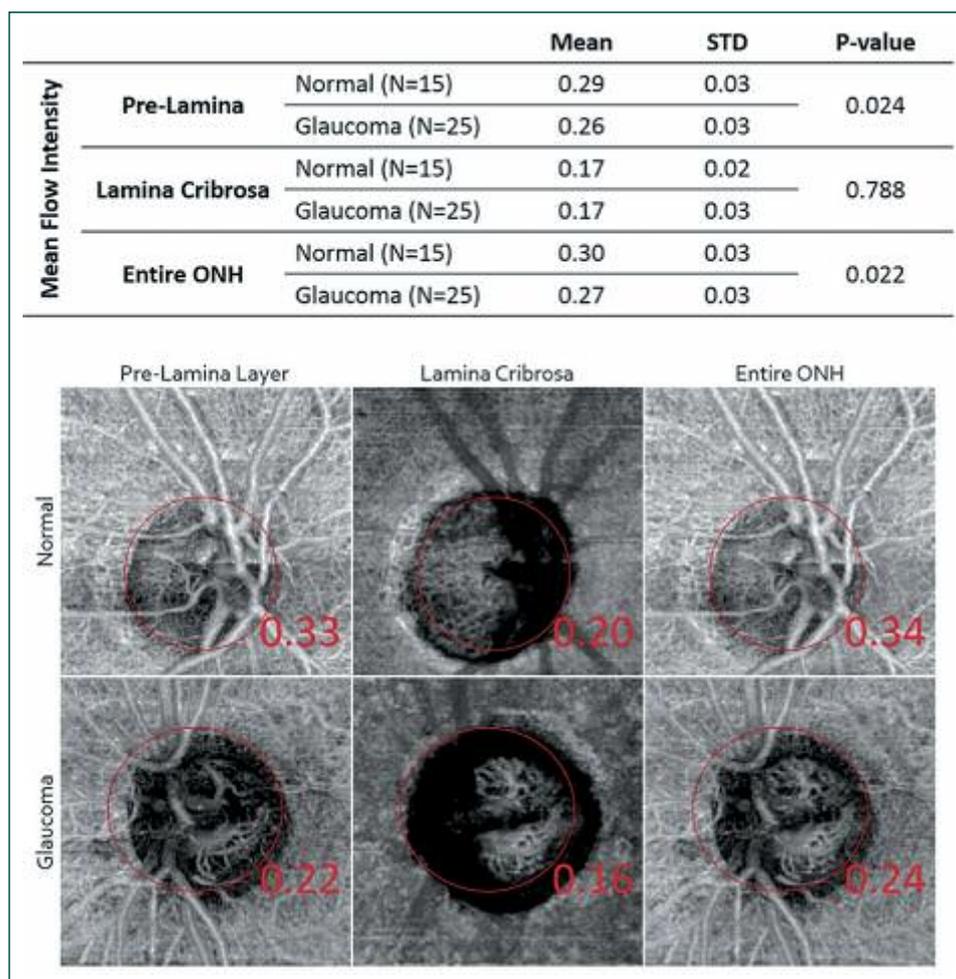


Fig. 10 - Intensità media del flusso in occhi normali e glaucomatosi. Dati di flusso medi (mean) in tabella e visualizzazione nella figura (angioPlex Zeiss e OMAG) (da Chieh-Li Chen et al. rif. Bibl. [46]).

per lo stesso fine, sembra svolgere meglio il compito di migliorare la risoluzione finale dell'imaging.

L'imaging composita a mosaico di singoli campi neuro-retinici, con la possibilità di estendere oltre le arcate vascolari la visione complessiva angio-vascolare dyeless, è una nuova modalità Wide Field angio-OCT.

L'ausilio di lenti opzionali (Staurerghi a 150°) utilizzate da qualche tempo in fluorangiografia ha definitivamente aperto la strada del Wide Field nell'imaging oftalmologico. Le implementazioni software utili al montaggio automatico di singole aree angio-tomografiche 3mm x 3mm e 6mm x 6mm, saranno presto a disposizione per una visione ad ampio campo anche nell'imaging vascolare dyeless.

La definizione finale delle immagini resta funzione dei pixel totali; dal loro aumento dipende la migliore definizione complessiva con la metodica Wide Field anche con gli angio-OCT.

Akihito Uji et al. dell'Università di Kyoto, all'ARVO 2015, hanno proposto una nuova tecnica per estendere il campo dell'imaging OCT (EFI, Extended Field Imaging) applicata inizialmente su Spectralis OCT Heidelberg e DRI OCT-1 Topcon e, in seguito, su altri modelli (RS3000 Nidek, Cirrus HD-OCT Carl Zeiss Meditec, RTVue-100 Optovue, 3D OCT-2000 Topcon).

In media le Scan orizzontali e verticali con Spectralis OCT-EFI erano rispettivamente aumentate da $9416 \pm 410 \mu\text{m}$ e $9437 \pm 374 \mu\text{m}$ a $13,610 \pm 843 \mu\text{m}$ e $14,082 \pm 701 \mu\text{m}$ (per entrambe le Scan $P < 0.0001$), senza rilevanti distorsioni delle immagini [51].

Altro passo futuro, transitorio o definitivo, sarà l'utilizzo a tutto campo della tecnologia *Swept Source* e l'applicazione delle *Ottiche Adattive*. Sugli SS-OCT si è già detto in altri articoli in questa Rivista.

La visione dettagliata che le Ottiche Adattive permettono, pur se per campi molto ristretti, offre la possibilità di vedere le singole entità cellulari e di studiarne la morfo-fisiologia anche in modo correlato.

Quest'opportunità straordinaria d'imaging aprirà, sicuramente, nuovi scenari e imprevedibili orizzonti scien-

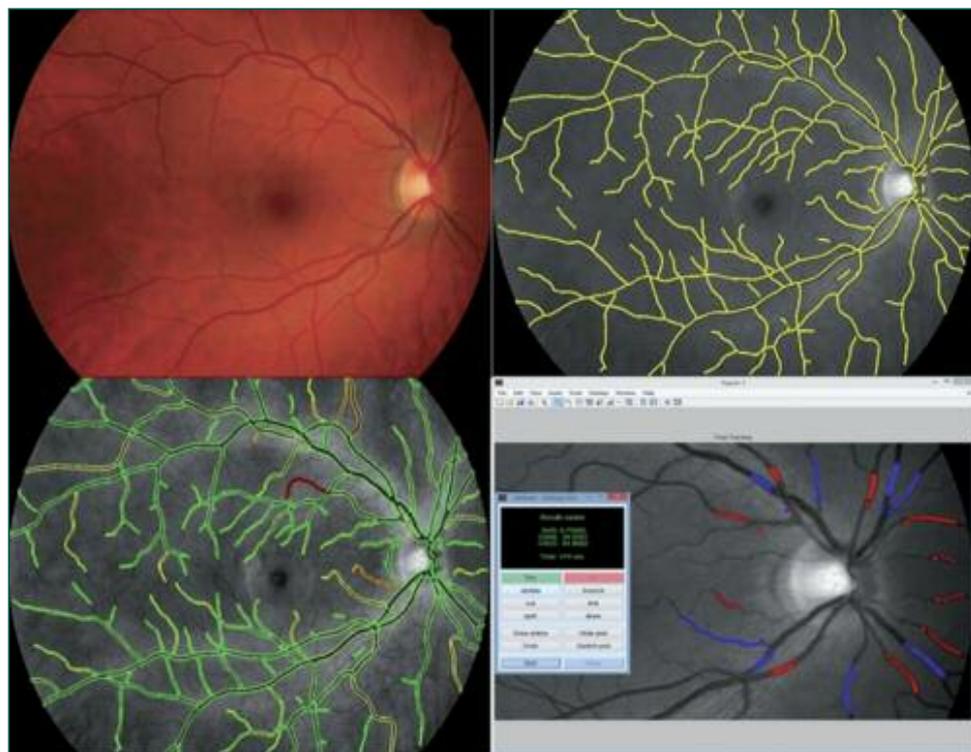


Fig. 11 - Esempio di sclerotizzazione dei vasi retinici. In alto a sinistra immagine fotografica originale. In alto a destra vasi sclerotizzati. In basso a sinistra metrica della tortuosità vasale Twist-based. In basso a destra metodo per classificazione i vasi (da J.C. Wigdahl et al.; ARVO 2015, University of Padova, Italy. rif. Bibl.[49]).

tifici, utilizzabili su larga scala, se i costi non saranno proibitivi.

Conclusioni e considerazioni finali

Con la comparsa sul mercato dopo RTVue-XR di altri angio-OCT come AngioPlex Zeiss, Triton DRI Topcon SS-OCT, RS 3000 Advance Nidek, Spectralis Heidelberg con modulo OCT2, il confronto e la discussione su questa nuova metodologia si è definitivamente e ulteriormente estesa, a tutto vantaggio delle conoscenze diagnostiche oftalmologiche in campo vascolare.

Grande e riconosciuto merito alla diffusione e conoscenza in Italia degli OCT prima e degli angio-OCT dopo è dovuto ai Corsi di Aggiornamento che da 40 anni Bruno Lumbroso organizza con assoluto alto profilo scientifico, grande rispondenza di pubblico e ampia risonanza internazionale. A lui va anche l'indiscusso merito di aver pensato e realizzato la modalità tomografica en face, senza la quale non sarebbe stata possibile l'indagine vascolare dyeless angio-OCT.

Le informazioni offerte sulla velocità emoreologica e la densità vascolare sono estremamente importanti per la fisiologia neuro-retinica in molte malattie oculari non solo del polo posteriore. Tale è la bellezza angiografica e tomografica offerta dagli angio-OCT che Philip J. Ro-

senfeld del Bascom Palmer Eye Institute dell'Università di Miami, in un recente articolo apparso su *Ophthalmology Times* nel novembre 2015, così conclude: "Consequently, it is a win-win situation for users" riferendosi alla doppia possibilità d'indagine, strutturale e vascolare, che i recenti angio-OCT oggi ci offrono.

Gli sviluppi futuri saranno sicuramente molto promettenti e fruttuosi, con ancora importanti sorprese, non

del tutto prevedibili. Le nuove possibilità diagnostiche vascolari non invasive, aperte ad una più grande platea d'utilizzatori, certamente saranno di vantaggio nella diagnosi precoce del glaucoma, con positive ricadute, oltre che sulla funzione visiva, anche sul risparmio previdenziale, così necessario per le finanze statali, ancor di più nel terzo Millennio per l'aumento della vita media della popolazione. ■

BIBLIOGRAFIA & SITIGRAFIA

- 1) Ruikang K Wang. Optical Microangiography: A Label Free 3D Imaging Technology to Visualize and Quantify Blood Circulations within Tissue Beds in vivo. *IEEE J Sel Top Quantum Electron*. 2010 May; 16(3): 545-554.
- 2) Arend O, Plange N, Sponsel WE, Remky A. Pathogenetic aspects of the glaucomatous optic neuropathy: fluorescein angiographic findings in patients with primary open angle glaucoma. *Brain Res Bull* 2004;62:517-24.
- 3) Schwartz B, Rieser JC, Fishbein SL. Fluorescein angiographic defects of the optic disc in glaucoma. *Arch Ophthalmol* 1977;95:1961-74.
- 4) Hitchings RA, Spaeth GL. Fluorescein angiography in chronic simple and low-tension glaucoma. *Br J Ophthalmol* 1977;61:126-32.
- 5) Piltz-Seymour JR, Grunwald JE, Hariprasad SM, Dupont J. Optic nerve blood flow is diminished in eyes of primary openangle glaucoma suspects. *Am J Ophthalmol* 2001;132:63-9.
- 6) Hamard P, Hamard H, Dufaux J, Quesnot S. Optic nerve head blood flow using a laser Doppler velocimeter and haemorheology in primary open angle glaucoma and normal pressure glaucoma. *Br J Ophthalmol* 1994;78:449-53.
- 7) Hafez AS, Bizzarro RL, Lesk MR. Evaluation of optic nerve head and peripapillary retinal blood flow in glaucoma patients, ocular hypertensives, and normal subjects. *Am J Ophthalmol* 2003;136:1022-31.
- 8) C. Prünte, J. Flammer, R. Markstein, and M. Rudin, "Quantification of optic nerve blood flow changes using magnetic resonance imaging" *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 36(1), 247-251 (1995).
- 9) Sommer A, Tielsch JM, Katz J, et al; Baltimore Eye Survey Research Group. Relationship between intraocular pressure and primary open angle glaucoma among white and black Americans. The Baltimore Eye Survey. *Arch Ophthalmol* 1991;109:1090-5.
- 10) Flammer J. The vascular concept of glaucoma. *Surv Ophthalmol* 1994;38(Suppl):S3-6.
- 11) Bonomi L, Marchini G, Marraffa M, et al. Vascular risk factors for primary open angle glaucoma: the Egna-Neumarkt Study. *Ophthalmology* 2000;107:1287-93.
- 12) Schuman JS, Hee MR, Arya AV, Pedut-Kloizman T, Puliafito CA, Fujimoto JG, Swanson EA. Optical coherence tomography: a new tool for glaucoma diagnosis. *Curr Opin Ophthalmol*. 1995 Apr;6(2):89-95.
- 13) Sihota R1, Sony P, Gupta V, Dada T, Singh R. Diagnostic capability of optical coherence tomography in evaluating the degree of glaucomatous retinal nerve fiber damage. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006 May;47(5):2006-10.
- 14) Garway-Heath DF, Wollstein G, R A Hitchings RA. Aging changes of the optic nerve head in relation to open angle glaucoma. *Br J Ophthalmol* 1997 81: 840-845.
- 15) A. Lucente. Glaucoma tra struttura e funzione. *Oftalmologia domani* - N.1 - Anno 2014.
- 16) M. Cristina Leske. Ocular perfusion pressure and glaucoma: clinical trial and epidemiologic findings. *Curr Opin Ophthalmol*. 2009 March; 20(2): 73-78.
- 17) A. Lucente. Principi tecnologici e Imaging degli Angio-OCT. *Oftalmologia Domani*. N.2 - Anno 2015.
- 18) Harris A, Anderson DR, Pillunat L, Joos K, Knighton RW, Kagemann L, Martin BJ. Laser Doppler flowmetry measurement of changes in human optic nerve head blood flow in response to blood gas perturbations. *J Glaucoma*. 1996 Aug;5(4):258-65.
- 19) Larry Kagemann, Alon Harris, Hak Sung Chung, David Evans, Scott Buck, Bruce Martin. Heidelberg retinal flowmetry: factors affecting blood flow measurement. *British Journal of Ophthalmology* 1998;82:131-136.
- 20) Alon Harris, Thomas A. Ciulla, Hak Sung Chung, Bruce Martin. Regulation of Retinal and Optic Nerve Blood Flow. *JAMA Ophthalmology*. November 1, 1998, Vol 116, No. 11.
- 21) B. L. Petrig, C. E. Riva, and S. S. Hayreh, "Laser Doppler flowmetry and optic nerve head blood flow," *Am. J. Ophthalmol.* 127(4), 413-425 (1999).
- 22) Hana Leiba, Rony Rachmiel, Alon Harris, Larry Kagemann, Ayala Pollack, Miriam Zalish. Optic nerve head blood flow measurements in non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy. *Eye* (2000) 14, 828-833; doi:10.1038/eye.2000.231.
- 23) M. Nagahara, Y. Tamaki, A. Tomidokoro, and M. Araie, "In vivo measurement of blood velocity in human major retinal vessels using the laser speckle method" *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, vol. 52, no. 1, pp. 87-92, 2011.

