

oftalmologia *domani*

Anno IX - 2018

2018



s o m m a r i o

UN ANNO TRASCORSO INSIEME... ONLINE P. 3

Editoriale di fine anno

di A. Rapisarda

EDITORIALE P. 4

Perché non si vede ancora la vera telemedicina

Claudio Azzolini

CORRISPONDENZA CON I LETTORI P. 7

LE INTERVISTE DI OFTALMOLOGIA DOMANI

a cura di Amedeo Lucente

Antonio Laborante p. 8

Vincenzo Ramovecchi p. 21

Antonino Pioppo p. 39

Romeo Altafini p. 49

Gian Maria Cavallini p. 54

Pierangelo Pintore p. 87

Claudio Carbonara p. 106

GLAUCOMA P. 11

Glaucoma e neuroprotezione

A. Rapisarda, A. Spinello

QUI AFRICA P. 17

Un Faco per l'Africa

Sebastiano Fava

DIABETE P. 24

Retinopatia diabetica: Overview, new imaging e prospettive future

Amedeo Lucente

ABBIAMO LETTO PER VOI P. 36

a cura di Stefano Fichera

MYSTERY CASE P. 43

...Mamma non vedo l'aereo!

Odile Correnti, Emilia Gallo, Rosalba Fresta, Antonio Rapisarda

SINDROME DI STICKLER P. 58

Case report. Sindrome di Stickler: diagnosi di una collagenopatia

S. Ciavatti, A. Di Giacobbe, M. Ilari, F. Bracci, M. Ciavatti

ANGIO-OCT P. 63

CNV OCT & Angio-OCT

Amedeo Lucente

CHERATOPLASTICA P. 76

La cheratoplastica lamellare anteriore

Vincenzo Scorgia

CHIRURGIA DELLA CATARATTA P. 80

Curva di apprendimento nella chirurgia della cataratta femtolaser-assistita con tecnica bimanuale e femtolaser a bassa potenza Ziemer LDV Z8

Gian Maria Cavallini

Tommaso Verdina, Elisa Fornasari, Chiara Peppoloni, Riccardo Peschiera, Luca Campi

IMAGING WIDEFIELD P. 90

Evoluzione della fotografia retinica e Imaging Widefield

Amedeo Lucente

MIGS P. 102

MIGS e chirurgia mininvasiva ab externo.

Mito o realtà?

Marco Nardi

TERAPIE P. 111

Cannabinoidi e glaucoma

Daniela Lombardo, Giuseppe Napolitano

oftalmologia**domani**

Anno IX - 2018

Direttore

Scientifico:

Antonio Rapisarda

Fondatori:

Costantino Bianchi

Antonio Rapisarda

Comitato

Editoriale:

Romeo Altafini

Michele Figus

Daniela Lombardo

Amedeo Lucente

Tommaso Salgarello

Redazione

Scientifica:

Paolo Angeletti

Aldo Caporossi

Odile Correnti

Stefano Fichera

Emilia Gallo

oftalmologiadomani@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

Editoriale di fine anno



A. Rapisarda

L'articolo di fondo di un giornale o di una rivista riflette di solito il pensiero del Direttore e della Redazione, e ne delinea la strategia editoriale. Nel caso di Oftalmologia Domani questa riflessione a voce alta ha lo scopo di fare un bilancio per l'anno trascorso, sul colloquio avuto con voi lettori, sempre diretto, e ora anche on line. Mancano pochi giorni e poi stapperemo le nostre bottiglie, ci daremo gli auguri, e manderemo in soffitta il 2018. Normalmente ogni editoriale di fine anno dovrebbe delineare un consuntivo dei traguardi raggiunti, tracciando propositi e prospettive per l'anno successivo.

“Fortuna audacibus juvat” scriveva nel 2010 Costantino Bianchi, nel primo numero di Oftalmologia Domani, iniziando l'avventura editoriale della nostra Rivista. Ha lasciato sulle mie spalle una gravosa eredità che spero di portare avanti, pur con fatica, con l'aiuto della Redazione, e non senza orgoglio, continuando sulla scia tracciata culturale e di servizio, nel proporre approfondimenti e riflessioni. Ho condiviso con Costantino in tanti anni, dal 1985 con Viscochirurgia, e dopo dal 2010 con Oftalmologia Domani, numerose iniziative e impegni scientifici. Con lui si era discusso e deciso di arrivare direttamente sulla scrivania di tutti i colleghi oftalmologi e non solo, in modo più diretto, più incisivo, e abbiamo scelto, non senza perplessità ed incertezze, di lasciare la veste cartacea per entrare in rete, con un nostro sito, www.ofthalmologiadomani.it, offrendo così ancor maggiore libertà di consulto a una platea più allargata di lettori. Questo passaggio editoriale è stato possibile grazie al supporto di Jaka, che ha curato, in modo sempre impeccabile, fin dall'inizio, la Rivista. A tutta la Redazione di Jaka vanno la mia profonda gratitudine e il mio più sincero ringraziamento. Un anno intenso, con tanti approfondimenti culturali, news, articoli di fondo, recensioni, interviste. Un ringraziamento a tutti i colleghi che hanno apportato il loro contributo, offrendo un panorama di cultura oftalmologica sempre variegato, di alto livello, nella tradizione della Rivista, ai Redattori, ad Amedeo Lucente, che ha intervistato, con taglio diretto ed incisivo alcuni dei protagonisti dell'Oftalmologia in Italia, mettendo a nudo spesso aspetti personali poco noti. Un grazie a tutti; le porte di Oftalmologia Domani restano aperte per nuovi contributi, sempre auspicabili, attesi dai nostri lettori. Dai consuntivi si traggono di solito nuovi auspici, per propositi e futuri progetti. L'attività editoriale, anche quella on line, passa attraverso una corralità di consensi, l'incoraggiamento dei riscontri, i vostri apprezzamenti, la condivisione delle tematiche trattate. La Redazione aspetta, con ogni disponibilità culturale, le vostre riflessioni scientifiche che, sicuramente, saranno elevate e di rilievo come gli articoli ricevuti e pubblicati quest'anno. Il mondo dell'Oftalmologia si evolve con ritmi veloci e tumultuosi. Spesso le tante novità che si affermano divenendo presto dati acquisiti, in campo diagnostico e, ancor più chirurgico, non sempre sono metabolizzate compiutamente. Per questo la nostra Rivista vuole, più di prima, dare voce ad ogni aspetto dell'Oftalmologia e, come auspicio, riprendere tematiche politiche e sociali, normalmente svolte in passato da Costantino. Concludendo con consuntivi e propositi voglio congedarmi confidandovi di essere intimamente incoraggiato della fiducia avuta, testimoniata dai numerosissimi accessi sul nostro sito e dai tempi di lettura registrati sui singoli temi trattati. Inviandovi i miei più sinceri auguri per le prossime festività, sono sicuro che la vostra vicinanza aumenterà il nostro entusiasmo per finire bene quest'anno editoriale e continuare, ancor meglio, nel 2019.

Antonello Rapisarda

Perché non si vede ancora la vera telemedicina



Claudio Azzolini

Poco prima di guardarci tutti dall'alto, Costantino mi aveva chiesto un parere su come procedesse la telemedicina oggi. Aveva già pubblicato un suo editoriale sulla teleoftalmologia su "Oftalmologia Domani" più di un anno fa, nominandomi, sullo spunto di un articolo del Dr. Fanton. Le sue riflessioni erano, come sempre, argute e condivisibili. Avevo quindi cominciato a preparare a mia volta questo articolo che leggerai, tu Costantino, dall'alto. In questi tempi ove tutto corre, vediamo se anche la teleoftalmologia sta correndo. Come si vede dal titolo, si comincia a correre, ma poco. E motivo le ragioni, in base alla mia esperienza, che non consentono ancora un vero decollo della cosiddetta telemedicina.

La telemedicina o a mio parere più correttamente e-health, intesa come un ramo dell'informatica applicata alla medicina, è nata per semplificare il lavoro del radiologo che doveva ricercare in enormi archivi le immagini da consultare. E qui il lavoro dell'informatica medica è stato ottimo, consentendo al medico in pochi secondi di trovare e visualizzare le immagini delle radiografie che voleva. Ogni ospedale si è quindi poi dotato di un'efficiente struttura informatica che, oltre ai CUP, gestiva e serviva la radiologia. In seguito si è capito che tutte le specialità con forte utilizzo della diagnostica per immagini, come l'oftalmologia, potevano beneficiare dello stesso servizio. E perché allora ci siamo fermati? E non si parla solo di immagini. Viene spontaneo infatti domandarsi perché nel follow-up di una malattia oculare il paziente debba venire in ospedale (con perdita di giornate lavorative anche per l'accompagnatore) magari solo per una acuità visiva o una tonometria. La tecnologia consente ormai di eseguire queste e moltissime altre procedure da casa, inserire i risultati in rete e attendere una risposta o un alert da parte dell'ospedale. Questi concetti sono ormai largamente condivisi, ma perché non riusciamo a metterli in pratica?

Superati gli scogli ormai antichi di affidabilità, lentezza e costi delle telecomunicazioni, si è pensato parecchi anni fa che fosse il momento buono per iniziare seri progetti di informatica medica. Personalmente, soprattutto dopo l'utile esperienza di collegamenti via satellite con la Bosnia postbellica a metà degli anni 90 per procedure chirurgiche vitreoretiniche e la partecipazione a un Working Group della Commissione Europea sulla telemedicina, io stesso ho avuto la percezione che tutto fosse ormai a portata di mano. Così abbiamo creato e sviluppato, noi come altri, vari progetti. Te ne cito solo due realizzati all'inizio del 2000 e poco dopo: il Registro Italiano dei Traumi Oculari realizzato assieme al Prof. Marco Borgioli (abbiamo raccolto in breve tempo quasi 4000 traumi oculari da tutta Italia per studi epidemiologici) e il progetto e-retina per semplificare le procedure iniettive degli emergenti farmaci intravitreali. Entrambi hanno coinvolto centinaia di medici e ci hanno dato molte soddisfazioni. Ma che fatica!

Siamo infatti incappati nei nuovi scogli della e-health che secondo me riguardano: (i) la creazione di software idonei, (ii) l'organizzazione, (iii) la burocrazia, (iv) la cultura "di rete" e (v) i costi. Cerco di analizzarli con ordine.

(i) La creazione di nuovi software condivisi in sanità è ancora un terreno difficile. Gli adattamenti in sanità dei comuni software gestionali non hanno infatti dato i risultati sperati, le esperienze fatte sono differenti e con

programmi che non dialogano fra loro. Infine vi è ancora difficoltà nella usabilità dei software di trasferimento e condivisione immagini unite alle stringhe di appartenenza. Ultimamente è stato fatto molto dalle ditte costruttrici di nuovi strumenti diagnostici, soprattutto dei nuovi OCT, ma solamente in loco a livello di personal computer o al massimo su reti locali intranet. La strada da percorrere è ancora lunga. E' inoltre opinione abbastanza comune che per realizzare un software per qualsivoglia progetto basti dare ad un programmatore i requisiti voluti e questi dopo poco tempo venga da te con il risultato.

Non è così, come sanno bene validissime persone con cui ho lavorato e lavoro quali l'Ing. Aldo Torreggiani, l'Ing. Andrea Falco, l'Ing. Gianfranco Giardina, l'Ing. Paolo Melillo, l'IT Francesco Oggionni e l'IT Valerio Tartaglia. Per ottenere un qualunque efficace servizio di e-health è necessario un lunghissimo lavoro di progettazione, costruzione e verifica tra medici, informatici e programmatori. Tutti questi attori devono lavorare insieme.

(ii) In ogni progetto occorre un notevolissimo sforzo organizzativo per disegnare il software, crearlo, modificarlo in base ai test, spiegarne le procedure e riunire i medici nei vari territori per l'avvio della fase pilota. E noi italiani non siamo portati per carattere ad un'attenta pianificazione che precede l'operatività.

(iii) Per quanto riguarda la burocrazia, i progetti sorti in rete negli anni scorsi erano spontanei; non erano richiesti particolari permessi, né lunghe procedure di privacy, né consensi specifici.

Ora è più difficile e, come sosteneva Costantino, anche la "giustizia creativa" ha il suo impatto sulla foresta inesplorata della telemedicina soprattutto in campo di responsabilità professionale.

Inoltre non esiste una normativa unificata per procedure di e-health, con la sola esclusione di realtà condivise in intranet solo in ambiti ristretti, come in poche aziende sanitarie. Vi hanno provato in molti in ambito governativo centrale, ma con poco successo. Esiste un unico codice italiano di autoregolamentazione della telemedicina dell'Avv. Paola Ferrari, e solo recentemente alcune linee di indirizzo e di sostenibilità governative. Attualmente è comunque difficile costruire saldamente un servizio pubblico o privato vero e proprio. Un esempio di difficoltà burocratiche? L'impossibilità di portare a termine un servizio di assistenza oftalmologica da remoto dall'Italia all'Africa subsahariana, progetto richiestoci e iniziato in un Ministero a Roma ma mai decollato, nonostante i nostri sforzi ed una banda libera su satellite a disposizione.

(iv) Manca ancora a parer mio in medicina una idonea cultura "di rete" a causa di molteplici fattori tecnici e umani. Il successo di questi progetti è basato su partecipazione, responsabilità, trasparenza e voglia di effettiva collaborazione per approfondire le proprie conoscenze a beneficio proprio e dei pazienti. Manca anche una cultura di valutazione dei progetti di e-health in termini di accesso, accettabilità, qualità dei dati trasmessi ed efficacia medica. Un esempio fra tutti: dopo una iniziale valutazione di un progetto in rete per semplificare le procedure di accesso ai pazienti per le cure con iniezioni intravitreali al fine di facilitare l'integrazione ospedale-territorio, abbiamo poi scoperto che molti oculisti territoriali non hanno a disposizione internet negli ambulatori.

(v) I progetti integrati di e-health sono costosi e quando un team di medici e programmatori decide di attuare un progetto efficace (dal monitoraggio di pazienti anziani alla valutazione da remoto di una malattia oculare o neurochirurgica, da registri epidemiologici a second opinion, ecc.) si deve confrontare con studi di fattibilità e di valutazione tecnica-economica con delimitazione degli ambiti, priorità, linee di azione, strategie e modalità di lavoro. La maggior parte dei progetti di e-health in Italia, se non quasi tutti, trova risorse economiche dai pochi fondi di ricerca o da volonterose ditte farmaceutiche. Mancano quindi le basi dell'economia di scala (aumento della produzione e conseguente diminuzione dei costi) indispensabile per il decollo di ogni progetto. In sostanza, occorrono difficili business-plan che il medico, quasi sempre ideatore e promotore di un progetto, non può fare e valutare al meglio.

Come dice il mio caro amico Ing. Umberto Paolucci che di informatica e di strategie economiche se ne intende molto, occorre sì in primis il prodotto, ma a giocare un ruolo chiave sono poi marketing e finanza. In sostanza, occorre un progetto che preveda un nucleo propulsore in grado di concepire, realizzare, aggiornare

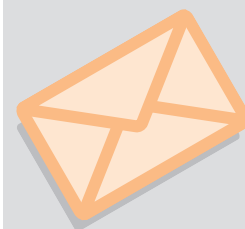
e sistematicamente innovare il progetto stesso, un cosiddetto ecosistema dell'offerta che contribuisca alla creazione e diffusione dei prodotti che ne fanno parte ed infine un mercato pronto ad accoglierlo, cioè i clienti finali in grado di comprenderne il valore e di pagarne il prezzo.

Se questo nucleo minimo di condizioni di base non si verifica, si resta, senza nulla togliere alla qualità scientifica ed accademica dei progetti che possono essere avviati, in un ambito purtroppo artigianale e come tale vulnerabile di fronte alle numerose difficoltà che bene aveva elencato Costantino nel suo editoriale. Per superarle temo che non bastino gli sforzi dei singoli innovatori se non, appunto, opportunamente incanalati e incardinati in progetti industriali.

Grazie all'interessamento del Dr. Claudio Zucchi presiedo da tempo in Regione Lombardia un gruppo informale per l'innovazione in informatica medica assieme al Prof. Francesco Sicurello, presidente dell'ITIM (Associazione Italiana di Telemedicina ed Informatica Medica), e ad altri attori del sistema. Il nostro scopo è quello di aggiornarci su quanto fatto in materia e di darci idee per progetti condivisi fra varie realtà. I software sviluppati dall'informatica medica sono già molto utili per vedere e studiare al meglio esami di apparecchiature medicali come la RMN o l'OCT e nel creare procedure gestionali come i CUP ospedalieri o le prenotazioni delle visite dalle farmacie. Il passo successivo, quello di utilizzare software intelligenti per far colloquiare i medici a beneficio dei pazienti, deve ancora farsi strada. E in questo campo abbiamo constatato che moltissimi nuovi progetti, in molte specialità mediche e chirurgiche, sono utilizzati per breve tempo. Molti terminano per mancanza di risorse, scarso utilizzo, mancanza di interesse e soprattutto cessato entusiasmo dell'ideatore che, fatti i debiti rapporti costi-benefici, desiste per le molte difficoltà sopra elencate. E, tranne poche eccezioni, lo stesso vale per molti progetti esteri di colleghi con cui sono in contatto.

Personalmente però non mi arrendo tanto che, dopo un lunghissimo lavoro, inizia a funzionare una nuova piattaforma per semplificare il lavoro dei medici non solo oculisti. Tale piattaforma è già operativa in progetti di ricerca multipli come quelli presso la mia Università, presso l'Università della Campania voluta dalla Prof.ssa Francesca Simonelli e presso vari centri Italiani di Otorinolaringoiatria coordinati dal Prof. Paolo Castelnovo. Cito inoltre con piacere uno dei lati più belli della nuova e-health; infopoverty, termine coniato nell'ambito delle Nazioni Unite dall'Arch. Pierpaolo Saporito con l'obiettivo di combattere la povertà attraverso l'applicazione delle ICT, ossia delle tecnologie dell'informazione e della comunicazione. Dei molti progetti svolti per aiutare le comunità più svantaggiate della terra, i cosiddetti "villaggi ICT" vedranno probabilmente un'espansione di molti progetti funzionali di e-health.

Ho scritto queste considerazioni con piacere, nella convinzione che possano essere utili ai lettori di *Oftalmologia Domani*. Stiamo cominciando a vedere bei progetti attuati, ma in poche sedi ed in ambito ridotto. Altri stanno per essere realizzati. Uno studio del politecnico di Milano sottolinea come il 37 % delle strutture sanitarie, a macchia di leopardo, abbia investito nell'e-health, ma non è chiaro quanto. E' però una buona notizia, sappiamo bene ormai come l'evoluzione demografica in atto e l'aumento di malattie croniche necessitino di nuove "soluzioni sanitarie". E anche di "migliori soluzioni sanitarie" come il Patient Engagement, ovvero la partecipazione attiva del paziente alla gestione condivisa in rete del suo percorso terapeutico e assistenziale, che è già dimostrato essere esso stesso una terapia per il paziente. Sono peraltro convinto che, sebbene debba forse passare quasi ancora una generazione, sicuramente i risultati di questa inevitabile, drastica e sostenibile trasformazione cambierà positivamente il rapporto fra operatori sanitari e la loro relazione con il pubblico da come lo conosciamo noi oggi. E' un sogno? Ma si dice, sempre caro Costantino, che siano proprio i sogni a cambiare la realtà.



Caro Antonello,

ti chiederei di pubblicare questa mia su "Lettere al Direttore", per dedicare l'articolo di Sebastiano Fava su "Qui Africa", alla memoria di Costantino.

Fu lui che dieci anni fa mi offerse la rubrica ed è solo grazie a lui se l'Oftalmologia Italiana ha assunto visibilità nell'Africa sub sahariana, nel campo della formazione in loco del personale medico e paramedico oculistico.

Non solo, mi ha sempre spronato (senza troppe delicatezze) quando esitavo perché mi sembrava che il tema non interessasse ai Colleghi, ma ha sempre condiviso con entusiasmo critico le nostre iniziative. In breve, Costantino è stato un grande, insostituibile, cuore.

L'articolo di Sebastiano racconta l'ultima tappa del cammino del progetto "Un Faco per l'Africa" iniziato quattro anni fa da un pugno di Colleghi, tutti volontari e indipendenti da ogni ONLUS del settore.

I risultati?

- Quattro facoemulsificatori nuovi donati a ospedali periferici in Ghana, RDC, Togo e Guinea. Un microscopio operatorio nuovo donato in Togo.
- Sei Oculisti formati nella facoemulsificazione: uno in Ghana, tre in RDC, due in Togo. Due oculisti in formazione, un togolese ed uno della Guinea Equatoriale.
- L'obiettivo, realisticamente raggiungibile a breve, delle 1.500 operazioni di cataratta all'anno, per Oculista, mediante facoemulsificazione.
- Tutto ciò, in Africa, non è passato inosservato come dimostrano i numerosi lettori d'oltremare di Oftalmologia Domani (grazie alla traduzione degli articoli in inglese voluta da Costantino).
- Infine, ma non per ultimo, abbiamo piantato per primi (e per il momento, anche i soli) la bandiera dell'Oftalmologia Italiana nell'Africa sub sahariana francofona (qualche centinaia di milioni di persone). Ciò che ci ha distinto è stato l'aver focalizzato tutti i nostri sforzi nel difficilissimo compito di formare gli oculisti locali nella tecnica ormai universale della facoemulsificazione (alla quale le grandi masse dell'Africa rurale non hanno accesso).

Tutto ciò non è stata solo opera di noi tre o quattro; oltre a Costantino e alla sua Rivista, dobbiamo ringraziare la Ditta Alcon Italia e i Rotary International che ci hanno aiutato in modo determinante.

Ti auguro vivamente di continuare al meglio il percorso tracciato dal nostro indimenticabile Maestro.

Tuo
Paolo

Insieme al Direttore Antonello Rapisarda abbiamo sentito l'esigenza di aprire questa nuova rubrica "Le interviste di Oftalmologia Domani" con lo scopo di far conoscere come si svolge nel quotidiano la vita professionale di alcuni protagonisti dell'Oftalmologia in Italia, e di fotografare, per quanto è possibile, le diverse realtà esistenti sul nostro territorio.

I colleghi che incontreremo rispondono alle esigenze sanitarie emergenti in campo oftalmologico con la loro attività e dell'equipe che dirigono, e la loro personalità spesso caratterizza tutta la struttura dove operano.

La vita professionale di ciascuno ha superato tutte le tappe del percorso ospedaliero, universitario o nella libera professione, raggiungendo posizioni apicali e di prestigio. Il fine di queste inchieste lungo la nostra penisola non è quello di esaltare questo o quel collega, ma di offrire in modo diretto uno spaccato della loro esperienza professionale ed umana, che possa aiutare le nuove generazioni nelle difficoltà che li attendono.



Attraverso le domande conosceremo differenti realtà sanitarie non sempre sotto la luce dei riflettori, e la risposta offerta alle patologie oftalmologiche, semplici e più complesse. La struttura sanitaria resta l'elemento prioritario. Le capacità organizzative dei singoli dirigenti determinano la qualità finale delle prestazioni offerte, e questa rispondenza si ritrova nelle valutazioni di gradimento degli utenti.

Oneri ed onori per il nostro intervistato, oltre ad una grande responsabilità.

Gli aspetti umani e professionali che di volta in volta emergeranno vanno oltre la semplice curiosità.

Siamo fiduciosi che questa nuova rubrica riscontrerà il favore dei lettori, potrà essere di monito alle nuove generazioni nel fare di più e meglio, e di incoraggiamento nell'affrontare gli ostacoli della loro vita di oculisti. Non per ultimo conoscere i percorsi di vita professionale di tanti illustri colleghi offrirà, per chi è più avanti negli anni, un personale confronto sia nel condividere i momenti comuni che nel rilevarne le inevitabili differenze.

Intervista al Dott. Antonio Laborante

Direttore della Struttura Complessa di Oculistica Casa Sollievo della Sofferenza, San Giovanni Rotondo, FG

Dottore Antonio Laborante la sua carriera si è quasi interamente svolta nella Casa Sollievo della Sofferenza. In cosa questo Ospedale che ha tanto prestigio, riconosciuto come IRCCS Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico dal 1991, differisce dagli altri nosocomi e influenza l'attività professionale di tutti i giorni?



Sì, la mia crescita professionale è legata a Casa Sollievo della Sofferenza e alla opportunità che mi ha dato di migliorare, un mese dopo la mia assunzione all'ora, Primario Dott. Moretti già mi affidava fattivamente i primi interventi. Essendo un reparto ospedaliero, ha bisogno di medici che sappiano operare. Non mi permetto di fare confronti con altri ospedali in cui operano colleghi affidabili e competenti, credo

che la differenza dagli altri ospedali sta in San Pio ed il suo carisma.

PER IL PERSONALE TUTTO DELLA "CASA...", IN PRIMIS DEI MEDICI, SI TRATTA DI INTERCETTARE ED INCARNARE GRADUALMENTE IL DONO CHE PRESIEDE E SEMPRE ACCOMPAGNA QUESTO OSPEDALE. NEL SUO SECONDO DISCORSO SULLA "CASA..", AD UN ANNO DALLA INAUGURAZIONE DELL'OSPEDALE, IL 5 MAGGIO DEL 1957, PADRE PIO PRONUNCIAVA TESTUALMENTE QUESTE PAROLE, NELLE QUALI MI PARE DI POTER SCORGERE IL "SEGRETO" DI QUEST'OSPEDALE: "QUEST'OPERA, SE

FOSSE SOLO SOLLIEVO DEI CORPI, SAREBBE SOLO COSTITUZIONE DI UNA CLINICA MODELLO... MA ESSA È STIMOLATA ED INCALZATA AD ESSERE RICHIAMO OPERANTE ALL'AMORE DI DIO, MEDIANTE IL RICHIAMO DELLA CARITÀ". E' SICURAMENTE UN CENTRO DI ECCELLENZA, È UN CENTRO DI RICOVERO E DI RICERCA, MA TUTTO QUESTO NON BASTA. NEL DISEGNO DI PADRE PIO ESSA DEVE ESSERE

UNO STRUMENTO, UNA SORTA DI PONTE E MEDIAZIONE AFFINCHÈ

L'UOMO POSSA INCONTRARE DIO.

Non solo gli ammalati, destinatari delle nostre cure, ma anche i medici, gli infermieri e quanti a diversi livelli vi operano.

Tutto questo doveva avvenire attraverso la carità, e con la compartecipazione tra il dono di Dio e l'impegno dell'uomo ed ha definito il suo ospedale un "Tempio di preghiera e di scienza", una "città ospedaliera tecnicamente adeguata alle più ardite esigenze cliniche". Altra caratteristica che si cerca di perseguire è l'umiltà, farsi piccoli di fronte all'uomo bisognoso e sofferente che si rivolge a noi.

Come è organizzato il Reparto che lei dirige dal 2009, quali sono i "numeri" che lo rendono così prestigioso, e quali i campi di intervento?

Il reparto ha subito grandi cambiamenti nell'ultimo decennio, per adeguarsi alle evoluzioni tecnologiche e alle nuove indicazioni normative e legislative, spostando molta attività dai tradizionali ricoveri ordinari ad attività di day surgery e day service. Ciò ha richiesto profondi cambiamenti organizzativi, possibili per il contributo di tutto il personale, nonostante il carico burocratico aumentato spesso non ci ha aiutato.

Il reparto è dotato di 6 posti letto ordinari e 12 posti di day surgery e day service. Negli ultimi 10 anni l'attività chirurgica è passata da circa 2.000 interventi annui a circa 4.000, e l'attività ambulatoriale da circa 20.000 prestazioni ad oltre 40.000.

L'attività chirurgica ci vede caratterizzati per una importante attività nel campo della chirurgia corneale trapiantologica e refrattiva e della chirurgia retinica, ma anche nella chirurgia dello strabismo e del glaucoma, ovviamente da non sottovalutare la chirurgia della cataratta che rappresenta circa il 50% della ns. chirurgia che viene fatta con impianto di lenti premium, in buona parte.

Quali vantaggi si hanno ad avere organizzato le attività della sua unità operativa in tanti Gruppi di lavoro, ben 12 sezioni, con altrettanti responsabili?

Questo tipo di organizzazione mi ha permesso di responsabilizzare il singolo medico, facilitare il percorso del paziente, cercando di dare la massima professionalità possibile, ovviamente molto dipende non solo dalla organizzazione, ma dalla capacità e disponibilità del singolo professionista, tutti però sono stati messi in condizione di crescere.

La sua formazione professionale si è rivolta principalmente verso la chirurgia del segmento anteriore.

Quali consigli darebbe ai tanti giovani che si apprestano alla professione di oftalmologo? La chirurgia è per tutti o sono necessarie doti particolari?

Sì, io ho concentrato, soprattutto, la mia attività chirurgica e di ricerca verso la chirurgia del segmento anteriore (attività trapiantologica: perforante, lamellare, endoteliale, chirurgia della cataratta, ma essendo Responsabile del reparto non disdegno di dare il mio contributo anche nella chirurgia del glaucoma e dello strabismo). Ovviamente sono affiancato da altri medici molto validi. La chirurgia della retina è affidata ad un gruppo di 3 colleghi esperti e competenti.

Ai giovani consiglio di crederci, di applicarsi con dedizione e di guardare meno all'aspetto economico, certamente importante e legittimo, di anteporre in primis il bene e l'amore per il paziente ed il resto verrà di conseguenza. Essere disponibili a sfiorare le ore, per apprendere il più possibile, a fare anche esperienza in centri esteri ma per tornare nella propria Patria.

L'Italia nel campo dell'Oculistica, io credo, non ha da invidiare nulla ad altre nazioni essendoci ottime professionalità. L'oculistica offre tante opportunità non necessariamente tutti devono essere chirurghi, bisogna essere portati e sentire di volerlo fare.

Gli step per fare buona chirurgia sono a mio parere:

- guardare ed assorbire la tecnica con gli occhi,
- studiare ed assorbire la tecnica con la mente,
- fare ed assorbire la tecnica con le mani. Ragionare sempre e non strafare, ma operare con il minor rischio per garantire il miglior risultato possibile.

Quali casi clinici hanno più significativamente segnato la sua vita professionale anche per l'aspetto umano?

La mia vita professionale è segnata da una infinità di episodi di pazienti riconoscenti che mi hanno fatto maturare e mi hanno spinto con determinazione a perseguire nella mia attività professionale.

Sono veramente tanti i pazienti che mi hanno coinvolto e mi hanno portato a condividere con loro un risultato efficace e risolutivo con un abbraccio, una carezza, un sorriso o un grazie, molti più delle rare delusioni con cui il medico può anche aver a che fare.

Però non dimenticherò mai la nonnina di 90 anni che per una cataratta bilaterale non vedeva da tanto tempo e che dopo l'intervento mi contestava la comparsa delle rughe al suo viso, con ovvia somma meraviglia del figlio, o la signora di 50 anni che per una patologia corneale era stata sottoposta a diversi interventi di

cheratoplastica perforante, sempre purtroppo, esitati in rigetto, che dopo non aver visto per molto tempo veniva sottoposta ad innesto di cellule staminali e successivamente cheratoplastica ed al mattino tola la benda felicissima mi abbracciava trasferendomi la sua grande gioia. Siamo proprio fortunati ad essere chirurghi della vista.

L'attenzione e la vicinanza alla sofferenza del malato, tanto sentita da San Pio, come incide nella qualità delle vostre prestazioni? E sui risultati?

Secondo Padre Pio questa vicinanza può essere vissuta in modo autentico solamente se si realizza un'alleanza tra medici, operatori sanitari e pazienti.

Spesso diceva proprio ai medici: "portate Dio ai malati; varrà più di qualsiasi altra cura". Spiegava: "qui, ricoverati, medici, sacerdoti saranno riserve d'amore, che tanto più sarà abbondante in uno tanto più si comunicherà agli altri".

Essere una "riserva di amore", essere cioè ripieni di un amore che viene da Dio e trova in noi la disponibilità ad accoglierlo e così si comunica anche agli altri in tutto quello che facciamo, quasi senza accorgersene, poiché diviene uno stile. Non si tratta solo di empatia medico-paziente, ma di un reciproco scambio.

Se un medico ha la pace nel cuore allora la trasmette anche agli altri, le prestazioni migliorano, il clima è più sereno ed i risultati si vedono, ovviamente non tutto è semplice, ma l'ospedale di San Pio ci dà questa opportunità.

Cosa cambierebbe nei programmi di formazione dei giovani oculisti? Quali carenze ci sono in base all'esperienza personale maturata a contatto di tanti giovani transitati nel suo reparto per fare esperienza, alcuni dei quali dopo hanno trovato definitiva sistemazione lavorativa?

Oggi viviamo nel tempo del diktat dell'immagine, sembra un paradosso detto da un medico oculista, e vediamo l'accrescersi di un pensiero veloce rapido e non riflessivo, certamente serve anche questo tipo di pensiero, spesso dobbiamo prendere decisioni rapide in pochi secondi, ma è necessario recuperare anche un pensiero lento, capace di riflessione, che in latino significa "flettersi due volte". C'è una dimensione sapienziale del nostro lavoro di medici che si può affinare soltanto recuperando il primato dell'ascolto. Se si impara a sentire si può vedere, il vedere nasce dall'ascolto.

Alla luce della mia esperienza di medico e di primariato ritengo che i giovani debbano poter scoprire il valore

preminente della continuità terapeutica, allenandosi al sacrificio e alla perseveranza e al lavoro d'équipe, saper stare insieme e condividere un servizio all'uomo che è bisognoso nella sofferenza.

Quindi dico ai giovani amate quel che fate, abbiate un sogno da realizzare, perseguitelo con determinazione. Certo tutti, universitari, ospedalieri, soprattutto chi ha un ruolo di responsabilità deve incoraggiare e valorizzare le giovani energie. ■

Grazie dottor Laborante a nome del Direttore Antonello Rapisarda e di tutta la Redazione per l'interessante intervista concessa a Oftalmologia Domani. Le auguro di continuare la strada dei successi nella professione e di accrescere ancor più il prestigio dell'Oftalmologia di Casa Sollievo della Sofferenza. Nello stringerle idealmente la mano come vecchio amico, mi complimento vivamente non senza pregarla di portare sulla tomba di San Pio le tante richieste e speranze personali e dei colleghi credenti, invocando la Sua protezione e potente intercessione, ancor più ascoltate perchè sussurrate con fede da un Suo figlio spirituale.

Grazie ancora e a presto rivederci, Amedeo.

Glaucoma e neuroprotezione



A. Rapisarda, A. Spinello

La neuroprotezione rappresenta l'approccio terapeutico volto a rallentare o a prevenire la morte delle cellule neuronali mantenendone e/o migliorandone la loro integrità funzionale.

Il tema relativo alla protezione neurologica dei pazienti con glaucoma, è argomento ampio e complesso, e verrà da noi sviluppato in tre capitoli così composti:

PARTE I: Neuroprotezione legata alla terapia topica antipertensiva oculare.

PARTE II: Molecole con effetto neuroprotettivo in sperimentazione e/o sviluppo pre-clinico e clinico.

PARTE III: Neuroprotezione mediante trattamento sistemico nutrizionale.

PRIMA PARTE

Introduzione

Il glaucoma costituisce la seconda causa di cecità nel mondo dopo la cataratta (*Kingman S, Bull World Health Organ, 2004*) con 6,7 milioni di ciechi su un totale di 68 milioni di pazienti affetti dalla malattia (*Quigley HA, Br J Ophthalmol, 2006*).

È una neuropatia ottica degenerativa caratterizzata, negli stadi più precoci, da una degenerazione delle Cellule Ganglionari Retiniche (CGR) e dei loro assoni, con una progressiva perdita funzionale delle stesse, coinvolte anche in un processo apoptotico (morte cellulare programmata). Gli stadi più tardivi della malattia sono anche caratterizzati dalla perdita dei neuroni a livello del nucleo genicolato laterale e della corteccia visiva e sfociano in una graduale, ma inesorabile, perdita del campo visivo (*Tian K, Clin Ophthalmol, 2015*) (Fig. 1).

I meccanismi responsabili dell'insorgenza e della progressione del glaucoma non sono stati ancora del tutto

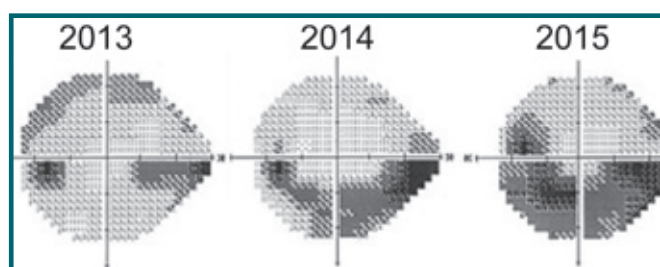


Fig. 1 - Progressione del danno glaucomatoso

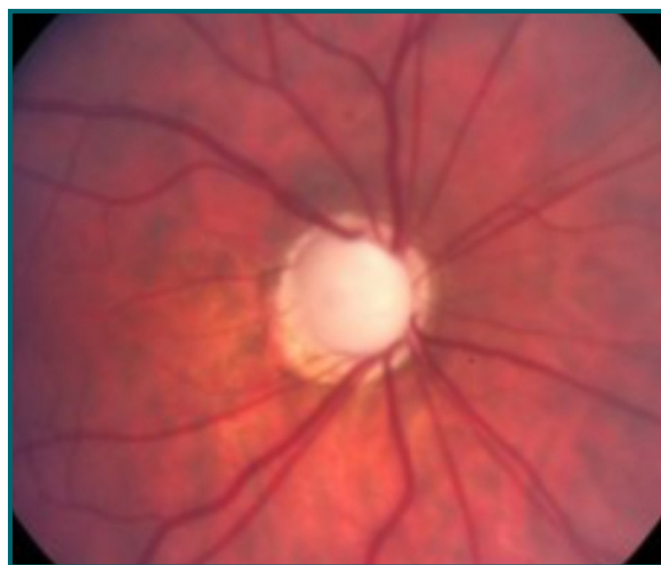


Fig. 2 - Escavazione glaucomatosa

compresi. È tuttavia chiaro che il danno alle CGR è, almeno in parte, il risultato di un incremento della Pressione Intraoculare (PIO) che è considerato il principale fattore di rischio per l'insorgenza della malattia (*Kaushik S, J Prostgrad Med, 2003*). L'aumento della PIO è d'altronde seguito da alterazioni strutturali della testa del nervo ottico, dal "cupping" del disco ottico

(Fig. 2) e dall'assottigliamento dello strato di fibre nervose retiniche con degenerazione progressiva dell'intera retina (*Chang EE, Ophthalmol, 2012*).

L'incremento della PIO non è il solo fattore di rischio del glaucoma ma altri processi chiave potenzialmente patogenetici meritano attenzione: tra questi, la compressione meccanica, l'alterazione del microcircolo della testa del nervo ottico associata alla deprivazione dei fattori neurotrofici, lo stress ossidativo, la tossicità calcio-mediata, l'attivazione dei processi di autoimmunità ed inoltre la neurotossicità da glutammato (*Tian K, Clin Ophthalmol, 2015*).

Attualmente l'unico modo provato e accettato per preservare la funzione visiva è la riduzione della PIO (EGS 2014). Questa può di per se prevenire o ritardare la morte delle CGR ed essere dunque, indirettamente, considerata neuroprotettiva. Ricordiamo a questo proposito che per neuroprotezione si intende qualunque intervento, anche indipendente dalla riduzione della PIO, in grado di prevenire la morte delle CGR, che dovrebbe realizzarsi proteggendo direttamente le stesse o neutralizzando gli effetti deleteri causati dai numerosi fattori tossici che accompagnano la malattia (*Doozandeh A, J Ophthalmic Vis Res, 2016*).