segue ●●●>

<••• segue

- 24) Wataru Kobayashi, Hiroshi Kunikata, Kazuko Omodaka, Kyousuke Togashi, Morin Ryu, Masahiro Akiba, Gaku Takeuchi, Tetsuya Yuasa, and Toru Nakazawa. Correlation of Optic Nerve Microcirculation with Papillomacular Bundle Structure in Treatment Naive Normal Tension Glaucoma. *Journal of Ophthalmology*. Volume 2014, Article ID 468908, 9 pages. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/468908>
- 25) S. Resnikoff, D. Pascolini, D. Etya'ale et al., "Global data on visual impairment in the year 2002," *Bulletin of the World Health Organization*, vol. 82, no. 11, pp. 844-851, 2004.
- 26) A. Iwase, Y. Suzuki, M. Araie et al. "The prevalence of primary open-angle glaucoma in Japanese: the Tajimi Study," *Ophthalmology*, vol. 111, no. 9, pp. 1641-1648, 2004.
- 27) Tetsuya Sugiyama. Basic Technology and Clinical Applications of the Updated Model of Laser Speckle Flowgraphy to Ocular Diseases. *Photonics* 2014, 1, 220-234; doi:10.3390/photonics103022.
- 28) H. Isono, S. Kishi, Y. Kimura, N. Hagiwara, N. Konishi, and H. Fujii. "Observation of choroidal circulation using index of erythrocytic velocity". *Arch. Ophthalmol. (Chicago)* 121, 225-231 2003.
- 29) N. Konishi, Y. Tokimoto, K. Kohra, and H. Fujii, "New laser speckle flowgraphy system using CCD camera" *Opt. Rev.* 9, 163-169 2002.
- 30) A. Lucente. La Lamina Cribrosa: Imaging e biomeccanica. *Oftalmologia domani - N. 2 - Anno 2014*.
- 31) Yali Jia, John C. Morrison, Jason Tokayer, Ou Tan, Lorinna Lombardi, Bernhard Baumann, Chen D. Lu, WooJhon Choi, James G. Fujimoto, David Huang. Quantitative OCT angiography of optic nerve head blood flow. 1 December 2012 / Vol. 3, No. 12 / BIOMEDICAL OPTICS EXPRESS 3128.
- 32) Yali Jia, Eric Wei, Xiaogang Wang, Xinbo Zhang, John C. Morrison, Mansi Parikh, Lori H. Lombardi, Devin M. Gattey, Rebecca L. Armour, Beth Edmunds, Martin F. Kraus, James G. Fujimoto, David Huang. Optical Coherence Tomography Angiography of Optic Disc Perfusion in Glaucoma. *Ophthalmology* 2014;121:1322-1332 by the American Academy of Ophthalmology.
- 33) Ruikang K Wang. Optical Microangiography: A Label Free 3D Imaging Technology to Visualize and Quantify Blood Circulations within Tissue Beds in vivo. *IEEE J Sel Top Quantum Electron*. 2010 May.
- 34) R. K. Wang et al., "Depth-resolved imaging of capillary networks in retina and choroid using ultrahigh sensitive optical microangiography," *Opt. Lett.* 35(9), 1467-1469 (2010).
- 35) A. Mariampillai et al., "Speckle variance detection of microvasculature using swept-source optical coherence tomography," *Opt. Lett.* 33(13), 1530-1532 (2008).
- 36) D. Yu Kim et al., "In vivo volumetric imaging of human retinal circulation with phase-variance optical coherence tomography," *Biomed. Opt. Express* 2(6), 1504-1513 (2011).
- 37) Y. Jia et al. "Split-spectrum amplitude-decorrelation angiography with optical coherence tomography" *Opt. Express* 20(4), 4710-4725 (2012).
- 38) H. M. Subhash and M. J. Leahy, "Microcirculation imaging based on full-range high-speed spectral domain correlation mapping optical coherence tomography" *J. Biomed. Opt.* 19(2), 021103 (2014).
- 39) Anqi Zhang, Qinqin Zhang, Chieh-Li Chen, Ruikang K. Wang. Methods and algorithms for optical coherence tomography-based angiography: a review and comparison. *Journal of Biomedical Optics* 20(10), 100901 (October 2015).
- 40) Huang JC, Konduru R, Zhang X, Tan O, Francis BA, Varma R, Sehi M, Greenfield DS, Sadda SR, Huang D. Relationship among visual field, blood flow, and neural structure measurements in glaucoma. *IOVS* 2012.
- 41) Huang D, et.al. A new view for an old disease SSADA software, coupled with OCT angiography shows potential in diagnosing, monitoring glaucoma. *Ophthalmology Management*. Article Date: 11/1/2015.
- 42) Abadia B, Ferreras A, Calvo P, et al. Relationship between spectral-domain optical coherence tomography and standard automated perimetry in healthy and glaucoma patients. *Biomed Res Int*. 2014;2014:514948.
- 43) Brusini P. Clinical use of a new method for visual field damage classification in glaucoma. *Eur J Ophthalmol* 6:402-407,1996.
- 44) Brusini P, Johnson CA. Staging functional damage in glaucoma: review of different classification methods. *Surv Ophthalmol* 52:156-179,2007.
- 45) Liu L, Jia Y, Takusagawa HL, Pechauer AD, Edmunds B, Lombardi L, Davis E, Morrison JC, Huang D. Optical Coherence Tomography Angiography of the Peripapillary Retina in Glaucoma. *JAMA Ophthalmol*. 2015 Sep;133(9):1045-52.
- 46) Chieh-Li Chen, Divakar Gupta, Joanne C. Wen, Raghu C. Mudumbai, Murray A. Johnstone, Philip P. Chen, Karine D. Bojikian, Qinqin Zhang, Yanping Huang, Ruikang K. Wang. Optic disc perfusion in glaucoma with optical microangiography (OMAG). *ARVO* 2015.
- 47) Liang Liu; Yali Jia; John C Morrison; Mansi Parikh; Beth Edmunds; David Huang. Angiography of Optic Disc Perfusion in Glaucoma with a 70 kHz Spectral OCT. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* April 2014, Vol.55, 221.
- 48) <http://cnpg.comparenetworks.com/167610-Angio-OCT-of-Optic-Disc-SSADA>.
- 49) [fantomake.altevista.org/tesi/Capitolo III](http://fantomake.altevista.org/tesi/Capitolo%20III).
- 50) Jeffrey C Wigdahl, Pedro Guimaraes, Enea Poletti, Alfredo Ruggeri. ReVMS (Retinal Vasculature Measurement System). *Investigative Ophthalmology & Visual Science* June 2015, Vol.56, 5260. doi:
- 51) Akihito Uji, Nagahisa Yoshimura. *Ophthalmology*, Kyoto Univ Graduate Sch of Med, Kyoto City, Japan. *ARVO 2015 The Application of Extended Field Imaging to Optical Coherence Tomography*.

The International Congress of
**ADVANCED TECHNOLOGIES AND
TREATMENTS IN OPHTHALMOLOGY**

Sept 29 – Oct 1, 2016

Register now on www.icatto2016.com

SEPT 29 – OCT 1, 2016
POLITECNICO DI MILANO, MILAN, ITALY
MARK YOUR CALENDAR!



www.icatto.com

ECM in Francia

intervista di Costantino Bianchi a Guy Aflalo

In Francia l'ECM è stata definita DPC (*Développement Professionnel Continu* o *Sviluppo Professionale Continuo*) da una legge del 21 giugno 2009. Questa denominazione è la sintesi di due precedenti obblighi professionali: la FMC (*Formazione Medica Continua*) e l'EPP (*Valutazione delle Pratiche Professionali*).

Ci facciamo spiegare come funziona l'ECM in Francia da Guy Aflalo, Segretario Generale della Sezione di Oftalmologia della UEMS e Delegato della Francia alla Sezione UEMS.

CB: Quali sono le regole della ECM in Francia? È facoltativa o obbligatoria?

GA: L'ECM in teoria è obbligatoria a seguito delle Disposizioni Amministrative del 1996. Lo stesso dicasi per l'EPP a seguito dei Decreti Legge del 2002.

Però queste disposizioni non hanno avuto applicazione pratica sino al 2012. La Legge del 2009 ha disposto l'organizzazione del DPC, con successivi decreti applicativi nel 2012 e nel 2014.

È interessante sottolineare che gli oftalmologi, senza aspettare queste disposizioni regolatorie, hanno autonomamente organizzato la loro ECM, in modo efficace e indipendente, da più di 20 anni.

CB: Quali sono le regole per ottenere i punti ECM? Quanti punti devono essere ottenuti dal medico ogni anno? Chi è autorizzato a concedere questi punti? Quanti punti sono assegnati ai differenti tipi di attività di aggiornamento? Chi controlla i punti ottenuti?

GA: Il sistema dei punti era stato messo in piedi in un primo tempo, tra il 1996 e il 2012, ma senza mai essere stato applicato in pratica. Secondo quelle regole, era necessario ottenere 250 punti (crediti) nell'arco di 5 anni, suddivisi in svariati tipi di attività: ascolto frontale, attività individuali, attività formative, diplomi universitari, azioni varie di EPP.

Queste attività avevano un punto in comune: dovevano essere organizzate da organismi accreditati. Il numero dei punti dipendeva dal tipo di attività svolta, dalla sua durata e dalla sua qualità. Il controllo era demandato ai Consigli Dipartimentali [Ordini Provinciali, NdT] dell'Ordine dei Medici.

Questi differenti aspetti erano ben definiti nei testi relativi alla ECM, ma sono decaduti dopo il 2012.

CB: Come è cambiata l'organizzazione del DPC dopo il 2012?

GA: Il DPC, così come è definito nella legge del 21 giugno 2009, è un « marchio di qualità » dei professionisti della salute, che ha lo scopo di:

- Migliorare le conoscenze, la qualità e la sicurezza delle cure mediche
- tenendo conto delle priorità della Sanità Pubblica
- e la priorità dell'aspetto medico nelle spese per la salute.

Si tratta di un obbligo legale per ogni professionista della salute e un percorso individuale continuo di miglioramento. Faccio subito rilevare l'intrusione dei pubblici poteri e delle loro priorità in questa definizione.

Istanze multiple sono quindi implicate nella messa in pratica del DPC, il che apparenta molto il procedimento a una vera e propria « centrale del gas » [Forse rende meglio l'idea una traduzione meno letterale, quale potrebbe essere "labirinto, rompicapo", NdT]: Consigli Nazionali Professionali (CNP), Federazione dei Medici Specialisti (FSM), Organi del DPC, Organo di gestione del DPC (OGDPC), Alta Autorità della Sanità (HAS), Commissione scientifica indipendente (CSI), Consigli dipartimentali dell'Ordine dei Medici, il tutto sotto l'egida del Ministero della Salute (vedi organigramma allegato).

Per di più, ogni anno subentrano delle modifiche, che cambiano le regole del gioco.

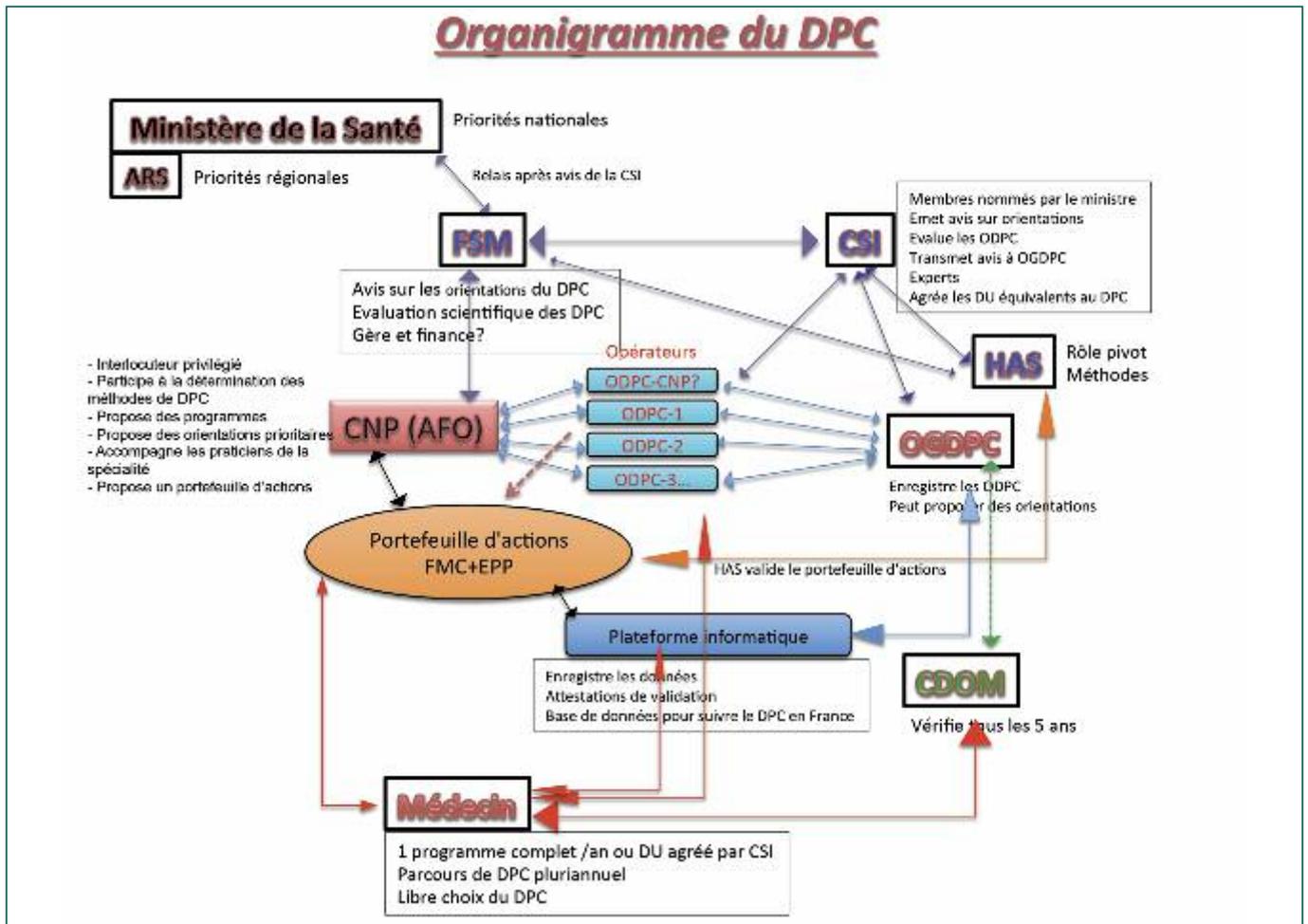
Molto schematicamente, al momento è attivo un certo numero di organizzazioni accreditate, che organizzano delle attività di DPC: apprendimento frontale e apprendimento con e-learning, rispettando dei temi che siano conformi con gli orientamenti annuali espressi dal Ministero della Sanità. Questi "orientamenti" sono attualmente così vaghi che li si può "imbottire" con tutte le tematiche che si desiderano.

Inoltre, anche alcuni congressi nazionali e regionali chiedono di essere riconosciuti, con l'intermediazione dei predetti organismi accreditati.

CB: Chi paga per partecipare agli eventi accreditati? C'è un regime diverso per gli oftalmologi ospedalieri e i liberi professionisti?

GA: In Francia noi abbiamo una situazione abbastanza

Organigramme du DPC



unica: per adempiere al proprio obbligo di DPC, bisogna partecipare solamente alle attività che sono proposte dagli organismi accreditati. Inoltre, questa partecipazione è “stipendiata” (da 300 a 500€), a seconda della sua natura e della sua durata. Una “busta paga” globale è riconosciuta ogni anno ai medici, dell’ordine di 3500€, e viene ripartita tra i partecipanti e gli organizzatori della formazione. Per quanto riguarda gli ospedali, i medici hanno da una a due settimane di disponibilità per partecipare ad eventi formativi, oltre ad un fondo spese fornito dall’ospedale.

CB: I crediti ECM maturati all’estero sono riconosciuti? Hanno lo stesso valore di quelli raccolti in Francia?

GA: Eh, proprio no! Nemmeno i congressi importanti che si svolgono in Francia sono riconosciuti se non hanno avuto l’accreditamento. Persino la partecipazione al Congresso annuale della Società Francese di Oftalmologia, che dura 4 giorni e che è il più importante evento annuale non dà diritto ad alcun punto per i partecipanti francesi.

CB: Si possono ottenere crediti ECM leggendo delle riviste? Hanno lo stesso valore degli altri crediti?

GA: Questa è una possibilità che era prevista nei testi iniziali, ma al momento non è ancora in vigore.

CB: Si possono avere punti ECM facendo uno stage in un ospedale universitario? Gli esami per l’EBOD a Parigi danno punteggio ECM?

GA: Anche queste possibilità erano state previste all’inizio, ma non sono più in vigore nella normativa attuale. È verosimile che qualcosa di simile sia reintrodotta strada facendo.

In conclusione, possiamo tranquillamente dire che il sistema in vigore in Francia è totalmente inidoneo al suo scopo e non può durare a lungo.

Oftalmologia Domani ringrazia sentitamente il Dr. Guy Aflalo per il tempo che ci ha dedicato e la estrema precisione con qui ha descritto il sistema ECM in vigore in Francia.

Al momento, il solo commento da fare è che se quello francese, secondo l’opinione di un esperto, è un sistema che, pur rimborsando anche solo parzialmente chi è obbligato ad usufruirne, fa acqua e prima o poi affonderà; non si vede quale futuro possa avere il sistema in vigore in Italia, che oltretutto invece è totalmente a carico di chi ha l’obbligo di aggiornarsi.

Medici, matematici, ingegneri, fisici e biologi: un'alleanza interdisciplinare contro il glaucoma

di Giovanna Guidoboni, Riccardo Sacco

Il glaucoma in numeri

Grazie alla sempre crescente attenzione con cui questa malattia è trattata e spiegata nei media di larghissima diffusione, è ormai nozione comune che il glaucoma è una patologia degenerativa del nervo ottico che ad oggi costituisce la prima causa di perdita della vista per più di 60 milioni di individui nel nostro pianeta, di cui più di 1 milione in Italia. Si stima che tale cifra aumenterà a 76 milioni entro il 2020 e addirittura supererà la quota di 110 milioni entro il 2040, con una marcata incidenza nelle popolazioni dell'Africa e dell'Asia. Il danno glaucomatoso, una volta innescato, avanza pian piano con il tempo, in silenzio, senza provocare una particolare sensazione di dolore o di preallarme, e quando ci si accorge di una significativa riduzione della vista è ormai troppo tardi per riuscire a ripristinarla.

Le domande aperte

A dispetto dei grandi progressi compiuti negli ultimi due decenni dalla ricerca clinica e dalle tecniche farmaco-chirurgiche, siamo purtroppo ancora lontani da una completa caratterizzazione dei meccanismi causa-effetto che portano al glaucoma e, di conseguenza, molte domande rimangono ancora senza risposta.

Perché più del 25% di pazienti continua a perdere la vista nonostante i trattamenti per ridurre la pressione intraoculare?

Perché il rischio di perdere la vista a causa del glaucoma è così variabile a seconda che i pazienti siano donne o uomini, siano di età più o meno avanzata, godano in generale di buona salute o soffrano anche di altre malattie (come per esempio deep notturni della pressione arteriosa o diabete)?



Fig. 1 - International Congress on Advanced Technologies and Treatments for Glaucoma (ICATTG15): Comitato Organizzatore. Da sinistra: Simon Bakker (Kugler Publications, Olanda), Prof. Riccardo Sacco (Dipartimento di Matematica, Politecnico di Milano), Prof. Alon Harris (Eugene and Marilyn Glick Eye Institute in Indianapolis, USA), Prof. Ingrida Januleviciene (Eye Clinic of Lithuanian University of Health Sciences, Kaunas, Lithuania), e Prof. Giovanna Guidoboni (Department of Mathematical Sciences, Indiana University Purdue University Indianapolis, USA).

La ricerca clinica e sperimentale

In termini quantitativi, la nostra conoscenza del glaucoma è limitata a ciò che si può visualizzare e misurare nelle cliniche e nei laboratori, come, ad esempio, la struttura del nervo ottico mediante tomografia ottica a coerenza di fase, oppure le mappe di saturazione dell'ossigeno nella retina mediante ossimetria retinica.



Fig. 2 - Dibattito al termine della sessione dedicata a Glaucoma Imaging durante ICATTG15. Da sinistra: Prof. Alon Harris (Eugene and Marilyn Glick Eye Institute in Indianapolis, USA), Prof. Giovanna Guidoboni (Department of Mathematical Sciences, Indiana University Purdue University Indianapolis, USA), Prof. Stefano Miglior (Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi Milano-Bicocca), Prof. Roberto Carassa (Centro Italiano Glaucoma), Prof. Christophe Prud'homme (Institut de Recherche Mathématique Avancée, Université de Strasbourg, France), Katherine Hutchins (Department of Ophthalmology, Indiana University School of Medicine, Indianapolis, IN, USA), Dr. Frances Meier-Gibbons (Swiss Glaucoma Group, Switzerland), Prof. Anna Pandolfi (Dipartimento di Ingegneria Civile e Ambientale, Politecnico di Milano) e Prof. Paolo Zunino (MOX, Dipartimento di Matematica, Politecnico di Milano).

Nonostante i grandi passi avanti nello sviluppo di tecniche di misura e nella progettazione di una strumentazione adeguata, rimangono ancora numerosi fattori di rischio che non si riescono a quantificare clinicamente ma che sono da molti ritenuti importanti nella patogenesi del glaucoma, quali, ad esempio, gli sforzi meccanici, l'emodinamica e lo stato metabolico nel tessuto del nervo ottico.

La sfida scientifica

Il glaucoma è una patologia estremamente complessa. I risultati ottenuti con studi clinici e sperimentali sono molto spesso di difficile interpretazione a causa della compresenza di molteplici fattori coinvolti nella patogenesi della malattia e della loro variabilità tra i soggetti

con glaucoma. Inoltre, molti di questi fattori (ad esempio, la pressione sanguigna, la pressione intraoculare e la condizione globale del sistema cardiovascolare) sono in realtà collegati tra di loro attraverso le leggi della Fisica e della Biologia (ad esempio, il flusso di sangue nell'occhio è pilotato dalla pressione sanguigna, ostacolato dalla pressione intraoculare e modulato dai meccanismi di regolazione vascolare). Di conseguenza, questi fattori non sono variabili indipendenti del sistema e come tali, richiedono metodi statistici sofisticati per evidenziare correlazioni significative.

Un'alleanza interdisciplinare contro il glaucoma

La natura multi-fattoriale del glaucoma e la mutua dipendenza tra i suoi meccanismi patogenetici rendono

arduo distinguere il ruolo di ogni singolo fattore all'interno del quadro clinico complessivo e quantificarne il peso relativo in ogni singolo paziente. Emerge quindi la necessità di costituire un'alleanza scientifica interdisciplinare nella quale medici, ricercatori clinici e biologi possano cooperare con matematici, fisici ed ingegneri nello sforzo comune di sviluppare nuovi approcci per lo studio e la cura del glaucoma. La principale novità di tali approcci rispetto a quelli tradizionali risiede nella capacità di elaborare modelli matematici per la simulazione virtuale del comportamento dell'occhio che siano basati su principi fisici di tipo meccanicistico. Questi sono, ad esempio, le leggi di conservazione della massa e della quantità di moto per il fluido sanguigno e per i metaboliti che da esso sono trasportati e distribuiti ai tessuti circostanti; il principio di equilibrio delle forze e il legame sforzo-deformazione nei tessuti; le leggi di bilancio cinetico e di trasporto di massa che regolano in una modalità retroattiva lo scambio di agenti chimici tra i distretti vascolari e i tessuti circostanti.

Se opportunamente declinati nel contesto clinico, tali modelli matematici possono aiutare a simulare scenari diversi, per il "paziente virtuale", in corrispondenza di variazioni fisiologiche e/o patologiche di parametri del modello, individuati sulla base di precise indicazioni mediche. Un tale laboratorio virtuale può aiutare a definire, implementare e ottimizzare strategie preventive e terapeutiche, così come a proporre nuove ipotesi patogenetiche, da verificarsi mediante successive indagini sperimentali.

Un linguaggio comune

È evidente che per poter sviluppare modelli matematici che siano di effettivo interesse clinico, è indispensabile che matematici, fisici ed ingegneri "parlino" lo stesso linguaggio dei colleghi medici, ricercatori clinici e biologi. Il problema della comunicazione, infatti, è spesso il primo, e principale, deterrente ad una proficua interazione e collaborazione tra i partner dell'alleanza per il glaucoma. Il desiderio e la necessità di costruire questo linguaggio comune hanno motivato l'organizzazione di una nuova tipologia di congressi, il cui scopo è di creare un forum interdisciplinare capace di aprire nuovi orizzonti per lo studio e la cura del glaucoma. La prima edizione di questo forum (International Congress on Advanced Technologies and Treatments for Glaucoma, ICATTG15) si è tenuta al Politecnico di Milano lo scorso ottobre; la seconda edizione sarà estesa a più campi dell'oftalmologia (International Congress on Advanced Technologies and Treatments in Ophthalmology, ICATTO16) e si terrà il prossimo settembre, sempre al Politecnico di Milano.