Una serie di studi clinici randomizzati hanno dimostrato infatti come l'abbassamento della PIO protegga dalla degenerazione del nervo ottico e dalla perdita del campo visivo in pazienti con glaucoma avanzato, con glaucoma di nuova diagnosi, con ipertensione oculare ma senza glaucoma e con glaucoma senza ipertensione. In particolare, il Collaborative Normal Tension Glaucoma Study (CNTGS), l'Ocular Hypertension Treatment Study (OHTS) e l'Early Manifest Glaucoma Trial (EMGT) hanno prodotto eccellenti risultati evidenziando l'effetto della riduzione della PIO sul mantenimento della funzione visiva, sia mediante terapia topica sia paracirchirurgica (trabeculoplastica laser) sia chirurgica (trabeculectomia). Nonostante ciò, però, questi stessi studi hanno anche evidenziato che la riduzione della PIO, in alcuni pazienti, non evita il peggioramento del glaucoma con perdita del campo visivo (*Chang EE, Ophthalmol, 2012*).

La Terapia Topica del Glaucoma

La somministrazione topica di colliri ipotensivi rimane comunque la terapia standard per il glaucoma che, essendo una patologia cronica, richiede un trattamento a lungo termine costituito spesso da una terapia multipla (*Kastelan S, BioMed Res Int, 2013*). Studi epidemiologici hanno infatti dimostrato che il rischio di glaucoma aumenta del 12% per ogni mmHg di incremento della PIO (*Nemesure B, Ophthalmol, 2007*).

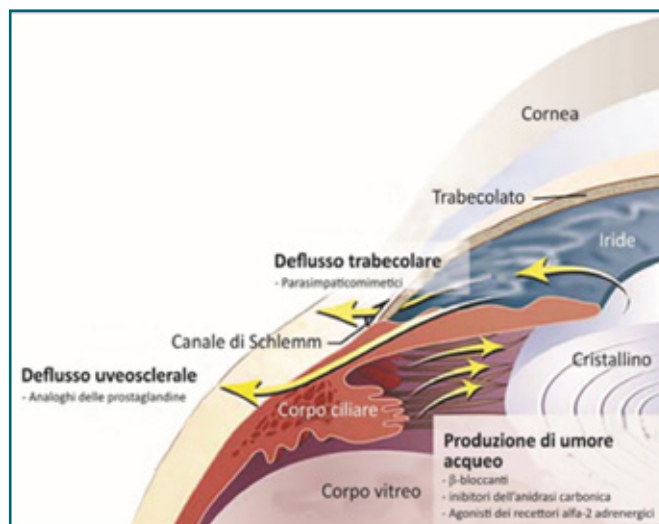


Fig. 3 - Principale meccanismo d'azione dei farmaci impiegati per abbassare la PIO

La PIO può essere ridotta mediante la somministrazione topica di differenti classi di farmaci che agiscono riducendo la produzione di umore acqueo oppure facilitandone il deflusso attraverso il trabecolato o attraverso la via uveo-sclerale (Fig. 2). I colliri più usati (riportati in Tabella 1) sono a base di:

- **beta-bloccanti** (*antagonisti dei recettori beta-adrenergici*) che riducono la produzione di umore acqueo da parte del corpo ciliare
- **inibitori dell'anidraasi carbonica** che riducono la secrezione di umore acqueo inibendo l'attività dell'enzima del corpo ciliare.
- **parasimpaticomimetici** (*miotici*) che attraverso la contrazione del muscolo ciliare, con relativa miosi, permettono l'incremento del deflusso di umore acqueo attraverso il trabecolato
- **analoghi delle prostaglandine** che aumentano il deflusso di umore acqueo attraverso la via uveosclerale
- **alfa/beta simpaticomimetici** che riducono la PIO riducendo il contenuto di glicosamminoglicani che ostruiscono il trabecolato
- **agonisti dei recettori alfa-2-adrenergici** che agiscono mediante un duplice meccanismo, sia riducendo la produzione di umore acqueo che incrementandone il deflusso trabecolare (Fig. 3)

Questi farmaci vengono anche impiegati in combinazioni fisse soprattutto quando il paziente non risponde più alla terapia con un singolo principio attivo. Le combinazioni includono: analoghi delle prostaglandine/beta-bloccanti, inibitori dell'anidraasi carbonica/beta-bloccanti, agonisti alfa-2-adrenergici/beta-bloccanti e inibitori dell'anidraasi carbonica/agonisti

TAB. 1 - FARMACI IMPIEGATI PER ABBASSARE LA PIO

CLASSI FARMACOLOGICHE	ESEMPI DI MOLECOLE
Parasimpaticomimetici	Pilocarpina
	Carbacolo
Simpaticomimetici	Adrenalina
	Epinefrina
Antagonisti dei recettori beta-adrenergici	Carteololo
	Timololo
	Betaxololo
	Metipranololo
	Levobetaxololo
Inibitori dell'anidraasi carbonica	Acetazolamide
	Doclofenamide
	Brinzolamide
Agonisti dei recettori alfa2-adrenergici	Clonidina
	Apraclonidina
	Brimonidina
Analoghi delle prostaglandine	Unoprostone
	Latanoprost
	Travoprost
	Bimatoprost
	Tafluprost

alfa-2-adrenergici (Tian K, Clin Ophthalmol, 2015).

Per diverse di queste sostanze è stato ipotizzato un meccanismo neuroprotettivo indipendente dall'effetto sulla PIO.

Antagonisti dei recettori beta-adrenergici

Tutti i beta-bloccanti abbassano la PIO, di circa il 25% rispetto al valore iniziale, inibendo i recettori beta-adrenergici presenti a livello dell'epitelio ciliare, e riducendo in tal modo la produzione di umore acqueo. Oltre all'effetto sulla PIO, alcuni studi hanno suggerito un effetto neuroprotettivo indiretto di questa classe di sostanze che dovrebbe essere mediato dalla inibizione dell'influsso di calcio e di sodio all'interno dei neuroni, notoriamente responsabile di fenomeni di ipossia, ischemia ed eccitotossicità. Un effetto di riduzione dell'affinità per il recettore NMDA (N-metil-D-aspartato) e del glutammato ridurrebbe ulteriormente l'influsso di calcio nelle CGR (Osborne NN, J Ocul

Pharmacol Ther, 2005; Gross RL, Surv Ophthalmol, 1999; Zhang J, Brain Res, 2003). I beta-bloccanti, legando i canali sodio e calcio voltaggio-dipendenti, permetterebbero di ridurre l'influsso di calcio stimolato dall'attivazione del recettore NMDA. Tuttavia non sono stati condotti studi clinici adeguati a confermare l'effetto neuroprotettivo di questa categoria di farmaci anche se è stato mostrato un qualche effetto positivo sulla riduzione della progressione della perdita del campo visivo (Messmer C, Am J Ophthalmol, 1991; Collignon-Brach H, Curr Eye Res, 1992; Collignon-Brach H, Surv Ophthalmol, 1994; Kaiser HJ, Surv Ophthalmol, 1994; Kaiser HJ, Surv Ophthalmol, 1994; Drance SM, Drance SM, J Glaucoma, 1998; Vainio-Jylha E, Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 1999; Rainer G, Ophthalmologica, 2003; Miki H, J Ocul Pharmacol Ther, 2004).

Inibitori dell'anidraasi carbonica

Gli inibitori dell'anidraasi carbonica riducono la PIO bloccando l'anidraasi carbonica presente a livello dell'epitelio ciliare, uno dei tre enzimi chiave per la produzione di umore acqueo. Sembra anche che queste sostanze siano in grado di incrementare la perfusione ematica a livello della coroide e della testa del nervo ottico con un meccanismo ancora non del tutto chiaro.

Essi possono influenzare il sistema tampone dell'organismo, riducendo il pH e, con questo meccanismo, inducono vasodilatazione (Okazawa H, J Cereb Blood Flow Metab, 2001; Reitsamer HA, IOVS, 2009; Torring MS, IOVS, 2009) che, a sua volta, potrebbe favorire la perfusione retinica (Pedersen DB, Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2005). Gli inibitori dell'anidraasi carbonica si possono somministrare anche per via orale ma il loro uso prolungato è limitato da numerosi effetti collaterali quali ad esempio iperkaliemia, formazione di calcoli a livello del tratto urinario, diuresi e anemia aplastica. Ecco allora che, almeno per la terapia cronica, vengono preferiti i farmaci topici. Tuttavia, la durata d'azione e l'effetto massimale di questi farmaci è limitato poiché per avere un effetto significativo sulla PIO è necessario bloccare l'anidraasi carbonica per più del 99%. Non esiste alcuna prova clinica sull'effetto neuroprotettivo di questa classe di farmaci.

Parasimpaticomimetici

I parasimpaticomimetici sono stati impiegati per il trattamento del glaucoma per circa un secolo grazie alla loro capacità di ridurre la PIO incrementando il deflusso di umore acqueo. Essi determinano la contrazione del tessuto muscolare a livello del corpo ciliare, ciò permette l'apertura del trabecolato e del canale di

Schlemm. Sono in grado di abbassare la PIO del 20% rispetto al valore iniziale, tuttavia, a causa del loro effetto di costrizione della pupilla (miosi) soprattutto negli individui più giovani, il loro uso è limitato. Non sono stati identificati effetti neuroprotettivi relativi all'azione farmacologica di questa categoria di farmaci indipendenti dal loro effetto sulla PIO (*Pfeiffer N, Cell Tissue Res, 2013*).

Analoghi delle prostaglandine

Gli analoghi delle prostaglandine sono stati introdotti in oftalmologia nell'ultimo ventennio. Essi non abbassano velocemente la PIO ma la riducono efficacemente del 25-30% rispetto al valore iniziale incrementando il deflusso di umore acqueo attraverso la via uveosclerale e, in parte, anche attraverso la via convenzionale (trabecolato e canale di Schlemm). A differenza di altri farmaci, il loro impiego non è associato ad effetti collaterali sistemici, possono essere somministrati una volta al giorno (migliorando la compliance del paziente) sebbene permangano effetti collaterali a livello topico che includono iperemia, infiammazione e/o altri sintomi di intolleranza legati ad effetti dannosi per la superficie oculare, anche se al momento gli effetti collaterali più fastidiosi e caratteristici di questa categoria farmacologica sono l'allungamento delle ciglia e l'imbrunimento dell'iride.

Anche per gli analoghi delle prostaglandine sono stati ipotizzati effetti neuroprotettivi indipendenti dalla loro azione sulla PIO. È stata ad esempio dimostrata, sia in esperimenti in vitro che in vivo, la loro capacità di proteggere le CGR dal processo apoptotico (*Kanamori A, Exp Eye Res, 2009*). Altri esperimenti hanno evidenziato un effetto protettivo nei confronti della tossicità da glutammato (*Zheng J, Cell Mol Neurobiol, 2011; Nakanishi Y, Exp Eye Res, 2006*). Altre valutazioni suggeriscono che un effetto neuroprotettivo possa essere dovuto sia all'inibizione del processo apoptotico attraverso il blocco della caspasi 3, sia attraverso un aumento della vasodilatazione e, dunque, ad un aumento della perfusione. Tuttavia, anche in questo caso, non sono stati condotti studi clinici appropriati in grado di confermare le sopracitate ipotesi (*Pfeiffer N, Cell Tissue Res, 2013*).

Simpaticomimetici

I farmaci simpaticomimetici sono usati solo raramente poiché il loro effetto sulla PIO è limitato al 15-20% rispetto al valore basale. Essi, tuttavia, mostrano un meccanismo d'azione interessante in quanto agiscono riducendo il contenuto di glicosamminoglicani, presenti a livello trabecolare, che ostruiscono il deflusso

di umore acqueo e che notoriamente sono coinvolti nell'insorgenza del glaucoma correlato all'uso di farmaci corticosteroidi. L'uso di queste sostanze potrebbe essere, dunque, utile soprattutto nei casi di glaucoma secondario. La loro attività intrinseca sui recettori alfa e beta-adrenergici potrebbe altresì offrire un potenziale effetto sulla regolazione della vasodilatazione, sebbene ciò non sia stato mai investigato nell'uomo e correlato ad un effetto neuroprotettore (*Pfeiffer N, Cell Tissue Res, 2013*).

Agonisti dei recettori alfa-2 adrenergici

Gli agonisti dei recettori alfa-2 adrenergici agiscono sulla PIO riducendo la produzione di umore acqueo, attraverso l'inibizione dell'adenilato ciclasi che porta ad un minore rilascio dei livelli di AMPciclico aumentando il deflusso uveosclerale (*Ogidiyghen M, Exp Eye Res, 1994; Toris CB, Am J Ophthalmol, 1999*).

Questi farmaci sono stati usati principalmente per l'effetto sull'abbassamento della PIO anche se fin dall'inizio sono stati studiati per i loro potenziali effetti neuroprotettivi legati al loro peculiare meccanismo d'azione.

I recettori alfa-2 adrenergici sono localizzati nell'epitelio ciliare non-pigmentato, negli assoni, nei dendriti, nella glia e nei fotorecettori. L'attivazione di questi recettori da parte di molecole agoniste inibisce la morte cellulare mediante un meccanismo complesso e indipendente da quello rivolto alla riduzione della PIO. Numerose evidenze implicano che questi alfa-2 adrenocettori inibiscono il "pathway" pro-apoptotico (*Tatton W, Surv Ophthalmol, 2003*), il rilascio di fattori neurotrofici (*Gao H, Arch Ophthalmol, 2002*) e il rilascio di glutammato (*Donello JE, J Pharmacol Exp Ther, 2001*) fornendo nel complesso un'azione potenzialmente neuroprotettiva. Essi attivano il "pathway" dell'inositolo trifosfato (PI3) e quello della proteina chinasi/Akt che rappresentano i principali "pathways" a cui si attribuisce la sopravvivenza cellulare. Il blocco dell'apoptosi avviene mediante l'inibizione dei segnali pro-apoptotici (quali ad es. quelli promossi dalle proteine Bad e Caspasi 9) e mediante l'attivazione di molecole anti-apoptotiche come l'NF-kB. La stimolazione degli alfa-adrenocettori attiva inoltre ERK (Extracellular signal Regulated Kinase) e incrementa la sintesi di fattori di sopravvivenza (proliferativi) rappresentati ad esempio dalle proteine ^oFGF e Bcl-2 (*Ballif BA, Cell Growth Differ, 2001; Xia Z, Science, 1995*). È stato anche dimostrato che la modulazione, invece che l'inibizione diretta, della funzione dei recettori NMDA gioca un ruolo chiave nel processo neuroprotettivo sia del glaucoma che di altre patologie del sistema nervoso centrale associate ad una overstimolazione di detti recettori (*Dong CJ, IOVS, 2008*).

Attualmente la brimonidina topica è il solo farmaco per il quale sia stato mostrato un effetto neuroprotettivo nel glaucoma. Lo studio condotto dal Low-Pressure Glaucoma Study Group ha valutato due gruppi paralleli di pazienti con glaucoma trattati con brimonidina o timololo e ha dimostrato un sovrapponibile effetto sull'abbassamento della PIO ma un migliore effetto di conservazione della funzione visiva nel gruppo trattato con brimonidina, sebbene il preciso meccanismo responsabile di questo effetto non sia ancora stato chiarito. Come precedentemente riportato, numerose ipotesi sono state fatte circa i meccanismi mediante i quali la brimonidina possa produrre i suoi effetti terapeutici, ma è certo che essa costituisce l'unica terapia medica per il glaucoma che oltre ad abbassare la PIO abbia mostrato nell'uomo un potenziale effetto neuroprotettivo (*Krupin T, Am J Ophthalmol, 2011*).

Conclusioni

Il glaucoma è una neuropatia ottica progressiva dovuta a molteplici cause ed è caratterizzato da una continua e inesorabile perdita di CGR e dei loro assoni che si associa ad una concomitante perdita della funzione visiva. L'aumento della PIO gioca un ruolo critico nella maggior parte dei casi di glaucoma, ed è per questo motivo che al momento la terapia di questa patologia è

limitata alla riduzione del tono oculare. L'attenzione della classe medica si sta sempre più focalizzando sul ritardo o sull'arresto della progressione della perdita delle strutture del nervo ottico e della funzione visiva. C'è, perciò, un sempre maggiore interesse verso lo studio di farmaci in grado di influenzare positivamente l'andamento della neuropatia ottica mediante meccanismi anche indipendenti dall'abbassamento della PIO. L'attuale terapia medica, non solo è spesso poco tollerata dal paziente a causa delle molteplici somministrazioni e combinazioni di farmaci impiegati, ma non è del tutto soddisfacente in quanto il raggiungimento del target pressorio spesso non garantisce il mantenimento della funzione visiva.

È pertanto ormai chiaro che il futuro della terapia medica del glaucoma sarà rappresentato dalla scoperta di molecole in grado di modificare l'andamento della malattia abbassando la PIO ma anche, e soprattutto, prevenendo e contrastando i danni a carico e delle CGR e delle strutture oculari nervose. ■

Di prossima pubblicazione:

PARTE II: Molecole con effetto neuroprotettivo in sperimentazione e/o sviluppo pre-clinico e clinico.

PARTE III: Neuroprotezione mediante trattamento sistemico nutrizionale.

BIBLIOGRAFIA

- Ballif BA, Blenis J. Molecular mechanisms mediating mammalian mitogen-activated protein kinase (MAPK) kinase (MEK)-MAPK cell survival signals. *Cell Growth Differ.* 2001 Aug;12(8):397-408.
- Chang EE, Goldberg JL. Glaucoma 2.0: neuroprotection, neurodegeneration, neuroenhancement. *Ophthalmology.* 2012 May;119(5):979-86.
- Collignon-Brach J. Long-term effect of ophthalmic beta-adrenoceptor antagonists on intraocular pressure and retinal sensitivity in primary open-angle glaucoma. *Curr Eye Res.* 1992 Jan;11(1):1-3.
- Collignon-Brach J. Long term effect of topical beta-blockers on intraocular pressure and visual field sensitivity in ocular hypertension and chronic open-angle glaucoma. *Surv Ophthalmol.* 1994 May;38 Suppl:S149-55.
- Donello JE, Padillo EU, Webster ML, Wheeler LA, Gil DW. alpha(2)-Adrenoceptor agonists inhibit vitreal glutamate and aspartate accumulation and preserve retinal function after transient ischemia. *J Pharmacol Exp Ther.* 2001 Jan;296(1):216-23.
- Dong CJ, Guo Y, Agey P, Wheeler L, Hare WA. Alpha2 adrenergic modulation of NMDA receptor function as a major mechanism of RGC protection in experimental glaucoma and retinal excitotoxicity. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2008 Oct;49(10):4515-22.
- Doozandeh A, Yazdani S. Neuroprotection in Glaucoma. *J Ophthalmic Vis Res.* 2016 Apr-Jun;11(2):209-20. Review.
- Drance SM. A comparison of the effects of betaxolol, timolol, and pilocarpine on visual function in patients with open-angle glaucoma. *J Glaucoma.* 1998 Aug;7(4):247-52.
- Gao H, Qiao X, Cantor LB, WuDunn D. Up-regulation of brain-derived neurotrophic factor expression by brimonidine in rat retinal ganglion cells. *Arch Ophthalmol.* 2002 Jun;120(6):797-803.
- Gross RL, Hensley SH, Gao F, Wu SM. Retinal ganglion cell dysfunction induced by hypoxia and glutamate: potential neuroprotective effects of beta-blockers. *Surv Ophthalmol.* 1999 Jun;43 Suppl 1:S162-70.
- Kaiser HJ, Flammer J, Stümpfig D, Hendrickson P. Longterm visual field follow-up of glaucoma patients treated with beta-blockers. *Surv Ophthalmol.* 1994 May;38 Suppl:S156-9; discussion S160.
- Kanamori A, Naka M, Fukuda M, Nakamura M, Negi A. Latanoprost protects rat retinal ganglion cells from apoptosis in vitro and in vivo. *Exp Eye Res.* 2009 Mar;88(3):535-41.
- Kaštelan S, Tomić M, Metež Soldo K, Salopek-Rabatić J. How ocular surface disease impacts the glaucoma treatment outcome. *Biomed Res Int.* 2013;2013:696328. Review.
- Kaushik S, Pandav SS, Ram J. Neuroprotection in glaucoma. *J Postgrad Med.* 2003 Jan-Mar;49(1):90-5.

- Kingman S. Glaucoma is second leading cause of blindness globally. *Bull World Health Organ.* 2004 Nov;82(11):887-8.
- Krupin T, Liebmann JM, Greenfield DS, Ritch R, Gardiner S. Low-Pressure Glaucoma Study Group. A randomized trial of brimonidine versus timolol in preserving visual function: results from the Low-Pressure Glaucoma Treatment Study. *Am J Ophthalmol.* 2011 Apr;151(4):671-81.
- Messmer C, Flammer J, Stämpfig D. Influence of betaxolol and timolol on the visual fields of patients with glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 1991 Dec 15;112(6):678-81.
- Miki H, Miki K. The effects on the intraocular pressure and visual field resulting from a switch in the treatment from timolol to betaxolol. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2004 Dec;20(6):509-17.
- Nakanishi Y, Nakamura M, Mukuno H, Kanamori A, Seigel GM, Negi A. Latanoprost rescues retinal neuro-glial cells from apoptosis by inhibiting caspase-3, which is mediated by p44/p42 mitogen-activated protein kinase. *Exp Eye Res.* 2006 Nov;83(5):1108-17.
- Nemesure B, Honkanen R, Hennis A, Wu SY, Leske MC; Barbados Eye Studies Group. Incident open-angle glaucoma and intraocular pressure. *Ophthalmology.* 2007 Oct;114(10):1810-5.
- Ogidigben M, Chu TC, Potter DE. Alpha-2 adrenoceptor mediated changes in aqueous dynamics: effect of pertussis toxin. *Exp Eye Res.* 1994 Jun;58(6):729-36.
- Okazawa H, Yamauchi H, Sugimoto K, Toyoda H, Kishibe Y, Takahashi M. Effects of acetazolamide on cerebral blood flow, blood volume, and oxygen metabolism: a positron emission tomography study with healthy volunteers. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2001 Dec;21(12):1472-9.
- Osborne NN, Wood JP, Chidlow G. Invited review: Neuroprotective properties of certain beta-adrenoceptor antagonists used for the treatment of glaucoma. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2005 Jun;21(3):175-81.
- Pedersen DB, Koch Jensen P, la Cour M, Kiilgaard JF, Eysteinnsson T, Bang K, Wiencke AK, Stefánsson E. Carbonic anhydrase inhibition increases retinal oxygen tension and dilates retinal vessels. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2005 Feb;243(2):163-8.
- Pfeiffer N, Lamparter J, Gericke A, Grus FH, Hoffmann EM, Wahl J. Neuroprotection of medical IOP-lowering therapy. *Cell Tissue Res.* 2013 Aug;353(2):245-51. Review.
- Quigley HA, Broman AT. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Br J Ophthalmol.* 2006 Mar;90(3):262-7.
- Rainer G, Dorner GT, Garhöfer G, Vass C, Pfleger T, Schmetterer L. Changing antiglaucoma therapy from timolol to betaxolol: effect on ocular blood flow. *Ophthalmologica.* 2003 Jul-Aug;217(4):288-93.
- Reitsamer HA, Bogner B, Tockner B, Kiel JW. Effects of dorzolamide on choroidal blood flow, ciliary blood flow, and aqueous production in rabbits. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2009 May;50(5):2301-7.
- Tatton W, Chen D, Chalmers-Redman R, Wheeler L, Nixon R, Tatton N. Hypothesis for a common basis for neuroprotection in glaucoma and Alzheimer's disease: anti-apoptosis by alpha-2-adrenergic receptor activation. *Surv Ophthalmol.* 2003 Apr;48 Suppl 1:S25-37.
- Tian K, Shibata-Germanos S, Pahlitzsch M, Cordeiro MF. Current perspective of neuroprotection and glaucoma. *Clin Ophthalmol.* 2015 Nov 11;9:2109-18. Review.
- Toris CB, Camras CB, Yablonski ME. Acute versus chronic effects of brimonidine on aqueous humor dynamics in ocular hypertensive patients. *Am J Ophthalmol.* 1999 Jul;128(1):8-14.
- Topping MS, Holmgaard K, Hesselund A, Aalkjaer C, Bek T. The vasodilating effect of acetazolamide and dorzolamide involves mechanisms other than carbonic anhydrase inhibition. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2009 Jan;50(1):345-51.
- Vainio-Jylhä E, Vuori ML. The favorable effect of topical betaxolol and timolol on glaucomatous visual fields: a 2-year follow-up study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 1999 Feb;237(2):100-4.
- Xia Z, Dickens M, Raingeaud J, Davis RJ, Greenberg ME. Opposing effects of ERK and JNK-p38 MAP kinases on apoptosis. *Science.* 1995 Nov 24;270(5240):1326-31.
- Zhang J, Wu SM, Gross RL. Effects of beta-adrenergic blockers on glutamate-induced calcium signals in adult mouse retinal ganglion cells. *Brain Res.* 2003 Jan 3;959(1):111-9.
- Zheng J, Feng X, Hou L, Cui Y, Zhu L, Ma J, Xia Z, Zhou W, Chen H. Latanoprost promotes neurite outgrowth in differentiated RGC-5 cells via the PI3K-Akt-mTOR signaling pathway. *Cell Mol Neurobiol.* 2011 May;31(4):597-604.

Un Faco per l'Africa

A Faco for Africa



Sebastiano Fava

Ho appena concluso la seconda parte del progetto "Un Faco per l'Africa" realizzato con il contributo del ROTARY International.

Il progetto è nato leggendo la rubrica "Qui Africa" della Rivista Oftalmologia Domani curata da Paolo Angeletti. Durante la fase preparatoria del mio anno di Presidenza del Rotary Club Civitavecchia 2015-16, ho voluto inserire il progetto "Un Faco per l'Africa" presentato al Distretto Rotary 2080 per ottenere una Sovvenzione. Con mia grande sorpresa il progetto è stato ritenuto idoneo di una Sovvenzione Globale per un budget di 32.000,00 dollari. Avuti i finanziamenti iniziai l'iter del progetto, lungo faticoso, ma di grande soddisfazione e impatto sociale.

Il progetto voleva essere idealmente la continuazione del lavoro cominciato dai vari colleghi in Africa Centrale nel 2014, che aveva come obiettivo aiutare alcuni oftalmologi Africani, già molto capaci nella tecnica SICS, nel passare alla tecnica FACO.

Individuato il collega da formare nel dott. Yaovi Emmanuel Agoliki e il centro, il Dispensario presso l'Institut Des Soeurs Hospitalieres de Notre Dame de Compassion a Momé Katihoè - Afagnan Togo, mi sono messo subito al lavoro.

Attraverso la Sovvenzione Globale del Rotary Club Civitavecchia, del Rotary Club Lomé, del Distretto Rotary 2080 (Roma e Lazio) e della Rotary Foundation, abbiamo dotato il centro di:

- un microscopio operatorio: Zeiss Universal S6 con doppio osservatore
- un facoemulsificatore Optikon Pulsar 2 completo di accessori sonde faco, vitrectomi anteriori e sonda per diatermia
- disposable per 160 interventi
- ferri chirurgici pluriuso e monouso per facoemulsificazione e per extracapsulare
- lenti intraoculari da sacco

I have just finished the second part of the "Phaco for Africa" project funded by ROTARY International.

The project was set up after reading the "Here is Africa" article in "Oftalmologia Domani" edited by Paolo Angeletti. When I was doing my preparatory year to become the President of the Rotary Club of Civitavecchia (2015-16) it was decided to submit the "Phaco for Africa" project for a District Subsidy (after I presented it to the Rotary District 2080). To my great surprise the project was accepted for a Global Grant (for projects of at least USD 32,000). Having found the finances I started setting up the project, a long and arduous procedure, which also brought immense satisfaction and impact.

The project continued the work started by various colleagues in Central Africa in 2014. The aim was to help African colleagues who are already competent in the SICS technique to move up to the PHACO technique. After having identified the colleague to train, Dr Yaovi Emmanuel Agoliki and the Centre, Dispensario at the Institut Des Soeurs Hospitalieres de Notre Dame de Compassion a Momé Katihoè at Afagnan in Togo, I then got to work.

With the Global Grant which the Rotary Club of Civitavecchia, the Rotary Club of Lomé, the Rotary District 2080 (Rome and Lazio) and the Rotary Foundation all participated in, we equipped the Centre with:

- *One surgical microscope: Zeiss Universal S6 with a double eye-piece*
- *One Phacoemulsificator Optikon Pulsar 2 complete with Phaco sensor accessories, front vitrectomy and diathermy sensor*
- *Supplies for 160 operations*
- *Multi-use and mono-use surgical equipment for Phacoemulsification and Extra Capsular Extraction use*
- *Foldable intra ocular lenses*

- viscoelastica pesante e meno pesante
- colorante per la capsula anteriore: Tripan blu
- accessori vari

Durante la prima missione con la mia assistente Monica, il collega Agoliki, il suo assistente Sebastian e il personale dell'Istituto abbiamo organizzato la sala operatoria e approntato tutto il necessario per operare.

Grazie al biometro messo a disposizione dal collega e dell'autoclave in possesso dell'Istituto, siamo riusciti ad operare nel migliore dei modi, contro ogni nostra aspettativa.

Superata brillantemente l'iniziale fase logistica, siamo passati alla formazione del personale medico e del suo assistente attraverso due tappe.

Una prima fase teorica in cui abbiamo spiegato, anche attraverso l'ausilio di video, foto e di materiale cartaceo, come funzionano gli strumenti e quali sono i vari tempi e fasi della Facoemulsificazione.

Nel frattempo al gruppo si era aggiunto il Dottor Nonon Saa che ha partecipato alla formazione.

La seconda tappa è stata la più difficile, quella pratica sul paziente. Passo dopo passo, dalle incisioni alle vie di servizio e tunnel, dalla capsulorhexis alla frammentazione del nucleo, per finire con l'impianto della IOL nel sacco, i due chirurghi hanno preso confidenza con le nuove modalità dell'intervento.

Momento sicuramente difficile per i due colleghi è stato cimentarsi nell'uso del microscopio operatorio e, contemporaneamente, del facoemulsificatore con i suoi suoni, da percepire e capire.

Questa prima parte della formazione è stata molto intensa, ma non ha permesso ai colleghi di acquisire la padronanza della tecnica, invece acquisita nella seconda fase parte della formazione, lo scorso novembre.

Con la sala operatoria ben organizzata ed efficiente i due colleghi Emanuel Agoliki e Paulin Noan a cui si è aggiunto il Dr. Soumah Alsény della Guinée Conakry, e la formazione è stata più rapida. Già dal terzo giorno il Dott. Agoliki è riuscito ad eseguire l'intervento di facoemulsificazione dall'inizio alla fine. Grande la mia soddisfazione non senza un pizzico di commozione. La felicità maggiore

- Viscoelastic – heavy and less heavy
- Dye for the anterior capsule: Tripan Blue
- Various accessories.

During the first outreach my assistant Monica, colleague Dr. Agoliki, his assistant Sebastian, myself and the personnel from the Institute organized the operating theatre and prepared the necessary surgical equipment.

Thanks to the optical biometer lent to us by a colleague and an autoclave from the Institute we started operating in better conditions than we had imagined. Having overcome the set-up phase brilliantly we started training the medical personnel and assistant in two phases.

The first phase was theoretical where we explained how the instruments worked and the various phases of the Phaco procedure by using videos, photos, and the Phaco book.

At this point Dr. Nonon Saa also joined the group and participated in all the stages of training.

The second, more difficult phase involved hands-on work on patients. Step by step the two surgeons became more confident with the various phases of the operation: from incisions, service approaches and tunnels, capsulorhexis, phacoemulsification of the nucleus, to finish with implanting the folded IOL.

This phase was very difficult for our two colleagues who had to become proficient in using the



Momenti della formazione



Momenti della formazione

è stata naturalmente del chirurgo per aver appreso la tecnica chirurgica.

Raggiungere l'obiettivo prefissato non è stato facile. Spirito di sacrificio e di adattamento sono doti "indispensabili" per affrontare queste "missioni". Momenti di difficoltà non ne sono mancati, dalle scariche elettriche che hanno bruciato fusibili e schede elettroniche, al blocco della pompa del faco, per non parlare delle difficoltà chirurgiche vere e proprie, che solo una grande esperienza chirurgica ti permette di superare. Certamente molto c'è da fare: la selezione dei pazienti è fondamentale ma difficile. Il 90% delle cataratte sono bianche, dure o brunescenti. Spesso sono complicate con sinechie iridocapsulari e seclusio pupillae, altre sono di natura traumatica, per cui ti trovi ad affrontare disinserzioni e/o sublussazioni.

La maggiore difficoltà, a mio giudizio, è però far capire ai pazienti e alla popolazione in genere di arrivare all'intervento in tempo, prima di diventare totalmente ipovedenti o peggio ciechi.

Durante i due periodi di formazione abbiamo operato 84 pazienti di cataratta, di cui solo 4 hanno richiesto la conversione in ECCE. Anche le complicanze intraoperatorie sono state basse: sole 3 rotture della capsula posteriore con necessità di vitrectomia anteriore.

Abbiamo utilizzato una viscoelastica pesante per la prima fase chirurgica e una meno pesante per la seconda fase.

operating microscope and the Phacoemulsificator at the same time and perceive and understand the sounds made.

The first phase was very intense, but wasn't enough for our colleagues to fully acquire the techniques. They achieved this in the second phase of training carried out last November.

During the second outreach the set-up phase was not needed as the operating theatre was already well organized. Our two colleagues Dr. Agoliki and Dr. Noon were joined by a third colleague Dr. Soumh Alsény from Guinée Conakry. Training

was faster: Right from the third day Dr. Agoliki carried out the Phacoemulsification operation from start to finish. I was very happy about this and, must admit, was quite moved. Obviously, this was nothing compared to what the Surgeon felt at having learnt the surgical technique!

Meeting our goals wasn't easy. The spirit of sacrifice and adaptation are indispensable when undertaking these types of outreaches. There were moments of difficulty due to power outages, which blew fuses and short circuited electronic systems, or due to the Phaco pump blocking. And, of course, there were real surgical difficulties that only wide experience helps resolve. Certainly, there is a lot to be done: The selection of patients is fundamental, but difficult. Around 90% of cataracts are white, hard or brownish and they are often complicated. Iridocorneal synechiae capsular and secluded pupil are frequent, others are traumatic in nature so you find yourself tackling disconnections and/or sublaxations.

The greatest difficulty, in my opinion, is helping people to understand that they need to be operated on before they become blind.

During the two training periods we operated on 84 patients for cataracts, of which only 4 had requested the conversion in ECCE. Additionally, there was a low number of surgical complications: Only three breakages of the inferior capsular which needed frontal vitrectomy.

Le IOL da sacco sono state impiantate con iniettore. Alcune erano già precaricate.

A tutti i pazienti è stato iniettato utilizzato 0,1 ml di una soluzione con Aprokam in Camera anteriore a fine intervento.

Alla dimissione il giorno successivo tutti ricevevano colliri antibiotici, associazione corticosteroidi-antibiotici e FANS da instillare per 3 settimane fino al successivo controllo.

Conclusioni

La strada della formazione in loco di chirurghi oculisti mi sembra il percorso giusto per permettere ai nostri colleghi africani di allinearsi agli standard tecnologici del mondo occidentale. Anche la popolazione locale e i nostri amici rotariani locali hanno molto apprezzato l'approccio formativo messo in essere nella missione. Infatti, dopo il primo momento caratterizzato dalla diffidenza del "colonizzatore" (come mi vedevano allora), si è passati all'apprezzamento per quanto realizzato. L'esperienza è stata per me molto entusiasmante e sono già all'opera per organizzare un altro progetto di formazione professionale con il Rotary.

Attraverso le pagine di questo giornale Vi invito ad aiutarmi a qualsiasi titolo a realizzare questa missione. Per contatti favasebastiano@libero.it

We used a heavy viscoelastic for the first phase and a less heavy viscoelastic for the second phase.

The foldable IOL were implanted with injectors. Some of which were already pre-loaded.

At the end of the operation all patients were injected with 0.1ml of Aprokam in the anterior chamber.

All patients were discharged the day after surgery with eye-drops of antibiotics, corticosteroid-antibiotics associations and FANS to use for the three weeks to the follow-up visit.

Conclusions

In my opinion the on-site training of ocular surgeons seems like the right way forward because it allows our African colleagues to align with the technical standards of the Western world. Additionally, the local population and our local Rotarian friends were very appreciative of the training approach used in the outreach. In fact, their initial feeling of distrust of me as the "colonizer" changed into appreciation for what was achieved. I hope to carry out other outreaches and to return to complete the training of the other Oculists who still haven't completed their training yet, but who are very enthusiastic and willing to learn the Phaco technique.

Email: favasebastiano@libero.it

Insieme al Direttore Antonello Rapisarda abbiamo sentito l'esigenza di aprire questa nuova rubrica "Le interviste di Oftalmologia Domani" con lo scopo di far conoscere come si svolge nel quotidiano la vita professionale di alcuni protagonisti dell'Oftalmologia in Italia, e di fotografare, per quanto è possibile, le diverse realtà esistenti sul nostro territorio.

I colleghi che incontreremo rispondono alle esigenze sanitarie emergenti in campo oftalmologico con la loro attività e dell'equipe che dirigono, e la loro personalità spesso caratterizza tutta la struttura dove operano.

La vita professionale di ciascuno ha superato tutte le tappe del percorso ospedaliero, universitario o nella libera professione, raggiungendo posizioni apicali e di prestigio. Il fine di queste inchieste lungo la nostra penisola non è quello di esaltare questo o quel collega, ma di offrire in modo diretto uno spaccato della loro esperienza professionale ed umana, che possa aiutare le nuove generazioni nelle difficoltà che li attendono.



Attraverso le domande conosceremo differenti realtà sanitarie non sempre sotto la luce dei riflettori, e la risposta offerta alle patologie oftalmologiche, semplici e più complesse. La struttura sanitaria resta l'elemento prioritario. Le capacità organizzative dei singoli dirigenti determinano la qualità finale delle prestazioni offerte, e questa rispondenza si ritrova nelle valutazioni di gradimento degli utenti.

Oneri ed onori per il nostro intervistato, oltre ad una grande responsabilità.

Gli aspetti umani e professionali che di volta in volta emergeranno vanno oltre la semplice curiosità.

Siamo fiduciosi che questa nuova rubrica riscontrerà il favore dei lettori, potrà essere di monito alle nuove generazioni nel fare di più e meglio, e di incoraggiamento nell'affrontare gli ostacoli della loro vita di oculisti. Non per ultimo conoscere i percorsi di vita professionale di tanti illustri colleghi offrirà, per chi è più avanti negli anni, un personale confronto sia nel condividere i momenti comuni che nel rilevarne le inevitabili differenze.

Intervista al Dott. Vincenzo Ramovecchi

**Direttore dell'U.O. Oculistica dei Presidi Ospedalieri
di San Severino Marche e Macerata**

Dottor Vincenzo Ramovecchi come si svolge l'attività del Reparto che da qualche anno dirige e perché si trova ad operare su due fronti a San Severino Marche, dove si è lungamente formato, e a Macerata?

Dirigo l'Unità Operativa Oculistica di San Severino Marche dal 01/04/1999 e quella di Macerata dall'inizio del 2011. Da quest'anno gli interventi chirurgici complessi, chirurgia vitreoretinica, trapianti di cornea ed altra chirurgia corneale, chirurgia del glaucoma vengono effettuati in regime di Day Surgery o di ricovero nel presidio ospedaliero di San Severino Marche, dove abbiamo a disposizione 5 posti letto per ricoveri ordinari. L'attività di chirurgia ambulatoriale, cataratte, intravitreali e chirurgia degli annessi viene



eseguita in entrambi i presidi ed anche a Recanati, dove effettuiamo una seduta operatoria a settimana per la chirurgia della cataratta. Annualmente eseguiamo complessivamente 3000 interventi di cataratta, 1500 intravitreali, 50 trapianti di cornea (DSAEK, lamellari e perforanti), 150 procedure chirurgiche per glaucoma, 350 interventi di chirurgia vitreoretinica oltre alla chirurgia degli annessi e per strabismo. Effettuiamo inoltre ogni anno

circa 50 Cross-linking, innumerevoli trattamenti laser per retina, glaucoma, fluorangiografie e OCT. Oltre al sottoscritto nelle tre strutture svolgono la loro preziosa attività 4 oculisti ospedalieri a San Severino Marche, 4 a Macerata, 2 colleghi specialisti territoriali, uno per reparto, 5 ortottiste, 3 a Macerata e 2 a San Severino

Marche, 2 caposale e numerosi infermieri professionali ed alcune unità OS.

Essere il primario di un presidio che ha visto nel suo predecessore, per lei un maestro, Gino Dichiarà come un grande protagonista dell'oftalmologia di questo territorio, ha comportato alcuni iniziali timori al suo esordio come primario nella stessa unità operativa? I successi personali che lei ben presto ha conseguito, per i numeri degli interventi e per le alte percentuali di soddisfazione riferite dai pazienti, basterebbero per soddisfare la mia curiosità. Sentire la sua opinione però mi sembra utile e molto interessante per chi ci legge.

Quando il primo Aprile del 1999 il dott. Gino Dichiarà ha lasciato l'Ospedale di San Severino Marche per quello di Macerata, avevo 39 anni ed ero un esperto chirurgo della cataratta, ma con poca esperienza in altri settori della chirurgia oftalmica. All'inizio la prova è stata molto dura e sofferta ma, sui timori e sulle preoccupazioni dei primi momenti ha presto prevalso l'entusiasmo e la voglia di fare di un giovane ed esuberante chirurgo oculista, affascinato ed innamorato della sua professione.

Molti affermano che il chirurgo per essere un grande operatore deve formarsi sotto la guida di un grande maestro. Quanto è vera quest'affermazione? Per lei è stato così?

Credo che avere un grande Maestro rappresenti un enorme vantaggio nella propria crescita professionale, specialmente in sala operatoria. Per me Gino Dichiarà non è stato solo un grande Maestro in sala operatoria, ma molto di più. Mi ha insegnato la correttezza professionale ed il senso di responsabilità verso i pazienti, il rispetto verso i colleghi e l'apertura mentale alle novità chirurgiche. Gino Dichiarà è stato uno dei primi chirurghi marchigiani ad impiantare lenti intraoculari, uno dei primi ad eseguire la facoemulsificazione, la vitrectomia, e a dotare di laser ad eccimeri il proprio reparto. Mi ha insegnato a perseguire ciò che a prima vista sembrava difficile o impossibile in un piccolo presidio di provincia: l'importanza, la necessità e il piacere dell'aggiornamento professionale. Seguiva infatti moltissimi corsi di aggiornamento, non solo di chirurgia, come è normale per un primario con tante responsabilità, ma anche di fluorangiografia e persino di ecografia oculare, dimostrando una non comune umiltà ed intelligenza nel voler imparare e aggiornarsi, senza

trascurare nessun settore dell'oftalmologia. E questa sua passione la trasmetteva a tutta la sua équipe.

Cambiamo argomento e parliamo per un attimo della Facoltà di Medicina e dell'accesso dei nostri giovani all'arte medica. Le sembra un sistema giusto e si selezionano veramente i più idonei? Lei com'è messo con i quiz? Entrerebbe oggi in Medicina?

Sulla quarta domanda preferisco glissare. Sono orgoglioso che mia figlia sia riuscita a superare il test di ammissione alla Facoltà di Medicina e Chirurgia nell'Università Statale. Non so se il sistema a quiz sia il più giusto; i colleghi Universitari, certamente più preparati e più titolati di me, saprebbero sicuramente rispondere meglio a questa domanda. Quando nel lontano 1981 mi sono iscritto alla Facoltà di Medicina e Chirurgia nell'Università di Ferrara non c'era nessun test di ammissione da superare; se ci fossero stati, chissà, forse oggi farei un'altra professione.

Quali sono i numeri e le eccellenti performance dell'Unità Operativa che lei dirige, primo centro regionale per trapianti corneali e nell'utilizzo di nuovi device nel Glaucoma?

Per quanto riguarda i dati numerici ho già risposto nella prima domanda; tuttavia vorrei precisare che ormai da molto tempo effettuiamo circa 50 trapianti di cornea all'anno, più della metà di tutte le procedure sostitutive corneali eseguite in Regione Marche. Per quanto riguarda la chirurgia del glaucoma con le nuove tecniche MIGS, Minimally Invasive Glaucoma Surgery, sono molto soddisfatto dei nuovi device XEN 45 e Cypass. Nello specifico ho iniziato ad impiantare lo XEN 45 dal maggio 2016 con più di 200 procedure effettuate, ottime percentuali di successo e poche complicanze. Per l'impianto Cypass ho iniziato nel dicembre 2017 ed ho effettuato per ora solo una ventina di impianti. E' presto per esprimere un'opinione su questo device, ma le prime impressioni sono molto positive ed entusiasmanti.

Quali progetti vorrebbe realizzare che ancora mancano al palmares della sua carriera?

Progetti? Per l'immediato mi sto attrezzando per iniziare ad eseguire la tecnica DMEK per il trattamento chirurgico degli scompensi endoteliali. Sogni? Fare dell'Unità Operativa di Oculistica di San Severino Marche un Centro di Eccellenza per la Chirurgia Oftalmologica Marchigiana. E' meglio però rimanere

con i piedi per terra, anche perché i problemi da affrontare ogni giorno, burocratici e non, sono sempre crescenti e mettono a dura prova la mia perseveranza e la mia dedizione all'attività ospedaliera. Prossimo obiettivo DMEK!

Come sarà l'oftalmologo del futuro e come ne tratterebbe l'identikit? Oftalmologi si nasce o si diventa? Tutti possono diventarlo?

Credo che l'Oftalmologo, come ogni altra professione che si voglia svolgere con successo, richieda dedizione, sacrificio, impegno, pazienza e sudore. Penso che tutti coloro che siano disposti a questo percorso possano fare l'oculista: condizione indispensabile l'amore per la materia. L'Oftalmologia, che ha fatto enormi progressi negli ultimi cinquant'anni, forse è solo agli albori. Più che nella precisione dei laser, per altro già a ottimi livelli, credo che il futuro sarà rappresentato dagli enzimi, dalla coltura di cellule staminali e dalla genetica molecolare. Penso che trattare una PVR con l'aiuto di un'iniezione endovitrealica enzimatica idonea a rilasciare le trazioni, dissolvere le membrane epiretinali consentendo una buona mobilitazione retinica, e permettere all'EPR di riassorbire il liquido sottoretinico, o guarire una AMD secca con cellule staminali

capaci di ripopolare la macula, oppure ancora trattare una retinopatia pigmentosa con un'iniezione endovitrealica di carrier virali modificati/attenuati come veicolo di sequenze geniche idonee a rigenerare i fotorecettori, non siano solo ipotesi fantastiche, ma concrete possibilità terapeutiche, ancora in studio, che potremmo utilizzare in un prossimo futuro. ■

Grazie dottor Vincenzo Ramovecchi per la disponibilità dimostrata verso la nostra Rivista. Credo che dalle sue risposte, asciutte e precise, si respiri un'aria di alta professionalità e determinazione. I successi raggiunti saranno di lustro per l'Oftalmologia marchigiana che vanta grandi tradizioni. E se ci saranno sempre professionisti come lei con sogni e elevate prospettive da perseguire, sicuramente anche le popolazioni lontane dalle grandi metropoli potranno avere la migliore assistenza possibile, al pari dei più blasonati centri europei, senza alcuna disparità di assistenza.

Grazie Vincenzo, complimenti vivissimi e a presto rivederci. Amedeo.

Retinopatia diabetica: Overview, new imaging e prospettive future



Amedeo Lucente

Introduzione

Il diabete mellito è una patologia conosciuta fin dall'antichità, variamente denominata e descritta nelle sue specifiche caratteristiche semeiologiche.

- Il termine diabete fu coniato da Areteo di Cappadocia (81-133 d.C.) che si accorse della eccessiva produzione di urina in questi pazienti, deriva dal greco antico “diabainein” attraversare (dià=attraverso, baino=vado).

- Galeno (129-200 dC) individuò il diabete come malattia che provocava gravi danni ai reni.

- La differenziazione tra il tipo 1 e il tipo 2 è nozione altrettanto antica dovuta ad Avicenna (980-1037) intorno all'anno 1000.

- Nel Medioevo la parola fu “latinizzata” in diabētēs.

- L'aggettivo mellito (dal latino mel-mellis= miele, dolce) è stato aggiunto nel 1675 dal medico inglese Thomas Willis (1621-1675, che descrisse anche la miastenia gravis e l'asma bronchiale), a causa del sapore dolciastro che assumevano sangue e urine nei soggetti affetti, tanto che il diabete fu denominato per qualche tempo Malattia di Willis.

Queste caratteristiche erano risapute da tempo anche in India, Grecia, Cina e nell'antica Civiltà Egizia.

- La malattia dal XVIII secolo era nota anche in Giappone con il nome di Shoikachi, malattia della sete.

- Nell'Ottocento in tutta Europa la diagnosi si faceva esclusivamente assaggiando le urine dei pazienti, pratica tra l'altro confermata in una grande varietà di opere d'arte del periodo Gotico (XIII–XIV secolo), molto antecedente [1→4].

Dati epidemiologici

Il diabete mellito è una malattia molto diffusa e colpisce una larga parte della popolazione, con prospettive di ulteriore coinvolgimento negli anni avvenire.

- La World Health Organization WHO, che nel 2018 compie 70 anni e riunisce 194 Stati, stima in 422 milioni le persone adulte affette da diabete nel 2014. Questi grandi numeri sono ancora più preoccupanti se paragonati al 1980, dove la stima era di solo 108 milioni. Anche la prevalenza sopra i 18 anni è quasi raddoppiata, dal 4.7% del 1980 al 8.5% del 2014.

- La diffusione del diabete sta aumentando più rapidamente nei paesi a medio e a basso reddito, con tasso di natalità maggiore, ed è una delle principali cause di cecità, insufficienza renale, attacchi cardiaci, ictus e amputazione degli arti inferiori nella popolazione di ogni età[5].

- Nel 2012 si stima che circa 1,5 milioni di morti sono stati causati direttamente dal diabete e altri 2,2 milioni di decessi sono riconducibili ad un elevato tasso di glucosio nel sangue.

- Quasi la metà di tutte le morti per elevata glicemia interviene prima dei settanta anni. L'OMS prospetta che il diabete sarà la settima causa di morte nel 2030. La maggior parte delle persone affette da diabete è di tipo 2 non insulino-dipendente.

Questa caratteristica, prima quasi esclusiva dell'età adulta, si sta estendendo pericolosamente all'età pediatrica, per l'aumento dell'obesità in questa fascia d'età[6].

- L'incapacità di utilizzare insulina da parte delle cellule induce il pancreas ad aumentarne la produzione;



Fig. 1 - Stima del numero dei diabetici nel mondo (20-79 anni) e per continenti nel 2015, con stima per il 2040.

il risultato finale è il lento esaurimento delle cellule beta β , le più numerose (60%/80%) dei 5 tipi di cellule endocrine localizzate nelle isole pancreatiche del Langerhans (± 1 milione; dimensioni $\pm 100 \mu m$).

- Molti pazienti diabetici di tipo 2 diventano negli anni insulino-resistenti/dipendenti.

- In Europa la diffusione del diabete è intorno a 8,4% con stime in crescita al 9,2% nel 2025 (Regno Unito 4%, Francia 8,4%, Italia 8,7%, Spagna 7,5%, Germania 11,8%).

Percentuali simili si riscontrano in Medio Oriente (7%) e Nord-America (7,9%); minore diffusione è presente in Africa (2,4%), Pacifico Occidentale (3,1%), Sud Est Asiatico e America Centro-Meridionale (5,6%) (Fig. 1).

- Un diabetico ha una possibilità del 20/25 volte maggiore di diventare cieco rispetto ai soggetti normoglicemici. La retinopatia diabetica è, infatti, la causa più frequente di cecità tra i 30 e i 60 anni nelle società industrializzate.

Anche se l'invecchiamento della popolazione ha fatto aumentare a dismisura il loro numero, la causa principale di questa "epidemia" di pazienti iperglicemici è l'incremento dell'obesità.

Il numero totale degli obesi, con indice di massa corporea superiore a 30 ($IMC \geq 30 \text{ Kg/m}^2$) si è, infatti, decuplicato (Boston Scientific)[7,8].

- Dai dati del Royal College of Ophthalmologists i pazienti insulino-dipendenti più giovani hanno una prevalenza verso la retinopatia proliferante doppia rispetto ai più anziani e, dopo 10 anni, l'incidenza di edema maculare è in generale due volte maggiore nei soggetti insulino-dipendenti rispetto ai non

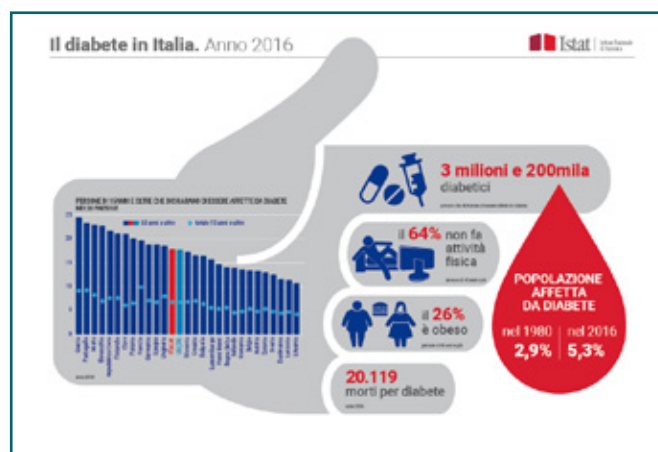


Fig. 2 - Diffusione del diabete in Italia 2016, dati ISTAT.

insulino-dipendenti[9].

- L'OMS riferisce che la retinopatia diabetica ha provocato globalmente 1,9% delle disabilità visive (moderata o grave) e, in particolare, nel 2010 il 2,6% della cecità; inoltre aggiunge che la prevalenza di ogni tipo di retinopatia in persone con diabete è del 35%, mentre la retinopatia proliferante è del 7%.

- In Italia l'Istat riporta percentuali di diabetici del 5,5% circa, oltre tre milioni di persone colpite, il 20% dopo i 75 anni (Fig. 2).

Macro e microangiopatia diabetica

Le lesioni vascolari riconducibili direttamente o indirettamente all'iperglicemia possono interessare grandi e piccoli vasi, determinando macro/microangiopatie. L'evoluzione funzionale di queste complicanze influenza non poco la qualità di vita dei pazienti.

- Le complicanze macrovascolari più frequenti sono:

- la cardiopatia ischemica
- la vasculopatia cerebrale
- l'arteriopatia periferica specie degli arti inferiori

- Le complicanze microvascolari possono coinvolgere, con diversa frequenza e contemporaneità, il tessuto renale, nervoso e retinico, provocando rispettivamente nefropatie, neuropatie e retinopatie di diversa gravità funzionale.

- Mentre nelle lesioni dei piccoli vasi l'iperglicemia è ritenuta come il più importante e quasi esclusivo fattore di rischio (Thomas Royle Dawber 1961), per le lesioni dei grandi vasi lo squilibrio glicemico viene considerato insieme a tutte le altre cause, fumo di sigaretta, ipertensione arteriosa, dislipidemie e predisposizione genetica.

- La macroangiopatia diabetica è espressione della localizzazione di un processo aterosclerotico diabetico-modulato nei vasi arteriosi di medio e grosso calibro

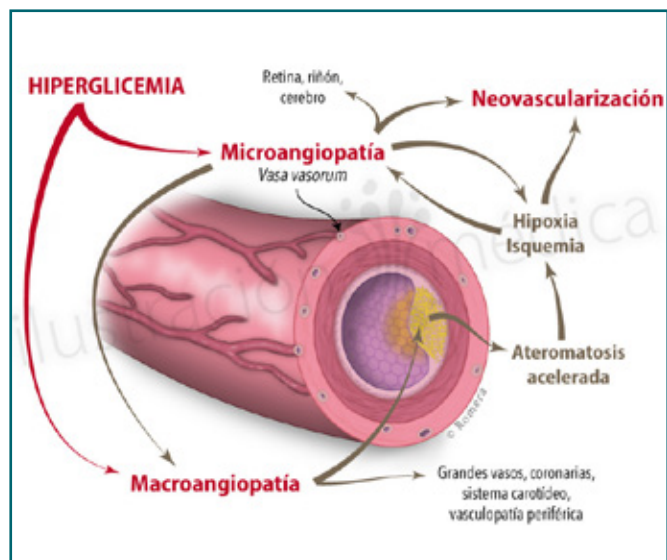


Fig. 3 - Relazione tra micro e macroangiopatía nel diabete. (<https://www.behance.net/gallery>)

dei distretti coronarico, cerebrale e degli arti inferiori. La struttura della placca aterosclerotica ha, infatti, le stesse caratteristiche istologiche nel diabetico e nel non diabetico.

- In presenza di prolungata iperglicemia, in molte ricerche, d'altra parte è stata riscontrata un'aterogenesi accelerata; il rischio di sviluppare lesioni della parete vasale nei diabetici è triplo rispetto ai soggetti normoglicemici (Fig. 3)[10].

- Studi retrospettivi hanno sempre dimostrato che un buon controllo metabolico è utile nel contrastare la progressione delle lesioni macrovascolari e l'evoluzione di quelle dei piccoli vasi.

- La presenza di alterazioni retiniche deve indurre perciò l'oftalmologo ad allargare il campo delle indagini verso patologie vascolari sistemiche concomitanti senza troppi indugi e inutili attese.

La malattia coronarica è, infatti, la principale causa di morbidità (numero casi malattia/numero persone in esame in un dato tempo) e di mortalità nei pazienti diabetici.

Il danno coronarico in particolare interessa il diabete di tipo 1 prevalentemente nella terza-quarta decade di vita e il tipo 2 nella quinta-sesta decade di vita. Nei pazienti diabetici si ha una mortalità per cardiopatia più alta rispetto ai non diabetici, la patologia cardiaca evolve più rapidamente, coinvolge con maggior frequenza contemporaneamente le tre arterie coronariche, le placche ateromatose sono più estese e con aumentata possibilità di ulcerazione[11].

- Tra le microangiopatie la retinopatia diabetica è la più frequente e più importante complicanza del diabete mellito. Dopo 10 anni di malattia più del 95% dei

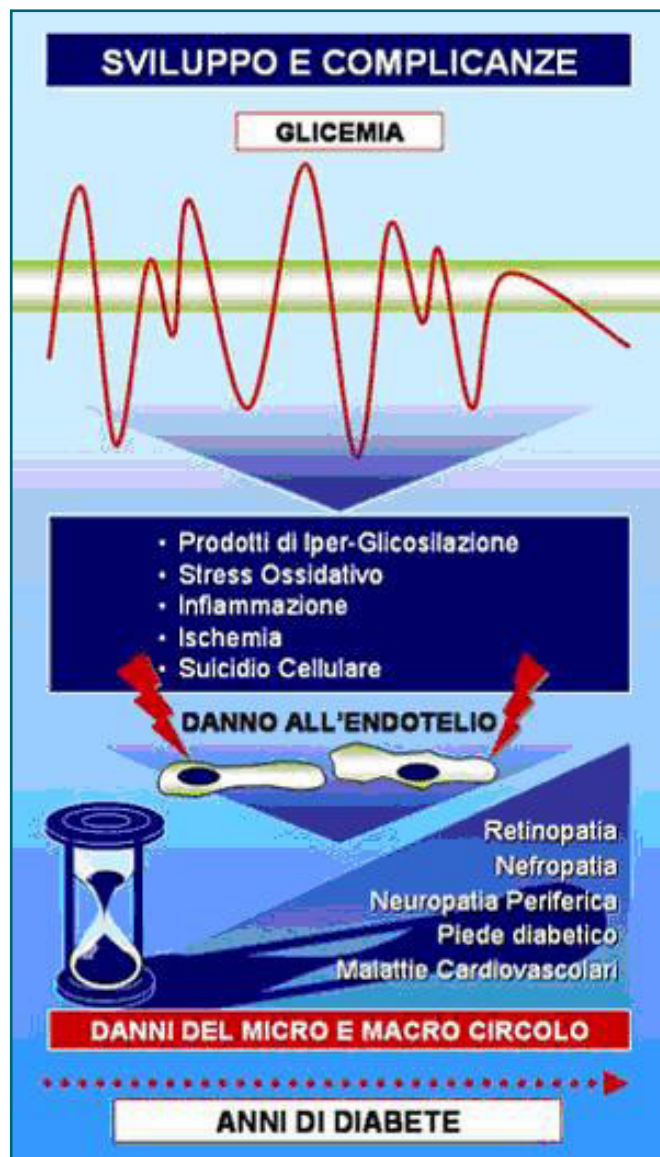


Fig. 4 - Meccanismo di insorgenza delle complicanze micro e macrovascolari nel diabete. (<http://www.retecivica.milano.it>)

diabetici di tipo 1 e il 60% dei diabetici di tipo 2 presentano segni più o meno manifesti di danno retinico. Il ruolo dell'oftalmologo è perciò necessario dal primo riscontro di un'iperglicemia, spesso misconosciuta e scoperta per caso all'esame oftalmoscopico specialmente se eseguito con ultra-widefield fundus imaging (Fig. 4).

Fisiopatologia del microcircolo retinico

Com'è noto il sangue dal letto arterioso è distribuito ad arteriole terminali con diametro di 30-100 μm e a meta-arteriole con diametro di 20 μm e lunghezza di pochi millimetri. Dalle arteriole terminali e meta-arteriole originano i vasi capillari (da 10 a 100) di diametro variabile fra 5 e 10 μm .

- Il calibro dei vasi capillari varia da organo ad organo: quelli più esili (5-7 μm) si trovano nel polmone,

nella retina, nei muscoli striati, nella sostanza grigia del sistema nervoso centrale, mentre quelli di maggior diametro (12-20 μm) si trovano soprattutto nel sistema ghiandolare e nel midollo osseo.

- La parete dei capillari è costituita da un unico strato di cellule poligonali appiattite, gli endotelociti, disposte con il loro asse maggiore nella direzione del flusso sanguigno, e poggiano su una sottile membrana basale di struttura glicoproteica.

- La membrana basale al microscopio elettronico è composta di tre lamine: lamina rara interna, lamina densa e lamina rara esterna. E' un insieme di collagene (tipo IV), alcune glicoproteine, laminina, fibronectina e proteoglicani.

- Le glicoproteine sono prodotte dalle stesse cellule endoteliali e dai periciti. Quest'ultime unità cellulari sono appiattite, dotate di sottili prolungamenti orientati secondo la lunghezza e all'esterno dei vasi capillari. La membrana basale, grazie ad un continuo scorrimento delle sue lamine, partecipa con l'endotelio a regolare la permeabilità e il passaggio di sostanze e cellule dal compartimento circolante a quello interstiziale e viceversa[12].

- Da un punto di vista morfologico possono distinguersi quattro tipi di endotelio:

- *Endotelio Continuo* (capillari di tipo muscolare);
- *Endotelio Fenestrato* (capillari di tipo viscerale);
- *Endotelio Discontinuo* (fegato, milza midollo osseo);
- *Endotelio a giunzioni strette* (sistema nervoso centrale, retina e timo).

- Le cellule endoteliali retiniche mancano di fenestrature e sono unite le une alle altre per mezzo di giunzioni strette (tight junctions), che ne limitano fortemente la permeabilità (Fig. 5).

Tale caratteristica si trova anche nell'endotelio dei vasi cerebrali, nella "barriera emato-encefalica" [13,14].

- Gli scambi tra plasma e la parete capillare possono avvenire per diffusione e/o per filtrazione:

- a) per diffusione il passaggio di sostanze avviene in virtù del gradiente di concentrazione (O_2 , CO_2 , H_2O ed elettroliti);
- b) nella filtrazione, il passaggio avviene invece per differenza di pressione idrostatica, come per acqua e soluti, caratteristica presente nei glomeruli renali.

Un altro modo di trasporto trans-capillare è legato a carriers specifici, come per l'insulina, che entra negli endotelociti attraverso un recettore insulinico specifico[15].

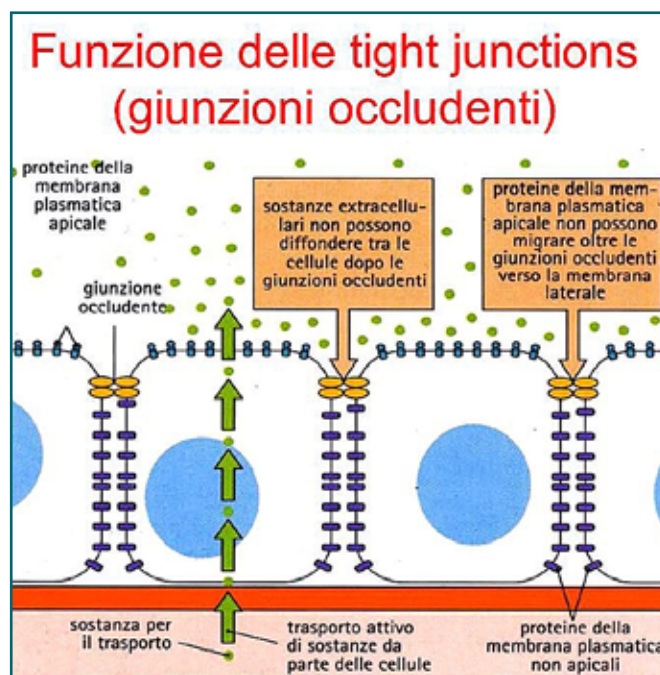


Fig. 5 - Funzione delle Tight Junctions.
(<http://www.retecivica.milano.it>)

- Secondo l'ipotesi di Starling (Ernest Henry Starling, Londra 1866/Giamaiaca 1927) i principali fattori che regolano il movimento di liquidi tra il compartimento vascolare e gli spazi interstiziali sono sottoposti a forze opposte, la pressione idrostatica all'interno del capillare e la pressione colloidale-osmotica del plasma extracellulare (forze opposte di Starling)[16].

La pressione idrostatica intravasale favorisce la fuoriuscita di liquido all'estremità arteriolare del microcircolo, mentre la pressione colloidale-osmotica plasmatica richiama liquidi nei vasi all'estremità venulare.

- In condizioni normali, al capo arteriolare del capillare la pressione idrostatica supera di 2-12 mmHg quella colloidale-osmotica, per cui del liquido esce dai capillari nell'interstizio; dal lato venulare, al contrario, la pressione colloidale-osmotica supera di 5-15 mmHg quella idrostatica, perciò il liquido interstiziale rientra nei capillari (Fig. 6).

Si evince che in condizioni fisiologiche la fuoriuscita di liquidi dall'estremità arteriolare dei capillari è pressoché controbilanciata dal riassorbimento all'estremità venulare; solo una piccola quantità di liquido è drenata dai vasi linfatici. Questo fine e delicato equilibrio di forze contrapposte impedisce la formazione di edema[17]. Quando la filtrazione supera l'assorbimento, il volume plasmatico si riduce, aumenta il liquido interstiziale e si forma edema; se invece l'assorbimento supera la filtrazione, si riduce il liquido interstiziale e si determina disidratazione.

- L'endotelio può essere considerato un vero e

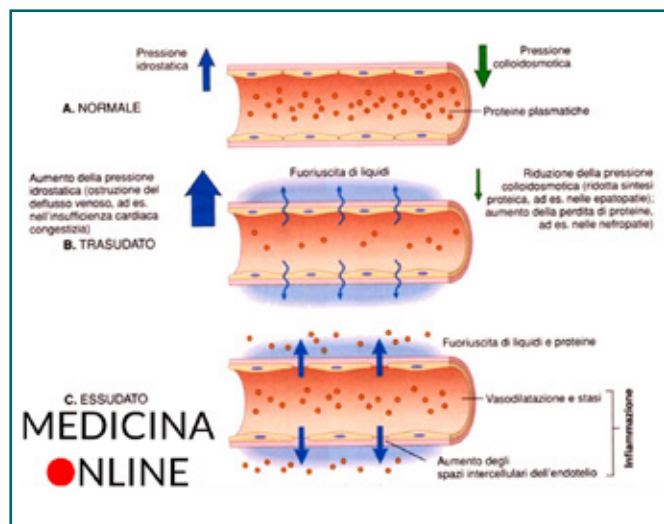


Fig. 6 - Formazione di edema nei tessuti.
(<https://medicinaonline.co/2017>)

proprio “organo endocrino diffuso”, multifunzionale, il più voluminoso del corpo umano (peso totale di 1,0-1,8 Kg, superficie stimata tra 400 m² e 1000 m²), con attività autocrine (da greco auto=stesso e crino=che produce), dove le sostanze prodotte modificano il comportamento della cellula stessa, e attività paracrine (dal greco para= vicinanza e crino=che produce), per cui i messaggeri chimici secreti modificano la fisiologia delle cellule vicine[18].

- Le cellule endoteliali sono, infatti, attivamente coinvolte nella regolazione del tono vascolare, della permeabilità vasale, nel controllo dell'emeostasi, della fibrinolisi, nella modulazione dei processi flogistici, e nella neoangiogenesi fisiologica, come nel cuore degli atleti, e patologica, come nella retinopatia diabetica proliferante e nelle formazione delle membrane neovascolari.

- L'iperglicemia rappresenta la causa prima per la microangiopatia.

Tuttavia non è infrequente osservare pazienti con scadente controllo metabolico senza evidente microangiopatia, o solo con danni modesti nei differenti distretti microvascolari.

- Oltre all'iperglicemia altri fattori evidentemente intervengono e sono decisivi nello sviluppo e progressione della microangiopatia diabetica, tutti ancora da studiare e da valutare.

Sicuramente il patrimonio genetico è il più influente tra tutti i possibili fattori in causa, come chiaramente emerge da numerose ricerche e documentate sperimentazioni [19].

- Esiste una “suscettibilità individuale” più o meno spiccata all'effetto dell'iperglicemia, mediata da condizioni genetiche diverse e variabili, con espressività

differente. I geni responsabili di questa variabilità individuale sono molteplici, e una precisa correlazione non è stata ancora ben individuata.

I più studiati sono i geni per la nitrossido-sintetasi costitutiva (e-NOS), per l'endotelina-1 (ET-1), i geni che codificano per proteine coinvolte nella difesa dallo stress ossidativo, il recettore per le LDL ossidate, ORL-1, NADH/NADPH ossidasi, isoforme della glutathione-transferasi e molti altri ancora[20].

Alterazioni vascolari retiniche nel diabete

I quadri oftalmoscopici della retinopatia diabetica sono ben noti all'iconografia oftalmoscopica. La retinopatia diabetica secondo le varie Scuole di pensiero è così classificata[17]

a) Non-Proliferativa, NPDR (Background/Preproliferative):

- *National Security Council-United Kingdom, NSCUK:*
 - Background (Level R1)
 - Proliferative (Level R2)
- *American Academy of Ophthalmology, AAO:*
 - Mild (Lieve)
 - Moderate (Moderata)
 - Severe (Severa)
- *Scottish Diabetic Retinopathy Grading Scheme, SDRGS:*
 - Mild background (Level R1)
 - Moderate background (Level R2)
 - Severe background (Level R3)

b) Proliferativa, PDR:

- Location (Localizzata)
- Severity (Severa)

La maculopatia diabetica è a sua volta classificata:

- Focal oedema, edema focale
- Diffuse oedema, edema diffuso
- Ischaemic, forma ischemica
- Mixed, forma mista

I meccanismi fisiopatologici della retinopatia non proliferativa comprendono:

- *Ispessimento della membrana basale*
- *Perdita dei periciti retinici*
- *Aumento della permeabilità dei vasi retinici*
- *Alterazioni del flusso ematico retinico*
- *Eventuale istaurarsi della neo-vascularizzazione*

- I microaneurismi della retina, le emorragie puntiformi e gli essudati cotonosi sono le manifestazioni oftalmoscopicamente più evidenti.

I microaneurismi sono le più precoci alterazioni strutturali a livello retinico, dilatazioni sacculari della parete vasale che non comportano generalmente riduzione del visus.

La perdita dei periciti è una lesione cito-istologica critica per l'integrità dei capillari che consegue all'ispessimento della membrana basale.

Fisiologicamente preposti al mantenimento dell'integrità strutturale dell'endotelio dei capillari retinici, la loro perdita, diminuzione o assenza predispone la parete del capillare alla dilatazione sacculare e alla formazione di microaneurismi.

- La dilatazione del capillare determina un aumento di permeabilità e la comparsa di essudati duri.

La rottura dei vasi o dei microaneurismi può generare emorragie retiniche negli strati più profondi con aspetto puntiforme, e/o negli strati più superficiali con aspetto a fiamma, per la particolare disposizione delle fibre nervose assionali.

I microaneurismi col tempo possono andare incontro a processi di ialinizzazione determinando micro-infarti retinici e formazione di essudati cotonosi.

- Un altro importante meccanismo biochimico innescato dall'iperglicemia è l'alterazione e/o diminuzione del glicocalice, stato di proteoglicani che riveste la superficie luminale dell'endotelio, ancora non pienamente valutato[21].

In un recente articolo del Cambridge Research Center, *"The glycocalyx bedside evaluation plays a central role in diagnosing type 2 diabetes mellitus and in its primary prevention"*, gli autori sottolineano come la disfunzione mitocondriale, l'alterazione della barriera emato-encefalica, la valutazione degli endoteli e dei glicocalici siano le nuove e più recenti acquisizioni nella patogenesi e nella diagnosi precoce del Diabete Mellito Tipo 2[22].

- I principali meccanismi biochimici con cui l'iperglicemia favorisce lo sviluppo del danno vasale sono[21]:

- a) Glucotossicità diretta
- b) Glicosilazione non enzimatica
- c) Glicosilazione enzimatica (l'attivazione della via metabolica dell'aldoso-reduttasi o via dei pollioli)
- d) Via del diacilglicerolo-protein-chinasi C
- e) Auto-ossidazione del glucosio
- f) Potenziali redox
- g) Stress ossidativo

- La microangiopatia diabetica retinica, caratterizzata da microaneurismi, aree di non perfusione capillare e/o di conclamata ischemia, determina complicazioni dannose per la funzione visiva più gravi se è coinvolta l'area maculare, per la comparsa di edema DME Diabetic

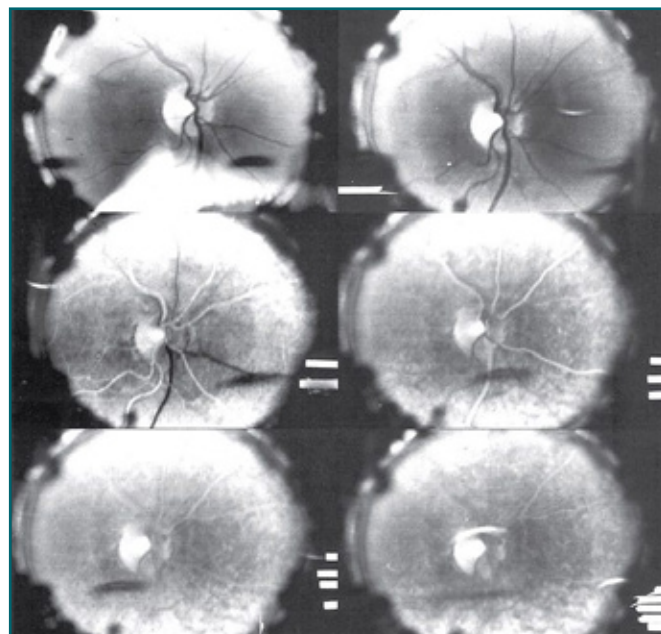


Fig. 7 - Immagine della prima fluoroangiografia dell'occhio destro di David Alvis eseguita nel 1959. (Michael F. Marmor et al.)

Macular Edema e/o d'ischemia DMI Diabetic Macular Ischemia.

- Ogni area retinica ischemica, periferica, maculare o papillare, rappresenta un potenziale stimolo per la sintesi di fattori di crescita ad azione angio-genetica (VEGF), formazione di nuovi vasi a livello retinico e/o pre-retinico o sulla superficie dell'iride, condizione che può evolvere verso la rubeosis iridis e glaucoma neo-vascolare.

Single-Field vs Ultra-Widefield

La fluorangiografia retinica si conferma ancora l'esame strumentale gold standard per le alterazioni vascolari della retina in genere e, in particolare, per la retinopatia diabetica.

- Si deve a due studenti dell'Indiana University, Harold Novotny e David Alvis l'introduzione nel 1961 della fluorangiografia, dopo i primi esperimenti iniziati nel 1959. Fu lo stesso Alvis, dopo il lancio di monetina, a sottoporsi nel novembre 1959 volontariamente all'infusione endovenosa di fluoresceina al 5% (fluorescite). Le sequenze raffigurate nella figura 7 sono le prime immagini fluorangiografiche dell'occhio destro di Alvis (Fig. 7).

- Il loro studio non fu accettato dalle più importanti riviste di oftalmologia; venne invece pubblicato nel 1961 da Circulation che, com'è noto, si interessa di problematiche cardiovascolari (Lippincott Williams & Wilkins for the American Heart Association; dal 1996 al 2004 ha ottenuto un impact factor pari a 10 e dal 2016 l'impact factor è salito al 19.309).

Da allora si sono aperte definitivamente le strade

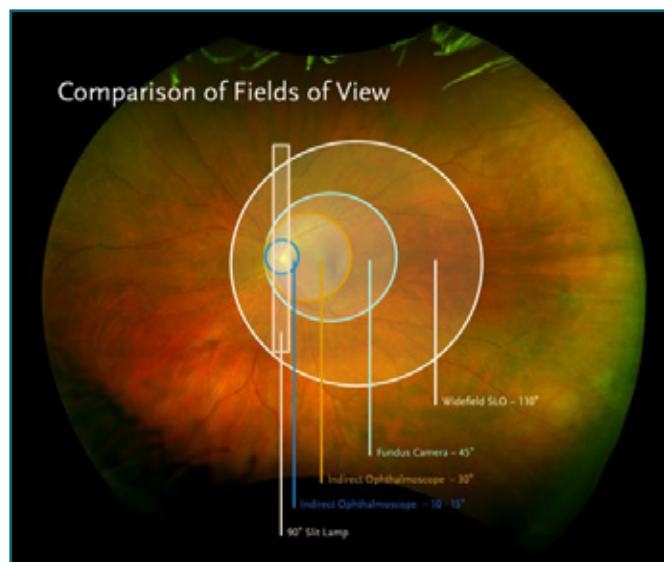


Fig. 8 - Paragone tra le ampiezze di campo nell'imaging retinico.

[https://blog.optos.com/index.php/](https://blog.optos.com/index.php/how-uwf-retinal-imaging-improves-optometric-care)

[how-uwf-retinal-imaging-improves-optometric-care\)](https://blog.optos.com/index.php/how-uwf-retinal-imaging-improves-optometric-care)

all'indagine vascolare in oftalmologia, la fluorangiografia è stata largamente utilizzata ed ha enormemente favorito la comprensione di molte malattie della neuro-corio-retina [23].

- Lo sviluppo straordinario dell'imaging retinico, con la possibilità di visionare la retina ben oltre la regione equatoriale per mezzo di device ultra-widefield, in quest'ultimo tempo sta cambiando, e non poco, l'approccio diagnostico delle alterazioni retiniche.

- L'imaging fotografico retinico è stato tradizionalmente limitato alla regione del polo posteriore, macula e nervo ottico, con copertura di 20/50 gradi.