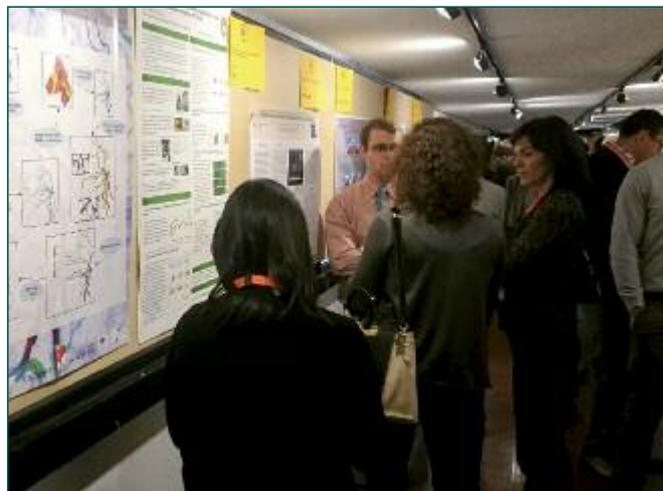


Fig. 3 - Un momento della discussione scientifica durante la Sessione Poster.

International Congress on Advanced Technologies and Treatments in Glaucoma (ICATTG15)

Il convegno si è svolto presso il Politecnico di Milano nelle giornate del 29, 30 e 31 ottobre 2015 sotto il patrocinio di Universities for Expo2015 - Comune di Milano ed è stato sponsorizzato da Kugler Publications (Olanda), Micron Semiconductor Italia srl e TPM Taberna Pro Medicum GmbH (Germania).

ICATTG15 ha visto la partecipazione di circa 150 ricercatori provenienti da più di 35 paesi distribuiti su sei continenti, tra i quali menzioniamo: Australia, Belgio, Croazia, Repubblica Ceca, Danimarca, Egitto, Finlandia, Francia, Germania, Grecia, Hong Kong, India, Irlanda, Israele, Italia, Lituania, Olanda, Paraguay, Polonia, Regno Unito, Romania, Russia, Serbia, Slovacchia, Slovenia, Spagna, Stati Uniti, Sudan, Svizzera, Turchia e Ucraina.

Il convegno ha riunito individui di diversa estrazione culturale, competenze e nazionalità, con l'obiettivo di stimolare vivaci scambi di idee e punti di vista su alcuni punti nodali relativi alla eziologia, diagnosi e cura del glaucoma.

La natura profondamente interdisciplinare del convegno, unitamente all'atmosfera informale e collaborativa che ha segnato lo svolgimento delle sessioni di lavoro, hanno permesso di creare aree e modalità di interazione e sinergia tra Medicina, Biologia ed Ingegneria, ed hanno consentito ad un pubblico giovane ed eterogeneo di entrare in contatto diretto con esperti in campo nazionale ed internazionale dello studio medico, clinico, tecnologico e matematico del glaucoma.

La struttura interdisciplinare

La struttura organizzativa di ciascuna sessione del congresso è stata l'elemento di originalità di ICATTG2015

e, al tempo stesso, la sua principale forza. Infatti, il Comitato Organizzatore, esso stesso interdisciplinare, ha fermamente voluto che ogni sessione di lavoro fosse caratterizzata da una equilibrata alternanza di speaker di estrazione medico-clinica, tecnologico-farmaceutica e accademica, quest'ultima comprendente il contributo di ingegneri, matematici e fisici.

Ogni sessione è stata conclusa da una tavola rotonda che ha coinvolto in modo diretto pubblico e speaker. Grazie alla eterogeneità di competenze dei partecipanti, ogni domanda è stata considerata da punti di vista diversi, dando luogo a dibattiti aperti e stimolanti che hanno contribuito a conferire al convegno un elevato livello di qualità, di aggiornamento e di comunicazione del contenuto informativo anche ai non addetti ai lavori. Tale struttura delle sessioni ha permesso di realizzare in modo concreto e costruttivo una interazione interdisciplinare tra comunità scientifiche a servizio della salute dell'uomo, in una alleanza senza frontiere contro il glaucoma.

I temi scientifici

La conferenza plenaria d'apertura del convegno, tenuta dal Prof. Alon Harris, ha preparato il terreno per lo svolgimento dei lavori del congresso, illustrando lo stato dell'arte sulla ricerca scientifica dei fattori di rischio nel glaucoma e delineando le nuove grandi sfide per il futuro.

Il convegno si è quindi articolato su quattro sessioni di lavoro dedicate ai seguenti quattro temi specifici: il ruolo della pressione intraoculare e intracranica, le tecnologie di misura e visualizzazione clinica, gli approcci terapeutici e di medicina personalizzata, e lo sviluppo e l'applicazione di metodi matematici e computazionali in medicina.

Tra i vari speaker che hanno preso parte al convegno, è nostro grande piacere ed onore sottolineare gli interventi degli illustri colleghi oftalmologi italiani (in ordine alfabetico): Prof. Roberto Carassa (Centro Italiano Glaucoma, Milano), Prof. Michele Iester (Università di Genova), Prof. Stefano Miglior (Università degli Studi Milano-Bicocca), Prof. Luciano Quaranta (Università di Brescia) e Prof. Luca Rossetti (Università di Milano). Per favorire la massima diffusione degli atti del convegno e dei suoi contenuti scientifici, le registrazioni audio-filmate della conferenza di apertura e delle quattro sessioni di lavoro sono accessibili gratuitamente al sito: <http://www.icatto.com/archive/icattg2015/>, mentre una sintesi completa dell'evento, comprendente informazioni dettagliate sulle singole presentazioni e sui conferenzieri, e anche dati e statistiche sulla risposta e gradimento da parte del pubblico partecipante sono contenute nel do-

cumento: http://www.icatto.com/materials/ICATTG2015_Recap.pdf

Nuova edizione: International Congress on Advanced Technologies and Treatments in Ophthalmology (ICATTO16)

Il successo di ICATTG15 (documentato dalle statistiche sopra citate) ha convinto il Comitato Organizzatore a riproporre il convegno anche nel 2016, estendendolo ad altri temi in oftalmologia. Nel programma scientifico di ICATTO16 saranno affrontati, oltre al glaucoma, anche le retinopatie diabetiche, la degenerazione maculare, la sindrome dell'occhio secco e le moderne tecniche di imaging.

Un ulteriore elemento di novità rispetto alla passata edizione consiste nell'introduzione di un Comitato Organizzatore Locale che include la Prof. Maria Laura Costantino (Dipartimento di Chimica, Materiali ed Ingegneria Chimica "G. Natta", Politecnico di Milano), e il Dr. Costantino Bianchi (Vice Presidente della Società Italiana del Glaucoma (SIGLA) e Fellow dell'European Board of Ophthalmology (FEBO)).

Un'avventura tutta da scoprire

Lavorare in un team interdisciplinare è diventato il paradigma della scienza del nuovo millennio. Non si tratta solo di una moda, ma corrisponde all'esigenza di affrontare la complessità della natura in relazione alle trasformazioni in atto nella società in cui viviamo. ICATTG15 e ICATTO16 sono solo due esempi recenti di un più ampio sforzo per avvicinare all'Oftalmologia esperti di matematica, ingegneria e fisica.

Nel 2015, su iniziativa della Prof. Guidoboni e del Prof. Harris, è stata inaugurata una nuova rivista scientifica internazionale intitolata *Journal for Modeling in Ophthalmology* (<http://www.modeling-ophthalmology.com>), che si propone come forum ideale per la sintesi tra gli aspetti clinici e biofisici in Oftalmologia e la loro descrizione con modelli matematici e computazionali.

Nel 2016, la Matematica avrà un posto importante durante il Congresso della European Glaucoma Society, dove il Prof. Harris, insieme alla Prof. Guidoboni e alla Prof. Januleviciene, terranno un corso tematico dal titolo *Using math modeling for the understanding of risk factors in glaucoma*.

Questi esempi di cross-fertilizzazione tra Scienze Umane e Scienze Applicate sono solamente la punta dell'iceberg. Molto c'è naturalmente ancora da fare, ma i risultati sinora ottenuti invitano a procedere senza indugi nella direzione di una Oftalmologia senza frontiere geografiche e culturali, al servizio della salute dell'uomo. ■

I glaucomi da bassa pressione

di Francesco Tita

Premesse

Per molti anni la diagnosi di glaucoma si è fondata su una triade sintomatologica:

1. Aumento della pressione endoculare (IOP)
2. Aumento della escavazione papillare
3. Alterazioni del campo visivo.

Si credeva fermamente che 20 mm di IOP fosse un valore-soglia di "normalità", al di sotto del quale si era "sani", al di sopra si era glaucomatosi.

Questa impostazione era in contrasto con alcune osservazioni cliniche "sul campo". Infatti spesso pazienti con 20-24 di tono erano sanissimi; viceversa si trovavano pazienti con 15 di tono che avevano deficit del CV a tipo glaucomatoso e peggioravano costantemente.

Uno dei primi a mettere in discussione il muro dei 20 mm fu Josef Flammer che fece uno studio accurato sul tono dei pazienti sicuramente "sani" e sul tono dei pazienti glaucomatosi.

I dati furono sorprendenti, perché si evidenziò come la IOP di pazienti sani oscillava tra i 10 e 27 mm di Hg - con una media di 15 -, mentre il tono di pazienti glaucomatosi era compreso tra i 12 e i 35 mm di Hg - con

una media di 24.

Poteva quindi succedere di trovare pazienti sani con IOP di 25 mm mentre pazienti francamente glaucomatosi con IOP di 14 mm.

Quadro clinico

Queste osservazioni, per alcuni versi sconvolgenti, cambiarono decisamente l'approccio clinico al glaucoma, ma soprattutto posero alcuni importanti quesiti:

1. Qual era il valore corretto della IOP?
2. Esisteva un "target" pressorio? Qual era questo target?
3. L'aumento della IOP era l'unico fattore che danneggiava il nervo ottico? Ne esistevano altri?
4. Se sì, quali erano questi altri?
5. Esistevano altri meccanismi patogenetici di danno?
6. Come agivano?
7. Come si poteva diagnosticare un glaucoma con 15 di tono oculare?
8. Esistevano altri glaucomi, oppure soltanto meccanismi di danno diversi?
9. Come si dovevano curare?

Come si può notare i quesiti erano tanti, e tutti molto validi, interessando la sfera clinica, la semeiotica, la terapia.

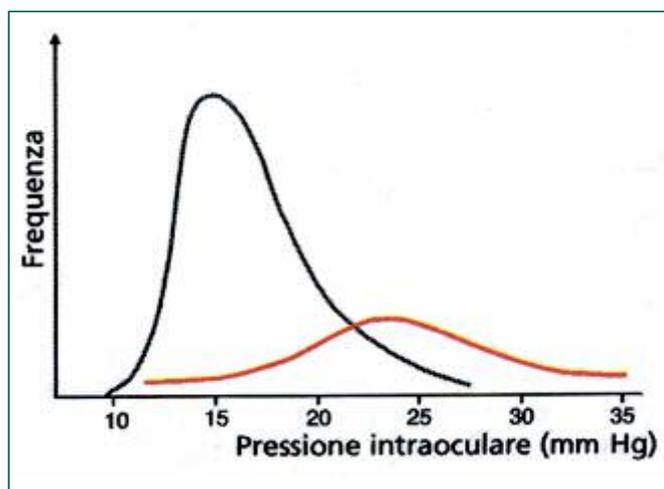
Intanto, chiariamo che il Target pressorio è quel valore pressorio che ci garantisce il "non peggioramento", cioè la stabilizzazione delle condizioni obiettive del N.O.

Esso varia da paziente a paziente, e può essere diverso nei 2 occhi dello stesso paziente.

Esso esiste in tutti i glaucomi? Può essere raggiunto in tutti?

Per rispondere a queste ed altre domande iniziarono una serie di studi interessanti che risposero ad alcuni quesiti, ma sicuramente ponendone altri.

Ecco una interessante comparazione, tratta da studi fatti da molti ricercatori indipendentemente gli uni dagli altri, che era basata unicamente sui valori della IOP e che estraeva un dato statistico sui pazienti peggiorati, dopo avere ottenuto un buon compenso tonometrico, almeno



Schema 1 - In nero, i pazienti sani; in rosso i pazienti glaucomatosi

teorico.

Autore dello studio	IOP mmHg media o range	N. di pazienti	N. Peggioram.	% Peggioram.	Anni di follow-up
Lynn	<11	14	0	0	3.5
Lamping	13.3	252	38	15	5
Roth	14.4	33	2	6	>5
Jay	15	24	6	25	>3
Odberg	<16	9	3	33	5-18
Kidd	15.4	50	9	18	>5
Chandler	15.6	15	4	27	26
Watson	16	62	4	7	3
Jerndal	16	29	10	35	20
Werner	16	24	10	42	3.5
Popovic	16.9	54	15	28	5
Mao	<17	9	0	0	4-11
Burke	17	48	24	50	5
Greve	17.3	42	15	36	4
Kolker	<18	49	2	4	>4
Jerndal	18	102	17	18	5
Rollins	18	31	9	29	5
Watson	18.7	36	10	28	20
Roth	19.1	19	11	58	>5
Kolker	>22	35	11	29	>4
Mao	17-21	38	20	53	4-11
Odberg	>20	6	6	100	5-18
Mao	>21	8	8	100	4-11

In questa tabella, tratta da alcuni studi, sono riassunti i livelli della IOP ed il numero di pazienti glaucomatosi peggiorati.

L'esame dei dati di questa tabella - che tiene conto solo della IOP - mostra risultati, alcuni apparentemente certi, altri, invece, molto contraddittori.

I dati apparentemente certi sono:

1. Al di sotto degli 11 mm tutti i pazienti stanno bene
2. Più alta è la IOP più numerosi sono i pazienti che peggiorano
3. Una buona percentuale di pazienti (20 % circa) peggiora anche se ha raggiunto un buon compenso tonometrico.