Com'è noto l'area del polo posteriore con esame fotografico tradizionale comprende le più importanti e frequenti malattie della macula e del nervo ottico, con deficit significativi per visus e per campo visivo. L'esame fotografico tradizionale è rapido, a basso costo, comporta poca esposizione alla luce, eseguibile anche senza dilatazione pupillare, facilmente, da personale addestrato ma non necessariamente medico, ed è altamente riproducibile.

- In modo progressivo da alcuni anni l'imaging single-field nella retinopatia diabetica si è evoluto verso un'imaging ultra-widefield (Fig. 8).

Questo sviluppo d'imaging è stato di grande rilevanza diagnostica in molte patologie retiniche, specialmente vascolari, anticipato dalla pubblicazione del 2004 di Williams GA. et al. per l'American Academy of Ophthalmology, che comunque ancora attestava l'efficacia del single-field.

In questo lavoro gli autori riferirono infatti che i livelli d'evidenza restano a favore ancora per la fotografia

retinica single-field nella valutazione, screening e gestione della retinopatia diabetica.

Gli studi riportati, a conforto di questa tesi dimostravano, infatti, che la singola fotografia, interpretata da personale esperto, aveva un range di sensibilità tra 61% e 90% e specificità tra 85% e 97% rispetto ai 7 campi standard dell'EDTRS [24].

- L'imaging widefield del fundus oculi può essere ottenuta attraverso tre metodologie:

A) *Montaggio delle singole imaging*

B) *Lenti addizionali alle fundus camera*

C) *Wide-angle fundus camera*

A) Il montaggio di singole immagini retiniche di 30° è stato introdotto, auspicato e utilizzato dal gruppo di oftalmologi dell'Early Treatment Diabetic Retinopathy Study ETDRS.

Tale studio multicentrico, sponsor il NEI National Eye Institute, iniziato nel settembre 1999 e proseguito fino allo stesso mese del 1986, ha coinvolto 3711 pazienti per un periodo minimo di 4 anni, con l'obiettivo di verificare l'efficacia del laser-trattamento verso l'utilizzo dell'aspirina nel management dei pazienti affetti da retinopatia diabetica non proliferante o inizialmente proliferante.

In particolare gli obiettivi dell'ETDRS erano:

- *Determinare il tempo più idoneo per iniziare la fotocoagulazione laser*
- *Monitorare gli effetti del diabete mellito e della fotocoagulazione sulla funzione visiva*
- *Descrivere la storia naturale dei dati che possono aiutare a identificare i fattori di rischio e le ipotesi patogenetiche della retinopatia diabetica*

La somma dei 7 campi retinici permette una visione stereoscopica della retina a 75°.

Tale metodica è stata utilizzata in questo studio ed è tuttora ritenuta gold standard per una corretta classificazione della retinopatia diabetica [25].

- Il montaggio auspicato dall'ETDRS richiede però tempo, una certa abilità dell'operatore, preferibilmente oftalmologo, e la dilatazione pupillare.

Una modalità fotografica alternativa più rapida, facile, veloce, frequentemente utilizzata e comunque valida, consiste nell'assemblaggio di 2 o 3 campi retinici a 45°, centrale nasale e temporale, anche senza midriasi[26].

B) Il primo a pensare allo sviluppo nel 1975 di una wide-angle camera fu Oleg Pomerantzeff, ingegnere biofisico che lavorava allo Schepens Eye Research Institute

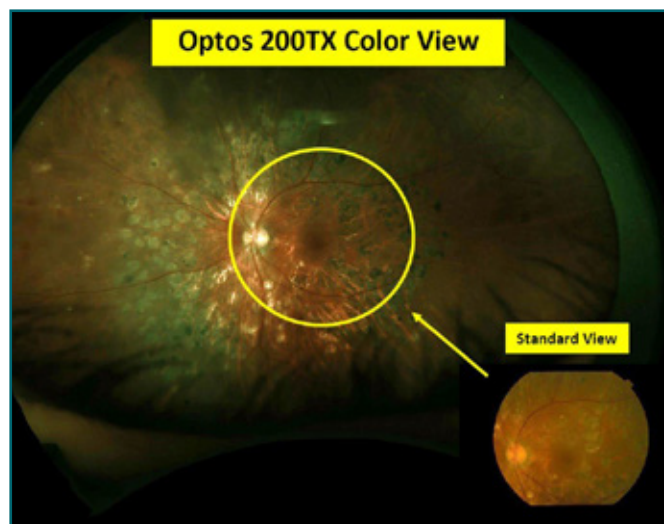


Fig. 9 - Fundus Color ottenuta con OptosTX 200 di una retinopatia diabetica apparentemente ben trattata con panfotocoagulazione retinica.
(<http://www.strathfieldretina.com.au/optos-200tx-ultra-widefield-retinal-imaging-system>)

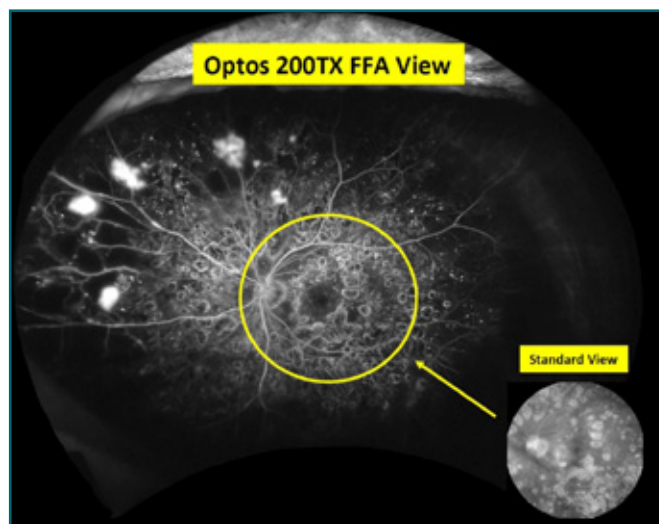


Fig. 9 bis - Immagine della stessa retina con fluoroangiografia con zone periferiche iperfluorescenti ancora da trattare.
(<http://www.strathfieldretina.com.au/optos-200tx-ultra-widefield-retinal-imaging-system>).



Fig. 10 - Imaging retinico a 200 gradi con Clarus 500 Zeiss.
(<https://www.zeiss.com/meditec/us/products/ophthalmology-optometry/retinal/diagnostics/fundus-imaging/clarus-500.html>)

(Boston Massachusetts USA). La sua Equator-Plus Camera a illuminazione transclerale con fibra ottica utilizzava una lente a contatto corneale con immagini fino a 148°, limiti del tutto ragguardevoli per l'epoca[27].

- Il sistema di lenti ideata da Giovanni Staurenghi nel 2005 permette con molta efficacia e agevolmente una copertura della retina di 150°, limite difficilmente superabile con le sole lenti aggiuntive [28].

- La Clarity Medical Systems ha introdotto da qualche anno la Retcam, un sistema d'imaging a 130° con

fibre ottiche, utilizzata soprattutto in oftalmologia neonatale[29].

La Heidelberg Spectralis, con il modulo non-contact ultra-widefield, permette una visione a 120° utilizzando uno scanning laser oftalmoscopio[30].

C) La Optos (Dunfermline United Kingdom), è stata la prima ditta ad introdurre un device non-contact scanning laser che permette immagini ultra-widefield fino a 200°, 82% dell'intera area retinica, di grande effetto, rispetto alla copertura del 15% con l'imaging a 45°(Fig. 9, Fig. 9bis). Nonostante l'ampio campo, la limitazione intrinseca dell'apertura palpebrale e/o pupillare ostacola inevitabilmente l'ampiezza delle immagini, che risultano sfuocate lungo i meridiani verticali.

- La Optos ha proposto di recente un nuovo software che monta, in modo automatico, immagini standard con quelle ottenute dal movimento volontario del bulbo oculare, con risultati del tutto lusinghieri[31].

- La Zeiss, entro fine 2017, ha immesso sul mercato un sistema Ultra-WideField (Clarus 500 foto/autofluorescenza e, in seguito Clarus 700 anche con fluoro/indocianina) ad alta definizione, con visione di campo fino a 130° di apertura con un solo scatto (one shot), di 200° con due scatti e fino a 267° con 6 scatti (Fig. 10).

Ultra-Widefield e retinopatia diabetica

La strada verso un'imaging ultra-widefield in oftalmologia è ormai definitivamente tracciata e in pieno sviluppo. Presto entrerà nel management diagnostico in modo diffuso, capillare, offrendo maggiori e più

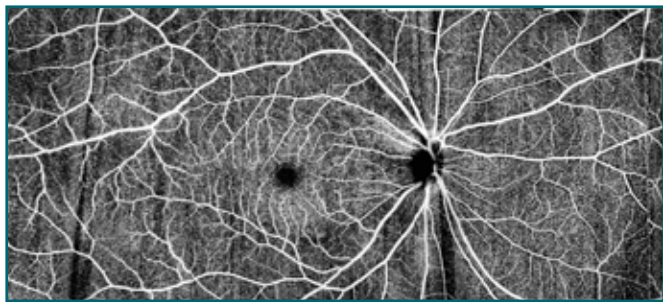


Fig. 11 - Ultra-widefield OCTA (~20-mm larghezza, 10-mm altezza, 7-mm profondità) con montaggio utilizzando un device 200-kHz swept-source OCT system. (Simon S. Gao et al.)

complete possibilità diagnostiche.

Numerosi studi attestano l'assoluta utilità di tale metodica nella diagnostica delle vasculopatie retiniche e, con ancor più diritto, nello screening della retinopatia diabetica (Fig. 11).

- Price et al. hanno confrontato nel 2015 nella valutazione di gravità (severity grading) l'affidabilità della mappa retinica di Optos rispetto ai 7 campi standard EDTRS effettuati con fundus camera tradizionale. La capacità di identificare la gravità della retinopatia diabetica utilizzando i 7 campi standard è stata confermata, con un valore percentuale di 85%; il 19% delle immagini retiniche è stato però possibile riclassificarle ad un livello superiore grazie all'implementazione diagnostica permessa dall'imaging ultra-widefield [32] (Fig. 12).

- Wessel et al. hanno dimostrato che l'imaging ultra-widefield permette migliori valutazioni oftalmoscopiche con valori di 3,9 nell'individuare aree non perfuse, di 1,9 nel riconoscere nuove aree di neovascolarizzazione, e di 3,8 nel distinguere cicatrici argon laser rispetto ai 7 campi standard EDTRS.

Gli autori hanno inoltre potuto rendere evidente, estendendo l'utilizzo dell'imaging ultra-widefield alla fluorangiografia FA, aree non perfuse e neovasi in più del 10% dei pazienti, non riconosciute ai 7 campi standard EDTRS [33].

- Talks et al. hanno dimostrato che Optomap ultra-widefield permette di scoprire il 30% in più circa di aree retiniche interessate da neovascolarizzazione, specialmente oltre l'equatore nei confronti dell'oftalmoscopia standard a due campi, di frequente utilizzata nello screening dal servizio sanitario nazionale nel Regno Unito[34].



Fig. 12 - Wide-field fluoroangiografia dell'occhio destro di un paziente diabetico con Optos che evidenzia una neovascolarizzazione periferica temporale non compresa dall'apertura con i 7 campi standard EDTRS della retina. (Matthew T. Witmer et al.)

- Silva et al., in un loro recente lavoro, riferiscono che il giudizio oftalmoscopico complessivo nella retinopatia diabetica diventa più severo nel 20% dei pazienti con ultra-wildfield rispetto ai 7 campi standard EDTRS, per la possibilità di evidenziare lesioni vascolari periferiche altrimenti misconosciute.

Gli autori concludono che l'imaging ultra-widefield permette una migliore valutazione complessiva nel 10% degli occhi e riesce ad identificare lesioni vascolari oltre l'area dei 7 campi standard.

La presenza, persistenza e l'incremento di lesioni periferiche sono state dagli autori inoltre strettamente associate, dopo 4 anni di controlli, alla progressione della retinopatia, indipendentemente dallo stato metabolico del paziente e all'alterazione vascolare di partenza [35].

Angio-OCT e retinopatia diabetica

L'esame fluorangiografico resta la metodica standard per valutare in vivo il circolo neuro-corio-retinico specie nella retinopatia diabetica.

L'imaging fluorangiografico ha caratteristiche bidimensionali, sovrappone i plessi vascolari corio-retinici, non permette una corretta e distinta valutazione selettiva dei singoli network vascolari strato per strato in profondità (deep resolution), è una metodica invasiva.

A vantaggio della FA resta la vasta letteratura presente sulle singole patologie, gli innumerevoli studi multicentrici, la possibilità di valutare la diffusione (leakage), l'accumulo (pooling) e/o l'impregnazione/colorazione (staining) del colorante, caratteristiche dinamiche che offrono non poche, importanti informazioni strutturali e funzionali sulla maggior parte delle patologie neuro-corio-retiniche.

L'Angio-OCT può supplire o sostituire definitivamente la fluoro? L'affiancamento semeiologico è già di fatto avvenuto; ritenere la fluoro non più utile è però,

almeno allo stato attuale delle cose, imprudente o quanto meno superficiale.

Il numero di richieste per fluoro è di fatto comunque drasticamente diminuito, anche per la retinopatia diabetica; tuttavia è proprio per questa vasculopatia che si richiedono ed eseguono ancora il maggior numero di fluoro.

L'esame Angio-OCT mette in evidenza con grande qualità iconografica e da poco tempo, con copiosi dati statistici di importanza clinica crescente, le variazioni dell'area avascolare foveale FAZ, le anomalie della struttura dei capillari intraretinici IRMA, i microaneurismi, le aree retiniche periferiche poco o non perfuse, i neovasi, offrendo dati numerici (Vessel Density e Perfusion Density) nei singoli settori indagati ancora da interpretare e pienamente valutare.

- *Di G et al.* hanno condotto recentemente uno studio su 65 pazienti con diabete mellito DM (113 occhi) e 62 controlli (85 occhi) con Angio-OCT. Hanno calcolando in area foveale in entrambi i gruppi il raggio orizzontale HR, il raggio verticale VR e l'area FAZ. Le differenze di HR, VR e dell'area FAZ tra il gruppo di controllo e il gruppo DM erano statisticamente significative ($p=0.01$, 0.00 and 0.00 , rispettivamente).

La misura della FAZ era più ampia nel gruppo DM rispetto al gruppo di controllo; nel gruppo con edema maculare clinicamente significativo CSME l'area FAZ era maggiore rispetto al gruppo non CSME ($p=0.02$). Concludono affermando che l'Angio-OCT produrrà notevoli quantità di dati precedentemente non disponibili e di grande utilità nella ricerca[36].

- *Takase et al.* hanno evidenziato con l'Angio-OCT il precoce allargamento della FAZ in presenza di costante iperglicemia. La FAZ area nell'inner vascular plexus era $0.25 \pm 0.06 \text{ mm}^2$ negli occhi sani ($n = 19$), $0.37 \pm 0.07 \text{ mm}^2$ negli occhi dei diabetici senza retinopatia in atto ($n = 24$) e $0.38 \pm 0.11 \text{ mm}^2$ negli occhi con retinopatia diabetica manifesta ($n = 20$). Gli occhi con retinopatia diabetica mostrano FAZ più ampia statisticamente rispetto ai soggetti sani ($P < 0.01$). L'area FAZ area nel deep vascular plexus era più ampia statisticamente rispetto agli occhi sani ($P < 0.01$)[37].

- *de Carlo et al.* hanno più specificamente messo a confronto le variazioni microvascolari tra pazienti diabetici e non diabetici con indagine angio-OCT. La zona avascolare FAZ misurava 0.348 mm^2 ($0.1085 - 0.671$) negli occhi diabetici e 0.288 mm^2 ($0.07 - 0.434$) nei pazienti di controllo ($P = 0.04$). Il rimodellamento della vascolarizzazione della FAZ tra diabetici e sani (36% contro 11% ; $P = 0.01$) e l'area di non perfusione

capillare (21% contro 4% ; $P=0.03$) erano statisticamente più evidenti nei pazienti diabetici.

Infine i microaneurismi e le dilatazioni venose sono presenti in meno del 10% dei diabetici e sani complessivamente; la tortuosità venosa era presente però nel 21% dei sani contro il 25% degli occhi diabetici [38].

- *Ishibazawa et al.* hanno posto la loro attenzione sull'imaging angio-OCT in presenza di retinopatia proliferante. Hanno dimostrato, con imaging en face, due tipi di neovasi: una forma attiva con neovasi di un calibro maggiore e fini proliferazioni irregolari di più piccole dimensioni definite Exuberant Vascular Proliferation (EVP +), e un secondo tipo con vasi tronchi senza neoproliferazione di fini capillari, definiti non exuberant (EVP -) [39].

- *Ploner SB, Fujimoto JG et al.* su Retina nel dicembre del 2016 hanno pubblicato lo sviluppo dell'algoritmo VISTA Variable Interscan Time Analysis, che permette un assemblaggio di mappe tomografiche a colori per la misura della velocità del flusso vascolare.

L'Angio-OCT sperimentale utilizzato è uno swept source con lunghezza d'onda di $1,050 \text{ nm}$, 400 kHz A-scan rate, protocollo di ripetizione a 5 B-scan, e tempi di interscambi di 1.5 e 3.0 millisecondi. Gli autori hanno visionato con tale metodologia 2 occhi normali, 6 con retinopatia non proliferante, 3 con retinopatia proliferante, 4 con atrofia geografica e 2 con maculopatia essudativa. Tutti gli occhi con patologia in atto hanno evidenziato alterazioni della velocità di flusso (blood flow speed) rispetto ai controlli[40].

Ultimate goal, conclusioni e considerazioni

Presso il Massachusetts Institute of Technology MIT sono in via di sviluppo nuove tecnologie angiografiche tomografiche testate al New England Eye Center di Boston. Questo nuovo tomografo ultra high-speed è un device SS-OCT a 1060nm , a 400.000 A-scan al secondo, 500×500 A-scan in 3.8 secondi, con possibilità di angiogrammi ultra-widefield $12 \times 12 \text{ mm}$, e di visualizzare la circolazione corioideale sotto all'EPR.

- All'opposto di tanta tecnologia ancora in pieno sviluppo, molti paesi industrializzati, pur avendo oculisti sufficienti per esaminare efficacemente le loro popolazioni diabetiche, per la mancata osservanza delle linee guida di screening per motivi socioeconomici, culturali e geografici, presentano un elevato e crescente numero di diabetici ipovedenti[41].

- L'epidemia globale del diabete minaccia di sovrappiombare ogni possibile risorsa messa in campo dai singoli governi e, se non contrastata adeguatamente,

provocherà un aumento rapido della cecità nel mondo.

- Queste possibili prospettive richiedono necessariamente lo sviluppo di programmi innovativi per educare, diagnosticare e curare i pazienti in fase precoce. Spesso i soggetti diabetici non sono consapevoli dei loro rischi visivi, e i modelli di assistenza primaria sono frequentemente inadeguati nel prevenire tutte le complicazioni.

- I programmi d'istruzione rivolti sia ai medici che ai pazienti necessitano, inoltre, di miglioramenti difficili da definire per efficaci screening di massa, specie nei paesi in via di sviluppo, dove il numero di medici è insufficiente, e le lunghe distanze rendono problematiche le prestazioni specialistiche[42,43].

- La telemedicina ha il potenziale per offrire assistenza a prezzi accessibili a molte di queste popolazioni. I programmi di screening della telemedicina per la DR possono essere attuati con fotocamere non-midriatiche anche da personale paramedico, mantenendo un'alta qualità.

- Gli adattatori telefonici per cellulari appena sviluppati possono essere una valida possibilità all'indagine oftalmoscopica su larga scala in queste popolazioni. Quasi tutti gli smartphone possono essere, infatti,

trasformati in una fotocamera per un esame di base del fondo oculare [44].

- Il basso costo degli adattatori e la diffusa disponibilità di telefoni cellulari permetterebbero un campionamento più diffuso, oltre la possibilità di valutazioni on line direttamente negli ambulatori dei medici di base. Gli ambulatori di medicina generale, a loro volta, potrebbero trasmettere a un oftalmologo di riferimento i casi ritenuti patologici, per un rapido e tempestivo intervento laser o di altro genere.

La strada della prevenzione nei paesi in via di sviluppo, per essere a basso costo, dovrà per forza essere informatica.

- La possibilità di avere tecnologie sempre più evolute con database di confronto validato statisticamente, insieme ad una fruibilità più estesa permetterà, si spera, di affrontare le difficili sfide degli anni futuri con maggiore ottimismo. Anche se la retinopatia diabetica si prevede in grande e preoccupante aumento nei prossimi decenni, i progressi tecnologici descritti e in sviluppo potranno, se universalmente e adeguatamente sfruttati, essere da argine alle gravi alterazioni che tale patologia apporta alla funzione visiva. ■

REFERENCES

1. Ahmed AM., History of diabetes mellitus., in Saudi Med J., vol. 23, aprile 2002, pp. 373-378.
2. Kosaka K., History of medicine and changes in concept of diabetes mellitus in Japan, in Diabetes Res Clin Pract., s1-s5, 1994.
3. G. Restori, Il diabete mellito. Fisiopatologia, clinica e terapia. Pag 1, Piccin, 1991, ISBN 978-88-299-0915-5.
4. Eknoyan G, Nagy J., A history of diabetes mellitus or how a disease of the kidneys evolved into a kidney disease., in Adv Chronic Kidney Dis., vol. 12, aprile 2005, pp. 223-229.
5. apps.who.int/iris/bitstream/10665/.../9789241565257_eng.pdf.
6. Varma R, Bressler NM, Doan QV, Gleeson M, Danese M, Bower JK, et al. Prevalence of and risk factors for diabetic macular edema in the United States. JAMA Ophthalmol. 2014;132(11):1334-40.
7. British Heart Foundation. Estimated prevalence of diabetes by country, 2003 and 2005, Europe. 2.
8. Amedeo Lucente. Edema Maculare Diabetico. Oftalmologia domani - N. 3 - Anno 2013.
9. The Royal College of Ophthalmologists' clinical guidelines for diabetic retinopathy: a summary. Eye (2013) 27, 285-287; doi:10.1038/eye.2012.287; published online 11 January 2013.
10. http://www.ch.unich.it/med/papers/medicina%20interna/diabete/13_testo_macroangiopatia.pdf
11. www.slidetube.it.
12. Rosati P, Colombo R- Istologia - Edi-Ermes, 2001.
13. Gerrit R.G.: Arterial endothelial structure and permeability as it relates to susceptibility to atherogenesis in: Glagov S, Newmann WP III, Shaffer SA (Eds): Pathobiology of the human atherosclerotic plaque. Springer Verlag, New York 1990 pag. 13-45.
14. Tanganelli P, Bianciardi G, Resi L, Simoes C, Weber G: "La struttura dell'endotelio arterioso" in Giornale dell'Aterosclerosi, Vol.20 pag 65-71, 1995.
15. Jialal I, King G.L., Buchwald S., Kahan C.R., Crettaz M.: "Processing of insulin by bovine endothelial cells in culture : Internalization without degradation." Diabetes 33, 794-800, 1984. in Giornale dell'aterosclerosi Vol. 20 N°2, Maggio 1995.
16. Kumar, Contran, Robbin - Anatomia Patologica, 2° Ediz. Cap. 10, Edizioni Scientifiche Internazionali- Roma 1999.
17. A. Lucente. Edema Maculare Diabetico. Oftalmologia domani - N. 3 - Anno 2013.
18. P Tanganelli, G Bianciardi, L Resi, C Simoes, G Weber: Aspetti anatomico-strutturali e adattamenti morfopatologici dell'endotelio- Giornale dell'Aterosclerosi- Vol. 20 N°2, pagg. 187-201, Maggio 1995, Editrice UTET Periodici - Milano

REFERENCES

19. Vigili de Kreutzenberg S., Trevisan R., Avogaro A., Tiengo A.: "Complicanze acute e croniche del Diabete Mellito" in Trattato di Medicina Interna - Crepaldi G., Baritussio A., vol. 2 Anno 2005.
20. Casper G. Schalkwijk and Coen D. A. Stehouwer, Department of Internal Medicine, Academic Hospital Maastricht, Maastricht, The Netherlands, and Cardiovascular Research Institute Maastricht, University of Maastricht: "Vascular complications in diabetes mellitus: the role of endothelial dysfunction", *Clinical Science* (2005) 109, 143-159 (Printed in Great Britain).
21. dspace.unict.it/.../RSSCST76M52I754F-Tesi%20definitiva%20%20Dott.ssa%20Cristin... di C Russo - 2012. TESI DI DOTTORATO DI RICERCA IN FISIOPATOLOGIA DELLA SENESCENZA XXIV CICLO. La microangiopatia diabetica nel paziente anziano.
22. Simone Caramel, Marco Marchionni and Sergio Stagnaro. The Glycocalyx Bedside Evaluation Plays A Central Role in Diagnosing Type 2 Diabetes Mellitus and in its Primary Prevention. *Treatment Strategies - Diabetes - Volume 6 Issue 1*.
23. Novotny HR, Alvis DL. A method of photographing fluorescence in circulating blood in the human retina. *Circulation*. 1961;24:82-86.
24. Williams GA, Scott IU, Haller JA, Maguire AM, Marcus D, McDonald HR. Single-field fundus photography for diabetic retinopathy screening: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology*. 2004;111:1055e1062.
25. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color fundus photographs-an extension of the modified Airlie House classification. ETDRS report no 10. *Ophthalmology*. 1991;98:786e806.
26. Schoenfeld ER, Greene JM, Wu SY, O'Leary E, Forte F, Leske MC. Recruiting participants for community-based research: the diabetic retinopathy awareness program. *Ann Epidemiol*. 2000;10:432e440. Schoenfeld ER, Greene JM, Wu SY, O'Leary E, Forte F, Leske MC.
27. Pomerantzeff O. Equator-plus camera. *Invest Ophthalmol*. 1975; 14:401e406.
28. Giovanni Staurenghi, Francesco Viola, Martin A. Mainster, Raymond D. Graham, Peter G. Harrington. Scanning Laser Ophthalmoscopy and Angiography With a Wide-Field Contact Lens System. *ARCH OPHTHALMOL/VOL 123, FEB 2005. WWW.ARCHOPHTHALMOL.COM*.
29. www.retcam.com.
30. <https://business-lounge.heidelbergengineering.com/it/en/products/spectralis/ultra-widefield-angiography-module>.
31. <http://www.optos.com/no/About-us/Contact-us/United-Kingdom/>
32. Price LD, Au S, Chong NV. Optomap ultrawide field imaging identifies additional retinal abnormalities in patients with diabetic retinopathy. *Clin Ophthalmol*. 2015;9:527e531.
33. Wessel MM, Aaker GD, Parlitsis G, Cho M, D'Amico DJ, Kiss S. Ultrawide-field angiography improves the detection and classification of diabetic retinopathy. *Retina*. 2012;32:785e791.
34. Talks SJ, Manjunath V, Steel DH, Peto T, Taylor R. New vessels detected on wide-field imaging compared to two-field and seven-field imaging: implications for diabetic retinopathy screening image analysis. *Br J Ophthalmol*. 2015;99:1606e1609.
35. Silva PS, Cavallerano JD, Haddad NM, et al. Peripheral lesions identified on ultrawide field imaging predict increased risk of diabetic retinopathy progression over 4 years. *Ophthalmology*. 2015;122:949e956.
36. Di G, Weihong Y, Xiao Z, Zhikun Y, Xuan Z, Yi Q, Fangtian D. A morphological study of the foveal avascular zone in patients with diabetes mellitus using optical coherence tomography angiography. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2016 May;254(5):873-9.
37. Takase N, Nozaki M, Kato A, Ozeki H, Yoshida M, Ogura Y. Enlargement of Foveal Avascular Zone in Diabetic Eyes Evaluted by En Face Optical Coherence Tomography Angiography. *Retina*. 2015; 35:2377-83.
38. De Carlo TE, Chin AT, Bonini Filho MA, Adhi M, Branchini L, Salz DA, et al. Detection of Microvascular Changes in Eyes of Patients with Diabetes but not Clinical Diabetic Retinopathy using Optical Coherence Tomography Angiography. *Retina*. 2015;35:2364-70.
39. Ishibazawa A, Nagaoka T, Yokota H, Takahashi A, Omae T, Song YS, et al. Characteristics of Retinal Neovascularization in Proliferative Diabetic Retinopathy Imaged by Optical Coherence Tomography Angiography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016;57:6247-55.
40. SB Ploner, EM Moul, W Choi, NK Waheed, B Lee, EA Novais, ED Cole, B Potsaid, L Husvagt, J Schottenhamml, A Maier, PJ Rosenfeld, JS Duker, J Hornegger, JG Fujimoto. Toward Quantitative Optical Coherence Tomography Angiography: Visualizing Blood Flow Speeds in Ocular Pathology Using Variable Interscan Time Analysis. *Retina (Philadelphia, Pa.)* 2016 Sep 28;[Epub Ahead of Print].
41. Moshfeghi DM, Singh K. Barriers to Follow-Up and Strategies to Improve Adherence to Appointments for Care of Chronic Eye Diseases. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015; 56: 4324-4331 [PMID: 26176869 DOI: 10.1167/iovs.15-16444].
42. Hipwell AE, Sturt J, Lindenmeyer A, Stratton I, Gadsby R, O'Hare P, Scanlon PH. Attitudes, access and anguish: a qualitative interview study of staff and patients' experiences of diabetic retinopathy screening. *BMJ Open* 2014; 4: e005498 [PMID: 25510885 DOI: 10.1136/bmjopen-2014-005498].
43. Palmer JJ, Chinanayi F, Gilbert A, Pillay D, Fox S, Jaggernath J, Naidoo K, Graham R, Patel D, Blanchet K. Trends and implications for achieving VISION 2020 human resources for eye health targets in 16 countries of sub-Saharan Africa by the year 2020. *Hum Resour Health* 2014; 12: 45 [PMID: 25128287 DOI: 10.1186/1478-4491-12-45].
44. Rajalakshmi R, Arulmalar S, Usha M, Prathiba V, Kareemuddin KS, Anjana RM, Mohan V. Validation of Smartphone Based Retinal Photography for Diabetic Retinopathy Screening. *PLoS One* 2015; 10: e0138285 [PMID: 26401839 DOI: 10.1371/journal.pone.0138285]

**INTRAOPERATIVE AND POSTOPERATIVE PAIN IN CATARACT SURGERY**

Jed H. Assam, MD, Ashlie Bernhisel, MD, Amy Lin, MD

Survey of ophthalmology (2017) I-II

L'intervento di cataratta è ad oggi la procedura chirurgica più eseguita globalmente. Gli avanzamenti tecnologici hanno fatto aumentare le aspettative di risultati visivi e confort intra e postoperatorio. Esistono diversi possibili meccanismi di sviluppo del dolore nella chirurgia della cataratta e numerosi metodi di controllo dello stesso. Lo scopo della presente Review è quello di elencarne e discuterne i più significativi. Recenti studi hanno identificato almeno 3 variabili chiave che possono predisporre i pazienti al dolore. Questi sono la dominanza di un occhio rispetto all'altro, precedente intervento di cataratta, e miopia elevata. Aslankurt et al., in uno studio su 76 pazienti sottoposti ad estrazione di cataratta, hanno identificato un aumento significativo dello score di dolore medio negli occhi dominanti rispetto ai controlaterali [Dexmedetomidine vs midazolam for monitored anaesthesia care during cataract surgery. *Br J Anaesth.* 2006;96(6):722e6]. Una maggiore sensazione dolorifica durante chirurgia del secondo occhio è stata messa in evidenza da diversi gruppi, anche se il dibattito a riguardo rimane aperto. Nei pazienti miopi elevati la semplice infusione della camera anteriore può comportare uno spostamento posteriore del diaframma iride-cristallino a causa della sottile zonula, e di conseguenza dilatazione pupillare e dolore. Cause comuni di dolore intraoperatorio sono la manipolazione diretta dell'iride, la luce del microscopio, i movimenti iridei determinati dai cambiamenti improvvisi della fluidodinamica intraoculare e l'inserzione della IOL. Postoperatoriamente invece le principali cause di discomfort/dolore sono la secchezza oculare, la terapia topica e la fotofobia. Altre potenziali cause sono le abrasioni corneali da blefarostato, i lembi di epitelio libero ai margini delle incisioni e gli esiti dell'essiccamento corneale durante l'intervento. L'eventuale presenza di viscoelastico in camera anteriore può inoltre bloccare il trabecolato per circa 24 ore e provocare aumento della IOP e dolore. Tutte le suddette evenienze comunque comportano un dolore lieve o moderato e si risolvono spontaneamente in circa 1 settimana. Complicanze intraoperatorie poco comuni possono comportare quadri di dolore più severo come l'effusione coroideale, l'emorragia sovracoroideale e il glaucoma maligno. Allo stato attuale i chirurghi mirano ad una chirurgia a paziente cosciente, anestesia topica e lieve sedazione opzionale. I rischi insiti dell'anestesia generale fanno di questa metodica un'eccezione a cui ricorrere solo in caso di pazienti selezionati come pazienti pediatrici, con ritardo mentale o con patologie neurologiche che non permettano di mantenere la testa immobile. Le benzodiazepine riducono l'ansia, ma non hanno potere analgesico. Gli effetti collaterali sono la dissociazione e la depressione respiratoria. Analgesici come Fentanyl o Remifentanyl possono essere utilizzati, specialmente in pazienti anziani in cui gli effetti collaterali delle benzodiazepine possono essere più importanti. L'anestesia loco-regionale comprende diverse tecniche. Esse forniscono un ottimo livello di analgesia e acinesia, ma la loro esecuzione può comportare intenso dolore e discomfort al paziente. Il blocco retrobulbare consiste nell'iniezione di 3-5 ml di anestetico all'interno dello spazio intraconale che induce paralisi dei muscoli extraoculari ad eccezione dell'obliquo superiore. L'iniezione può essere dolorosa ed essere associata ad aumento della pressione arteriosa e frequenza cardiaca. Può comportare rischi quali la perforazione bulbare, anestesia neuroassiale, emorragia retrobulbare e danni del nervo ottico. Il blocco peribulbare risulta essere più sicuro, essendo eseguito al di fuori del cono muscolare, mantenendo comunque il vantaggio dell'analgesia e acinesia. L'anestesia sottotenoniana provoca livelli di dolore inferiori rispetto ad entrambe le suddette tecniche, ed ha un potere analgesico superiore rispetto all'anestesia topica. Infine l'anestesia topica risulta essere la tecnica di scelta della maggior parte dei chirurghi poiché la più sicura e meno costosa. I suoi vantaggi sono: recupero visivo più veloce, meno invasiva, preserva la motilità oculare nei pazienti collaboranti. L'efficacia degli anestetici intracamerali è ancora oggetto di dibattito. La tipica terapia post-operatoria della cataratta include un'associazione antibiotico/cortisone topica, con o senza FANS sistemico. Questa ha lo scopo di ridurre il rischio di infezione ed infiammazione, e di conseguenza il dolore. La secchezza oculare, che nel post-operatorio può durare fino a 3 mesi, può essere trattata a seconda della severità con lacrime artificiali, ciclosporina topica, acidi grassi omega-3 per via orale e plug delle vie lacrimali. Futuri studi potranno investigare il discomfort specifico di ogni step intra e post-operatorio della chirurgia della cataratta e studiare i metodi più idonei per minimizzarne il dolore.



ASSESSMENT OF CONFOCAL MICROSCOPY FOR THE DIAGNOSIS OF POLYMERASE CHAIN REACTION POSITIVE ACANTHAMOEBA KERATITIS

Sophie De Craene, MD, Juliette Knoeri, MD, Cristina Georgeon, Orthoptist, Philippe Kestelyn, MD, PhD, Vincent M. Borderie, MD, PhD

Ophthalmology 2017; 1-8, 2017 by the American Academy of Ophthalmology

La presentazione iniziale della cheratite da *Acanthamoeba* (AK) è spesso aspecifica, il che può significare un ritardo di diagnosi e trattamento, e conseguente scarsa prognosi. Proprio perché il trattamento precoce garantisce una migliore prognosi, una metodica diagnostica rapida e accurata risulta essere cruciale. Gli attuali metodi di identificazione dell'organismo includono lo scraping corneale per l'analisi istopatologica, la coltura tissutale e più recentemente la PCR (Polymerase Chain Reaction). Le colture possono impiegare diversi giorni o settimane per mostrare risultati positivi, con tassi di positività che vanno da 0% a 68%. Quando la PCR mostra risultati positivi, la diagnosi è confermata, ma tale metodica può essere soggetta a falsi negativi in casi di scraping corneali troppo superficiali o in presenza di inibitori della PCR (fluoresceina o anestetici locali). La Microscopia Confocale In Vivo (IVCM) è una tecnica di imaging ad alta risoluzione che è stata utilizzata nelle passate 2(du)e decadi come potenziale mezzo diagnostico. Il presente studio, retrospettivo, caso-controllo, è stato condotto allo scopo di valutare il valore diagnostico della IVCM nella diagnosi di AK, in comparazione con la PCR come metodo diagnostico di riferimento. Cinquanta occhi di 50 pazienti con AK positiva alla PCR sono stati arruolati. Del gruppo controllo hanno fatto parte pazienti con cheratiti batteriche, fungine, virali o immuni, negative alla PCR per *Acanthamoeba*. Il microscopio confocale Heidelberg Retina Tomograph III (Heidelberg Engineering, Dossenheim, Germany) è stato utilizzato per stimare la presenza di cheratite. Per ogni immagine catturata i seguenti dati sono stati presi in considerazione: strato corneale, presenza di immagini suggestive di AK e dimensioni di esse. Attualmente l'isolamento dell'amoeba nelle colture risulta essere ancora il gold standard diagnostico. Ciononostante tale tecnica produce risultati in tempi solitamente non inferiori ad una settimana e risulta essere dispendiosa in termini di tempo e lavoro. La PCR è la tecnica diagnostica più recente ed efficace. Ha una specificità del 100%, ma può produrre falsi negativi e non è ancora diffusa in tutti i laboratori. Nel presente studio i seguenti 4 tipi di immagini sono risultati associati significativamente alla AK PCR-positiva: chiazze iperfluorescenti (circolari o ovoidali), immagini a bersaglio, grappoli di oggetti iper-riflettenti, ed immagini di trofozoiti. Di queste, le immagini a bersaglio e quelle dei trofozoiti hanno mostrato una specificità del 100%. Se per la diagnosi di AK ci si basasse sulla presenza di almeno 1 dei suddetti 4 tipi di immagine, il valore predittivo positivo della IVCM sarebbe del 54%, e quello negativo del 69%. Basandosi invece sulla presenza di 1 tipo di immagine su 3 (escludendo le chiazze iperfluorescenti), il valore predittivo positivo della IVCM salirebbe al 87.5%, e quello negativo scenderebbe al 58.5%. Questi dati fanno della IVCM uno strumento diagnostico che aggiunge valore ai già esistenti metodi tradizionali, senza però essere in grado di sostituirli. In particolare, questa tecnica può essere di particolare interesse in caso di PCR negativa e/o non ripetibile, e nelle coinfezioni. Inoltre la IVCM rende possibile lo screening dell'intera superficie corneale, da epitelio ad endotelio, a differenza di tecniche quali lo scraping o la biopsia. La sua scarsa sensibilità, sfortunatamente, la rende spesso non sufficiente alla diagnosi, ma nei casi di sua positività, l'introduzione precoce della terapia può comportare un miglioramento della prognosi.

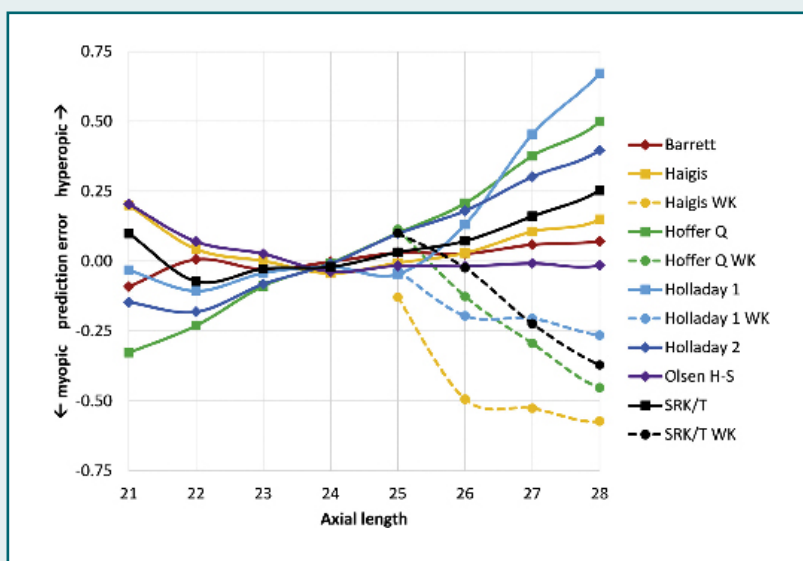


ACCURACY OF INTRAOCULAR LENS CALCULATION FORMULAS

Ronald B. Melles, MD, Jack T. Holladay, MD, MSEE, William J. Chang, MD

Ophthalmology 2017;1-10, 2017 by the American Academy of Ophthalmology

La predizione del valore refrattivo target dopo chirurgia della cataratta ha mostrato un sostanziale miglioramento con l'introduzione di formule di calcolo IOL di nuova generazione. Ciononostante esiste ancora un dibattito aperto su quale sia la formula in grado di produrre la predizione di calcolo più accurata. Dato che nessuna formula ha dimostrato elevata accuratezza in tutti i tipi di occhio, molti autori suggeriscono di utilizzare differenti formule a seconda delle dimensioni oculari. Lo scopo del presente studio retrospettivo è stato quello di comparare l'accuratezza delle formule di calcolo IOL Barret Universal II, Haigis, Hoffer Q, Holladay 1, Holladay 2, Olsen ed SRK/T nella predizione della refrazione postoperatoria, utilizzando un singolo biometro ottico (Lenstar 900). Sono stati inclusi un totale di 13301 occhi impiantati con lenti AcrySof SN60WF e 5200 occhi impiantati con lenti Alcon SA60AT. Il gruppo in studio è stato separato in 3 sottogruppi per lunghezza assiale (occhi corti: <22.5mm; occhi medi: 22.5-25.5 mm; occhi lunghi: >25.5 mm) e la refrazione target postoperatoria è stata valutata ad un mese dall'intervento chirurgico. La formula di Barrett ha mostrato il più basso errore predittivo medio negli occhi corti mentre la Hoffer Q il più alto. Negli occhi lunghi la Olsen è stata la più precisa mentre la Holladay 1 e la Hoffer Q le più imprecise. La formula SRK/T ha dimostrato di essere negativamente influenzata da cheratometrie particolarmente piatte o curve, mentre la Hoffer Q e la Olsen risentono di camere anteriori troppo profonde o basse. La formula Haigis invece è la più influenzata dallo spessore del cristallino. La formula di Barret, infine, sembra risentire meno rispetto a tutte le altre di bias come lunghezza assiale, cheratometria, profondità della camera anteriore e spessore del cristallino. I migliori risultati in termini di accuratezza di equivalente sferico postoperatorio sono stati raggiunti con la formula di Barrett ed Olsen per entrambe le IOL in uso. Entrambe le formule hanno mostrato delle buone performance in diverse condizioni di lunghezza assiale e dimensioni biometriche. Inoltre sembra che per lunghezze assiali fra 23 e 25 mm tutte e 7 le formule in studio abbiano un buon comportamento, con scarti entro 0.1 D dalla refrazione target. Le maggiori differenze da formula a formula quindi si manifestano al di fuori di questo range, in cui la formula di Barret si è dimostrata mediamente la più stabile. E' incoraggiante comunque notare che nel 95% dei casi in studio, la refrazione target è stata raggiunta con uno scarto massimo di + 1 D. E' importante infine ricordare che nonostante i risultati ottenuti dal presente studio sono stati simili per le 2 IOL utilizzate, questi dati potrebbero differire per modelli di IOL con diverso design.



Insieme al Direttore Antonello Rapisarda abbiamo sentito l'esigenza di aprire questa nuova rubrica "Le interviste di Oftalmologia Domani" con lo scopo di far conoscere come si svolge nel quotidiano la vita professionale di alcuni protagonisti dell'Oftalmologia in Italia, e di fotografare, per quanto è possibile, le diverse realtà esistenti sul nostro territorio.

I colleghi che incontreremo rispondono alle esigenze sanitarie emergenti in campo oftalmologico con la loro attività e dell'equipe che dirigono, e la loro personalità spesso caratterizza tutta la struttura dove operano.

La vita professionale di ciascuno ha superato tutte le tappe del percorso ospedaliero, universitario o nella libera professione, raggiungendo posizioni apicali e di prestigio. Il fine di queste inchieste lungo la nostra penisola non è quello di esaltare questo o quel collega, ma di offrire in modo diretto uno spaccato della loro esperienza professionale ed umana, che possa aiutare le nuove generazioni nelle difficoltà che li attendono.



Attraverso le domande conosceremo differenti realtà sanitarie non sempre sotto la luce dei riflettori, e la risposta offerta alle patologie oftalmologiche, semplici e più complesse. La struttura sanitaria resta l'elemento prioritario. Le capacità organizzative dei singoli dirigenti determinano la qualità finale delle prestazioni offerte, e questa rispondenza si ritrova nelle valutazioni di gradimento degli utenti.

Oneri ed onori per il nostro intervistato, oltre ad una grande responsabilità.

Gli aspetti umani e professionali che di volta in volta emergeranno vanno oltre la semplice curiosità.

Siamo fiduciosi che questa nuova rubrica riscontrerà il favore dei lettori, potrà essere di monito alle nuove generazioni nel fare di più e meglio, e di incoraggiamento nell'affrontare gli ostacoli della loro vita di oculisti. Non per ultimo conoscere i percorsi di vita professionale di tanti illustri colleghi offrirà, per chi è più avanti negli anni, un personale confronto sia nel condividere i momenti comuni che nel rilevarne le inevitabili differenze.

Intervista al Dott. Antonino Pioppo

Direttore U.O.C. di Oculistica A.O. Villa Sofia-Cervello, Palermo

Dottor Pioppo quali sono le motivazioni che hanno determinato la sua scelta verso l'Oftalmologia?

Come ricorda gli anni di specializzazione a Catania?

Sulla mia scelta di fare l'oculista un'influenza determinate l'ha avuta senza dubbio il mio amico e collega Giuseppe Venezia, recentemente scomparso.

La mia vera vocazione era fare il pediatra ma Giuseppe, amico fraterno e compagno di studi fin dal liceo, mi convinse a scegliere l'Oftalmologia.

Le sue sollecitazioni erano suffragate dalla ferma convinzione che la vera Ars Medica, nella forma più elevata e completa, dovesse prevedere un'operatività sia clinica che chirurgica, e la Specializzazione in Oftalmologia rispondeva positivamente ad entrambe queste caratteristiche.



Entrare nella Scuola Specializzazione non è mai stato facile, anche quando non c'era, come adesso, il Concorso Nazionale; la domanda era, ahimè, il doppio o il triplo dell'offerta.

Infatti, non riuscii ad entrare a Palermo, mia città natale, ma fui costretto a spostarmi a Catania.

Dopo il primo anno, pur avendo la possibilità di chiedere il trasferimento a Palermo, decisi di completare la specializzazione a Catania.

Grazie alla benevolenza del Prof. Alfredo Reibaldi, diventato nel frattempo Direttore della Scuola di Specializzazione, ottenni il permesso a frequentare la Divisione di Oculistica dell'Ospedale Villa Sofia, oggi Azienda Ospedaliera Villa Sofia-Cervello, dove svolgo il ruolo di Direttore dell'Unità Operativa Complessa di Oculistica dal 10/02/2002.

Sulla mancata ammissione alla Scuola di Specializzazione di Palermo ho costruito la mia fortuna professionale, confermando la veridicità del proverbio “Non tutto il male viene per nuocere”.

L'esperienza maturata durante gli anni della specializzazione è stata sufficiente per iniziare la sua attività professionale? Che cosa manca oggi nella preparazione dei giovani specializzandi?

Durante i quattro anni di specializzazione trascorsi in Ospedale sono stato quotidianamente immerso nelle problematiche cliniche e chirurgiche dell'Oftalmologia, eseguendo centinaia d'interventi da secondo operatore, e oltre un centinaio da primo operatore, tra cui diciassette estrazioni intracapsulari.

Erano i tempi della rivoluzione nella chirurgia della cataratta, con il passaggio dalla tecnica extracapsulare, con l'impianto del cristallino artificiale, alla facoemulsificazione.

Oggi le cose sono migliorate; gli specializzandi devono eseguire un certo numero d'interventi come primo operatore per conseguire la specializzazione; hanno, inoltre, la straordinaria possibilità di frequentare per ben 18 mesi altre strutture sanitarie, nazionali e internazionali, nell'ambito della loro formazione.

Certamente il percorso formativo è migliorato; a mio avviso però la formazione chirurgica per i giovani specializzandi è ancora migliorabile.

Si potrebbero modificare alcune regole:

- una migliore regolamentazione del training degli oculisti in formazione;
- il paziente dovrebbe essere informato, come avviene in altri paesi, della possibilità di essere operato da un medico in formazione e, a sua volta, il Tutor dovrebbe avere maggiori garanzie sulle eventuali responsabilità medico legali;
- un altro anno di frequenza obbligatoria post specializzazione, finalizzato specificatamente al perfezionamento delle tecniche chirurgiche.

La sua passione professionale è la patologica vitreo-retinica. Quali sono state le caratteristiche del training che le hanno permesso tanta competenza, da più parti riconosciuta, e che la vede tra i big in Italia in questa chirurgia?

Nella mia tesi preparata per l'ingresso alla Scuola di Specializzazione “Nuove moderne tecniche chirurgiche in oculistica”, descrissi i vantaggi della vitrectomia nella chirurgia del distacco di retina, e dell'emovitreo

diabetico in particolare. All'epoca si trattava di una tecnica poco conosciuta, praticata solo da un numero ristretto di oculisti.

Quando entrai in Scuola di Specializzazione non si eseguiva la vitrectomia in Sicilia; il primo ad iniziare questa tecnica fu il Professor Reibaldi.

L'unica possibilità per apprendere la chirurgia retinica ab interno era oltrepassare i confini della mia terra.

Per caso conobbi Alessandro Schirru, che aveva operato in quel tempo mia zia di cataratta. Sandro è un chirurgo di grandissimo valore che racchiude tre doti fondamentali: la modestia del saggio, la chiarezza del vero sapiente e una profonda umanità, che spesso difetta negli uomini di cultura. Così riferiva Eugenio Montale del grande Professor Bernardini, sommo matematico alla Normale di Pisa, ma poco incline ai rapporti sociali.

Da Alessandro Schirru ho imparato moltissimo; è stato il mio Mentore, e le sue parole sono state e tuttora continuano ad essere per me un valido sostegno, un sicuro conforto nel lavoro quotidiano.

Muovere i primi passi senza un Tutor in sala operatoria con tecniche d'avanguardia non è stato semplice. Sempre su stimolo del mio amico e collega Giuseppe Venezia, nei primi anni Novanta, iniziai la collaborazione con un collega francese, suo cugino, e i primi interventi di vitreoretina a Palermo. Il collega francese non aveva, però, la stessa propensione all'insegnamento di Sandro e così, dopo poco tempo, la nostra collaborazione s'interruppe.

Continuai a frequentare il mio Mentore, nel frattempo diventato Primario all'Ospedale San Camillo di Roma. Nelle sale operatorie di quell'Ospedale ho conosciuto molti colleghi, oggi affermati chirurghi vitreo-retinici, venuti a vedere all'opera il grande “Guru”.

Le altre due tappe fondamentali nella mia formazione sono state l'inizio della chirurgia mini invasiva 25 Gauge nel 2002, e la collaborazione, iniziata nel 2004, con i colleghi Antonio Capone e Michael Treese al Beuomont Hospital di Detroit, Centro di riferimento mondiale per la Retinopatia del Pretermine (ROP).

Se dovesse ripercorrere la sua vita professionale, quale momento ricorda con particolare gioia e, se ce ne sono stati, con un umano rammarico?

Senz'altro la mia prima cataratta “ECCE con impianto di IOL” eseguita sotto gli occhi compiaciuti del dottor Giuseppe Lupo che, a fine intervento, in sala operatoria, agli astanti, con tono molto benevolo ed affettuoso disse: “Chistu a tutti nni futti”!

Altro momento indimenticabile, la mia prima vitrectomia, sempre sotto lo sguardo paterno e preoccupato del dottor Lupo e di Lillo Morgante. Pur non essendo un medico, ma “Uomo Alcon” con la passione per la chirurgia oftalmica, Lillo ha subito creduto nelle mie potenzialità, incoraggiandomi a crescere professionalmente e sostenendomi, da vero amico, nei momenti maggiore difficoltà.

Oggi sono sicuro che da lassù entrambi continuano a sostenermi con la loro amicizia che non conosce tramonto.

Il momento che ricordo con maggiore rammarico è la separazione professionale dal mio collega Giovanni Cascio, figlio del Prof. Giuseppe Cascio. Le nostre strade si separarono in modo purtroppo traumatico e non per nostra volontà; infatti, pur non lavorando più insieme, il rapporto di amicizia e stima rimase immutato nel tempo.

Una ferita che si è rimarginata purtroppo molto lentamente!

Quali consigli ritiene di fare ai giovani che vorrebbero iniziare il percorso dell'Oftalmologia. Oggi cosa è cambiato rispetto agli anni Ottanta, in meglio o in peggio?

Incoraggio sempre i giovani ad abbracciare l'Oftalmologia. Prendersi cura del più nobile dei cinque sensi è di sicuro affascinante; un percorso foriero di grandi soddisfazioni. Ai giovani medici, ed anche ai meno giovani, ricordo che l'intervento di cataratta è il più eseguito al mondo, Italia compresa, con la più alta percentuale di successo, e che dopo l'intervento, l'occhio è funzionalmente meglio di prima, un unicum nel panorama della chirurgia.

Infatti, operando di cataratta abbiamo, con le tecnologie attuali, la concreta possibilità di restituire un'acuità visiva ottimale e anche di affrancare i nostri pazienti dagli occhiali, correggendo ogni difetto rifrattivo.

Oggi, rispetto agli anni Ottanta, c'è Internet e, grazie alla connessione alla rete, anche un ragazzo africano ha accesso a più informazioni di quelle che aveva il Presidente degli Stati Uniti nel Duemila; mutatis mutandis, un giovane oculista ha accesso ad una quantità di dati sulla clinica e sulla chirurgia dalla letteratura mondiale con un semplice clic, impensabile negli anni Ottanta.

Tutta la Semeiotica è cambiata anzi, più che cambiata, direi rivoluzionata; basti pensare alla diagnostica per immagini e non solo. Oggi la tecnologia è di grande

supporto. Ai giovani ricordo sempre però di ragionare con il proprio cervello e non con i meri dati dell'imaging; gli esami vanno sempre completati con l'esame clinico del paziente, visus in primis; mai dimenticare che la clinica è, e resta, sempre sovrana.

Le doti umane in cosa incidono sulle capacità professionali; la preparazione è sempre il punto più importante? E' vero che è l'esperienza sul campo a fare la differenza, e rende un oculista, un brillante oculista?

Per quanto riguarda le doti umane, penso che un medico senza umanità sia come un martello senza manico. Noi curiamo malati, cioè persone, non malattie.

La differenza è fondamentale perché, come diceva Patch Adams “Quando curiamo una malattia, possiamo vincere o perdere, quando curiamo una persona, vinciamo sempre”!

Ben vero; per curare una persona bisogna avere competenze, conoscenze sempre aggiornate, unite ad umiltà e profonda umanità.

Ai miei colleghi che a volte, con sicumera quasi divina, affermano “Non c'è più niente da fare”, semplicemente rispondo: “Quando non c'è più niente da fare, c'è sempre molto da fare”!

Allo stesso modo conforto sempre i pazienti affetti da maculopatia e, senza esitazione, con umana vicinanza, ribadisco che non diventeranno ciechi. Quasi tutti traggono sollievo da questa mia affermazione, ancor più enfatizzata se, alle mie parole, faccio seguire il gesto di socchiudere con la mia mano i loro occhi dicendo contemporaneamente: questo è essere ciechi, non vedere neanche la luce!

La preparazione è la base imprescindibile senza la quale non si può iniziare nessun cammino professionale. Mettere in pratica le proprie conoscenze insieme all'analisi continua degli errori, favorisce ed accresce l'esperienza, e una buona esperienza si consolida solo con il tempo.

Tirando le somme, l'esperienza è un divenire di acquisizioni e ripensamenti; non si può insegnare, solo acquisire; condividendone la sua vera essenza, si può diventare brillanti oftalmologi.

Per ultimo le faccio la domanda che ho deciso di proporre per tutte le interviste. Le sembra giusto il metodo scelto per l'ingresso alla Facoltà di Medicina e Chirurgia? Si selezionano veramente i giovani più idonei?

Lei con i quiz com'è messo? Entrerebbe oggi in Medicina?

Comincio dall'ultima domanda.

Oggi, nonostante l'età, le conoscenze e l'esperienza, non supererei i quiz; ho già fatto la prova qualche anno fa.

Trovare un sistema di selezione perfetto è impossibile.

Una proposta, anche se non esente da critiche o difetti, dovendo garantire a tutti il diritto allo studio, potrebbe essere: iscrizione libera per tutti; chi non riesce a superare tutti gli esami del biennio non può iscriversi al terzo anno, con la penale di ripetere gli esami propedeutici.

La selezione sarebbe così naturale, andrebbero avanti i più determinati, i più meritevoli, e non i più raccomandati, così com'era prima del numero chiuso.

Per citare il Gattopardo: "Cambia tutto perché non cambi niente"! Spero proprio di no. ■

...Mamma non vedo l'aereo!



Odile Correnti, Emilia Gallo, Rosalba Fresta, Antonio Rapisarda

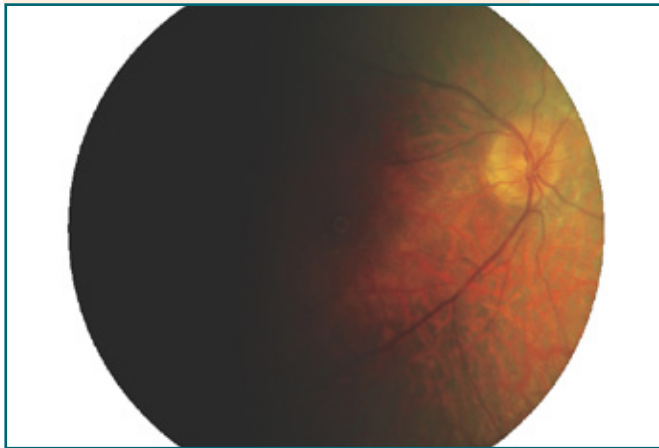


Fig. 1 - Retinografia OD in cui si evince il lieve edema papillare

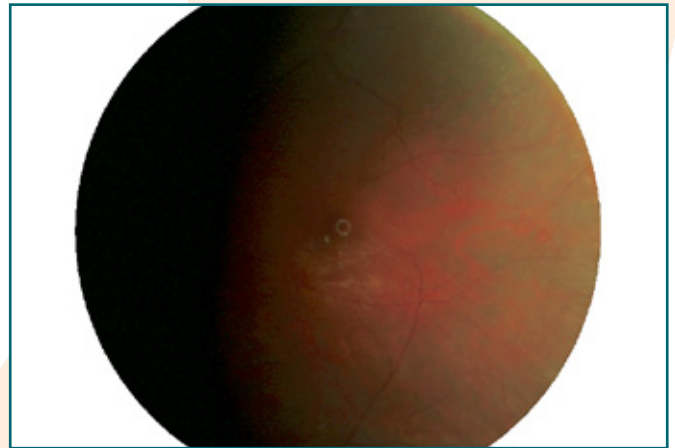


Fig. 2 - Retinografia OS in cui si nota il rimaneggiamento dell'EPR con accumuli pigmentari in periferia temporale

V. N., paziente di anni 15, di sesso maschile, razza caucasica, miope elevato, affetto da ipoacusia neurosensoriale, si presenta alla nostra osservazione accompagnato dai genitori durante una visita oculistica ambulatoriale per disturbi visivi in ambo gli occhi.

La madre riferisce che il giovane era stato periodicamente visitato dallo specialista di riferimento per il monitoraggio della miopia. Negli ultimi tempi però avevano consultato altri specialisti perché il figlio non riusciva più ad individuare gli oggetti, come per esempio le chiavi cadute a terra.

Nessuno dei colleghi aveva formulato una vera e propria diagnosi.

Alcuni attribuivano il disturbo all'elevata ametropia bilaterale (circa 8 D di miopia con 2 D di astigmatismo), altri consigliavano una RMN orbite-encefalo e massiccio facciale, ma senza porre ipotesi diagnostiche credibili.

Il ragazzo che continua a lamentarsi, giunge infine alla nostra osservazione. Non sa riferire correttamente il suo problema; tuttavia pone l'accento, non senza

emozione, sulle sue difficoltà nella visione periferica, e nella distinzioni di oggetti come riconoscere le pietanze sulla tavola.

Esame Obiettivo:

- Visus naturale : 1/50 in OD, 1/50 in OS;
- Visus corretto: OD: -8,25 sf $\subset$ - 2,50 cl 180° = 10/10; OS: -8 sf $\subset$ - 2,25 cl 180° = 10/10;
- Tono Oculare: 12 mmHg OD, 13 mmHg OS;
- Segmento anteriore: nella norma;
- Fondo oculare: papilla leggermente roseo-pallida con lieve alone di atrofia corioretinica peripapillare, margini lievemente rilevati sul piano retinico, nasalmente più che temporalmente, vasi arterovenosi esili, polo posteriore con rimaneggiamento dell'EPR in media periferia, e accumulo più consistente di pigmento in alcune zone dell'estrema periferia (Fig. 1, Fig. 2).

Familiarità negativa per miopia, glaucoma, patologie retiniche e per disordini di crescita e/o carenze vitaminiche.

DOMANDE PER I LETTORI

- A questo punto come procedere?
- E' il caso di approfondire l'anamnesi con altre specifiche domande ai genitori?
- Potrebbe trattarsi di un glaucoma a bassa pressione in paziente miope?
- Quali indagini strumentali sono da programmare?
- E' necessario l'esame RMN proposto dal collega?
- Sarebbero opportune altre indagini strumentali e quali?
- Sono necessari esami ematochimici o richiedere consulenze specialistiche?
- Trattandosi di un giovane adolescente, è il caso di prescrivere già in questa fase integratori?

Come sempre una raccolta anamnestica più dettagliata è necessaria prima di procedere verso nuove indagini strumentali e di laboratorio.

Scopriamo, con un nuovo ascolto della storia dai genitori, che l'origine di alcuni disturbi visivi risale già alla tenera età. La madre, infatti, ci racconta che viaggiando in autostrada, in prossimità di un aeroporto, pur richiamando l'attenzione del figlio nell'osservare in cielo un aereo che stava per atterrare, il piccolo non riusciva a vederlo se non quando atterrato. Le difficoltà visive erano particolarmente presenti nel percepire gli oggetti nella parte superiore del campo visivo; non vi erano apparenti disagi invece nella posizione primaria di sguardo.

Emerge inoltre, nel racconto dei genitori, una certa difficoltà del giovane a vedere in condizioni di scarsa illuminazione, nel guidare il motorino nelle tarde ore pomeridiane o serali, con problemi di adattamento nel passare da ambienti illuminati alla penombra o al buio. Tali fenomeni erano testimoniati, oltretutto, dall'apparente, immotivato e reiterato rifiuto nell'andare al cinema.

Concentriamo la nostra attenzione sull'ipoacusia neurosensoriale bilaterale iniziata già all'età di 2 anni circa. Dalle indagini genetiche prima e neurologiche dopo, eseguite molto precocemente, non è stata trovata alcuna causa scatenante, per cui è stata supposta una forma idiopatica.

DOMANDE PER I LETTORI

- C'è correlazione secondo voi tra i disturbi visivi e l'ipoacusia neurosensoriale?
- Durante le precedenti visite è stato mai effettuato un esame del campo visivo?
- Sarebbe opportuno procedere con una nuova consulenza genetica o ci fidiamo dei dati precedenti che non evidenziano anomalie?

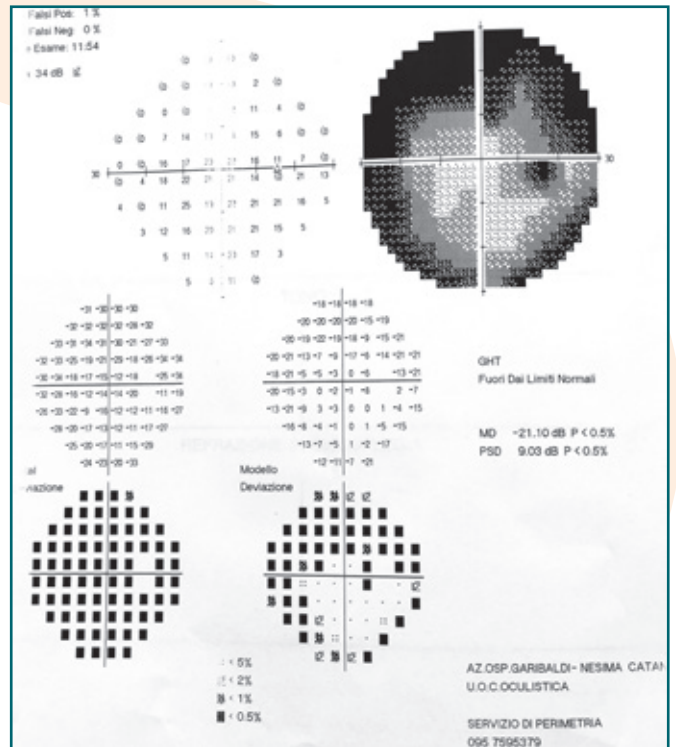


Fig. 3 - Esame del campo visivo computerizzato OD

Il campo visivo computerizzato subito da noi richiesto ed eseguito con Test di Soglia 30-2 purtroppo chiarisce la frase che ha messo in allarme i genitori: "Mamma, io non vedo gli aerei". Abbiamo ripetuto più volte, nel dubbio, l'esame, per essere sicuri della sua attendibilità, pur essendo presenti fin dal primo esame un numero estremamente esiguo di falsi positivi/negativi e/o rarissime perdite di fissazione.

Per maggior certezza lo abbiamo fatto ripetere a distanza di qualche giorno, per scongiurare affaticamento e/o apprendimento al test. Purtroppo il risultato è stato sempre lo stesso: il campo visivo computerizzato si presenta marcatamente alterato, con MD pari a -21,10 dB in OD e -20,67 dB in OS, presenza di scotoma arciforme completo nei settori superiori e incompleto nei settori inferiori con aree di visione residua prevalentemente localizzate nei settori inferiori (Fig. 3, Fig. 4).

Riteniamo doveroso procedere con gli esami elettrofunzionali. Anche in questi esami il risultato non è incoraggiante:

- PEV da Pattern alterati per latenza aumentata (Fig. 5)
- ERG Scotopico, Fotopico e Flicker da Flash micro voltato in OO (Fig. 6, Fig. 7, Fig. 8).

L'OCT maculare risulta perfetto; sul nervo ottico

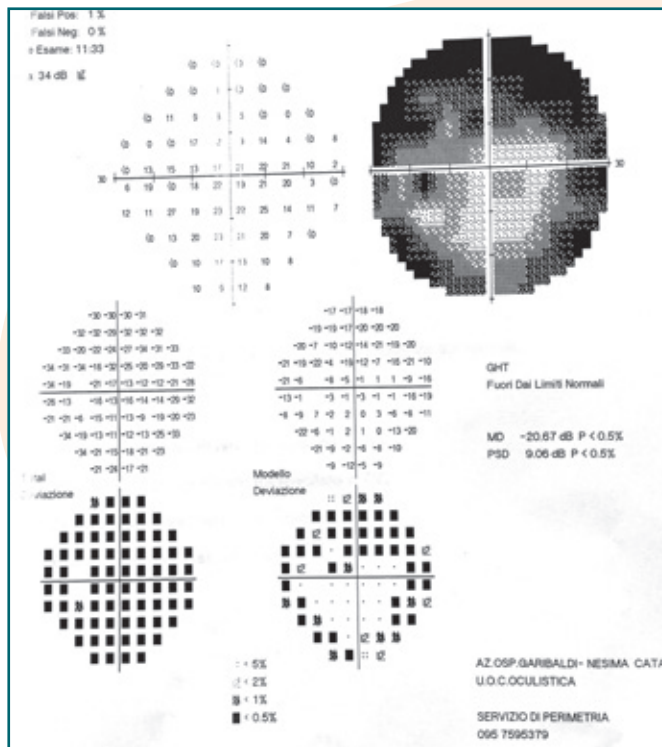


Fig. 4 - Esame del campo visivo computerizzato OS

mostra un lieve edema dei margini nasali delle due papille ottiche (Fig. 9, Fig. 10, Fig. 11).

La Microperimetria, effettuata successivamente, evidenzia in OD una sensibilità media di 6 dB e un difetto medio di -12.7 dB (Fig. 12), e in OS una sensibilità media di 7.1 dB e un difetto medio di -12.5 dB (Fig. 13).

Dai risultati degli esami si fa strada l'idea che la correlazione tra l'ipoacusia e il quadro clinico oculare non sia solo un'ipotesi e, dopo un confronto, ci convinciamo di essere di fronte ad una Sindrome di Usher.

Sindrome di Usher

Dal nome dell'oculista scozzese Charles Usher la Sindrome, che prende il suo nome, è considerata una malattia rara, congenita, studiata in realtà per la prima volta da Albrecht von Graefe (Albrecht von Gräfe, Berlino 1828-1860) nel 1858.

- Si manifesta con sordità neurosensoriale, di solito un'ipoacusia congenita, associata a retinite pigmentosa;
- La sua prevalenza è 1/30.000;
- E' la causa più comune di cecità associata a sordità nell'infanzia.

In base alle caratteristiche cliniche, all'ipoacusia, alla retinite pigmentosa e in alcuni casi ai deficit vestibolari, con i conseguenti problemi di equilibrio, se ne

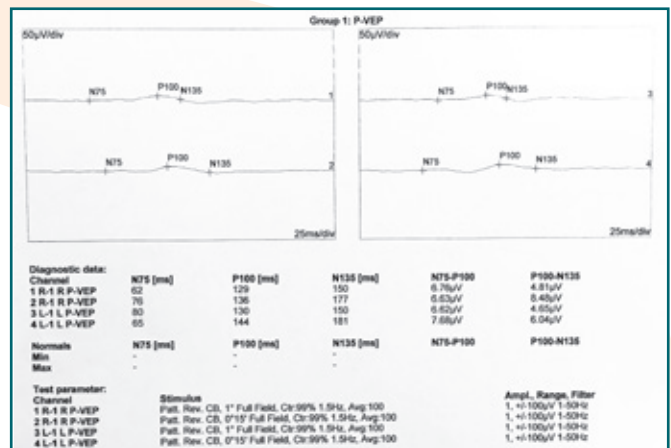


Fig. 5 - PEV da pattern

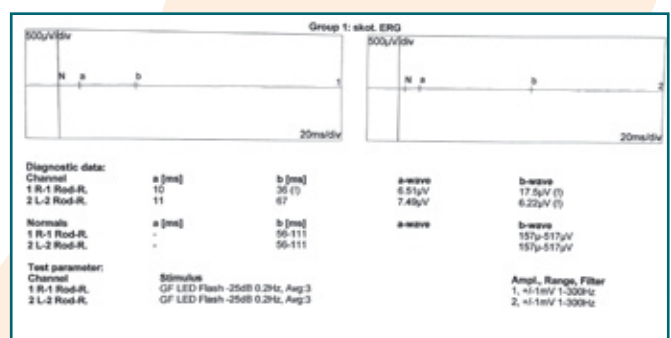


Fig. 6 - ERG scotopico da Flash

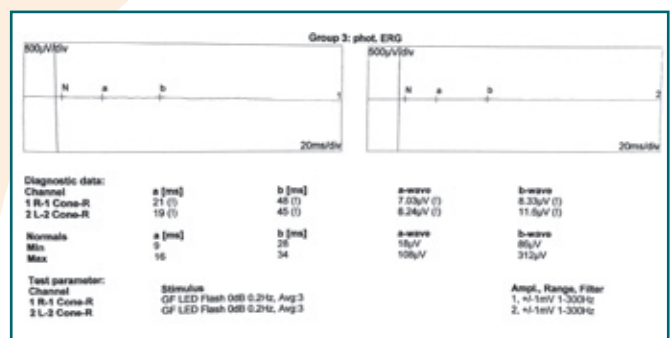


Fig. 7 - ERG Fotopico da Flash

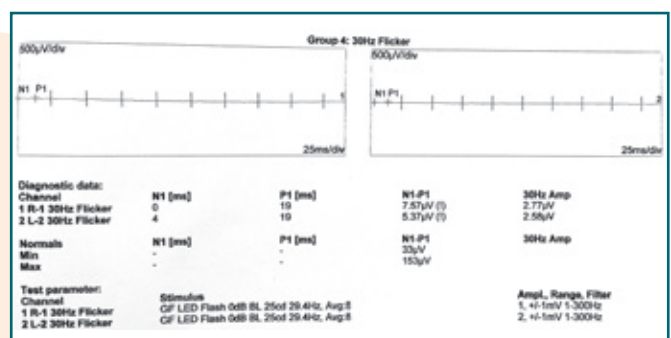


Fig. 8 - ERG Flicker da Flash

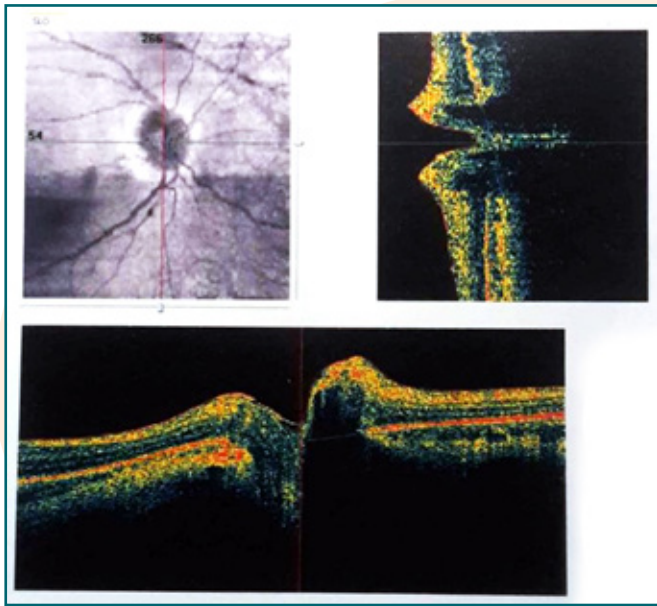


Fig. 9 - OCT della papilla ottica OD

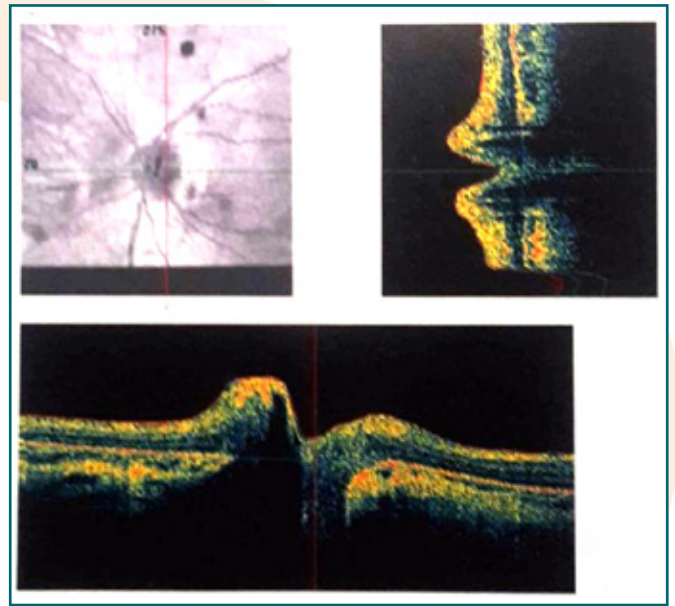


Fig. 10 - OCT della papilla ottica OS

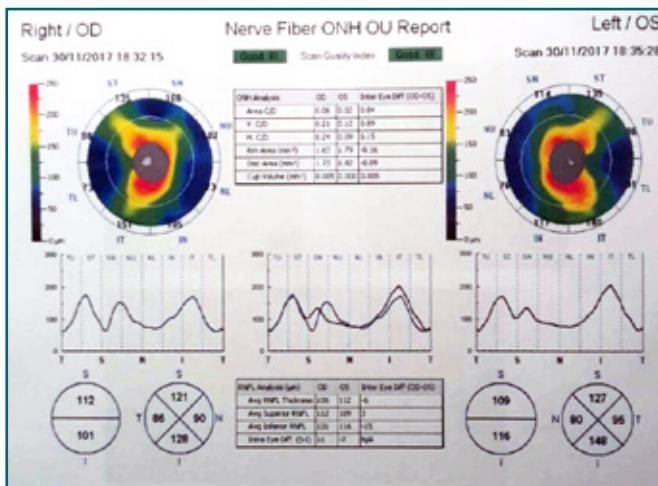


Fig. 11 - OCT analisi delle fibre nervose

riconoscono tre tipi.

I pazienti affetti da Sindrome di Usher Tipo I (40% dei casi) nascono con una sordità congenita profonda, non progressiva.

Si possono talora conservare in questi pazienti un residuo uditivo alle basse frequenze, che però non permette di udire. Si associano spesso areflessia vestibolare e disturbi dell'equilibrio a causa dell'assenza o scarsità dei segnali acustici dall'orecchio interno. Verso la fine della prima decade si manifestano i primi sintomi della retinite pigmentosa, con fotosensibilità e cecità crepuscolare.

Il deficit del campo visivo si accentua con il tempo sino ad una visione tubulare e, in età giovanile, insorge prematuramente la cataratta. I bambini affetti

TABELLA 1			
TIPO	SOTTOTIPO GENETICO	GENE	CROMOSOMA
Tipo I Usher	USH1a	--	14
	USH1b	MYO7A	11
	USH1C	USH1C	11
	USH1d	CDH23	10
	USH1e	--	21
	USH1f	PCDH15	10
	USH1g	SANS	17
Tipo II Usher	USH2a	USH2A	1
	USH2b	--	3
	USH2c	VLGR1	5
Tipo III Usher	USH3	USH3	3

posticipano le normali tappe del loro sviluppo nel linguaggio (generalmente usano la Lingua dei Segni), nel controllo del capo, nell'acquisizione della posizione seduta e nella deambulazione autonoma.