I dati contraddittori o comunque molto discutibili sono:

1. il peggioramento del 25% dei pazienti con 15 mm di IOP
2. i dati eccessivamente variabili con 17 mm. I risultati variano dallo 0 al 50% di peggioramento
3. Un peggioramento del 100% per IOP > a 20 ed un peggioramento del 29% per IOP > 22
4. Ecc.

Questi dati, per quanto siano molto contraddittori,

sono effettuati da validi ricercatori. Per cui è opportuno, invece di rigettarli acriticamente, fare qualche considerazione e soprattutto porrsi alcune domande:

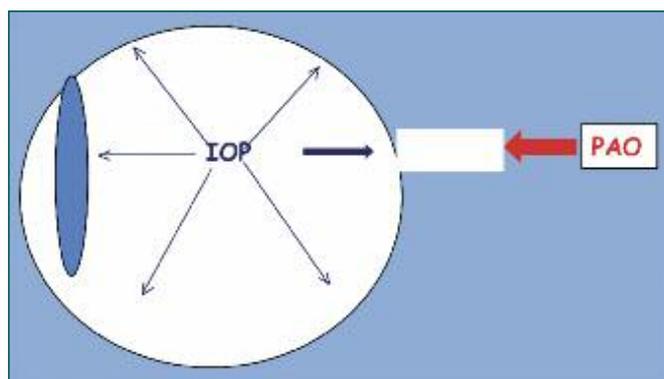
- esistono altri meccanismi di danno - oltre la IOP - che possano creare atrofia al nervo ottico?
- esistono altri glaucomi che creano danni al nervo ottico, indipendentemente dalla IOP?

La risposta è affermativa ed è supportata da studi che negli ultimi 10-15 anni hanno cambiato e stanno cambiando l'impostazione diagnostica e terapeutica del glaucoma.

Teoria vascolare del glaucoma

Questa teoria si deve a Josef Flammer il quale ipotizzò che l'irrorazione del nervo ottico (N.O.) potesse avere un ruolo fondamentale della genesi del danno glaucomatoso, e siccome non esiste glaucoma senza danno, nella genesi di alcuni glaucomi.

In pratica all'ingresso del sangue arterioso all'interno del bulbo si oppone la IOP. Per cui l'effettiva irrorazione delle fibre del N.O. è la risultante di queste forze opposte, chiamata pressione di perfusione (PP).



Volendo trascrivere in formula matematica il disegno:
 $PP = PA - IOP$

Cioè la pressione di perfusione è uguale alla pressione arteriosa meno la pressione endo-oculare.

Riflettendo in termini matematici è chiaro che la PP:

1. aumenta se la IOP è bassa
2. aumenta se la PA è alta
3. diminuisce se la IOP è alta (classico glaucoma cronico semplice)
4. diminuisce se la PA è bassa

Per troppo tempo si è focalizzata l'attenzione sull'aumento della IOP (opzione 3 della tabella), e la terapia è stata impostata esclusivamente sull'abbassamento della IOP (opzione 1 della tabella).

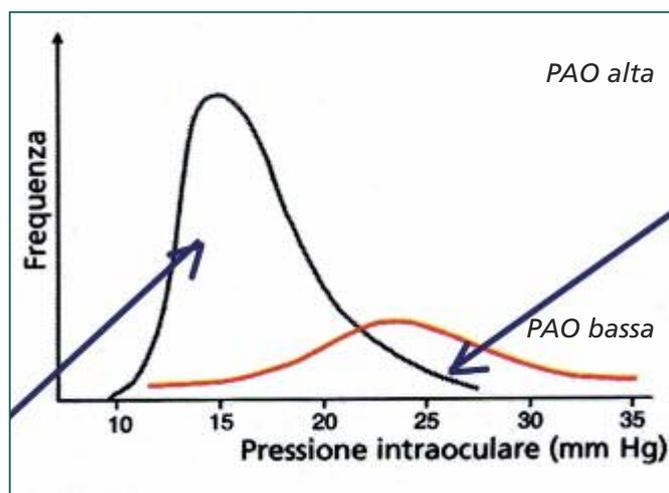
Flammer ci consiglia di porre attenzione anche alla PA, che è il secondo elemento dell'equazione. E' importante in tutti i glaucomi per limitare i danni al N.O. ma in

alcuni casi è fondamentale e risulta l'unica risorsa terapeutica a disposizione degli Oculisti.

E' necessario quindi focalizzare l'attenzione sulla pressione arteriosa sistemica.

Infatti è noto da oltre 100 anni che i pazienti glaucomatosi sono generalmente ipotesi. I vasi di alcuni distretti del corpo come le mani subiscono una vasocostrizione particolarmente pronunciata; molti soggetti lamentano infatti di avere le mani fredde sotto stress. Se teniamo conto della PA sistemica si possono spiegare gli interrogativi posti in precedenza.

Cioè, in pratica, il nervo ottico di un paziente con una PAO alta teoricamente può facilmente tollerare 23-25



Schema 2

di IOP, in quanto la PP resta sempre valida, per cui in N.O. di quel paziente non subisce alcun danno, per cui non sviluppa un glaucoma (schema 2, freccia a destra). Viceversa il nervo ottico di un paziente con una PAO bassa può subire danni, e quindi avere un glaucoma, anche con 15 di IOP, in quanto la PP è insufficiente a nutrire il N.O. (schema 2, freccia a sinistra).

Chiarito questo concetto, si comincia a delineare una importanza sempre maggiore della pressione arteriosa sistemica e della pressione di perfusione non solo nel peggioramento di un glaucoma, ma anche nella sua origine.

Da un punto di vista della semeiotica dovremo quindi tenere nella giusta considerazione la PAO (i cui valori non debbono mai mancare nella scheda del glaucoma), ed effettuare nei casi dubbi un Holter pressorio.

Sono stati notati, infatti, dei cali pressori notturni (dip - che sono peraltro fisiologici fino ad un certo livello) con PAO minima al di sotto dei 45-50 mm Hg che possono creare danni al N.O.

Si può arrivare all'estremo di un paziente a rischio di sviluppare un glaucoma solo per 2-3 ore ogni notte,

quando si presenta il calo pressorio sistemico.

Un altro aspetto da non sottovalutare è la ipotensione sistemica indotta da farmaci. In questo caso il meccanismo eziopatogenetico è un poco diverso, in quanto l'ipotensione che determinano è eccessivamente rapida, con un calo pressorio talmente repentino da non consentire al N.O. di adattarsi.

Il nervo ottico, infatti, possiede una propria regolazione vascolare che ha la funzione di supplire alle irregolarità ed alle insufficienze della PAO. Infatti se tale autoregolazione non ci fosse, il nostro N.O. funzionerebbe bene solo negli ipertesi sistemici, o viceversa; e avrebbe comunque un funzionamento alternato, funzione delle variazioni della PAO.

Fortunatamente, non è così; per cui l'autoregolazione vascolare del N.O. provvede a stabilizzare il circolo locale, ed a garantire il perfetto funzionamento delle strutture locali.

Una alterazione o una insufficienza dell'autoregolazione locale è uno dei fattori principali nell'origine di alcuni glaucomi anche con IOP bassa.

Abbiamo sin qui delineato e descritto un tipo di glaucoma da bassa pressione e da disregolazione del circolo locale che viene etichettato come Flammer syndrome.

Tali pazienti presentano:

- IOP normale o bassa
- PAO bassa
- estremità fredde
- attacchi di sonno prolungati che alterano il normale ciclo circadiano
- poca sete
- alterata sensibilità a farmaci
- diminuzione dell'autoregolazione ematica locale
- aumento della fluttuazione del CV
- emorragie parapapillar,
- aumento della pressione venosa retinica

La Sindrome di Flammer colpisce maggiormente le donne che gli uomini, i soggetti magri che non gli obesi, chi ha un lavoro sedentario e al chiuso.

Altri glaucomi da bassa pressione

Il meccanismo del danno è fondamentale nello studio dei "glaucomi vari".

Ecco i principali meccanismi ipotizzati:

1. Danno diretto della IOP sulle fibre del NO o indiretto per danno compressivo vascolare
2. Danno strutturale
3. Danno ossidativo
4. Alterazioni del microcircolo del nervo ottico
5. Deformabilità della lamina cribrosa (miopia > 6 d)
6. Danno da glutammato

7. Apoptosi da alterazione del trasporto assonale
8. Danno neurodegenerativo
9. Danno autoimmune

In maniera molto sintetica: i primi due meccanismi - punto 1 - sono quelli classici del glaucoma cronico semplice (GCS) e cioè la IOP alta danneggerebbe le fibre del N.O. direttamente, o indirettamente attraverso il danno vascolare.

Il cosiddetto danno strutturale consiste in una ipersensibilità - congenita o acquisita - delle fibre ganglionari alla pressione endoculare, per cui si danneggerebbero per pressioni anche basse. Il motivo di questa ipersensibilità non è attualmente conosciuto.

Il danno ossidativo sarebbe legato al danno provocato alle cellule endoteliali del trabecolato dai radicali liberi dell'ossigeno (ROS), che per cause diverse sono aumentati. Tali danni provocano un eccesso di cellule non funzionanti, con una sorta di ingorgo a livello del trabecolato con aumento della resistenza al deflusso.

Le alterazioni del microcircolo del N.O. avrebbero alla base un vasospasmo dei periciti dei vasi che perfondono la testa del N.O., con aumento della permeabilità degli stessi vasi e conseguente grave danno della loro funzionalità.

La deformabilità della lamina cribrosa sarebbe una sorta di alterazione meccanica della stessa che non potendo ritornare nella sua ideale posizione anatomica ridurrebbe il passaggio dell'umor acqueo. Sarebbe presente quasi esclusivamente nei miopi > 6 diottrie.

Il danno da glutammato sarebbe dovuto ad un suo eccesso quantitativo. Il glutammato, in quantità fisiologica, è un neurotrasmettitore che serve alla trasmissione degli impulsi sinaptici. Nel contempo ha una azione citotossica, che si risveglierebbe quando viene prodotto in eccesso da cellule che in qualche modo sono danneggiate. A riprova di questa teoria il glutammato è stato trovato in alte concentrazione nei casi di glaucoma.

L'apoptosi da alterato trasporto assonale sarebbe legata alla difficoltà che hanno le neurotrofine a raggiungere le cellule ganglionari retiniche (CGR). Le neurotrofine sono piccoli peptidi - prodotte dalle cellule del SNC - con funzione di crescita e di neurotrofismo. Sono indispensabili per la salute delle CGR. La loro diminuzione provoca o accelera il meccanismo apoptotico delle stesse CGR.

L'ipotesi di danno neurovegetativo è una delle ipotesi più accreditate e più studiata a livello scientifico. Il danno degenerativo colpirebbe la via nervosa dalle CGR fino al nucleo genicolato laterale. Questa degenerazione sarebbe uguale a quelle riscontrate nel Parkinson, nell'Alzheimer, e nella Sclerosi laterale amiotrofica (SLA).

La similitudine sarebbe talmente marcata che alcuni AA si chiedono se il glaucoma sia una specie di Alzheimer dell'occhio, o se il glaucoma possa in alcuni casi essere predittivo della nota malattia del cervello. Alcuni scienziati britannici hanno dimostrato per la prima volta che le proteine chiave coinvolti nella malattia di Alzheimer sono anche implicati nel glaucoma. Alcuni AA hanno dimostrato che i farmaci che agiscono per prevenire l'accumulo di proteina beta-amiloide nel cervello Alzheimer può essere utilizzato nel trattamento del glaucoma in modelli animali.

L'ipotesi di danno autoimmune nasce dall'osservazione dell'aumentata percentuale di cellule T suppressor nei glaucomatosi. Quindi si ipotizza la presenza di autoanticorpi che andrebbero a danneggiare le CGR.

Quadro clinico - Semeiotica - Diagnosi

La diagnosi di glaucoma a bassa pressione (indipendentemente dalla sua patogenesi), non è sempre facile. La prima cosa da fare è riconoscere la sua esistenza e cercarne i segni, utilizzando tutta la semeiotica utile. Di sicuro può venirci in aiuto l'anamnesi. Ecco i fattori di rischio:

1. Età del paziente
2. Genetica
3. Spessore corneale
4. Miopia elevata
5. Ipotensione arteriosa sistemica
6. Bassi valori di pressione diastolica
7. Alterazioni vascolari locali
8. Eemicrania
9. Malattie cardiovascolari
10. Terapie antipertensive
11. Malattie del metabolismo lipidico
12. Alterazioni del circolo periferico
13. Diabete (dubbio)
14. Anemia grave

Quando visitiamo un paziente, ovviamente, troveremo una IOP normale o addirittura bassa. Per cui non sarà certo questo a metterci in allarme e farci fare diagnosi. L'allarme viene piuttosto dall'aumento della escavazione fisiologica, che può essere l'unico segno apparentemente presente.

Allertati dalla escavazione papillare sulla possibile presenza di un LTG useremo tutta la semeiotica utile a fare diagnosi:

1. Alterazioni della papilla (colorito-C/D - emorragie para p.)
2. HRT
3. GdX
4. OCT *



L'escavazione delle papilla = sintomo sentinella



L'emorragia parapapillare

5. Curva tonometrica (oscillazioni > a 5 mm)
6. Differenze tonometriche nei due occhi
7. Perimetria blu/giallo
8. Sensibilità al contrasto
9. PERG
10. CV tradizionale a luce bianca (spesso asimmetria nei 2 occhi)

Le indagini più importanti e più precoci da praticare sono:

1. HRT-OCT papillare
2. Perimetria blu-giallo
3. PERG

Il CV tradizionale a luce bianca può darci una asimmetria nei 2 occhi, anche se è sempre da considerare un esame tardivo.