I pazienti affetti da Sindrome di Usher Tipo II (circa il 60%) nascono con una perdita uditiva bilaterale da moderata a grave. Tale sordità, che precede l'uso del linguaggio, ha una lenta progressione e non è associata ad alterazioni vestibolari. L'utilizzo di un apparecchio acustico permette solitamente di sentire e sviluppare un sufficiente linguaggio. La perdita di udito

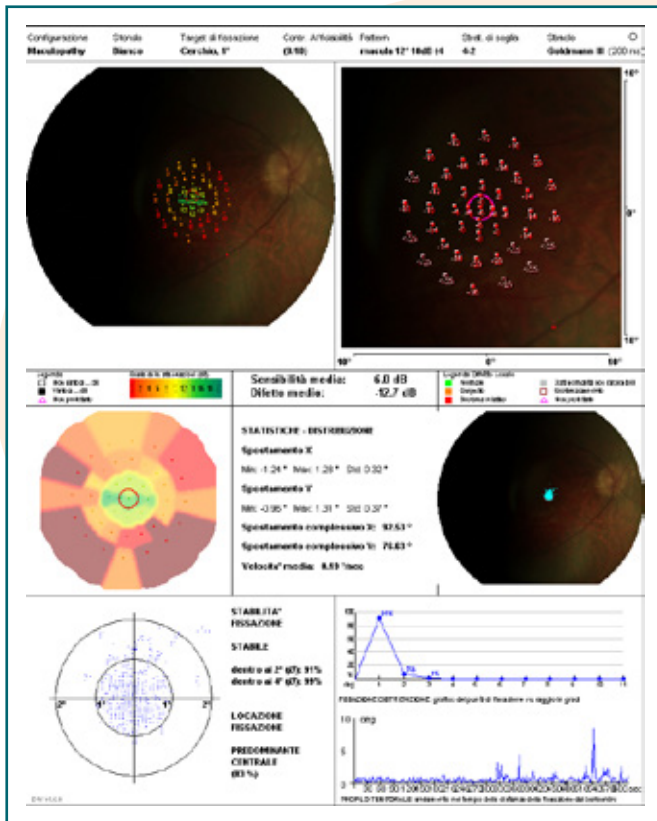


Fig. 12 - Microperimetria OD

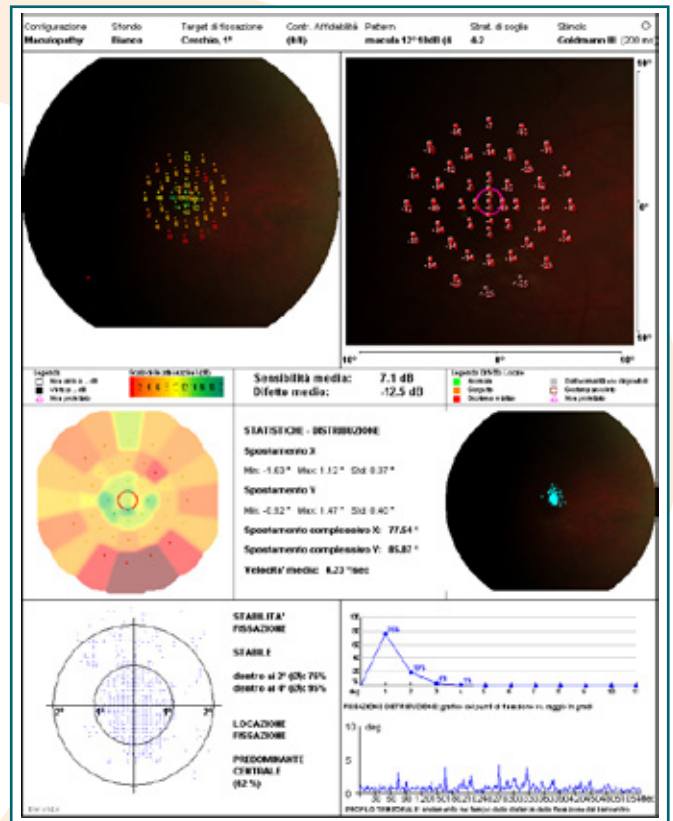


Fig. 13 - Microperimetria OS

è stazionaria nella maggior parte dei casi; molto raramente si perde completamente la capacità uditiva. Il progredire della degenerazione retinica inizia dopo l'adolescenza.

La Sindrome di Usher tipo III è il tipo più raro (< 3% dei casi), maggiormente conosciuto nei paesi scandinavi, infrequente al di fuori di queste nazioni. Chi ne è affetto nasce senza manifestare un deficit uditivo, ma l'ipoacusia, di solito diagnosticata nella prima decade di vita, è rapidamente progressiva, e intorno ai 30-50 anni, può diventare profonda. Si associa nella metà dei casi disfunzione vestibolare. La retinite pigmentosa, che in genere viene diagnosticata dopo la sordità, nella fase iniziale comporta deficit visivo in presenza di luce scarsa, e tende a degenerare verso la completa cecità lentamente nell'arco di qualche decennio.

In tutti e 3 i casi la trasmissione della Sindrome di Usher è autosomica recessiva.

Le ricerche genetiche effettuate negli ultimi dieci anni, hanno dimostrato che i tre tipi di Sindrome di Usher si dividono in diversi sottotipi (vedi tabella). Attualmente è stato verificato che a giocare un ruolo determinante nello sviluppo della Sindrome di Usher sono undici loci (cromosomi) e otto geni.

Il sottotipo USH1b, uno dei più comuni, presenta la

mutazione del gene myosin VIIA, che si esprime a livello dei fotorecettori retinici e della coclea, interessando le cellule ciliate; anche il gene usherin (sottotipo USH2a) interessa le stesse aree sebbene a livello della coclea coinvolga le cellule connettive.

Come si evince più schematicamente dalla tabella 1, il sottotipo clinico 1 è dovuto alle mutazioni di cinque geni (MYO7A, USH1C, CDH23, PCDH15, USH1G) e di un locus (USH1E); il sottotipo 2 è dovuto alle mutazioni di tre geni (USH2A, GPR98 e DFNB31) e di un locus (15q); nel sottotipo 3 è mutato un solo gene (CLRN1).

La diagnosi clinica, soprattutto per i primi 2 tipi, si basa sulle caratteristiche e la tipologia di sordità neurosensoriale bilaterale:

- Simmetrica, congenita e profonda per il tipo 1
- Moderata e grave con una importante perdita neurosensoriale alle alte frequenze per il tipo 2

L'esame genetico è possibile effettuarlo dopo le indagini preliminari, alle quali segue la diagnosi molecolare basata sulla sequenza genomica dei geni-malattia.

La consulenza genetica è estremamente importante: le mutazioni eterozigoti del gene USH2A sono relativamente frequenti e dunque è giusto renderne edotti i genitori. La diagnosi prenatale è possibile nelle

famiglie nelle quali sia stata identificata la mutazione patogenetica mediante diagnosi molecolare basata sulla sequenza genomica dei geni-malattia. La diagnosi differenziale si pone con le sindromi oculo-acustiche associate a mutazioni mitocondriali del DNA (MIDD, sindrome di Kearns-Sayre) e, più raramente, con la malattia di Refsum o con forme attenuate della sindrome di Alström.

Nel nostro caso specifico, la consulenza genetica mostra, in effetti, la mutazione del gene USH2a sul cromosoma 1, evidentemente non ricercata e non evidenziata in tenera età durante le precedenti indagini effettuate.

Non è stato semplice comunicare ai genitori prima e al ragazzo successivamente la nostra diagnosi, come è facilmente intuibile.

L'unico possibile conforto per i genitori è stato sapere che la retinite pigmentosa è purtroppo congenita, che il figlio è ormai "abituato a vedere così" e, forse, che le abitudini e il suo stile di vita non cambieranno nel prossimo futuro. Certamente una diagnosi genetica di tale portata pone tutti con le spalle al muro e non è facile da accettare.

È indubbio che i pazienti affetti da Sindrome di Usher debbano necessariamente avere un approccio multidisciplinare per la gestione della sordità, delle alterazioni visive e dei disturbi del linguaggio. È necessaria perciò la piena collaborazione tra otorini, oculisti,

logopedisti, psicologi e specialisti delle protesi acustiche sin dall'esordio della malattia.

Sono altresì necessari programmi di sviluppo psicomotorio e di apprendimento personalizzati per i pazienti sordo-ciechi. Gli impianti cocleari, monolaterali e bilaterali, sono ampiamente usati per i pazienti con sordità profonda; gli impianti cocleari e le protesi acustiche risultano più efficaci se impiantati in tenera età.

Gli ausili per ipovisione nelle fasi avanzate della malattia possono essere di valido aiuto. Sono in corso ricerche in termini di terapia genica, neuroprotezione e sistemi visivi artificiali.

La prognosi della malattia dipende dalla progressione del deficit visivo: la cecità interviene quasi sempre tra i 50 e i 70 anni di vita.

Una diagnosi tempestiva della sindrome di Usher può ridurre l'impatto psicologico negativo sul paziente. Il sostegno e la professionalità di un team di esperti, con un valido aiuto della famiglia, sono elementi indispensabili e imprescindibili per la migliore gestione di questa difficile malattia sensoriale. È fondamentale, per quanto esposto, che il paziente acquisti e/o mantenga la propria indipendenza nonostante le difficoltà da affrontare. Per riuscire in questo difficile obiettivo è necessario però che possa usufruire, durante il suo cammino, degli strumenti più idonei che la tecnologia oggi mette a disposizione, arrivando prima possibile alla diagnosi precoce.

BIBLIOGRAFIA

1. Eandi CM, Dallorto L, Spinetta R, Micieli MP, Vanzetti M, Mariottini A, Passerini I, Torricelli F, Alovisei C, Marchese C. Targeted next generation sequencing in Italian patients with Usher syndrome: phenotype-genotype correlations. *Sci Rep*. 2017 Nov 15;7(1):15681.
2. Hossain MM, Islam MF. Usher syndrome. *Mymensingh Med J*. 2012 Jan;21(1):155-7.
3. Seeliger MW, Fischer MD, Pfister M. Usher Syndrome: clinical features, diagnostic options, and therapeutic prospects. *Ophthalmologe*. 2009 Jun; 106 (6): 505-11.
4. Tazetdinov AM, Dzhemileva LU, Khusnutdinova EK. Molecular genetics of Usher Syndrome. *Genetika* 2008. Jun; 44 (6): 725-33.
5. Geng R, Omar A, Gopal SR, Chen DH, Stepanyan R, Basch ML, Dinculescu A, Furness DN, Saperstein D, Hauswirth W, Lustig LR, Alagramam KN. Progressive Modeling and Preventing Hearing Loss in Usher Syndrome III. *Sci Rep*. 2017 Oct 18;7(1):13480. 13620-9.
6. Magliulo G, Iannella G, Gagliardi S, Iozzo N, Plateroti R, Mariottini A, Torricelli F. Usher's Syndrome Type II: A Comparative Study of Genetic Mutations and Vestibular System Evaluation. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2017 Nov;157(5):853-860.
7. Vozzi D, Aaspöllu A, Athanasakis E, Berto A, Fabretto A, Licastro D, Külm M, Testa F, Trevisi P, Vahter M, Ziviello C, Martini A, Simonelli F, Banfi S, Gasparini P. Molecular epidemiology of Usher syndrome in Italy. *Mol Vis*. 2011;17:1662-8.
8. Friedman TB, Schultz JM, Ahmed ZM, Tsilou ET, Brewer CC. Usher syndrome: hearing loss with vision loss. *Adv Otorhinolaryngol*. 2011;70:56-65.

Insieme al Direttore Antonello Rapisarda abbiamo sentito l'esigenza di aprire questa nuova rubrica "Le interviste di Oftalmologia Domani" con lo scopo di far conoscere come si svolge nel quotidiano la vita professionale di alcuni protagonisti dell'Oftalmologia in Italia, e di fotografare, per quanto è possibile, le diverse realtà esistenti sul nostro territorio.

I colleghi che incontreremo rispondono alle esigenze sanitarie emergenti in campo oftalmologico con la loro attività e dell'equipe che dirigono, e la loro personalità spesso caratterizza tutta la struttura dove operano.

La vita professionale di ciascuno ha superato tutte le tappe del percorso ospedaliero, universitario o nella libera professione, raggiungendo posizioni apicali e di prestigio. Il fine di queste inchieste lungo la nostra penisola non è quello di esaltare questo o quel collega, ma di offrire in modo diretto uno spaccato della loro esperienza professionale ed umana, che possa aiutare le nuove generazioni nelle difficoltà che li attendono.



Attraverso le domande conosceremo differenti realtà sanitarie non sempre sotto la luce dei riflettori, e la risposta offerta alle patologie oftalmologiche, semplici e più complesse. La struttura sanitaria resta l'elemento prioritario. Le capacità organizzative dei singoli dirigenti determinano la qualità finale delle prestazioni offerte, e questa rispondenza si ritrova nelle valutazioni di gradimento degli utenti.

Oneri ed onori per il nostro intervistato, oltre ad una grande responsabilità.

Gli aspetti umani e professionali che di volta in volta emergeranno vanno oltre la semplice curiosità.

Siamo fiduciosi che questa nuova rubrica riscontrerà il favore dei lettori, potrà essere di monito alle nuove generazioni nel fare di più e meglio, e di incoraggiamento nell'affrontare gli ostacoli della loro vita di oculisti. Non per ultimo conoscere i percorsi di vita professionale di tanti illustri colleghi offrirà, per chi è più avanti negli anni, un personale confronto sia nel condividere i momenti comuni che nel rilevarne le inevitabili differenze.

Intervista al Dott. Romeo Altafini

Direttore UOC Oculistica - Ospedale di Dolo - ULSS 3 Serenissima

Dottor Romeo Altafini lei dirige i Presidi Ospedalieri di Dolo e Mirano, dopo aver iniziato la sua attività ospedaliera prima a Bassano del Grappa e, successivamente, dirigendo il "Glaucoma Unit" dell'Ospedale di Vicenza. Quale esperienza si sente di raccontare ai nostri colleghi lettori?

Caro Amedeo innanzitutto mi complimento per questa tua iniziativa che permette a tutti di raccontare le proprie esperienze scoprendo anche qualche lato meno "ufficiale", e offre il modo di far conoscere la persona, non solo il professionista. Sono arrivato a dirigere l'UOC di Oculistica dei Presidi di Dolo e Mirano alla fine del 2015. Ho iniziato il mio percorso ospedaliero nel 1990 a Bassano del Grappa, appena tre mesi dopo essermi



specializzato presso la Clinica Oculistica dell'Università di Padova.

A Bassano del Grappa che ho sempre nel cuore, ho avuto la fortuna di formarmi prima con il Prof. Ferraris de Gaspere, allievo di G.B. Bietti, e poi con il Dott. Carlentini che gli è succeduto e, infine, a contatto della Dott.ssa Morselli, ben nota a tutti. Questi Maestri mi hanno saputo trasmettere, con

impronta del tutto personale, oltre le loro competenze, le tecniche che sono state basilari nella mia vita professionale e, inoltre, non meno importanti, curiosità, entusiasmo e il rigore scientifico. Del tempo trascorso con il Professor Ferraris, Uomo di altri tempi, ricordo i briefing delle 7,00 del mattino in cui parlavamo di tutto, dai casi clinici, agli ultimi articoli scientifici.

Internet era agli albori e la cultura doveva essere costruita giorno dopo giorno, consultando articoli in biblioteca, riviste, libri, leggendo di notte e relazionando al mattino; non mancavano mai però gli sprazzi di arte, musica e politica, molto edificanti. Carlentini mi aiutò e spronò non solo a crescere nella conoscenza dell'Oftalmologia ma anche, soprattutto, mi ha trasmesso la sua passione per il glaucoma. Così ho potuto partecipare a congressi, organizzare corsi, invitare persone molto esperte che hanno contribuito ad arricchire le conoscenze mie e di tutti gli oculisti del territorio. Il risultato è stato un netto miglioramento dell'approccio al paziente, del suo trattamento, permettendo al nostro presidio di diventare Centro di Riferimento Regionale per l'Otticopatia Glaucomatosa. E poi è stata la volta della Dott.ssa Morselli, con la sua carica di dinamismo, praticità ed organizzazione, con un approccio moderno del Reparto, in linea con i nuovi indirizzi sanitari che prevedono, oltre la qualità del servizio, nuove programmazioni, budget, tetti di spesa e, naturalmente, alta produttività.

Dei 23 lunghi anni trascorsi a Bassano del Grappa ho un ricordo bellissimo; sono stati anni fondamentali, vissuti in un ambiente frizzante, con colleghi giovani ma di grande competenza, che hanno poi avuto una luminosa carriera, come il dott. Galan ed il dott. Marcon. In quel Reparto sono stato per un anno direttore incaricato durante un interregno primario. Nel 2013 il Dott. Roberto Cian, Primario di Vicenza, mi ha chiesto di aiutarlo ad organizzare un centro glaucoma di largo respiro a Vicenza, Città nella quale abito da oltre trent'anni. Devo dirti che la decisione non è stata facile. Lasciare una sede in cui arrivi da giovane e trascorri molti anni è a volte lacerante, per il rapporto che si stabilisce con i pazienti e tutto il personale. Ma il progetto che poi abbiamo chiamato "Glaucoma Unit" era molto interessante, avevo voglia di rimettermi ancora in gioco e, quindi, accettai ben volentieri. Devo dire che ho trascorso a Vicenza due anni molto intensi, trovando persone giovani di grande entusiasmo, con competenze sulla chirurgia vitreoretinica che volevo approfondire, offrendo in cambio una "Glaucoma Unit" articolata oltre che nella parte clinica, anche con un'intensa chirurgica, non trascurando la parte culturale, con la responsabilità di incontri e congressi. A Vicenza, per lo spiccato indirizzo vitreoretinico della sede, ho dovuto affrontare forme di glaucoma secondario difficili e complessi. Ho così perfezionato ulteriormente le tecniche di impianto valvolare con o senza

il trattamento sui corpi ciliari, a cui spesso bisogna ricorrere dopo il fallimento di una chirurgia inizialmente filtrante.

Nell'Ottobre del 2015 ho cominciato una ulteriore "nuova avventura" come Direttore della UOC di Oculistica del Distretto di Dolo-Mirano, vasto territorio su cui gravitano 270 mila abitanti, compreso tra Venezia e Padova lungo la Riviera del Brenta. In questo comprensorio ho trovato colleghi competenti e preparati che con me collaborano ad affrontare le esigenze sempre più complesse delle patologie oftalmiche, alle quali cerco di rispondere nel migliore dei modi, con il loro aiuto e l'esperienza maturata in questi lunghi anni. Cosa trarre da questo mio percorso?

Che la propria crescita si concretizza giorno dopo giorno, continua in qualsiasi sede ti trovi ad operare, che non bisogna avere paura di lasciare il luogo dove hai ormai consolidato le tue basi e hai sicurezze e, infine, che il confronto/scontro con i cambiamenti è sempre positivo, spesso foriero di ulteriori possibilità di crescita umana e professionale.

Come vede cambiare il mondo dell'Oftalmologia? In senso positivo o negativo?

Nell'Oftalmologia vi è sempre un grande fermento, soprattutto nel versante tecnologico.

Dobbiamo costantemente adeguarci mentalmente a nuove realtà diagnostico-chirurgiche, e le nostre scelte terapeutiche sono di giorno in giorno sempre più raffinate e complesse.

Traendo spunto dalla terapia per l'AMD, si affacciano all'orizzonte nuovi farmaci, nuove ed inedite vie di somministrazione (intravitreali, intracamerulari, long acting, etc.), e si aprono nuove prospettive anche nella cura della patologia che più mi appassiona, il glaucoma.

Quindi mi aspetto un futuro in cui dovremo essere pronti a grandi cambiamenti, in cui probabilmente l'attuale strutturazione piuttosto rigida tra territorio ed ospedale dovrà essere ridimensionata, con lo spostamento di molte attività chirurgiche a livello ambulatoriale, con allestimento di strutture pronte a rispondere alle esigenze di una popolazione che vede aumentare la propria età media e, spesso, si mantiene dinamicamente attiva.

Ma come sempre la realtà ci propone luci ed ombre. Un risvolto dell'eccessivo tecnicismo è la tendenza a privilegiare più il rapporto medico-macchina che medico-paziente, con inevitabili ricadute sulla compliance dei nostri malati.

Il risultato? Che passiamo molto più tempo dando le spalle al paziente e guardando il monitor per compilare cartelle computerizzate, analizzare referti, proposte di nuovi esami, ricette elettroniche, conferma di successivi appuntamenti. Se facciamo una corretta analisi delle nostre tempistiche di lavoro, il tempo “tecnologico\burocratico” supera il tempo che dedichiamo alla visita, al colloquio, dimenticandoci che la diagnosi e anche parte della stadiazione (nel caso del glaucoma) per l’80% dei casi può essere fatta in modo low-tech, con un’attenta visita in ambulatorio territoriale.

Altro elemento negativo che stiamo vivendo adesso è l’onda lunga di una scarsa programmazione e progressiva riduzione delle risorse economiche, a cui si è aggiunta una riduzione delle risorse umane con il blocco ad oltranza del turn-over, che ha sicuramente impedito l’innesto di giovani specialisti e, quindi, nuove energie e nuove idee nei nostri nosocomi.

La sua passione è il glaucoma. Le tecniche chirurgiche minimamente invasive MIGS sono veramente una svolta nella chirurgia del glaucoma? Quali i limiti e quali le prospettive?

Nel mio lavoro ho sempre cercato un approccio chirurgico standardizzato e microinvasivo, particolarmente sviluppato con la Dott.ssa Morselli, che aveva una grande esperienza sulla chirurgia mininvasiva della cataratta. Questa corrente di pensiero ha permesso all’Oftalmologia di fare grandi passi in avanti nella chirurgia della cataratta, vitreoretinica e della cornea.

Inevitabile che anche la chirurgia del glaucoma vada verso questa strada, e le MIGS, nonostante luci, ombre, e inevitabili insuccessi, saranno sicuramente l’approccio del futuro per il paziente glaucomatoso. Ma vediamo di porre un po’ di ordine iniziando con la definizione di Minimally-invasive glaucoma surgeries (MIGS). Si tratta di un approccio mininvasivo per pazienti con glaucoma iniziale o moderato o intollerante alla terapia medica standard. Sono procedure che prevedono un approccio ab-interno con minimo trauma, nessuna o scarsa dissezione sclerale, minima o nessuna manipolazione congiuntivale, con elevato profilo di sicurezza e rapido recupero. Sono divise in trabeculari, sopracoroideali e sottocongiuntivali.

La MIGS sicuramente è l’approccio migliore quando scegliamo una chirurgia combinata con più finalità diverse. La prima è quella di dare un risultato rifrattivo (il paziente dopo l’intervento di cataratta si aspetta di vedere molto meglio...) e il secondo è quello di

migliorare la pressione oculare. Dobbiamo dare le corrette informazioni cercando di spiegare il risultato principale che ci aspettiamo (refrattivo e/o ipotonizzante) e le realistiche aspettative post-operatorie.

Nelle mie mani ma anche confrontandomi con gli studi pubblicati, a tutt’oggi le tecniche che sfruttano le vie intracamerulari trabeculari e sopracoroideali sono ancora in via di conferma con alternanza di luci ed ombre. Stiamo acquisendo notevole esperienza con il bypass sottocongiuntivale per via intracamerulare con oltre 50 impianti sia in chirurgia combinata che in pazienti già pseudofachici. I risultati che stanno emergendo sono molto interessanti, e la tecnica devo dire mi piace molto per due ordini di motivi: primo è effettivamente un intervento mininvasivo; superata la curva di apprendimento, risulta eseguibile con relativa facilità e velocità; secondo motivo, a differenza di altre tecniche mininvasive, non è per così dire, “one shot surgery”; il paziente, infatti, deve essere seguito come una chirurgia di bozza, eventualmente intervenendo “in corso d’opera” (needling, mobilità del tubo). Queste caratteristiche permettono di aumentare la sopravvivenza del nostro intervento. Un altro aspetto affatto secondario della chirurgia mininvasiva del glaucoma, che spesso ha decretato la prematura scomparsa di molte tecniche, è l’importanza del decorso post-operatorio.

Per avere buoni risultati è necessario avere competenza; non si conclude tutto con la fine dell’intervento, ma è necessario un’attenta valutazione e revisione proprie del chirurgo del glaucoma, abituato alla gestione post operatorie con tecniche di bozza o valvolare più complesse che, invece, un chirurgo rifrattivo e/o della cataratta spesso non è abituato. C’è la diffusa tendenza a considerare concluso il tutto con l’impianto drenante, e questo può essere causa di frequenti insuccessi.

Comunque il vantaggio principale di tutte queste tecniche che abbiamo oggi è effettivamente quello di riuscire a personalizzare al meglio la chirurgia del glaucoma e proporre al paziente quello che, in base allo stadio della malattia e alla sua situazione generale, risulta essere la soluzione migliore.

“L’arte rinnova i popoli e ne rivela la vita. Vano delle scene il diletto ove non miri a preparar l’avvenire.” Questa l’epigrafe scritta sul frontone del Teatro Massimo di Palermo, il più grande teatro lirico d’Italia. Le passioni artistiche in generale e per la pittura in particolare, come si rapportano con una frase così famosa, di autore sconosciuto, tanto profonda

di sentimenti e pathos? Che rapporto c'è tra la sua pittura e l'interesse scientifico per l'Oftalmologia?

La frase bene esprime il senso della ricerca dell'artista, dell'arte che guarda sempre oltre, che anticipa le nostre emozioni e getta, infine, uno sguardo nel futuro. I vari movimenti ed i singoli artisti che si sono succeduti nelle varie forme dell'arte non sono stati percepiti nel proprio tempo, per poi diventare sensazione emotiva universale nel futuro. Espressione estrema di questo crudele destino è Van Gogh, che nei dieci anni della sua ricerca artistica assoluta, conclusasi purtroppo con il suo suicidio, non vide apprezzate le sue opere dalla critica e dal pubblico, diventate, dopo la sua morte, un fenomeno emozionale universale, di massa. La mia passione per l'arte e in particolare per la pittura non ha origini intime e profonde comuni di ogni artista. Ho cercato di coltivare questa passione con rigore, cercando di trasportare sempre spontaneità nella pittura. Mi sono indirizzato alle opere di carta perché ho subito apprezzato l'immediatezza dell'acquarello che si presta e sposa bene con questo materiale. Ho frequentato l'Atelier del Maestro Toni Vedù, purtroppo prematuramente scomparso, che mi ha trasferito le necessarie competenze tecniche, affinate con il continuo esercizio quotidiano, con il risultato di una declinazione artistica del tutto intima e personale. Mi piace mischiare i materiali, carta, colori, colla, plastica, pellicole, cercando il senso compiuto del pensiero, dell'idee che medito per giorni prima di realizzare nel tratto pittorico i riverberi delle sensazioni che mi restano nella mente e nel cuore. Cosa accomuna un percorso artistico all'Oftalmologia? Diciamo che l'occhio ha sempre rappresentato per l'artista, per lo scrittore, per il filosofo un organo di senso particolarmente affascinante. Basti pensare a quello che ha scritto Arthur Schopenhauer nel suo saggio "La vista ed i colori": si capisce anche in quest'opera che il legame è molto stretto. Direi di più, che l'influenza e interdipendenza sono reciproche: l'occhio osserva il vissuto e permette di trasferirlo in un "manufatto" artistico. La ricerca ti permette di percepire il mondo attraverso un punto di vista diverso. Per essere trasferito in arte, e questo me lo ha insegnato l'Oftalmologia, è necessario un "rigore scientifico", fatto di applicazione, studio, esercizio, successi e dubbi, che spesso ti fanno strappare e ricominciare dall'inizio l'opera iniziata, per arrivare poi a tradurre, nel mio caso su di un banale pezzo di carta, con un miscuglio di d'acqua e pigmento, un frammento della mia percezione visiva, vissuta come un sogno lontano.

Quali sono le caratteristiche del suo reparto e quali le performance? Quali obiettivi si propone ancora nel percorso già così prestigioso della sua carriera?

Il reparto che mi trovo a dirigere è un piccolo gruppo di lavoro, molto affiatato, 6 colleghi ospedalieri che si integrano con altri 6 colleghi nel territorio che completano la mia squadra. L'attività naturalmente è fortemente strutturata nella diagnostica di primo livello nel territorio, con un'attività di secondo livello ospedaliero che prevede una diagnostica avanzata e la chirurgia. L'attività chirurgica è rivolta alla cataratta con oltre 2200 impianti con tecnica MICS ed uso di lenti premium su casi selezionati, oltre naturalmente, in modo caratterizzante, più che in passato, l'attività parachirurgica e chirurgica del glaucoma, con l'utilizzo di tutte le tecniche d'avanguardia a nostra disposizione, laser SLT, diodi selettivi, trabeculectomia, ExPress e MIGS, come ho detto prima. Per gli impianti valvolari preferisco utilizzare le valvole di Ahmed con cui abbiamo nel tempo acquisito una buona esperienza.

Completano la nostra risposta la chirurgia complicata del segmento anteriore, la chirurgia corneale e palpebrale. Particolare attenzione poniamo all'aggiornamento scientifico con incontri e corsi, in particolare sul glaucoma, ai quali partecipano sia i colleghi del territorio che giovani specialisti provenienti da ogni parte d'Italia. Offriamo l'opportunità di vedere direttamente in reparto ed in sala operatoria la gestione del paziente dalla diagnosi alla chirurgia post-operatoria.

Gli obiettivi futuri sono di implementare l'attività chirurgica sul segmento posteriore e corneale, acquisire ancora maggiore competenza nel glaucoma proseguendo sulla strada tracciata delle nuove tecniche, spesso sperimentali, oltre all'aggiornamento scientifico.

Ci sono a volte scelte che si vorrebbe non aver fatto. Lei ha di questi ripensamenti? Cosa cambierebbe del suo percorso professionale?

I dubbi fanno parte della natura dell'uomo, guai non averne. Considero molto di più le persone che mantengono una sana umiltà rispetto a coloro che, con il successo professionale, la perdono, arrivando all'arroganza. Dubbi a questo punto, direi per fortuna, ne ho molti e, spesso, mi accompagnano per lungo tempo. Caro Amedeo "l'unico che non sbaglia e quello che non fa" ma questo nella nostra professione non si concilia con il bene del paziente. E quindi ogni qual volta che prendi una responsabilità, una decisione, che imbocchi una nuova strada, i dubbi e i ripensamenti sulla scelta



Romeo Altafini - Red 18917 - acquarello con tecnica mista

ci sono sempre. Quante volte non abbiamo il risultato sperato dopo un intervento di glaucoma tecnicamente ben condotto? E allora mi chiedo se la strada scelta era la più giusta? Ma più che ripensamenti cerco di analizzare il perché degli eventi con atteggiamento criticamente costruttivo, ripensando ad ogni singolo passaggio (mi registro tutti gli interventi), rivaluto il mio comportamento, ne discuto con i miei collaboratori in modo da imparare dai dubbi e dagli errori se ve ne sono stati. La qualità si costruisce giorno dopo giorno e non è una banalità dire che impariamo molto di più dai nostri errori che dai nostri successi, come peraltro ricordiamo più i giorni tristi che i giorni felici.

Nel mio percorso professionale ho imparato che nonostante quello che io volessi, i vari passaggi che hanno segnato la mia crescita sono arrivati quando “dovevano arrivare”, nel senso che ciascun momento di crescita deve poi essere consolidato, e questo ti permette di essere pronto al giorno che verrà.

Per ultimo le pongo la stessa domanda con cui ho deciso di terminare le mie interviste per dare un ampio

ventaglio di opinioni su un problema non secondario. Le sembra un metodo giusto quello scelto per l'ingresso alla Facoltà di Medicina e Chirurgia? Si selezionano veramente i giovani migliori? Lei come è messo con i quiz? Entrerebbe oggi in Medicina?

Il problema è primario e sarò lapidario. Scelta settaria e scellerata che ha impedito a molti giovani di avere l'opportunità di poter scegliere serenamente la facoltà che più piaceva e di mettersi alla prova. La durezza del percorso avrebbe selezionato le persone più adatte, e questa errata scelta si comincia a pagare adesso duramente con la necessità di importare competenze professionali. Quando io mi sono iscritto all'Università di Padova al primo anno di corso eravamo in 1800 ed alla fine ci siamo laureati in 300. Quindi i numeri finali oltre

30 anni fa non erano diversi da quelli che vengono selezionati preventivamente adesso!!! Giocarsi il proprio futuro in un test e fallirlo per un 1/4 di punto è frustrante, e lo è molto di più per un giovane che magari è stato un più che brillante studente liceale. Insomma è un sistema che tende a selezionare più falsi positivi che falsi negativi, improponibile nella diagnosi di glaucoma!

Inoltre la selezione con questo bias iniziale crea comunque un gruppo che deve per forza arrivare alla fine del percorso, pena il non mantenimento del sistema e con un tasso di abbandono molto basso, e questo non è sinonimo di qualità e di eccellenza. Non ho mai provato a fare il test e difficilmente credo arriverei ad un punteggio accettabile, troppo lontani dagli studi del liceo. Se non entrassi non mi dispererei come in effetti hanno fatto tanti dei nostri migliori giovani, per i quali ho un grande rispetto. Questi giovani hanno cercato la loro strada altrove, avviandosi verso altri percorsi formativi, così da diventare eccellenti economisti, avvocati, architetti, etc. Io probabilmente mi sarei iscritto ad Architettura...!!! e chissà... ma tutto questo è un'altra storia.

Ciao e grazie!!!



Insieme al Direttore Antonello Rapisarda abbiamo sentito l'esigenza di aprire questa nuova rubrica "Le interviste di Oftalmologia Domani" con lo scopo di far conoscere come si svolge nel quotidiano la vita professionale di alcuni protagonisti dell'Oftalmologia in Italia, e di fotografare, per quanto è possibile, le diverse realtà esistenti sul nostro territorio.

I colleghi che incontreremo rispondono alle esigenze sanitarie emergenti in campo oftalmologico con la loro attività e dell'equipe che dirigono, e la loro personalità spesso caratterizza tutta la struttura dove operano.

La vita professionale di ciascuno ha superato tutte le tappe del percorso ospedaliero, universitario o nella libera professione, raggiungendo posizioni apicali e di prestigio. Il fine di queste inchieste lungo la nostra penisola non è quello di esaltare questo o quel collega, ma di offrire in modo diretto uno spaccato della loro esperienza professionale ed umana, che possa aiutare le nuove generazioni nelle difficoltà che li attendono.



Attraverso le domande conosceremo differenti realtà sanitarie non sempre sotto la luce dei riflettori, e la risposta offerta alle patologie oftalmologiche, semplici e più complesse. La struttura sanitaria resta l'elemento prioritario. Le capacità organizzative dei singoli dirigenti determinano la qualità finale delle prestazioni offerte, e questa rispondenza si ritrova nelle valutazioni di gradimento degli utenti.

Oneri ed onori per il nostro intervistato, oltre ad una grande responsabilità.

Gli aspetti umani e professionali che di volta in volta emergeranno vanno oltre la semplice curiosità.

Siamo fiduciosi che questa nuova rubrica riscontrerà il favore dei lettori, potrà essere di monito alle nuove generazioni nel fare di più e meglio, e di incoraggiamento nell'affrontare gli ostacoli della loro vita di oculisti. Non per ultimo conoscere i percorsi di vita professionale di tanti illustri colleghi offrirà, per chi è più avanti negli anni, un personale confronto sia nel condividere i momenti comuni che nel rilevarne le inevitabili differenze.

Intervista al Prof. Gian Maria Cavallini

Struttura Complessa di Oftalmologia Policlinico di Modena

Professor Cavallini il suo percorso professionale, prima di essere Direttore della Struttura Complessa di Oftalmologia e della Scuola di Specializzazione dell'Università di Modena e Reggio Emilia, è stato caratterizzato da esperienze in sedi universitarie diverse: Siena per il corso di laurea, e dopo Sassari e Trieste. Quali sono i momenti formativi più rilevanti di questo percorso? La collocazione geografica può influenzare la progressione professionale?



Tutte le sedi che ho frequentato sono state fondamentali per la mia formazione, a cominciare da Siena che è stata la sede ideale per svolgere il Corso di Laurea in Medicina. La città è storicamente portata ad accogliere studenti da tutte le parti d'Italia e tutto il comparto

accademico era costituito da professori di altissimo livello con grandi capacità didattiche e da ricercatori molto attivi in programmi di ricerca innovativi. Nell'ambito dell'oculistica era l'epoca di Frezzotti coadiuvato dal prof. Guerra e da altri professori che hanno fatto della scuola oculistica senese un'eccellenza della Facoltà con riconoscimenti in campo nazionale e internazionale.

Il prof. Guerra vinse la cattedra di Oculistica all'Università di Sassari, io lo seguii iscrivendomi alla Scuola di Specializzazione da lui diretta. La Clinica di Sassari, per uno specializzando del primo anno, è la sede ideale non solo per l'apprendimento delle tecniche di base oculistiche ma anche per la sua formazione professionale generale. Sassari è stato un momento formativo importante della mia carriera, grazie alla grande capacità didattica di un gruppo di professori dotati

di talento accademico di raro riscontro. La cospicua attività assistenziale e la possibilità di incontrare una grande varietà di patologie oculari sono state l'ideale per la mia formazione di base. Non da ultimo il clima che si respirava intriso di impegno e studio hanno influenzato il mio carattere e il mio stile di lavoro. Oggi provo gratitudine per tutti i professionisti che ho incontrato in anni così importanti per la mia formazione.

Il mio trasferimento a Trieste è stato conseguenza del trasferimento dell'ormai mio maestro Prof. Guerra che vinceva la cattedra a Trieste e decideva di "portarmi con lui". La clinica di Trieste è stata la sede ideale per proseguire la mia formazione professionale potendo sviluppare ed approfondire la metodologia di ricerca applicata alla clinica ed è stata la sede della mia prima formazione chirurgica, potendo partecipare attivamente a chirurgie del segmento anteriore e posteriore. La grande serietà e il rigore metodologico dei docenti e dei clinici di allora sono stati un terreno utile per testare le mie attitudini di clinico e di ricercatore.

Erano gli anni dei primi impianti di IOL multifocali, e stava per nascere l'era della facoemulsificazione. Nella diagnosi delle patologie retiniche si affermava la fluorangiografia aprendo la strada ai trattamenti laser e la chirurgia vitreoretinica iniziava ad affiancare la tradizionale tecnica episclerale. I trapianti corneali con tecnica perforante venivano eseguiti come tecnica di routine e la ricerca era concentrata sullo studio dell'immunocompatibilità, l'argomento della mia tesi fu appunto lo studio dell'antigene di istocompatibilità HLA nel rigetto delle cheratoplastiche perforanti. A Trieste, durante il congresso annuale della società dell'Alpe Adria, società formata da colleghi provenienti da sedi oltralpe come Vienna, Zagabria e Lubiana, gli specializzandi avevano l'occasione di portare i risultati clinici delle ricerche a cui aveva partecipato e quindi di parlare per la prima volta in pubblico. Ricordo che portai i risultati di uno studio sui primi impianti di lenti multifocali che erano state utilizzate in pazienti operati di cataratta. Alla domanda su come la collocazione geografica abbia influito o meno sulla mia formazione professionale la risposta è affermativa e aggiungo che è stata il valore aggiunto per una formazione caratterizzata dall'importante opportunità di lavorare con clinici dotati di differenti competenze diagnostiche e abilità chirurgiche.

In una recente riunione del Rotary Club della sua città lei ha tenuto una breve relazione sui "150 anni della Clinica Oculistica di Modena: passato,

presente e futuro". Dopo i suoi illustri predecessori, Giuseppe Cristini, Bruno Bagolini, Emilio Campos, Roberto Guerra solo per citare i più recenti, quali responsabilità sente sulle sue spalle? Quali i punti salienti dell'attività della Clinica che lei dirige? Quali le performance e i futuri obiettivi?

Per correttezza, i miei illustri predecessori, erano professori ordinari di I fascia mentre io sono professore di II fascia in attesa di poter raggiungere la tanto sperata idoneità e quindi l'ordinariato. Dal 2002 dirigo la clinica in tre differenti ambiti: attività didattica, attività di ricerca, attività assistenziale.

Per l'attività didattica la Struttura Complessa di Oftalmologia è sede dell'insegnamento di Malattie dell'Apparato Visivo per gli studenti del corso di laurea in medicina e chirurgia, ed è sede della Scuola di Specializzazione in Oftalmologia. Per i primi è dedicato un periodo di tirocinio intenso dove viene offerta l'opportunità di partecipare, in qualità di tirocinanti, a tutte le attività cliniche, dal pronto soccorso alle attività di diagnostica e chirurgiche, con la possibilità di assistere al microscopio operatorio alle procedure chirurgiche. Agli specializzandi sono riservati dei turni a tipologia crescente di complessità e autonomia richiesta dal primo all'ultimo anno ed è dedicato un particolare percorso di training chirurgico per il quale è presente un laboratorio dove si tengono le esercitazioni chirurgiche, anche con dispositivi come il Kitaro. Si tratta di un occhio sintetico che riproduce fedelmente l'occhio umano e che consente di eseguire tutta la procedura chirurgica dell'intervento di cataratta dalle incisioni corneali all'impianto della lente intraoculare.

Per l'attività di ricerca da anni siamo impegnati nello studio delle più innovative tecniche di chirurgia della cataratta come la tecnica bimanuale e le microincisioni (BMICS - Bimanual Microincision Cataract Surgery) che ha portato alla realizzazione di pubblicazioni scientifiche su riviste internazionali recensite e due monografie dedicate a questa tecnica.

Più recentemente il nostro interesse si è rivolto all'applicazione del femtolaser nella chirurgia della cataratta e nel 2016 abbiamo acquisito il nuovo femtolaser Ziemer ZDV-Z8 contestualmente al progetto di ricerca dal titolo "Valutazione dell'efficacia del Femtolaser nella chirurgia della cataratta con tecnica B-MICS". La ricerca oltre a considerare i risultati clinici, tenendo conto della learning curve, si è focalizzata sulle risposte anatomo-istologiche delle capsule del cristallino dei

pazienti sottoposti a chirurgia. Nel 2017 siamo riusciti a pubblicare i nostri risultati e abbiamo portato la nostra esperienza in numerosi congressi nazionali ed internazionali (AICCER, STUEMO, ESCRS).

Dal 2007, siamo inseriti nel progetto della Regione Emilia-Romagna nell'ambito del programma di ricerca "Regione-Università" intitolato "Human epithelial stem cells: molecular characterization and development of clinical applications in regenerative medicine" in collaborazione con il Prof De Luca e la Prof.ssa Pellegrini (Centro di Medicina Rigenerativa dell'Università di Modena e Reggio Emilia). Il progetto studia l'applicazione nella patologia della superficie oculare delle cellule staminali autologhe limbari coltivate. Nel 2011 è stato eseguito il primo impianto di cellule staminali corneali limbari mediante i criteri della certificazione GMP (Good Manufacturing Practice) in un paziente causticato.

Dal 2015 partecipiamo al progetto "Next-Generation Sequencing And Gene Therapy To Diagnose And Cure Rare Diseases" finanziato dalla Regione Emilia Romagna", il cui obiettivo è la terapia delle malattie ereditarie, tra cui le retinopatie eredo-familiari. La terapia genica è l'ultima frontiera nel campo del trattamento delle malattie degenerative ereditarie retiniche. L'interesse crescente verso l'applicazione in vivo di vettori virali contenenti il gene terapeutico iniettabile a livello retinico ha aperto la strada a trial clinici in tutto il mondo ed anche in Italia, con lo scopo di fornire risultati sempre più completi sulla sicurezza ed efficacia di queste moderne procedure.

L'attività assistenziale comprende:

1. Pronto Soccorso Oculistico. Organizzato su 2 ambulatori, con accesso diretto nei giorni feriali e tramite il PS generale nei giorni festivi. Si eseguono circa 17.000 prestazioni annue.
2. Reparto e Day Hospital. Dedicato ai pazienti che richiedono assistenza continuativa o interventi chirurgici in urgenza o programmati per l'esecuzione di chirurgia oculare complessa. Si eseguono oltre 1800 ricoveri all'anno.
3. Ambulatori: si eseguono circa 6000 visite all'anno con prenotazione CUP/CIP
4. Diagnostica: si eseguono circa 14.000 prestazioni all'anno tra angiografie, OCT, diagnostica corneale, ecografie, perimetrie, esami di elettrofisiologia.
5. Oftalmologia Pediatrica ed Ortottica: vengono eseguite circa 6000 prestazioni all'anno tra valutazioni ortottiche e visite specialistiche.

6. Attività Chirurgica. Sono presenti 4 sale operatorie: 2 sale di chirurgia ambulatoriale aperte 5 giorni alla settimana dove si eseguono più interventi al giorno (per la maggior parte interventi di cataratta, glaucoma, chirurgia degli annessi, iniezioni di farmaci intravitreali per il trattamento delle maculopatie), per un totale di più di 4000 prestazioni all'anno; 1 sala aperta 2 giorni alla settimana dove si esegue la chirurgia oculare complessa in anestesia generale o locale assistita (chirurgia vitreo-retinica, chirurgia episcclerale, trapianti di cornea, interventi per strabismo, chirurgia combinata del segmento anteriore e posteriore, chirurgia della cataratta congenita); 1 sala dedicata alla chirurgia refrattiva per la correzioni dei vizi di refrazione con laser a eccimeri. Le sale operatorie sono fornite di anestesista dedicato e di un'équipe infermieristica altamente specializzata.

Com'è messa la ricerca in Italia, in particolare per l'Oftalmologia? I giovani ricercatori possono avere un futuro o devono emigrare? Quali le reali opportunità? Quali le prospettive future?

La ricerca oftalmologica in Italia è viva e conta su molte eccellenze in molti ambiti oftalmologici. Tuttavia i continui cambi di regolamento nell'accesso alle carriere universitarie ed ospedaliere e i complicati accessi ai fondi di ricerca nazionali, rendono la strada piuttosto complicata e mi auguro che cambiamenti futuri in ambito politico possano offrire la possibilità ai nostri giovani di esprimere al meglio il loro talento senza dover necessariamente emigrare all'estero. I finanziamenti si sono drasticamente ridotti nell'ultimo decennio, in particolare l'università italiana dal 2011 ad oggi ha perso circa 4.500 professori e ricercatori (circa il 10%). Ci auguriamo ovviamente un'inversione di tendenza e che si sviluppi una maggior consapevolezza del ruolo strategico della ricerca e dell'Università nello sviluppo del Paese.

La recente cospicua donazione di Bper Banca e di Fondazione Cassa di Risparmio di Modena a favore della Clinica che lei dirige, ha permesso l'acquisto di un femtolaser. Come il capitale privato può favorire la ricerca e l'innovazione? Quali sono i canali da perseguire e gli iter burocratici da superare che hanno permesso quest'importante sinergia pubblico-privato?

In questi ultimi 10 anni a Modena abbiamo potuto

sviluppare linee di ricerca come l'applicazione delle cellule staminali nella patologia corneale e l'uso del Femtolaser nella chirurgia della cataratta, grazie a capitali privati a dimostrazione che la sinergia pubblico-privato è vincente.

La premessa a ciò è che rettori e i direttori generali degli ospedali siano in grado di collaborare e di comunicare tra loro, rimanendo attenti e disponibili ad accettare le proposte dei ricercatori, nella speranza che le ispirazioni di ognuno possano trovare un terreno fertile per costruire innovazione e raggiungere obiettivi importanti per lo sviluppo e la ricerca italiana.

Quali cambiamenti vede all'orizzonte nella nostra professione? Come l'evoluzione dell'imaging sta cambiando il mondo della medicina e dell'Oftalmologia in particolare?

Vedo cambiamenti epocali nella terapia delle malattie grazie all'inesorabile evoluzione nell'imaging.

Gli strumenti a disposizione del medico oculista negli ultimi anni hanno avuto uno sviluppo enorme. La tecnologia più recente in campo diagnostico che sta segnando una piccola rivoluzione nell'ambito delle patologie retiniche è la Tomografia a Coerenza Ottica (OCT) e la sua variante Angio-OCT: con questa tecnologia possiamo ottenere immagini ad altissima risoluzione della retina vista in tutti i suoi strati al pari di una preparazione istologica.

Se dovesse dare solo tre consigli ad un giovane specializzando, quali sarebbero le sue indicazioni? Quali i pericoli da evitare e le tappe da affrontare? Oggi è più facile o più difficoltosa la formazione professionale? Consiglierebbe la strada universitaria da lei scelta e perseguita?

Il primo consiglio è quello di studiare: mi auguro che gli specializzandi si siano resi conto che oggi hanno enormi possibilità di aggiornamento senza dover affrontare spese per viaggi e congressi; tutte le più importanti società scientifiche hanno siti internet dove vi è disponibilità di didattica interattiva proiettando lezioni frontali e video di interventi di base e complessi. Studiare significa anche dare la propria disponibilità a partecipare alle ricerche e alla costruzione di progetti.

Il secondo consiglio è quello di comunicare, con i colleghi coetanei per scambiare impressioni e dubbi e con i colleghi più esperti per approfondire e conoscere più

a fondo gli argomenti di studio. Anche l'andare ai congressi è utile alla formazione, ma ancora più utile è partecipare attivamente magari portando i risultati delle ricerche fatte e partecipare ai numerosi corsi costruiti appositamente per gli specializzandi.

Consiglio di usare bene il tempo che si passa in clinica per "rubare il mestiere" ai colleghi più anziani ed esperti, cercando di imitare il loro modo di affrontare i problemi della professione facendo attenzione a non acquisire quei difetti che, sebbene oggi raramente, caratterizzano colleghi non particolarmente ispirati e magari stanchi di una professione talvolta logorante.

L'ultimo consiglio è quello di ascoltare: ascoltare il paziente, la sua sintomatologia, il suo problema, cercando di essere più empatici possibile. Ricordare che abbiamo di fronte una persona che sta male e che si rivolge a noi perché ha bisogno di aiuto. Non dimenticare di rapportarsi con i parenti e ricordarsi che il motivo più comune del contenzioso legale è la scarsa comunicazione.

Per ultimo le pongo la stessa domanda con cui ho deciso di terminare le mie interviste, per dare un ampio ventaglio di opinioni su un problema non secondario. Le sembra un metodo giusto quello scelto per l'ingresso alla Facoltà di Medicina e Chirurgia? Si selezionano veramente i giovani migliori? Lei com'è messo con i quiz? Entrerebbe oggi in Medicina?

Il test di ingresso alla Facoltà di Medicina a mio parere non è assolutamente idoneo a selezionare i giovani diplomati più adatti ad affrontare una materia come la Medicina, che necessita di passione, talento e tanta voglia di studiare. Tutte caratteristiche che in un ragazzo di 18 anni non sono ancora palesi e che gli anni di scuola superiore purtroppo non hanno sviluppato appieno.

È probabile che non supererei il test di ammissione ed è certo che in questi anni abbiamo perso per la strada tanti giovani che sarebbero diventati bravissimi medici e che sarebbero stati molto utili all'Università e alla nostra Sanità.

Ringrazio il direttore scientifico e il comitato editoriale della rivista per l'onore concesso e auguro a tutti i colleghi giovani che iniziano questa nostra stupenda specialità tanti successi e la forza per superare le inevitabili difficoltà che un mestiere come il nostro può presentare.

Tanti cari saluti

Gian Maria Cavallini

Case report. *Sindrome di Stickler: diagnosi di una collagenopatia*



*Dott. S. Ciavatti, medico oftalmologo libero professionista
A. Di Giacobbe, M. Ilari, F. Bracci, M. Ciavatti*

Riassunto

Già da qualche tempo seguiamo una famiglia con alta incidenza di patologie oculari quali: miopia degenerativa, cataratta e distacco di retina presenti anche tra i membri più giovani. Diversi componenti della famiglia presentano pure una facies particolare, assieme a una grande incidenza di patologie osteoarticolari e problemi di fonazione. Partendo dall'analisi del pedigree e dallo studio della letteratura scientifica abbiamo ipotizzato che nella famiglia potesse essere presente una alterazione a livello della composizione delle fibrille di collagene. Il quadro clinico era suggestivo di sindrome di Stickler, una artroftalmopatia rara dovuta alla mutazione del gene COL2A1 a trasmissione autosomica dominante. Dopo aver sottoposto la nostra paziente di riferimento a consulenza genetica e successiva analisi mediante sequenziamento del gene COL2A1 è venuta alla luce la presenza di una mutazione non ancora inclusa nel database delle mutazioni umane ma compatibile con la sintomatologia espressa dalla paziente e dai membri della sua famiglia.

Introduzione

Sono anni che abbiamo in cura alcuni membri di una famiglia con alta incidenza di patologie oculari quali: miopia degenerativa, cataratta e distacco di retina presenti anche tra i membri più giovani. Nel corso degli interventi per distacco di retina abbiamo notato una aderenza eccessiva, "quasi collosa", fra il corpo vitreo e la retina. La paziente III-5 (50 anni) nostra iniziale referente presentava elevato grado di miopia con

astigmatismo, anomalie vitreali e distacco della retina all'età di 44 anni recidivato dopo 6 anni. Nel 2013 è stata sottoposta a intervento con impianto di cristallino artificiale in seguito al peggioramento della cataratta congenita. Mostrava inoltre ipoplasia medio-facciale.

La signora ha una gemella omozigote anch'essa nostra paziente e anch'essa affetta da elevato grado di miopia, cataratta congenita, distacco di retina.

Entrambe le pazienti riferivano coxartrosi ingravescenze. Dall'anamnesi familiare è risultato che le stesse problematiche oculari fossero ampiamente diffuse tra i vari membri della famiglia. Lo stesso dicasi per problemi di artrosi, in particolare a livello delle anche.

Queste osservazioni ci hanno portato a pensare che potesse esservi una correlazione fra le degenerazioni oculari e articolari.

La corretta funzionalità visiva dipende in larga misura dalla perfetta organizzazione del tessuto connettivo oculare. I connettivi sono formati da relativamente poche cellule e da un'abbondante matrice extracellulare (ECM) formata da collagene, proteoglicani e glicoproteine che si associano in strutture altamente regolate e tessuto specifiche (Engel et al., 1994; Rubin et al., 1998).

Le diverse proprietà fisiologiche dei connettivi presenti nei vari organi sono determinate dalle differenti combinazioni fra queste molecole. Ad esempio il vitreo e la cornea partecipano alla trasmissione della luce grazie alla presenza di fibrille di collagene spesse la metà della lunghezza d'onda della radiazione visibile e a spazi interfibrillari riempiti da proteoglicani in modo tale da

ridurre gli effetti di diffrazione del sistema (Forrester et al., 1996), mentre nella sclera il collagene è strutturato per garantire solidità all'occhio (Ihanamaki T. et al., 2004). L'importante ruolo dell'ECM per la normale funzione visiva diventa evidente nelle patologie collegate a mutazioni a livello di specifici componenti della matrice oculare. Ad esempio alterazioni vitreali accompagnano varie patologie retiniche come il distacco di retina regmatogeno, la fibrosi preretinica, la vitroretinopatia proliferativa (Seery and Davison, 1991; Bishop, 2000). Sebbene la patogenesi molecolare delle vitroretinopatie ereditarie sia ancora poco compresa, sono state individuate alcune mutazioni a carico dei geni che codificano per il collagene oculare.

Il collagene appartiene ad una famiglia di glicoproteine fibrose, caratteristiche per la loro alta resistenza alla trazione, che svolgono la loro funzione esclusivamente nella matrice extracellulare. Sono stati identificati più di 40 tipi distinti di collagene. Ogni tipo ha una sua particolare localizzazione nel corpo, ma nella stessa ECM sono presenti spesso 2 o più tipi di collagene diversi. E' probabile che le diverse proprietà strutturali e meccaniche dipendano dalle differenti miscele di collagene nelle fibre. Tutte le molecole di collagene sono dei trimeri formati da tre catene polipeptidiche, α . Per almeno una parte delle loro lunghezze, le catene polipeptidiche sono avvolte l'una intorno all'altra in una caratteristica tripla elica. La formazione di queste strutture è resa possibile dalla particolare composizione aminoacidica del collagene ricco di glicina, l'unico aminoacido sufficientemente piccolo da trovar spazio all'interno della tripla elica, e di aminoacidi rari quali l'idrossiprolina e l'idrossilisina i cui ossidrilici sono impegnati in ponti a idrogeno che stabilizzano sia la singola elica che le fibrille (Prockop and Kivirikko, 1995).

Nell'occhio sono stati identificati almeno 22 tipi di collagene (Marshall et al., 1993; Lai and Chu, 1996; Gordon et al., 1997; Bishop, 2000; Koch et al., 2001; Hashimoto et al., 2002; Banyard et al., 2003; Koch et al., 2003; Pace et al., 2003). Sei di essi sembrano essere specifici di occhio e cartilagine, mentre risultano assenti negli altri connettivi: sono i tipi II, VI, IX, V/XI e XXVII (Wright and Mayne, 1988; Ren et al., 1991; Seery and Davison, 1991; Bishop et al., 1994, 1996; Boot-Handford et al., 2003; Pace et al., 2003).

Nel vitreo il collagene di tipo II rappresenta il 70-80% del collagene totale (Seery and Davison, 1991; Bishop et al., 1994), nella cartilagine ialina dell'adulto il 90% (Hunziker and Herrmann, 1990). Il tessuto connettivo articolare è infatti formato da cartilagine ialina costituita da un unico tipo di cellule, i condroblasti/condrociti organizzati in gruppi detti condroni e da matrice

amorfa formata per il 25% da acqua, per il 50% da proteoglicani e glicoproteine e per il 25% da collagene di tipo II.

E' probabile perciò che questo tipo di collagene sia essenziale per il mantenimento della solidità strutturale sia del vitreo che della cartilagine.

Analizzando le mutazioni a carico del gene che codifica per il collagene tipo II, COL2A1, ci siamo accorti della sovrapposibilità fra il quadro clinico descritto nella sindrome di Stickler e quello riportato dalla nostra paziente e dalla sua famiglia.

La Sindrome di Stickler è una collagenopatia causata da mutazioni nei geni codificanti il collagene fibrillare espresso nel vitreo e nella cartilagine: tipo II, tipo IX e tipo XI. Nel vitreo le fibrille sono formate principalmente da collagene di tipo II organizzate attorno ad un core di collagene XI e sono collegate alle altre componenti dell'ECM attraverso il collagene IX (MP Snead et al., 2011). I pazienti presentano un fenotipo molto variabile con osteoartrite precoce, elevato grado di miopia congenita, perdita dell'udito, anomalie craniofacciali con sottosviluppo osseo degli zigomi, del ponte del naso, palatoschisi e palatispondilia. Si riscontra poi un' elevata frequenza di distacco della retina che può portare a cecità precoce. Le mutazioni coinvolte sono a carico dei geni COL2A1, COL11A1, COL11A2. Il primo gene codifica per la catena $\alpha 1$ del collagene tipo II, un omotrimerico, mentre i 2 geni COL11A1 e COL11A2 codificano per le catene $\alpha 1$ e $\alpha 2$ del collagene XI, un eterotrimerico formato da una catena $\alpha 1$, una $\alpha 2$ e una catena $\alpha 1$ codificata da COL2A1 (Ahmad et al 1991, Vikkula et al 1995, Richards et al 1996). A seconda del gene interessato si distingue tipo 1, tipo 2 o tipo 3 della sindrome di Stickler. Mutazioni a livello di COL2A1 spesso comportano anomalie congenite della membrana vitreale (Snead and Yates 1999), mutazioni a livello di COL11A1 risultano in un diverso fenotipo vitreale in cui il gel che riempie la camera posteriore mostra fasci irregolari, evidenziando così il ruolo del collagene di tipo XI nella regolazione della fibrillogenesi del collagene (Blaschke 2000, Richards et al 2000). Il gene COL11A2 non è espresso nell'occhio per cui le mutazioni a suo carico causano una forma non oculare della sindrome di Stickler (Brunner et al 1994). Esistono infine altre 2 forme di sindrome di Stickler che coinvolgono il collagene IX. Si tratta di mutazioni ad ereditarietà autosomica recessiva a carico dei geni COL9A1 e COL9A2.

Intervento

A questo punto abbiamo raccolto i dati necessari per l'analisi del pedigree (figura 1) dal quale sono emersi

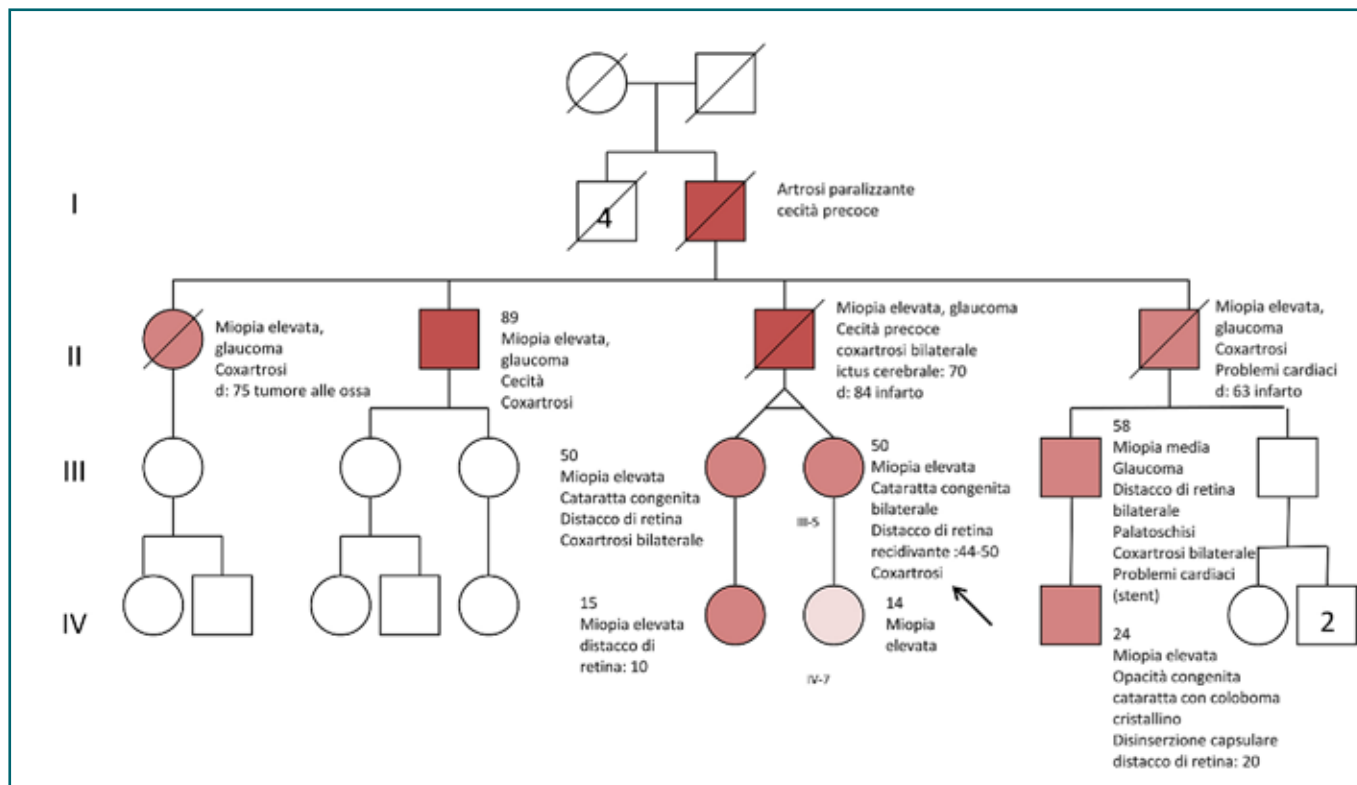


Fig. 1 - Pedigree

altri casi di artrosi, distacco di retina e un caso di palatoschisi. Il padre della nostra paziente di riferimento e i suoi 4 fratelli mostravano tutti un quadro sovrapponibile alla III-1, mentre fra i cugini, solo il figlio di uno zio, nato con palatoschisi, e suo figlio risultavano affetti.

L'esame del pedigree ha suggerito un'ereditarietà di tipo autosomico dominante, compatibile con la sindrome di Stickler di tipo I e II. Dopo consulenza genetica è stato effettuato sulla nostra paziente III-1 un test genetico per l'analisi del gene più frequentemente coinvolto nella sindrome: COL2A1.

E' stato effettuato il sequenziamento degli esoni codificanti e delle regioni introniche fiancheggianti del gene COL2A1 mediante next generation sequencing con piattaforma junior 454 Roche. L'analisi ha evidenziato la presenza di una mutazione non ancora presente nel database delle mutazioni HGMD (Human gene mutation database) che non è stata finora riportata in letteratura scientifica. La variante c.2625+5G>A potrebbe determinare, secondo le predizioni dei programmi bioinformatici, un'alterazione del processo di splicing dell'esone 39 modificando la sequenza dell'mRNA e di conseguenza l'attività della proteina. Tale mutazione, presente in eterozigosi, era quindi da considerarsi parzialmente responsabile del quadro clinico della paziente. La stessa analisi è stata effettuata anche sulla paziente IV-7; la variante allelica è stata riscontrata anche in

questa paziente di 15 anni che ad oggi presenta un elevato grado di miopia, riscontrato già all'età di 1 anno e corioretinosi miopica con aree distrofiche periferiche.

Discussione

La sindrome di Stickler tipo 1 è artroftalmopatia rara dovuta alla mutazione del gene COL2A1 che causa la produzione di una catena aminoacidica più corta che non può essere incorporata nelle fibrille di tipo II. La maggior parte delle mutazioni identificate nella sindrome alterano il dominio globulare C-terminale portando alla produzione di catene incapaci di associarsi in tripla elica e causando aploinsufficienza, ossia la riduzione del 50% della quantità di trimeri normali rispetto al wild type. Sebbene le mutazioni abbiano una espressività variabile e una penetranza incompleta, il fenotipo presente a livello oculare è chiaramente correlato alla debolezza strutturale del connettivo (Bonaventure et al., 1992; Langmann et al., 1993). Questa scarsa produzione di collagene II si ripercuote sulle cartilagini causando eccessiva mobilità articolare, una facies peculiare caratterizzata dal sottosviluppo osseo degli zigomi, perdita dell'udito, una severa miopia, generalmente associata ad anomalie strutturali del vitreo, e altre problematiche a livello oculare (COL2A1 collagen type II alpha 1 chain [Homo sapiens (human)] Gene ID: 1280, updated on 22-Oct-2017). Il tasso di incidenza è circa 1 ogni 7.500 neonati ma,

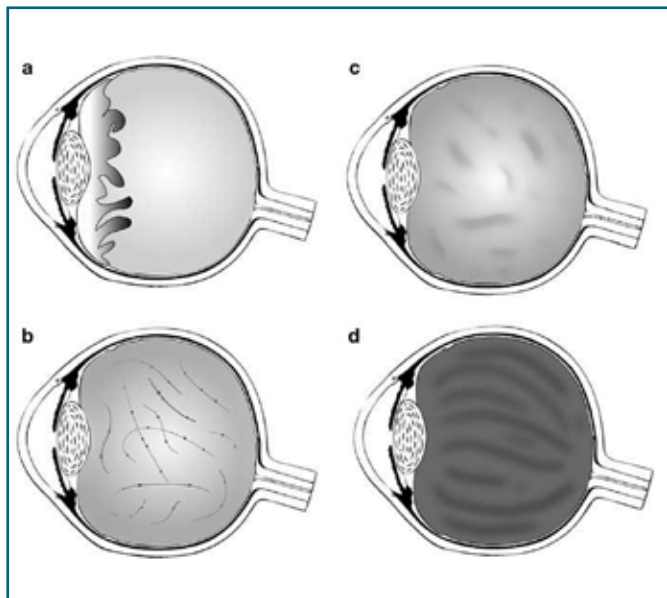


Fig. 2 - Fenotipi vitreali associati alla sindrome di Stickler.
a) individuo sano; b) fenotipo membranoso caratterizzato dalla presenza di vitreo primitivo di origine fetale; c) fenotipo perlato con gruppi di fibre di diverso spessore sparse all'interno della cavità vitrea; d) fenotipo ipoplastico. (Richards A.J. et al. *Stickler Syndrome and the Vitreous Phenotype: Mutations in COL2A1 and COL11A1*, HUMAN MUTATION Mutation in Brief 31: E1461-E1471 (2010) Online)

a causa della variabilità clinica della sindrome, è ragionevole credere che questa sia di fatto una sottostima. Nuove mutazioni vengono alla luce continuamente allargando anche lo spettro dei segni e sintomi clinici dei pazienti interessati. I diversi fenotipi coinvolgono comunque uno o più di questi 4 distretti: occhio, orecchio, apparato muscoloscheletrico e cranio-facciale. A nostro avviso è pertanto lecito pensare a questa collagenopatia quando riscontriamo nel paziente alcuni di questi segni clinici:

- Miopia: la maggior parte dei pazienti affetti dalla sindrome di Stickler presentano un elevato grado di miopia associata ad una forte componente astigmatica. Sembra si tratti di una condizione congenita mentre in genere la miopia si sviluppa nei primi anni dell'adolescenza (Snead MP., 2005; Stickler GB et al., 2001).
- Sataratta: esiste un'associazione ormai confermata tra la sindrome di Stickler e la cataratta congenita (Scott JD et al. , 1989; Seery CM et al. , 1990).
- Anomalie vitreali (figura 2). Possono essere riconosciuti distinti fenotipi: il primo, caratteristico della sindrome di Stickler tipo 1, prevede la presenza di vitreo primitivo di origine fetale situato subito dietro al cristallino, il secondo fenotipo è caratterizzato

invece da gruppi di fibre di diverso spessore sparse all'interno della cavità vitrea. La particolare composizione del corpo vitreo è inoltre responsabile dell'aderenza di quest'ultimo sulla retina, rendendo così il paziente particolarmente predisposto a ripetuti episodi di distacco di retina. L'aderenza del corpo vitreo deve essere tenuta presente durante l'operazione per trattare il distacco di retina. Negli ultimi anni è stato poi identificato un ulteriore fenotipo caratterizzato da un vitreo meno denso con una architettura molto meno sviluppata rispetto a quella lamellare compatta che può essere evidenziata nei giovani sani. Questo fenotipo detto ipoplastico è stato associato a mutazioni atipiche a carico di COL2A1 (Richards et al. 2000).

- Distacco di retina: Il rischio di distacco della retina nella sindrome di Stickler è ben noto e evidenziato nella descrizione originale della patologia (Stickler GB et al. 1965). Nel tipo 1 la frequenza è oltre il 70% (di cui la metà bilaterale!) (Ang A. et al. 2008), nel tipo 2 l'incidenza è minore ma si attesta comunque intorno al 40-50% (Poulson et al. 2004).
- Alterazioni cranio-facciale: La facies di un paziente affetto dalla sindrome di Stickler è caratterizzata da un sottosviluppo osseo degli zigomi e del ponte del naso, facendo sì che il volto risulti appiattito. È possibile riscontrare anche micrognatia. Queste caratteristiche sono di solito più evidenti nell'infanzia ma tendono ad essere meno marcate con la crescita. Possono essere presenti spaccature del palato duro o molle e urola bifida (MP Snead et al. 2011).
- Perdita dell'udito progressiva, prima trasmissiva poi neurosensoriale. Il coinvolgimento auricolare è comunque più severo nella sindrome di Stickler non oculare.
- Alterazioni muscolo-scheletriche: più dell'80% dei pazienti con sindrome di Stickler hanno sintomi muscoloscheletrici con un notevole impatto sulla qualità di vita. Anche qui c'è una grande variabilità: vertebre appiattite, scoliosi, cifosi, displasia epifisale, ipermobilità articolare, osteoartrite precoce spesso sintomatica dalla terza/quarta decade. Dolori articolari si riscontrano in più del 90% dei casi dopo i 50 anni (Rai A. et al. 1994).

E' importante sottolineare, infine, che i soggetti che presentano una mutazione del gene COL2A1 hanno una probabilità del 50% ad ogni gravidanza di trasmetterla ai propri figli, indipendentemente dal sesso del nascituro. Ad ogni modo è possibile effettuare la diagnosi prenatale per ricercare la mutazione familiare nel DNA del nascituro. ■

- Ahmad NN, Ala-Kokko L, Knowlton RG, Jimenez SA, Weaver EJ, Maguire JL, Tasman W, Prockop DJ. 1991. Stop codon in the procollagen II gene (COL2A1) in a family with the Stickler syndrome (arthro-ophthalmopathy). *Proc Natl Acad Sci USA* 88:6624-6627.
- Ang A, Poulson AV, Goodburn SF, Richards AJ, Scott JD, Snead MP. Retinal detachment and prophylaxis in type 1 Stickler syndrome. *Ophthalmology* 2008; 115: 164-168.
- Banyard, J., Bao, L., Zetter, B.R., 2003. Type XXIII collagen, a new transmembrane collagen identified in metastatic tumor cells. *J. Biol. Chem.* 278, 20989-20994.
- Bishop, P.N., Crossman, M.V., McLeod, D., Ayad, S., 1994. Extraction and characterization of tissue forms of collagen types II and IX from bovine vitreous. *Biochem. J.* 299, 497-505.
- Bishop, P., 1996. The biochemical structure of mammalian vitreous. *Eye* 10, 664-670.
- Bishop, P.N., 2000. Structural macromolecules and supramolecular organisation of the vitreous gel. *Prog. Retin. Eye Res.* 19, 323-344.
- Blaschke UK, Eikenberry EF, Hulmes DJ, Galla HJ, Bruckner P. 2000. Collagen XI nucleates self-assembly and limits lateral growth of cartilage fibrils. *J Biol Chem* 275:10370-10378.
- Bonaventure, J., Philippe, C., Plessis, G., Vigneron, J., Lasselin, C., Maroteaux, P., Gilgenkrantz, S., 1992. Linkage study in a large pedigree with Stickler syndrome: exclusion of COL2A1 as the mutant gene. *Hum. Genet.* 90, 164-168.
- Boot-Handford, R.P., Tuckwell, D.S., Plumb, D.A., Rock, C.F., Poulson, R., 2003. A novel and highly conserved collagen (pro α 1(XXVII)) with a unique expression pattern and unusual molecular characteristics establishes a new clade within the vertebrate fibrillar collagen family. *J. Biol. Chem.* 278, 31067-31077.
- Brunner HG, van Beersum SEC, Warman ML, Olsen BR, Ropers H-H, Mariman ECM. 1994. A Stickler syndrome gene is linked to chromosome 6 near the COL11A2 gene. *Hum Mol Genet* 3:1561-1564.
- Engel, J., Efimov, V.P., Maurer, P., 1994. Domain organizations of extracellular matrix proteins and their evolution. *Development Supplement*, 35-42.
- Forrester, J.V., Dick, A.D., McMenamin, P., Lee, W.R., 1996. *The Eye. Basic Sciences in Practice.* W. B. Saunders Company Ltd., London.
- Gordon, M.K., Fitch, J.M., Foley, J.W., Gerecke, D.R., Linsenmayer, C., Birk, D.E., Linsenmayer, T.F., 1997. Type XVII collagen (BP 180) in the developing avian cornea. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 38, 153-166.
- Hashimoto, T., Wakabayashi, T., Watanabe, A., Kowa, H., Hosoda, R., Nakamura, A., Kanazawa, I., Arai, T., Takio, K., Mann, D.M.A., Iwatsubo, T., 2002. CALC: a novel Alzheimer amyloid plaque component derived from a transmembrane precursor, CALC-P/collagen type XXV. *EMBO J.* 21, 1524-1534.
- Hunziker, E.B., Herrmann, W., 1990. Ultrastructure of cartilage. In: Bonucci, E., Motta, P.M. (Eds.), *Ultrastructure of Skeletal Tissues.* Kluwer Academic Publishers, Norwell, pp. 79-109.
- Ihanamaki T, Pelliniemi L.J., Vuorio E. Collagens and collagen-related matrix components in the human and mouse eye. *Progress in Retinal and Eye Research* 23 (2004) 403-434
- Koch, M., Foley, J.E., Hahn, R., Zhou, P., Burgeson, R.E., Gerecke, D.R., Gordon, M.K., 2001. α 1(XX) Collagen, a new member of the collagen subfamily, fibril-associated collagens with interrupted triple helices. *J. Biol. Chem.* 276, 23120-23126
- Koch, M., Laub, F., Zhou, P., Hahn, R.A., Tanaka, S., Burgeson, R.E., Gerecke D, R., Ramirez, F., Gordon, M.K., 2003. Collagen XXIV, a vertebrate fibrillar collagen with structural features of invertebrate collagens. *J. Biol. Chem.* 278, 43236-43244.
- Lai, C.-H., Chu, M.-L., 1996. Tissue distribution and developmental expression of type XVI collagen in the mouse. *Tissue Cell* 28, 155-164
- Langmann, A., Langmann, G., Kainer, U., Faulborn, J., 1993. Vitreoretinale Ver.änderungen bei den Geschwistern 2er Patienten mit Stickler-Syndrom. Untersuchung 2er Familien. *Ophthalmologie* 5, 506-509.
- Marshall, G.E., Konstans, A.G.P., Lee, W.R., 1993. Collagens in ocular tissues. *Br. J. Ophthalmol.* 77, 515-524.
- Pace, J.M., Corrado, M., Missero, C., Byers, B.H., 2003. Identification, characterization and expression analysis of a new fibrillar collagen gene, COL27A1. *Matrix Biol.* 22, 3-14.
- Poulson AV, Hoymans J, Richards AJ, Bearcroft P, Murthy R, Baguley D et al. Clinical features of Type 2
- Stickler syndrome. *J Med Genet* 2004; 41: e107, (<http://www.jmedgenet.com/cgi/content/full/41/8/e107>).
- Prockop, D.J., Kivirikko, K.I., 1995. Collagens: molecular biology, diseases, and potentials for therapy. *Annu. Rev. Biochem.* 64, 403-434.
- Rai A, Wordsworth P, Coppock JS, Zaphiropoulos GC, Struthers GR. Hereditary arthro-ophthalmopathy (Stickler syndrome): a diagnosis to consider in familial premature osteoarthritis. *Br J Rheumatol* 1994; 33: 1175-1180.
- Ren, Z.X., Brewton, R.G., Mayne, R., 1991. An analysis by rotary shadowing of the structure of the mammalian vitreous humor and zonular apparatus. *J. Struct. Biol.* 106, 57-63.
- Richards AJ, Yates JRW, Williams R, Payne SJ, Pope FM, Scott JD, Snead MP. 1996. A family with Stickler syndrome type 2 has a mutation in the COL11A1 gene resulting in the substitution of glycine 97 by valine in α 1(XI) collagen. *Hum Mol Genet* 5:1339-1343.
- Richards AJ, Baguley DM, Yates JR, Lane C, Nicol M, Harper PS, Scott JD, Snead MP. 2000. Variation in the vitreous phenotype of Stickler syndrome can be caused by different amino acid substitutions in the X position of the type II collagen Gly-X-Y triple helix. *Am J Hum Genet* 67:1083-1094
- Richards A.J., McNinch A., Martin H., Oakhill K., Rai H., Waller S., Treacy B., Whittaker J., Meredith S., Poulson A., Snead M.P. Stickler Syndrome and the Vitreous Phenotype: Mutations in COL2A1 and COL11A1, HUMAN MUTATION Mutation in Brief 31: E1461-E1471 (2010) Online
- Rubin, K., A(hlen, K., Reed, R.K., 1998. Dynamic interactions between cells and the extracellular matrix. In: Reed, R.K., Rubin, K. (Eds.), *Connective Tissue Biology: Integration and Reductionism.* Portland Press, London, pp. 17-25.
- Scott JD. Prevention and perspective in retinal detachment. *Duke Elder lecture. Eye* 1989; 3: 491-515.
- Seery CM, Pruett RC, Liberfarb RM, Cohen BZ. Distinctive cataract in Stickler syndrome. *Am J Ophthalmol* 1990; 110:
- Seery, C.M., Davison, P.F., 1991. Collagens of the bovine vitreous. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 32, 1540-1550.
- Snead MP, Yates JRW. 1999. Clinical and Molecular Genetics of Stickler syndrome. *J Med Genet* 36:353-9.
- Snead MP. Retinal detachment in childhood. In: Taylor D, Hoyt C (eds). *Paediatric Ophthalmology and Strabismus.* Blackwell Scientific Publications: Oxford, 2005, pp 595-605.
- Snead MP, McNinch AM., Poulson AV., Bearcroft P., Silverman B., Gomersall P., Parfekt V., Richards AJ Stickler syndrome, ocular-only variants and a key diagnostic role for the ophthalmologist *Eye* (2011) 25, 1389-140
- Stickler GB, Belau PG, Farrell FJ, Jones JD, Pugh DG, Steinberg AG et al. Hereditary progressive arthroophthalmopathy. *Mayo Clin Proc* 1965; 40: 433-455.
- Stickler GB, Hughes W, Houchin P. Clinical features of hereditary progressive arthro-ophthalmopathy (Stickler syndrome): a survey. *Genet Med* 2001; 3: 192-196.
- Vikkula M, Mariman ECM, Lui VCH, Zhidkova NI, Tiller GE, Goldring MB, van Beersum SEC, de Waal Malefijt MC, Vandenhoogen FHJ, Ropers HH, Mayne R, Cheah KSE, Olsen BR, Warman ML, Brunner HG. 1995. Autosomal dominant and recessive osteochondrodysplasias associated with the COL11A2 locus. *Cell* 80:431-437
- Wright, D.W., Mayne, R., 1988. Vitreous humor of chicken contains two fibrillar systems: an analysis of their structure. *J. Ultrastruct. Mol. Struct. Res.* 100, 224-234.