Terapia

E' veramente difficile indicare una terapia dei glaucomi a bassa pressione, sia per la varietà di meccanismi di azione, sia per la inesistenza di farmaci o presidi che eliminino la causa. Osservazioni cliniche e ricerche mostrano che i fattori vascolari giocano un fondamentale ruolo nella patogenesi del danno glaucomatoso sia a causa di un ridotto flusso ematico alla papilla ottica, sia per deficit di autoregolazione.

Queste osservazioni sono a favore dell'uso di farmaci vasoattivi per via sistemica, di farmaci finalizzati al miglioramento del trofismo delle CGR, e, per quello che si può, dell'interruzione del meccanismo patogenetico.

Impostazione Terapeutica

1. Abbassare ulteriormente la IOP
2. Instaurare una adeguata neuroprotezione

Abbassare ulteriormente la IOP è sicuramente utile, sia per quanto detto a proposito della tab. 1 e cioè che al di sotto degli 11 mm di IOP non si hanno peggioramenti, sia perché le CGR potrebbero essere più sensibili alla IOP, per cui un suo abbassamento è sempre utile. Come è ben noto, la IOP può essere abbassata:

- Con farmaci
- Con intervento chirurgico
- Con ALT/SLT

Per l'abbassamento farmacologico della IOP è sempre consigliabile usare una prostaglandina (PG), e se non bastasse si può accoppiare un betabloccante. Non è consigliabile usare PG e betabloccante in combinazione fissa già preconstituita, ma usarli separatamente: si ottiene una azione ipotonizzante maggiore.

E' anche consigliabile l'uso della Brimonidina per la sua azione sull'autoregolazione vascolare e per un suo supposto effetto neuroprotettivo.

Ricorrere invece ad un intervento chirurgico è possibile ma sicuramente rischioso per le incognite che presenta:

- Quale intervento scegliere?
- Quanto si abbasserà la IOP? Troppo, troppo poco?
- Se la IOP si abbassa troppo possono intervenire emorragie, distacchi retinici o coroideale. maculopatie?
- Quanto dura l'effetto dell'intervento?
- Quali altre incognite sono legate all'intervento stesso?
- Da un punto di vista medico-legale, è appropriato operare un glaucoma con 15 mm di IOP?

Buoni invece sono i risultati con il trattamento Laser SLT, risultati del tutto confortanti e con rischi oftalmici e medico-legali drasticamente minori.

Apoptosi - Neuroprotezione

L'apoptosi non è, come solitamente viene definita, la morte "programmata" di una cellula; in fisiologia, non c'è nulla di programmato. In realtà quando si danneggia un assone - nei primati - di una cellula ganglionare, qualunque sia stato il meccanismo di danno, il soma della cellula muore entro un mese.

Nel caso delle CGR questa morte avviene gradualmente e non sempre in maniera proporzionale all'aumento della IOP. La CGR una volta danneggiata, indipendentemente dalla causa, è in grado di verificare quale sia il suo stato di salute. Fatto questo la cellula (che "capisce di essere malata") attiva il meccanismo di apoptosi per evitare la formazione di altre cellule aberranti che nuocerebbero all'intero organismo.

Tutte le cellule che via via vengono danneggiate da una qualsivoglia causa vanno incontro ad apoptosi, come salvaguardia dell'organo stesso.

La neuroprotezione consiste nella somministrazione di una sostanza che agisce in uno o più steps che vanno dall'insulto iniziale alla morte delle cellule nervose. Essa serve sia per la protezione da morte inevitabile del soma di cellule ganglionari retiniche che hanno subito un danno assonale e sia per la prevenzione da fenomeni di degenerazione secondaria nelle CGR sane. Dato che la degenerazione neuronale è un processo multifasico, dovuto a molti fattori, la neuroprotezione può e deve essere realizzata o con principi attivi multifunzionali (con diversi siti di azione) o con cocktail di più farmaci.

Come si realizza la neuroprotezione? Ovviamente intervenendo sui meccanismi di danno che abbiamo elencato prima. E quindi:

1. Migliorando il flusso ematico oculare
2. Ripristinando l'apporto di neurotrofine
3. Inibendo il processo apoptotico
 - a. ab initio
 - b. oppure in uno dei passaggi intermedi della cascata apoptotica
4. Bloccando l'eccitotossicità da glutammato
5. Stabilizzando l'omeostasi del calcio
6. Bloccando la tossicità da ossido nitrico
7. Agendo sull'immunomodulazione

Nella pratica clinica, si usano:

1. GINGKO BILOBA - Azione antiossidante-Vascolare-Antiaggregante
2. COENZIMA Q 10 - Azione antiossidante-antiveccchiamento - riserva energetica cellulare - azione antiapoptotica
3. MEMANTINA - Danno da glutammato - Patologie neurodegenerative

4. CITICOLINA - Patologie neurodegenerative - Accelera i processi di riparazione neuronale
5. ACIDO LIPOICO - Azione antiossidante
6. EPIGALLOCATECHINGALLATO - Azione scavenger sui radicali liberi di ossigeno ed azoto - Combatte l'azione del calcio-Migliora l'ERG
7. INIBITORI DEI CANALI DEL CALCIO - Azione vasodilatatrice agendo sulla muscolatura liscia delle arteriole - Benzotiazepine - Fenilachilamine
8. PALMITOYLETHANOLAMIDE PEA - Azione antinfiammatoria-neuroprotettiva-anticonvulsivante-ipotonizzante
9. IPOCOLESTEROLEMIZZANTI - Statine che combattono il rischio aterogenico
10. FARMACI VASCOLARI - Aspirina - Eparina bpm - Sulodexide - LevoPropionil carnitina - Pentossifilina

Per completezza scientifica, va detto che per quasi tutte queste sostanze non esiste una EBM che certifichi la loro efficacia; anzi, per alcune la EBM ha dimostrato l'inefficacia, quanto meno per lo scopo specifico di rallentare, se non bloccare, il danno anatomico e campimetrico.

In sintesi

Per curare bene un glaucoma a bassa pressione dobbiamo per prima cosa ricordarci che esiste. Poi:

- controllare sempre la IOP
- controllare sempre la papilla
- eseguire OCT o GDX
- eseguire i PERG

Come provvedimenti:

- abbassare la IOP
- migliorare il circolo
- iniziare la neuroprotezione

BIBLIOGRAFIA

1. J. Flammer- Glaucoma - 2002. Verduci Editore
2. Graham SL, Drance SM- Nocturnal hypotension: role in glaucoma progression. *Surv Ophthalmol.* 1999 Jun 43 Suppl.1:S10-6
3. Tokunaga T, Kashiwagi K, Tsumura T, Taguchi K, Tsukahara S. - Association between nocturnal blood pressure reduction and progression of visual field defect in patients with primary open-angle glaucoma or normal-tension glaucoma. *Jpn J Ophthalmol.* 2004 Jul-Aug;48(4):380-5
4. Bonomi L, Marchini G, Marraffa M, Bernardi P, Morbio R, Varotto A. - Vascular risk factors for primary open angle glaucoma: the Egna-Neumarkt Study. *Ophthalmology* 2000 Jul;107(7):1287-93
5. Gandolfi S.A - I meccanismi del danno neurosensoriale- Congress reports. Anno XVIII n.1/2013
6. Tita F.- Glaucoma a bassa pressione - PP 2011
7. Tita F.- Glaucoma a bassa pressione - PP 2015
8. Punjabi O.S, Stamper R.L, Bostrom A.G, Lin Shan C.- Does treated systemic hypertension affect progression of optic nerve damage in glaucoma suspects
9. Konieczka K, Ritch R, Traverso CE, Kim DM, Kook MS, Gallino A, Golubnitschaja O, Erb C, Reitsamer HA, Kida T, Kuryshva N, Yao K- Flammer syndrome. - *EPMA J.* 2014 Jul 8;5(1):11. doi: 10.1186/1878-5085-5-11. eCollection 2014.
10. McKinnon SJ.- Glaucoma: ocular Alzheimer's disease?
11. Gupta N, Yücel YH- Glaucoma as a neurodegenerative disease. *Curr Opin Ophthalmol.* 2007 Mar;18(2):110-4.
12. Tian T, Liu YH.- Normal-tension glaucoma and Alzheimer's disease: retinal vessel signs as a possible common underlying risk factor. *Med Hypotheses.* 2011 Sep;77(3):466. doi: 10.1016/j.mehy.2011.06.039.
13. Wostyn P, Audenaert K, De Deyn PP.- Alzheimer's disease and glaucoma: is there a causal relationship? - *Br J Ophthalmol.* 2011
14. Parisi V. Quantificazione del danno funzionale: ruolo dell'elettrofisiologia - Congress reports. Anno XVIII n.1/2013
15. Rossetti L.M. - I fattori di rischio: evidenze cliniche sul ruolo della pressione intraoculare - Congress reports. Anno XVIII n.1/2013
16. Centofanti M. - I fattori di rischio: evidenze cliniche oltre la pressione intraoculare - Congress reports. Anno XVIII n.1/2013
17. Wostyn P, Audenaert K, De Deyn PP- Alzheimer's disease: cerebral glaucoma? *Med Hypotheses.* 2010 Jun;74(6):973-7. doi: 10.1016/j.mehy.2009.12.019
18. Manni G, Rossini P.M, Parisi V, Centofanti M.- Glaucoma una malattia del cervello. *Alzheimer: un glaucoma del cervello -- Congress reports.* Anno XVIII n.1/2013
19. Wax MB - Is there a role for the immune system in glaucomatous optic neuropathy?- *Curr Opin Ophthalmol.* 2000 Apr;11(2):145-50.
20. Liu YH, Tian T. -Hypothesis of optineurin as a new common risk factor in normal-tension glaucoma and Alzheimer's disease. *Med Hypotheses.* 2011 Oct;77(4):591-2. doi: 10.1016/j.mehy.2011.06.040
21. Shoji T1, Sato H, Mizukawa A, Hirota N, Enoki T, Kojima T, Kanda T, Takeuchi M. Hypotensive effect of latanoprost/timolol versus travoprost/timolol fixed combinations in NTG patients: a randomized, multicenter, crossover clinical trial.
22. Feke GT, Bex PJ, Taylor CB, Rhee DJ, Turalba AV, Chen TC, Wand M, Pasquale LR.- Effect of brimonidine on retinal vascular autoregulation and short-term visual function in normal tension glaucoma
23. Nitta K1, Sugiyama K, Mawatari Y, Tanahashi T.- Results of selective laser trabeculoplasty (SLT) as initial treatment for normal tension glaucoma- *Nippon Ganka Gakkai Zasshi.* 2013 Apr;117(4):335-43.
24. Rossetti L.M. -Ruolo della citicolina nel glaucoma: risultati studio multicentrico- Congress reports. Anno XVIII n.1/2013
25. Lipton SA et al- Possibile impiego della Memantina nel trattamento del glaucoma- *Surv Ophthalmol* 2003; 48 Suppl 1: S38-46
26. Gagliano C, Ocular Hypotensive effect of oral palmitoylethanolamide: a clinical trial. *IOVS,* 2011 ;50(9): 6097-100
27. Costagliola C, Romano MR, Dell'Omo R, Russo A, Mastropasqua R, Semeraro F.-Effect of palmitoylethanolamide on visual field damage progression in normal tension glaucoma patients: results of an open-label six-month follow-up- *J Med Food.* 2014 Sep;17(9):949-54. doi: 10.1089/jmf.2013.0165. Epub 2014 May
28. Cicero A.- Neuroprotezione - PP 2006

Il Governatore della Toscana Rossi dice: "L'Intramoenia va abolita. Produce corruzione."

Il Governatore della Toscana Rossi ha postato sul suo sito di Facebook il seguente "proclama": "In sanità basta con la libera professione, fonte di diseguaglianza e di corruzione....Bisogna fare una cosa davvero di sinistra: abolire la libera professione intramoenia. Chi lavora nel pubblico deve essere a tutti gli effetti un dipendente pagato dallo Stato e non può né deve aprire bottega in proprio. Semmai è giusto che chi è bravo e lavora di più sia pagato di più.

È un sogno! Ma realizzabile: essere davvero uguali di fronte alla malattia. La mia idea è di promuovere una legge di iniziativa popolare al parlamento. Vi terrò informati. Forza e coraggio. Cambiare si può.

Ps: abolendo la libera professione intramoenia d'incanto spariranno le liste d'attesa. Mi ci gioco la faccia e tutto il resto. Per non parlare della necessità di affermare sempre e comunque il rapporto di lavoro esclusivo evitando che i cosiddetti extramoenisti lavorino al mattino in una struttura pubblica e al pomeriggio in una privata verso la quale è probabile sentirsi impegnati a portare utenza. Riformare in modo serio e profondo si deve per dare futuro e credibilità alla sanità pubblica."

Il post di Rossi ha scatenato una pioggia di commenti, che oscillano tra la critica feroce e l'entusiasmo più sfrenato, passando attraverso lo scetticismo e gli scuotimenti di capo. A chi lo accusava di non aver capito il problema e di non conoscere la materia Rossi ha risposto: "Per una soluzione seria ci vuole una legge. E le assicuro che ciò che potevo fare con delibere e controlli in Toscana lo abbiamo fatto. Conosco abbastanza bene la materia: è ora di cambiare. Chi lavora nel pubblico non deve aprire bottega per conto proprio. Questo è stato un errore enorme della legge Bindi che purtroppo su questo punto ha ceduto alle corporazioni mediche".

Il punto più rilevante su cui si sono focalizzate le critiche e si sono indirizzati gli strali provenienti dal social network è sull'asserto di Rossi che "Abolendo la libera professione intramoenia d'incanto spariranno le liste d'attesa".

Tra i nostri colleghi, ha iniziato Alessandra Balestrazzi scrivendo: "Intanto non è vero che le liste d'attesa esistono perché esiste il privato, se non esistesse sarebbero ancora più lunghe. Poi prima si dovrebbero acquistare attrezzature, trovare spazi decorosi e sufficienti per tutti, organizzare il tutto in maniera adeguata e aumentare gli stipendi, poi si potrebbe fare una proposta del genere. Infine, se si volesse, basterebbero dei semplicissimi controlli per stanare i furbi, ma finché i controlli non li fanno e anzi premiano chi lavora di meno, di che parliamo??" Indirettamente, Rossi risponde a simile obiezione postata sul suo sito: "Le aziende private hanno tanti modi per premiare chi è più bravo e ha voglia di lavorare senza lasciare che i suoi dipendenti facciano attività privata nelle loro strutture o peggio che lavorino addirittura per la concorrenza."

Secondo Lorenzo Galli, Rossi non ce la farà mai. Per funzionare, dovremmo essere ancora in piena *plethora medicorum*, dove bastava offrire un lavoro purché fosse, e si accettava. Oggi, si deve offrire uno stipendio adeguato e il SSN non lo può fare. Oppure, il SSN diventerà una palestra per giovani colleghi che, una volta cresciuti, veleggeranno verso altri lidi.

Non è ovviamente possibile riportare tutte le centinaia di interventi che la "sparata" di Rossi ha innescato. Secondo qualche esperto di politica, estraneo al nostro mondo, la genesi della proposta verrebbe dal fatto che Rossi sta cercando di posizionarsi all'interno del PD come alternativa a Renzi, ed è quindi obbligato a spostarsi il più possibile a sinistra. Noi speriamo solo che alla fine le spese di queste "manovre" non le facciano, come sempre, i nostri malati.

SUSTAINED ELEVATION OF INTRAOCULAR PRESSURE AFTER INTRAVITREAL ANTI-VEGF AGENTS. WHAT IS THE EVIDENCE?

VAIDEHI S. DEDANIA, MD, SOPHIE J. BAKRI, MD - RETINA 35:841-858, 2015

Il fattore di crescita vascolare endoteliale (VEGF) è diventato il target del trattamento di diverse patologie corio-retiniche come l'edema maculare diabetico, la degenerazione maculare legata all'età (DMLE) essudativa e l'edema maculare indotto dalle occlusioni venose retiniche. L'iniezione intravitreale di farmaci anti-Vegf è caratterizzata da rari effetti collaterali quali l'endoftalmite, l'insorgenza/progressione di cataratta, l'emovitreo e le rotture retiniche. L'insorgenza di una transitoria elevata pressione intraoculare (IOP) è un effetto immediato ben conosciuto di qualsiasi iniezione intravitreale che solo di rado necessita terapia. Questa Review, invece, si occupa di analizzare i dati presenti in letteratura riguardanti l'elevazione della IOP a lungo termine in pazienti sottoposti a trattamento con anti-Vegf intravitreale per DMLE. Ciò che è certo è che mentre i corticosteroidi intravitreali costituiscono una causa accertata di ipertensione oculare, l'elevazione della IOP dopo iniezione di molecole anti-Vegf è un evento raro. Mentre diversi studi suggeriscono una correlazione statisticamente significativa fra l'utilizzo di anti-Vegf e sviluppo di IOP elevata, altri riportano conclusioni opposte. L'analisi dei dati presenti in letteratura, inoltre, risulta essere tutt'altro che facile, a causa delle profonde differenze che caratterizzano i singoli studi, come la grande variabilità del tempo di follow-up (3 mesi – 3.75 anni), di misurazione della IOP (tonometro ad appianazione di Goldmann, tonometro a soffio, Tono-Pen) e la stessa definizione di ipertensione oculare (>21 mmHg, >6 mmHg dal baseline, >29 mmHg, etc...). Ad ogni modo, l'incidenza media di IOP elevata in pazienti con DMLE trattati con anti-Vegf intravitreali, varia da 3.45% a 11.6% nel campione di studi in esame. Good et al. riportano un'incidenza di 9.9% in pazienti trattati con Bevacizumab contro 3.1% in pazienti trattati con Ranibizumab [Sustained elevation of intraocular pressure after intravitreal injections of anti-VEGF agents]. Wehrli et al, invece, non trovano evidenze statisticamente significative di una correlazione fra IOP elevata e iniezione intravitreale di anti-Vegf, riportando lo 0.51% di incidenza fra i pazienti trattati e il 1% nel controllo [A lack of delayed intraocular pressure elevation in patients treated with intravitreal injection of bevacizumab and ranibizumab]. Alcuni studi a favore della correlazione fra anti-Vegf intravitreali e ipertensione oculare, riportano i seguenti fattori di rischio che predisporrebbero a tale condizione: trattamenti superiori a 12 mesi, familiarità per glaucoma, numero elevato di iniezioni, storia di utilizzo di corticosteroidi intravitreali. La patogenesi dell'elevazione a lungo termine della IOP dopo iniezione intravitreale di anti-Vegf ha probabilmente caratteristiche multifattoriali. Passati studi hanno dimostrato come micro-particelle di silicone ed aggregati proteici, derivanti più dai sistemi di somministrazione che dal farmaco stesso, possano ostacolare il deflusso dell'umor acqueo a livello del trabecolato. Questo meccanismo sembrerebbe concernere il Bevacizumab più di altre molecole poiché a differenza di quest'ultime, in molti centri, il Bevacizumab viene riconfezionato prima dell'utilizzo. Good et al. hanno riscontrato che una percentuale maggiore di pazienti con IOP elevata aveva ricevuto un'iniezione di Bevacizumab in un centro che usava farmaco riconfezionato rispetto a centri che usavano la fiala originale. Il fatto che in vari studi il Bevacizumab risulta essere più frequentemente associato a IOP elevata rispetto al Ranibizumab può essere spiegato dal fatto che, essendo la molecola di Bevacizumab 3 volte più grande di quella del Ranibizumab, causerebbe un maggiore ostacolo al deflusso di umor acqueo a livello del trabecolato. Un'altra ipotesi patogenetica implica l'infiammazione subclinica che l'iniezione di anti-Vegf sarebbe in grado di provocare. Questa indurrebbe una proliferazione fibroblastica a livello del trabecolato o una trabecolite che rallenterebbe il deflusso di acqueo. Nonostante non ci siano dati sufficienti, allo stato attuale, che provino una certa correlazione fra iniezioni intravitreali di anti-Vegf ed elevazione della IOP, sembrerebbe che la recente letteratura supporti sempre di più tale teoria. Studi prospettici su larga scala, con lunghi follow-up e monitoraggio frequente e standardizzato della IOP risultano necessari per esaminare questa relazione.

BIFOCALS FAIL TO IMPROVE STEREOPSIS OUTCOMES IN HIGH AC/A ACCOMMODATIVE ESOTROPIA

MARY C. WHITMAN, MD, PHD, KATELYN MACNEILL, MSc, OC(C), DAVID G. HUNTER, MD, PHD
OPHTHALMOLOGY 2016;123:690-696.2016 BY THE AMERICAN ACADEMY OF OPHTHALMOLOGY

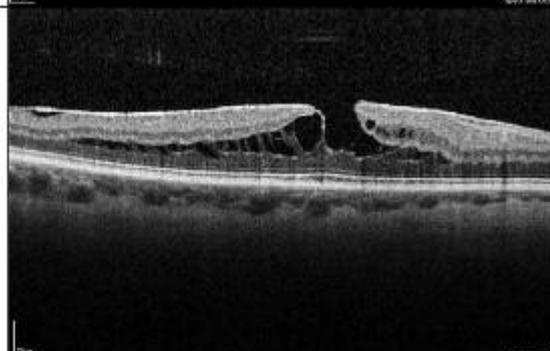
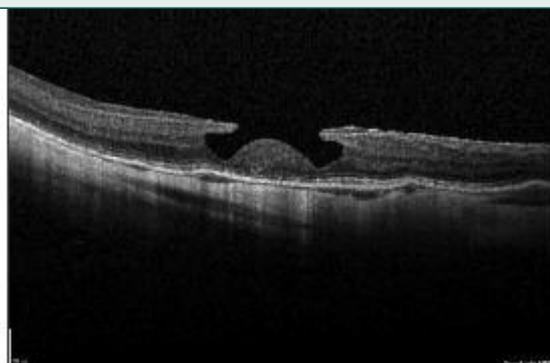
In pazienti pediatriche con esotropia accomodativa ed elevato rapporto convergenza accomodativa/accomodazione (AC/A), la completa correzione ipermetropica ripristina l'allineamento per lontano ma una certa deviazione persiste per vicino. L'aggiunta di una lente sferica (lente bifocale) per vicino riduce o annulla l'angolo di deviazione residuo, il che motiva un gran numero di oculisti a prescrivere, in questi casi, lenti bifocali al fine logico di migliorare l'outcome funzionale dei piccoli pazienti. Lo scopo del presente studio è quello di indagare eventuali differenze nei risultati funzionali (in termini di stereopsi) fra pazienti trattati con lenti bifocali e quelli trattati con lenti monofocali in caso di esotropia accomodativa ed elevato rapporto AC/A. Un totale di 180 pazienti furono studiati retrospettivamente in un periodo medio di trattamento di 4.3 anni. Di questi, 77 furono trattati con lenti bifocali e 103 con lenti monofocali, a seconda della preferenza del medico. La stereopsi fra i 2 gruppi risultò simile sia al baseline che all'ultimo follow-up con un miglioramento della stessa di -0.95 InArcsec (Pollici per secondi d'arco, NdT) per i pazienti trattati con lenti bifocali e di -1.18 InArcsec per quelli trattati con lenti monofocali, ed una stereopsi media finale rispettivamente di $5.94 \pm 2.3 \text{ InArcsec}$ e $5.59 \pm 2.1 \text{ InArcsec}$. I fattori prognostici positivi risultarono essere una migliore stereopsi iniziale, un minore angolo di deviazione per lontano iniziale ed assenza di ambliopia. I pazienti che nonostante il trattamento andarono incontro a scompenso con deviazioni per lontano maggiori di 10 DPrism vennero sottoposti ad intervento chirurgico. Di questi, 12 (15.6%) facevano parte del gruppo delle lenti bifocali e 4 (3.9%) di quello delle monofocali ($P = 0.008$). Inoltre, all'ultimo follow-up si delineò una differenza statisticamente significativa fra i due gruppi in termini di deviazione per vicino a favore dei portatori di lenti monofocali. L'uso di lenti bifocali infatti, risultò associato ad una deviazione media per vicino peggiore di 4 DPrism rispetto all'uso di lenti monofocali. Riassumendo, questo studio retrospettivo dimostra che pazienti con esotropia accomodativa ed elevato rapporto AC/A hanno simili risultati funzionali (stereopsi) sia che vengano trattati con lenti bifocali che con lenti monofocali. Inoltre sembra che i portatori di lenti bifocali abbiano un rischio maggiore di necessità di intervento chirurgico e dimostrano una maggiore deviazione per vicino finale. L'ipotesi che gli autori avanzano per quanto riguarda quest'ultimo dato è che a differenza del portatore di lenti bifocali, chi indossa lenti monofocali è sottoposto nella vita quotidiana ad una visione binoculare per lontano e ad una deviazione variabile per vicino, il che indurrebbe un sostenuto stimolo alla divergenza fusionale che porterebbe ad una riduzione dell'angolo di deviazione per vicino. In letteratura esistono solo 2 studi [The management of isotropia with high AC/A ratio (convergence excess)], [Sensory outcome with non surgical management of esotropia with convergence excess (a high accommodative convergence/accommodation ratio)], entrambi di Pratt-Johnson JA et al, che, come lo studio presente, prendono in considerazione la stereopsi come risultato del trattamento di pazienti affetti da esotropia accomodativa con elevato rapporto AC/A: nessuno dei due mostra benefici delle lenti bifocali su quelle monofocali. Nel caso in cui futuri studi controllati randomizzati confermino questi risultati, i costi e la complessità logistica della terapia con lenti bifocali potrebbe essere eliminata, mantenendo se non addirittura migliorando gli attuali risultati del trattamento.

LAMELLAR MACULAR HOLE: TWO DISTINCT CLINICAL ENTITIES?

ANDREA GOVETTO, YANN DACQUAY, MATTHEW FARAJZADEH, EVA PLATNER, KYLE HIRABAYASHI,
HAMID HOSSEINI, STEVEN D. SCHWARTZ, AND JEAN-PIERRE HUBSCHMAN

AM J OPHTHALMOL 2016;164:99-109.2016 BY ELSEVIER INC. ALL RIGHTS RESERVED

Il concetto di foro maculare lamellare è stato per la prima volta introdotto da Gass nel 1976. L'introduzione della tomografia a coerenza ottica (OCT) ha permesso un enorme passo avanti nella comprensione anatomopatologica di questa condizione clinica. Tutt'oggi la sua caratterizzazione risulta essere strettamente correlata all'evoluzione tecnologica dell'imaging OCT. In questo studio retrospettivo osservazionale gli autori ipotizzano che l'attuale definizione di foro maculare possa essere eccessivamente ampia, e che questa possa quindi contenere al suo interno diverse entità patologiche differenti. Nello specifico, la loro ipotesi è che il foro maculare lamellare possa essere distinto in 2 sottotipi: quello trazionale e quello degenerativo. Queste conclusioni derivano dallo studio retrospettivo di immagini OCT di 102 occhi di 90 pazienti osservati per un periodo medio di 33.6 + 21.7 mesi. L'analisi delle suddette immagini ha suggerito 2 distinti tipi di foro lamellare, definiti da specifiche caratteristiche. Il primo tipo è stato diagnosticato in 48 dei 102 occhi e ha mostrato una forma a "top hat" (cappello a cilindro). Le sue caratteristiche distintive sono la presenza di una gobba di tessuto foveale risparmiato, uno strato ellissoidale disgregato e la presenza di un particolare tipo di proliferazione epiretinica. Quest'ultima, non esclusivamente presente nel foro maculare lamellare, appare come una spessa membrana epiretinica non inducente trazione sulla sottostante neuroretina. Questo sottotipo di foro lamellare inoltre è caratterizzato da una cavitazione intraretinica a bordi arrotondati capace di coinvolgere qualsiasi strato retinico. Gli autori hanno dato a questa condizione il nome di foro maculare lamellare degenerativo. Il secondo tipo di foro lamellare osservato è stato diagnosticato in 43 dei 102 occhi e ha mostrato una forma a "moustache" (baffi). Le sue caratteristiche comprendono la presenza di una membrana epiretinica trattiva (classica) e uno strato ellissoidale intatto. Inoltre questo presenta margini aguzzi ed un aspetto simile alla retinoschisi fra lo strato plessiforme esterno e il nucleare esterno, coinvolgendo solo di rado gli strati retinici più profondi. Gli autori hanno dato a questa condizione il nome di foro maculare lamellare trazionale. Undici dei 102 occhi in esami hanno mostrato caratteristiche comuni ai 2 sottotipi e hanno per questo ricevuto il nome di lesioni miste. Al baseline i 2 tipi di foro lamellare hanno mostrato uno spessore foveale centrale medio differente in maniera statisticamente significativa: 293 + 46.8µm per il tipo degenerativo e 374.1 + 61.3 µm per quello trazionale. In nessuno dei 2 casi questo valore ha mostrato segni di progressione durante il follow-up. Al contrario, in entrambi i gruppi, il diametro interno e quello esterno della lesione hanno mostrato una lenta progressione durante il follow-up, coinvolgendo il 52% degli occhi affetti dal tipo degenerativo e il 49% di quelli affetti dal tipo trazionale. Nessuno dei 2 tipi di foro lamellare ha mostrato cambiamenti statisticamente significativi della migliore acuità visiva corretta durante il follow-up. Nonostante la sua apparente semplicità, il concetto di foro maculare lamellare rappresenta ancora oggi un sfida per i clinici, come provato dal grande numero di studi presenti in letteratura al riguardo. Haouchine e colleghi, ad esempio, descrivono tale condizione come una lesione con pavimento foveale sottile ed irregolare, margini foveali divisi e spessore perifoveale conservato [Diagnosis of



retinica a coerenza ottica (OCT) ha permesso un enorme passo avanti nella comprensione anatomopatologica di questa condizione clinica. Tutt'oggi la sua caratterizzazione risulta essere strettamente correlata all'evoluzione tecnologica dell'imaging OCT. In questo studio retrospettivo osservazionale gli autori ipotizzano che l'attuale definizione di foro maculare possa essere eccessivamente ampia, e che questa possa quindi contenere al suo interno diverse entità patologiche differenti. Nello specifico, la loro ipotesi è che il foro maculare lamellare possa essere distinto in 2 sottotipi: quello trazionale e quello degenerativo. Queste conclusioni derivano dallo studio retrospettivo di immagini OCT di 102 occhi di 90 pazienti osservati per un periodo medio di 33.6 + 21.7 mesi. L'analisi delle suddette immagini ha suggerito 2 distinti tipi di foro lamellare, definiti da specifiche caratteristiche. Il primo tipo è stato diagnosticato in 48 dei 102 occhi e ha mostrato una forma a "top hat" (cappello a cilindro). Le sue caratteristiche distintive sono la presenza di una gobba di tessuto foveale risparmiato, uno strato ellissoidale disgregato e la presenza di un particolare tipo di proliferazione epiretinica. Quest'ultima, non esclusivamente presente nel foro maculare lamellare, appare come una spessa membrana epiretinica non inducente trazione sulla sottostante neuroretina. Questo sottotipo di foro lamellare inoltre è caratterizzato da una cavitazione intraretinica a bordi arrotondati capace di coinvolgere qualsiasi strato retinico. Gli autori hanno dato a questa condizione il nome di foro maculare lamellare degenerativo. Il secondo tipo di foro lamellare osservato è stato diagnosticato in 43 dei 102 occhi e ha mostrato una forma a "moustache" (baffi). Le sue caratteristiche comprendono la presenza di una membrana epiretinica trattiva (classica) e uno strato ellissoidale intatto. Inoltre questo presenta margini aguzzi ed un aspetto simile alla retinoschisi fra lo strato plessiforme esterno e il nucleare esterno, coinvolgendo solo di rado gli strati retinici più profondi. Gli autori hanno dato a questa condizione il nome di foro maculare lamellare trazionale. Undici dei 102 occhi in esami hanno mostrato caratteristiche comuni ai 2 sottotipi e hanno per questo ricevuto il nome di lesioni miste. Al baseline i 2 tipi di foro lamellare hanno mostrato uno spessore foveale centrale medio differente in maniera statisticamente significativa: 293 + 46.8µm per il tipo degenerativo e 374.1 + 61.3 µm per quello trazionale. In nessuno dei 2 casi questo valore ha mostrato segni di progressione durante il follow-up. Al contrario, in entrambi i gruppi, il diametro interno e quello esterno della lesione hanno mostrato una lenta progressione durante il follow-up, coinvolgendo il 52% degli occhi affetti dal tipo degenerativo e il 49% di quelli affetti dal tipo trazionale. Nessuno dei 2 tipi di foro lamellare ha mostrato cambiamenti statisticamente significativi della migliore acuità visiva corretta durante il follow-up. Nonostante la sua apparente semplicità, il concetto di foro maculare lamellare rappresenta ancora oggi un sfida per i clinici, come provato dal grande numero di studi presenti in letteratura al riguardo. Haouchine e colleghi, ad esempio, descrivono tale condizione come una lesione con pavimento foveale sottile ed irregolare, margini foveali divisi e spessore perifoveale conservato [Diagnosis of

macular pseudoholes and lamellar macular holes by optical coherence tomography]. Più tardi Witkin e colleghi hanno rifinito questa descrizione, proponendo 4 criteri per la diagnosi di foro maculare lamellare: contorno foveale irregolare, rottura degli strati foveali interni, separazione fra gli strati plessiforme esterno e nucleare esterno e conservazione dello strato dei fotorecettori [Redefining lamellar holes and the vitreomacular interface: an ultrahigh resolution optical coherence tomography study]. Per quanto riguarda la patogenesi dei fori lamellari, un elevato numero di teorie sono state proposte in letteratura, come la coalescenza di cisti intraretiniche, la formazione abortiva di fori maculari a tutto spessore o la trazione centrifuga di membrane epiretiniche. Nel presente studio, la presenza di membrane epiretiniche classiche inducenti trazione spiega efficacemente la patogenesi della variante trazionale, mentre le caratteristiche di quella degenerativa suggeriscono, invece, un lento e cronico processo erosivo della regione foveale con una vera e propria perdita di tessuto neuroretinico. Ulteriori studi, supportati dai costanti miglioramenti dell'imaging OCT, saranno necessari per una sempre migliore comprensione della fisiopatologia dei fori maculari lamellari e per la definizione di strategie preventive e di trattamento.

I PRISMI IN OFTALMOLOGIA

DI ALESSIO STEFANUCCI

Il nostro organismo utilizza molteplici recettori per mantenersi in equilibrio con tutte le sue componenti e con l'ambiente che lo circonda.

La posizione del corpo nello spazio è legata principalmente all'attività dei muscoli extraoculari e dall'estensione del campo visivo.

Le alterazioni visive portano quasi sempre ad uno squilibrio del corpo, e intervengono sul sistema tonico-posturale, tanto più quando queste difficoltà visive sono legate a strabismo, nistagmo ed alterazioni del campo visivo.

Questi disturbi della visione e di conseguenza i deficit posturali possono essere corretti attraverso una ponderata riabilitazione.

Questa monografia vuole dare un aiuto sull'utilizzo dei prismi nella diagnosi e nel trattamento ortottico, nel nistagmo, nelle alterazioni del campo visivo (emianopsie, maculopatie, restringimenti concentrici) e nella riorganizzazione spaziale (neglect).



DEMI Edizioni

Anno 2016

Formato 17 x 24

Pagine 130 con numerose illustrazioni a colori

Prezzo € 40,00

ISBN 978-88-908228-8-9

Per ordinazioni e-mail: info@demidiffusione.it - demi.diffusione@gmail.com

2° Congresso Congiunto A.I.S.G. - S.I.GLA.

Programma

Giovedì 9 giugno

L'Albero Decisionale

PERCORSO CHIRURGIA

ore 14.30 - I PARTE - Il percorso chirurgico

Indicazioni all'intervento chirurgico - Scelta dell'intervento
Gestione post-operatoria

ore 16.00 - II PARTE - L'approccio tecnico

Filtrante anteriore - Filtrante posteriore - Non penetrante - MIGS

ore 17.30 - III PARTE - Le complicanze

Complicanze della chirurgia filtrante anteriore - Complicanze della
chirurgia filtrante posteriore - Complicanze della chirurgia non perforante
Complicanze della chirurgia combinata

PERCORSO DIAGNOSI E TERAPIA

ore 14.30 - I PARTE - Lo studio morfo funzionale

Lo studio low-tech della papilla - Lo studio high-tech della papilla e delle
fibre - Le diverse piattaforme - I difetti del campo visivo - Le tecniche non
convenzionali

ore 16.00 - II PARTE - Il percorso diagnostico: l'angolo e la PIO

L'esame dell'angolo - La pressione intraoculare: i sistemi di misurazione
Le variabili in gioco - I test di provocatione

ore 17.30 - III PARTE - Che fare?

Iperensione oculare - Glaucoma iperbarico - Glaucoma con
pseudoesfoliatio - Glaucoma a pressione normale - Glaucoma e miopia

ore 19.00 - Fine Percorsi Formativi

EVENTO SOCIALE

Venerdì 10 giugno

ore 9.00 - I parte: Live Surgery

Safe-Trabeculectomy - Valvola di Ahmed

ore 10.30 - Inaugurazione del congresso

ore 11.00 - II parte: Live Surgery

XEN - iStent - Ex-press - Sclerectomia profonda CO2 assistita

ore 12.30 - Hot topics in glaucoma

Up to date neuroprotezione: evidenze cliniche reali - Focus su Fundus
Automated Perimetry - Evidenze sull'azione neuroprotettiva retinica del
coenzima Q10

13.30 - Lunch Simposi Satellite

Organizzati dalle Industrie Gold Sponsor A.I.S.G. - S.I.GLA. 2016

ore 15.00 - Comunicazioni libere

ore 16.00 - Simposio Glaucomi refrattari

Definizione ed indicazioni terapeutiche - Glaucoma neovascolare
Glaucoma plurioperato - Glaucoma infantile

ore 17.20 - Simposio Il cristallino nella patologia glaucomatosa IN COLLABORAZIONE CON AICCR

Cataratta e glaucoma ad angolo aperto: esperienza a breve termine della
Faco + sclerectomia profonda laser CO2 assistita - Cataratta e glaucoma
ad angolo aperto scompensato: perché chirurgia in due tempi - Femtofaco
nella chirurgia della cataratta, che influenza ha nel paziente
glaucomatoso Chirurgia della cataratta femtoassistita nella sindrome
pseudoesfoliativa Ruolo del cristallino nel glaucoma ad angolo chiuso - Il
punto del glaucomatologo

Sabato 11 giugno

ore 9.00 - Comunicazioni libere

ore 9.45 - Simposio Glaucomi secondari

Glaucoma post-traumatico - Glaucoma e chirurgia vitreo retinica
Glaucoma uveitico - Glaucoma e chirurgia refrattiva

ore 10.45 - Lettura Magistrale in memoria del Prof. L. Bonomi

Il glaucoma da chiusura d'angolo

ore 11.15 - Casi clinici

ore 10.00 - Simposio SMO (Società Mediterranea di Ortottica) Glaucoma: dal case finding alla riabilitazione

Glaucoma case finding - Appropriatelyzza delle immagini per la
diagnosi della malattia glaucomatosa - Utilità del PERG come diagnosi
predittiva del glaucoma cronico semplice - Terapia antiglaucomatosa e
superficie oculare - Riabilitazione dell'ipovedente glaucomatoso

ore 11.00 - La gestione infermieristica del paziente glaucomatoso
Percorso diagnostico del paziente glaucomatoso - La gestione psicologica
del paziente glaucomatoso - La preparazione del paziente all'intervento
chirurgico - Prevenzione delle infezioni pre e post operatorie - La chirurgia
del glaucoma cosa è cambiato negli ultimi anni - La gestione
infermieristica del paziente glaucomatoso dopo la chirurgia - Chirurgia del
glaucoma e farmaci anticoagulanti

Cationorm® per il trattamento sintomatico dell'occhio secco²

- Stabilizza efficacemente il film lacrimale.³
- È di beneficio a tutti e tre gli strati del film lacrimale.³
- Migliora significativamente segni e sintomi.³
- Offre una buona tollerabilità e sicurezza d'uso.³

2. F. Lallemand et al. "Successfully Improving Ocular Drug Delivery Using The Cationic Nanoemulsion, Novasorb", J. Drug Deliv., 2012;604204 (2012).

3. Amrane M et al. J Fr Ophthalmol 2014 Aug 12; doi: 10.1016/j.jfo.2014.05.001.

Senza conservanti, compatibile con le lenti a contatto



Disponibile in flacone multidose di facile impiego e senza conservanti o in pratiche dosi unitarie.

CATIONORM® – CON I VANTAGGI DELLA TECNOLOGIA NOVASORB®

Santen

CAT039