CNV OCT & Angio-OCT



Amedeo Lucente

Abstract

La degenerazione maculare legata all'età AMD o ARMD (Age Macular Degeneration, Age Related Macular Degeneration) è un disordine della struttura della corioretina al polo posteriore con incidenza progressiva all'aumentare dell'età. L'autore descrive, attraverso una revisione ampia della letteratura e considerando le caratteristiche d'imaging tomografici e angio-OCT, le più comuni e frequenti lesioni neovascolari. Traccia le caratteristiche evolutive e prognostiche dei più frequenti sottotipi di CNV, confrontando FA e ICG e Angio-OCT, delineando l'imaging, e proponendo una tabella riassuntiva, focus prospettico non definitivo né esaustivo ma si spera di utilità per comprendere meglio le peculiarità delle CNV. Sono riportati casi originali che integrano la discussione e aiutano ad affrontare le difficili sfide diagnostiche che gli angio-OCT stanno aprendo nell'imaging delle neovascolarizzazioni corioretiniche.

Keywords: OCT, CNV, Angio-OCT, Widefield, Ultra-Widefield.

Introduzione

La degenerazione maculare legata all'età AMD o ARMD (Age Macular Degeneration, Age Related Macular Degeneration) è un disordine della struttura della retina al polo posteriore con incidenza progressiva all'aumentare dell'età.

Si manifesta com'è noto in due forme: AMD umida,

(neovascolare, essudativa, disciforme, sierosa, di Junius-Kuhnt) o "Wet Form", e AMD secca, (non essudativa, non neovascolare, a carta geografica, atrofica, di Biber-Haab-Dimmer) o "Dry Form".

Le conseguenze per l'acuità visiva sono per entrambe le forme importanti; per le Wet Form gli effetti sono ancor più severi, fino alla cecità, specie nelle popolazioni

**TABELLA 1
GLOBAL BLINDNESS DATA
WHO 2011**

39 million blind (82% over age 50)

246 million with low vision
(63% over age 50)

285 million total visually impaired

1.4 million blind children

2.8 million children with low vision

73% of these live in Africa and Asia

90% of the world's visually impaired people
live in developing countries

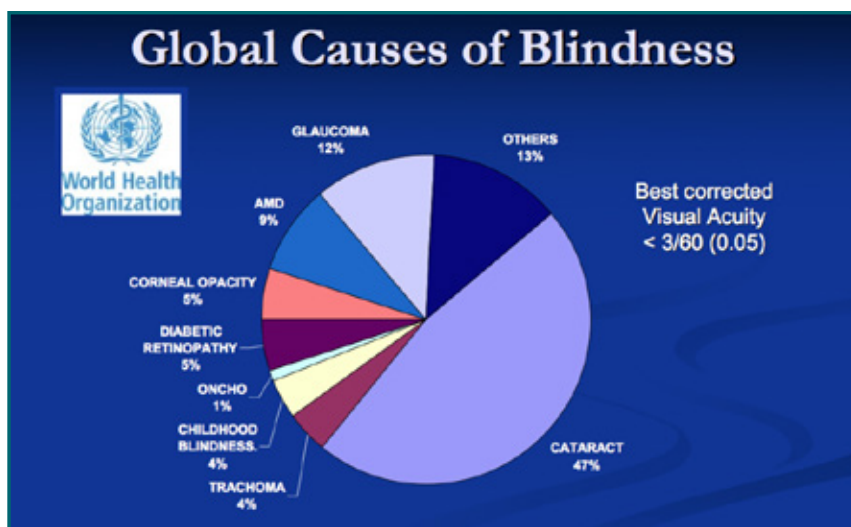


Fig. 1 - World Health Organization Global Causes of Blindness - WHO 2011

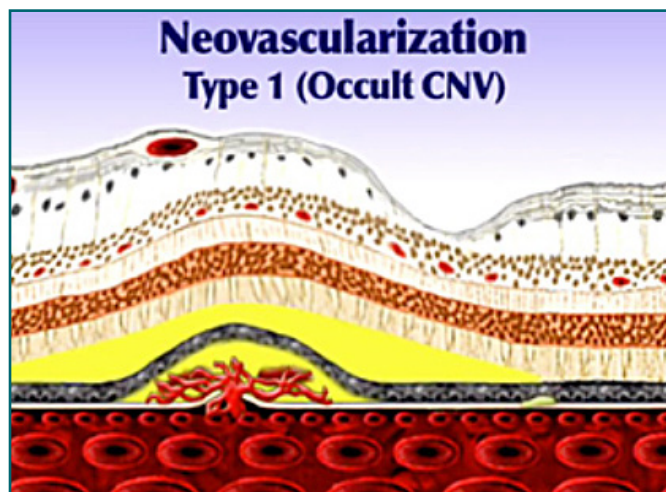


Fig. 2 - CNV Type 1 (L.Yannuzzi)



Fig. 3 - CNV Type 2 (L.Yannuzzi)

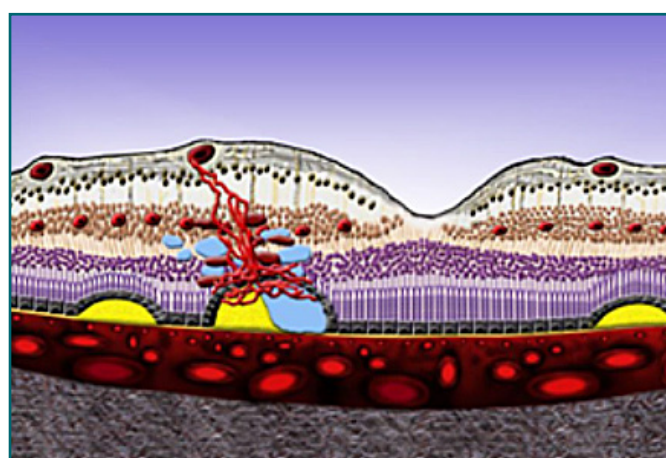


Fig. 4 - CNV Type 3 (L.Yannuzzi)

a più elevato sviluppo industriale [1→3].

- L'incidenza annuale negli Stati Uniti è stimata essere di 3,5 per 1000 abitanti sopra i 50 anni (~1.9/1000 per la forma secca, ~1.8/1000 per la forma umida)[4]. Secondo il NIH, National Institutes of Health, l'AMD ha una prevalenza del 5.4% tra i bianchi, 4.6% tra i cinesi, 4,2% tra gli ispanici e 2.4% tra la popolazione nera[5]. Entro il 2020 si prevedono oltre 3 milioni di persone interessate da AMD negli USA[6].

- Si stima a livello mondiale che il numero di persone interessate da AMD nel 2020 sarà di 196 milioni, 288 milioni (205-399) nel 2040, con il maggior numero in Asia (113 milioni nel 2040).

- L'Europa, dopo l'Asia, nel 2040 potrebbe avere 69 milioni di persone coinvolte, seguita dall'Africa (39 milioni), America Latina e Caraibi (39 milioni), Nord America (25 milioni) e Oceania (2 milioni)[7] (Fig. 1, Tab. 1).

- La Wet Form, più frequente nell'anziano generalmente dopo i 70 anni, è quasi sempre a più rapida evoluzione, con drastiche perdite visive, formazione di emorragie

sottoretiniche ed esito in devastanti cicatrici disciformi.

Le più accreditate ipotesi per lo sviluppo delle CNV prevedono sostanzialmente due principali cause, non necessariamente disgiunte:

- a) Irregolarità della BrM
- b) Maggiore espressione non bilanciata di VEGF

Le alterazioni della membrana di Bruch BrM includono difetti nella continuità cellulare e/o della sua matrice basale; i fenomeni infiammatori, di diversa origine, sono sempre presenti e influenzano, non poco, i meccanismi dell'angiogenesi[8].

- L'espressione non bilanciata di VEGF, anche se ritenuta la più importante causa per lo sviluppo di CNV, non sembra sufficiente a determinare e sostenere da sola la formazione e il mantenimento di net vascolari[9]. Per ulteriori approfondimenti sulla fisiopatologia delle CNV eventualmente consultare l'articolo "EPR & AMD" su questa stessa Rivista, oltre la vasta letteratura esistente [10].

Dalla fluorangiografia all'imaging OCT

La fluoroangiografia FA è capace di impregnare le membrane neovascolari nelle aree neuro-corio-retiniche interessate in modo netto ed inequivocabile nella forma classica, oppure con caratteri non ben definiti e solo sospettabili nella forma occulta.

- In base alla loro distanza nei confronti dell'area foveale le CNV possono essere distinte in:

- Extrafoveali distanti più di 200 μ m dalla fovea;
- Iuxtafoveali distanti meno di 200 μ m dalla fovea;
- Subfoveali quando coinvolgono la stessa fovea.

- L'originale classificazione delle CNV di Donald

Gass, in base all'esordio del net vascolare al di sotto o al di sopra dell'Epitelio Pigmentato Retinico EPR, prevede un tipo I e II. In fluorangiografia, com'è noto, le lesioni di tipo I sono definite occulte e le lesioni di tipo II classiche [11].

- *John Donald MacIntyre Gass (1928-2005)* è stato uno dei più importanti ed influenti oftalmologi del Ventesimo Secolo.

Specialmente durante il lungo periodo che trascorse al Bascom Palmer Eye Institute di Miami, dal 1963 al 1972 come assistant professor, e dal 1972 to 1995 come full professor, descrisse molti degli aspetti fluoroangiografici delle CNV, oltre a dare un'originale e nuova lettura a molte malattie retiniche, tra tutte la stadiazione del foro maculare, compiutamente descritta nel 1988 e tuttora valida.

- La tradizione scientifica d'eccellenza del Bascom Palmer Eye Institute è universalmente conosciuta. Per ben 16 volte è stato infatti classificato da US News & World Report "*#1 in Adult Ophthalmology Hospitals*".

- La distinzione delle CNV in classiche ed occulte è stata accolta e utilizzata, d'altra parte, dal Macular Photocoagulation Study dal 1991, e ha tracciato le linee di confine utilizzate ed accettate da tutta la vasta letteratura esistente, fino all'avvento della tomografia a radiazione coerente OCT e da poco Angio-OCT(OCTA)[12] (Fig. 2, Fig. 3).

- *Lawrence Yannuzzi et al.* dopo un decennio, nel Duemila, descrissero ed introdussero un nuovo sottotipo di CNV, le RAP, Retinal Angiomatous Proliferation[13](Fig. 4).

- L'avvento degli OCT ha provocato una profonda trasformazione nella diagnostica neuro-corioretinica. Da più parti si è sentita l'esigenza e la necessità di una revisione nella classificazione delle CNV, patologia che più di altre ha usufruito delle straordinarie performance della FA.

- Senza ribadire che la FA è una metodica invasiva con i limiti e le precauzioni necessariamente connesse alle procedure con consenso informato, gli Angio-OCT hanno determinato, e non solo perchè dynless, progressivamente una lenta e inesorabile diminuzione della richiesta di FA.

- *K. Bailey Freund et al.* nel 2010, sulla scia del successo degli OCTA e dell'innegabile qualità di risoluzione corio-retinica ottenibile con il segnale tomografico, proposero una nuova classificazione delle CNV [14]. Nella pubblicazione "*Do we need a new classification for choroidal neovascularization in age-related macular degeneration?*" su Retina, questi ricercatori delineano e descrivono tre tipi principali di lesioni neovascolari, tomograficamente differenziate:

TABELLA 2 CARATTERISTICHE RIASSUNTIVE DELLE CNV DESCRITTE

• Type 1

Below EPR o Sub-EPR, occulta alla FA. E' la forma più comune di CNV, definita e di aspetto a placca all'ICG, risponde positivamente agli anti-vegf. Il net si trova tra EPR e Bruch, sono più estese delle Type 2, l'avascular zone agli OCTA non è usualmente coinvolta; in questo gruppo rientrano le polipoidi.

• Type 2

Above EPR o Sub-Retinal, Classica alla FA. Il net penetra il complesso corioide-Bruch-EPR e prolifera nello spazio sottoretinico al di sopra dell'EPR. A questo gruppo molto eterogeneo fanno parte le CNV in corso di miopia patologica e corioidite multifocale; rispondono meno bene agli anti-vegf, anche se di dimensioni più piccole delle Type 1; si ritrovano spesso nella slab avascular zone degli OCTA.

• Type 3

RAP o anastomosi retino-coroideali (RCA). Sono circa il 15% delle CNV, spesso bilaterali, con presenza di DEP e pseudodrusen reticolari; in vivo non sono evidenziabili preesistenti net Type 1; si manifestano con anastomosi intraretiniche che dal plesso profondo si portano verso l'EPR. Yannuzzi ne propone tre varianti.

• Type 4 (in corso di nuova denominazione)

Forme miste Type 1-2; inizialmente localizzate sotto l'EPR come Type 1, il net si diffonde nella retina esterna.

• Filamentous (pachychoroid) NVs (by Warrow DJ. Retina. 2013)

Type 1 CNV (sub-retinal pigment epithelium) associate a ispessimento della corioide ed epiteliopatia diffusa dell'EPR in corso di corioretinopatie sierose centrali, vasculopatia polipoide e altre condizioni.

• Myopic CNVs

Sono CNV in corso di miopia elevata con diottrie/lunghezza assiale ≥ 6 D/ 26 mm. Iniziano sotto l'EPR come le Type 2 e penetrano nella avascular zone; comunemente di piccole dimensioni possono diventare molto estese.

• Non exudative NVs

Di recente riscontro. CNV in fase quiescente con possibilità di riattivazione.

• Residual flow in fibrosis

Di riscontro con OCTA sono neovasi residuali ad altre CNV.

- *Type 1: lesioni neovascolari ad esordio sotto l'EPR, senza interruzione del complesso iperriflettente Bruch/EPR evidenziabile senza discontinuità;*
- *Type 2: lesioni neovascolari che hanno interrotto il complesso iperriflettente Bruch/EPR, proliferano sopra l'EPR e sotto la neuroretina, senza invasione intraretinica evidenziabile;*
- *Type 3: lesioni neovascolari che corrispondono alle RAP, ad esordio inizialmente intraretinico.*

Inoltre gli autori descrivono alcune lesioni neovascolari corioretiniche con caratteri simili alle Type 1 e 2, senza un esordio temporalmente rilevabile, successivamente classificate come Type 4.

Freund e collaboratori, al termine del loro pregevole lavoro, tracciano le caratteristiche evolutive e prognostiche di ciascun tipo di CNV, confrontandosi con i dati della letteratura, essenzialmente FA e ICG [14]. Le classificazioni d'altra parte stanno subendo veloci quanto repentine modifiche, prevedendo ogni alterazione vascolare retinica di patogenesi sicuramente non sistemica, come le Mac Tel, dando singolare rilievo alle CNV miopiche e polipoidi, per cui la tabella riassuntiva finale mostrata vuole essere solo un focus prospettico non definitivo nè esaustivo (Tab 2).

- Secondo varie fonti, come riferito autorevolmente da B. Lumbroso e M. Rispoli tra i primi a descrivere i vari tipi di CNV con OCTA, riportando i dati di Joung Freund (AJO del 2014), le percentuali di frequenza dei vari sottotipi sono[15]:

Type 1: 40% Underneath EPR
Type 2: 9% Subretinal
Type 3: 24% Intraretinal
Type 4: 17% Mixed

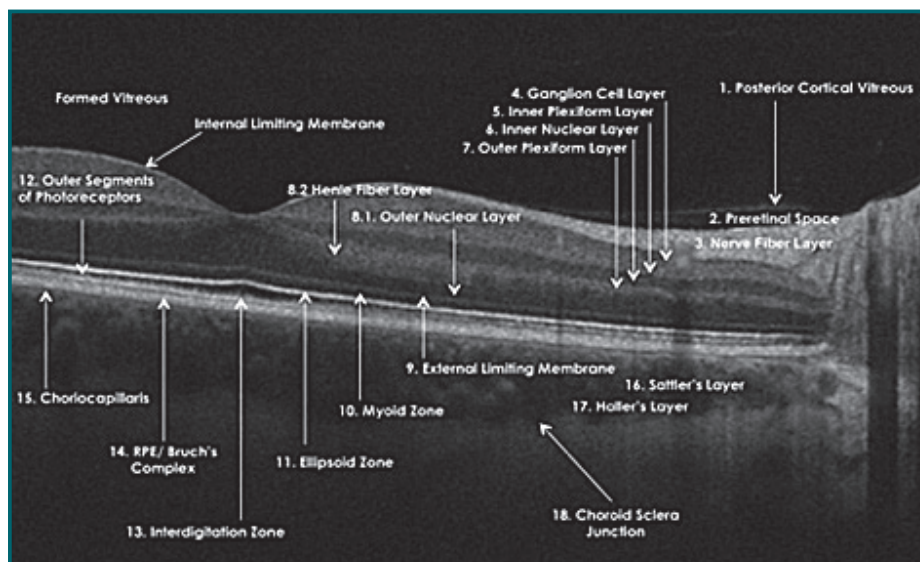


Fig. 5 - International Nomenclature OCT (INOCT) del 2014

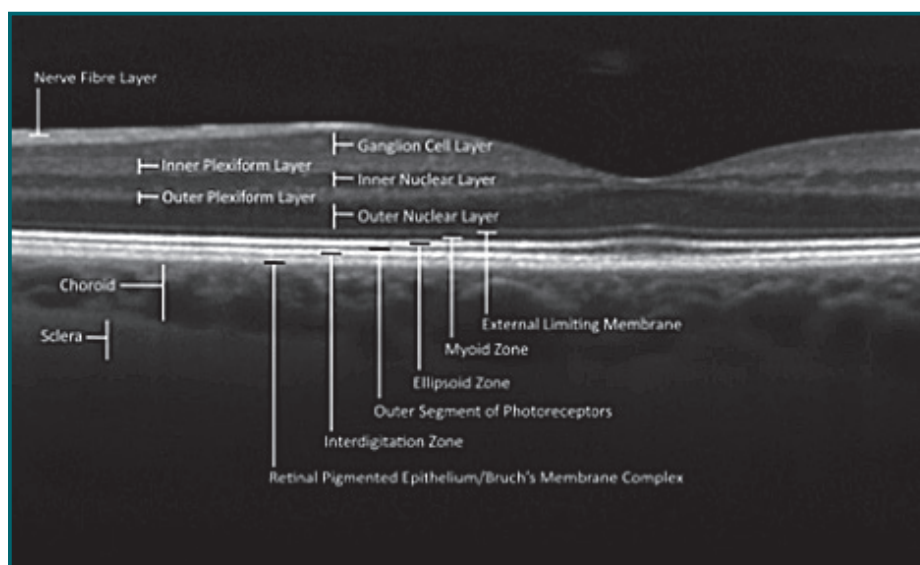


Fig. 6 - Spessori degli strati corioretinici

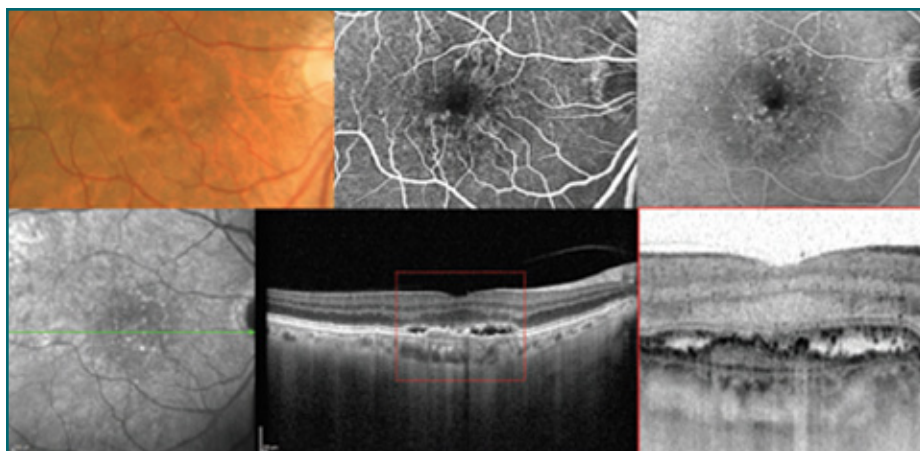


Fig. 7 - Type 1 CNV. Dall'alto a sinistra: retinografia a colori con alterazioni dell'EPR; la FA in fase iniziale e tardiva con leakage non permette di scoprire l'origine dei nevasi che restano occulti. Dal basso a sinistra: scan OCT evidenziano la lesione neovascolare sotto l'EPR Type 1 (ROBERTO GALLEGO-PINAZO)



Fig. 8a - Retinografia CNV Type 1

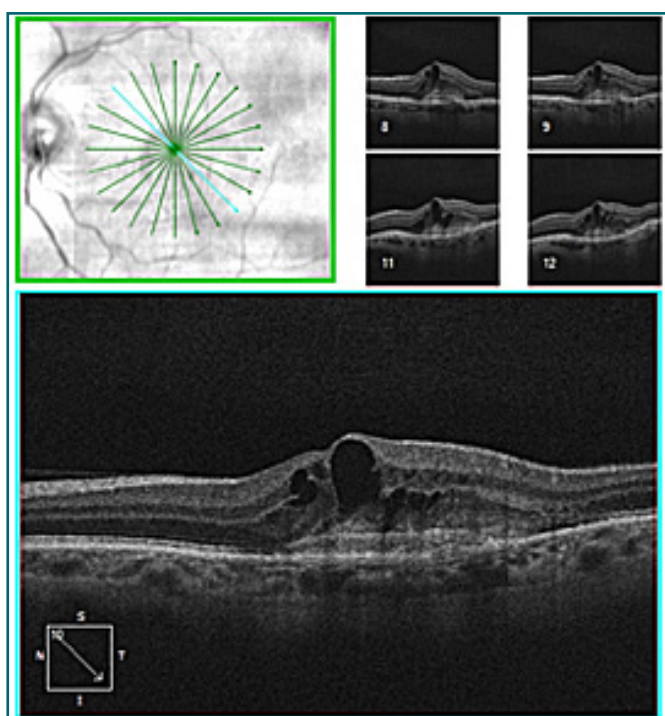


Fig. 8b - Immagini HD Radial di 6 mm al polo posteriore

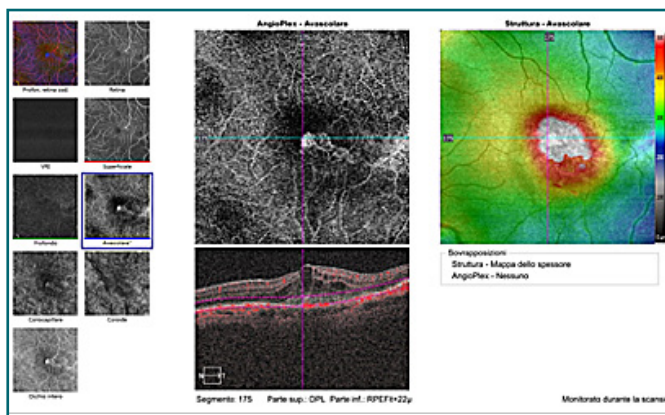


Fig. 8c - Angiography 6x6mm. Il net neovascolare si evidenzia nella zona avascolare dopo modifica degli spessori della slab predefinita

CNV Retina Esterna & OCT

- *Roberto Gallego-Pinazo* (Oftalvist Clinic di Valencia, Spagna) principale investigatore del Panamerican Collaborative Retina Study Group (PACORES), in una sua recentissima Review del 2018, descrive molto efficacemente il percorso degli studi che hanno portato ad individuare la correlazione tra le alterazioni tomografiche nella retina esterna Outer Retinal Layers ORL, e i vari sottotipi di CNV[16].

- Per avere sempre presente la localizzazione topografica e il versante di crescita delle CNV bisogna rifarsi alla International Nomenclature OCT (INOCT) del 2014, che ha suddiviso lo spessore corioretinico in 18 slabs, dalla ialoide vitreale/MLI Membrana Limitante Interna, versante interno, alla giunzione corioide-sclera, versante esterno [17,18](Fig. 5, Fig. 6).

Type 1

- Le iniziali alterazioni delle Type 1 (Below EPR, Sub-EPR, Hidden CNV, Occulta alla FA) si evidenziano nello spazio, anatomicamente virtuale, delimitato da due bande tomografiche iperriflettenti nella ORL, visibili con SD-OCT (Fig. 7, Fig. 8a, Fig. 8b, Fig. 8c). Specificatamente il net neovascolare si rivela nello spazio compreso tra la tenue iperriflettente della Bruch, non sempre visibile, alterata e interrotta dal net vascolare in formazione posizionata all'esterno, adiacente alla corio-capillare, e l'iperriflettente ben più evidente e marcata dell'EPR, posizionata all'interno, adiacente ai fotorecettori retinici ancora integri al segnale tomografico [16].

- Queste due iperriflettività della ORL in retina sana, di spessore differenti, sono individuabili con il dominio delle frequenze, OCT Spectral/Fourier Domain o Swept-Source.

La loro differente riflettività, EPR più riflettente della Bruch, è dovuta alle differenze istologiche di queste strutture.

- In particolare l'EPR è un tappeto monostratificato di circa 5 milioni di unità cellulari di forma prevalentemente esagonali al polo posteriore, con un diametro medio di 16 micron.

L'EPR è uno strato compatto di cellule "perenni" caratterizzato da giunzioni serrate Tight Junction, numerosi Ribosomi, mitocondri fittamente stipati nel loro citoplasma, a conferma dell'intensa attività biologica svolta, e la presenza di granuli di melanina e lipofusina, che aumentano con l'età.

La solidità del tappeto dell'EPR costituisce funzionalmente la base anatomica della barriera ematoretinica esterna[19].

- E' sostanzialmente stabilito che le CNV Type 1 trovino terreno favorevole in presenza di materiale

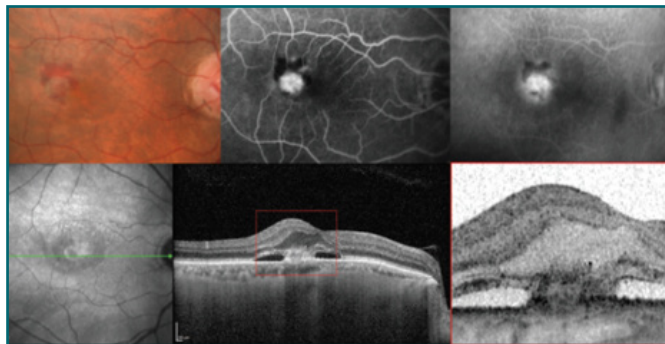


Fig. 9 - Type2 CNV. Dall'alto a sinistra: retinografia a colori con emorragia maculare; FA in fase iniziale e tardiva con evidenza della neovascolarizzazione classica. Dal basso a sinistra: le scan OCT evidenziano la CNV Type 2 sopra l'EPR e sotto la retina neurosensoriale (ROBERTO GALLEGGO-PINAZO)

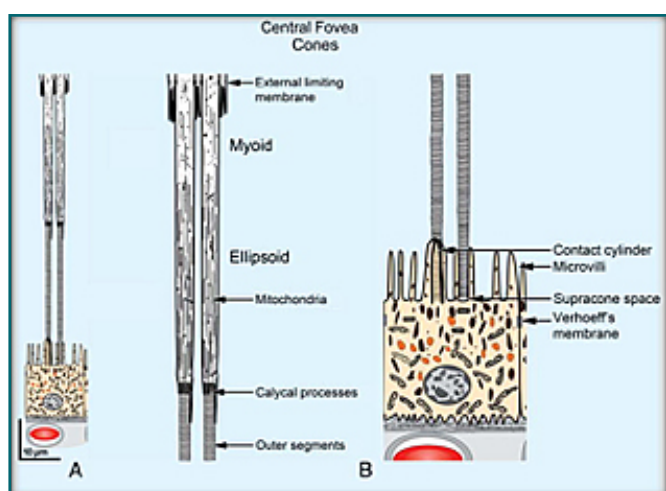


Fig. 11 - Rapporti anatomici in fovea tra coni ed EPR (by R. Spaide)

lipido-simile in questo spazio virtuale, tra EPR e Bruch, morfologicamente individuabile dalle drusen. Il deposito di materiale di scarto provocherebbe un'ischemia relativa nella ORL; la richiesta di ossigeno, scatenerebbe una cascata patogenetica fino alla formazione del net vascolare patologico [16].

- Altre caratteristiche frequenti nell'imaging tomografico delle Type 1 sono:

- Presenza di liquido sottoretinico con caratteristiche di densità variabile che si riassorbe molto raramente in modo spontaneo;
- Presenza di cavità cistiche o pseudocistiche intraretiniche non frequenti di piccole/medie dimensioni.

Le Type 1 sono la forma più comune di CNV, appaiono spesso come placca all'ICG, più rispondenti e sensibili al trattamento anti-VEGF, più estese delle Type 2 e, di solito, non reperibili nell'avascular zone in

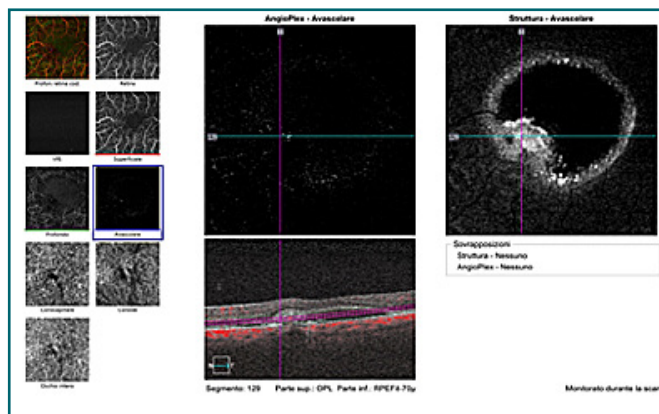


Fig. 10a - Angio-OCT CNV Type 2 verso forma mista Type 4

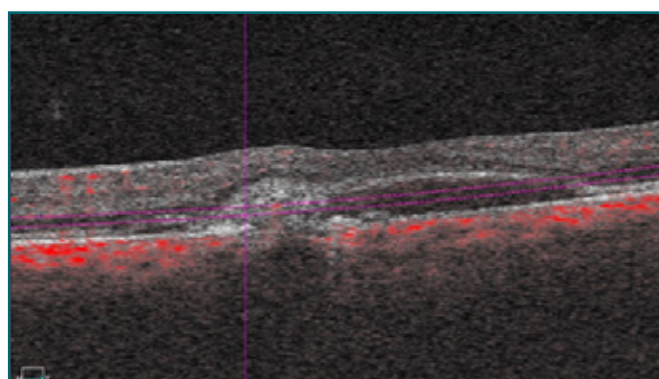


Fig. 10b - Il net neovascolare ha oltrepassato l'EPR coinvolgendo gli strati retinici

angio-OCT. Potrebbero rientrare in questo sottotipo le lesioni Polipoidi (Idiopathic Polypoidal Choroidal Vasculopathy).

Type 2

Nelle Type 2 (Above EPR, Sub-Retinal, Classica alla FA) le lesioni sono caratteristicamente localizzate nello spazio sottoretinico. Il net neovascolare penetra la banda fortemente iperiflettente dell'EPR, collocandosi al di sopra di questo strato cellulare monostratificato, senza invadere la retina neurosensoriale. Al di sopra dell'EPR sono posti i fotorecettori, coni e bastoncelli, precocemente coinvolti nelle Type 2 (Fig. 9, Fig. 10a, Fig. 10b)

- Il segnale tomografico nella ORL è molto complesso. Con le nuove performance degli SD-OCT sono state identificate quattro bande iperiflettenti [20] (Fig.11). Dall'interno all'esterno si distinguono:

1. MLE (ELM), Membrane Limiting External, banda più interna e meno iperiflettente;
2. EZ, Ellipsoid Zone, zona ellissoide molto iperiflettente, collocata tra segmento esterno ed interno dei fotorecettori con numerosi mitocondri, fittamente stipati;

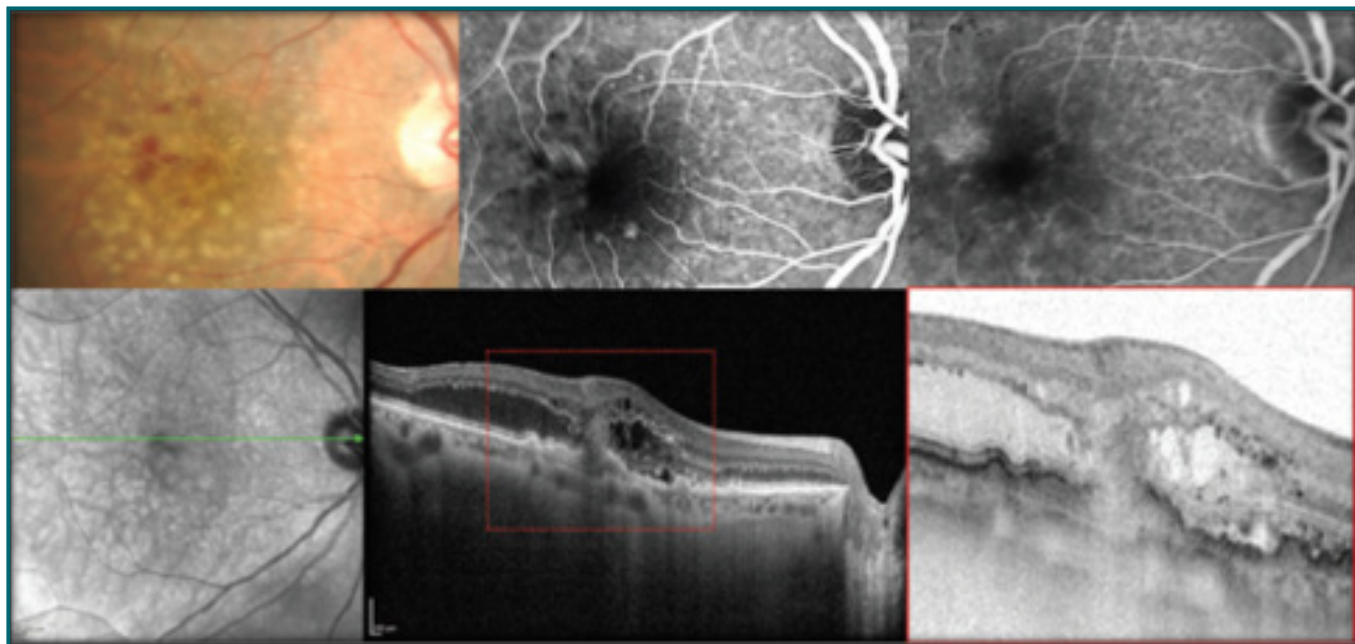


Fig. 12 - CNV Type 3 Dall'alto a sinistra: retinografia a colori con microemorragie ed edema maculare; FA in fase iniziale e tardiva evidenzia la proloferazione angiomatica. Dal basso a sinistra: le scan OCT evidenziano la CNV Type 3, con i net di collegamento che vanno da sotto a sopra l'EPR coinvolgendo ampiamente la retina (ROBERTO GALLEGGO-PINAZO)

3. IZ, Interdigitazione Zone, zona di interdigitazione mediamente iperriflettente, determinata dal contatto tra i microvilli dell'EPR e i segmenti esterni dei fotorecettori, nota anche come banda intermedia, corrisponde alla membrana di Verhoeff;
4. EPR (RPE), banda più spessa fortemente riflettente, più esterna rispetto alle altre, determinata dal complesso EPR/Bruch/Coriocalpillare[21→25].

- Nelle CNV Type 2, denominazione già presente nel lavoro di Grossniklaus e Gass del 1998 (Am J Ophthalmol 1998;126(1):59-69.), contemporaneamente alla disorganizzazione e/o distruzione dei fotorecettori e dell'EZ, c'è la comparsa di liquido intraretinico e/o sottoretinico, a densità variabile, e cisti intraretiniche di grandezza variabile [26].

Dopo un periodo più o meno lungo le Type 2 possono esitare in fibrosi sottoretiniche o virare nelle Type 1. Fanno parte di questo sottotipo le CNV in corso di coroidite multifocale e di miopia patologica.

Gruppo molto eterogeneo di CNV le Type 2, pur essendo di solito meno estese delle Type 1, rispondono meno al trattamento anti-VEGF, e la zona/slab avascolare all'OCTA risulta ampiamente coinvolta.

Type 3

Descritte inizialmente da L.A. Yannuzzi et al. nel 2001

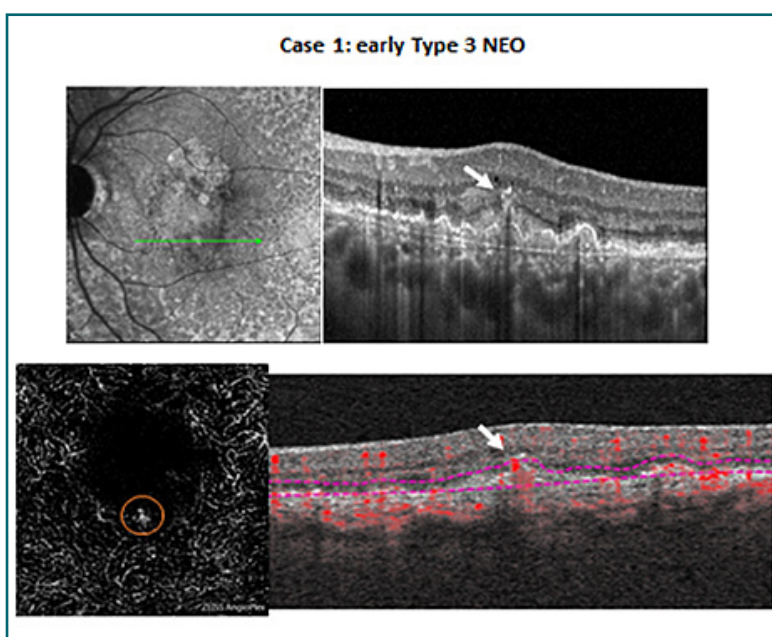


Fig. 13 - Type 3 (G. Querques)

su Retina, le Type 3 hanno un'evoluzione molto variabile, iniziando come lesioni intraretiniche[27].

Gli iniziali punti iperriflettenti, espressione di prodromici net neovascolari, circondano piccole cavità cistiche al di sopra dell'ORL, con sviluppo di anastomosi retino-coroideali RAP (RCA), alterazioni degli strati interni nucleare e plessiforme, e distacco dell'EPR. Le Type 3 rispondono molto bene alla terapia anti-VEGF (Fig. 12, Fig. 13).

- Yannuzzi ne propose tre varianti o stadi:



Fig. 14a - Retinografia di CNV in miopia elevata

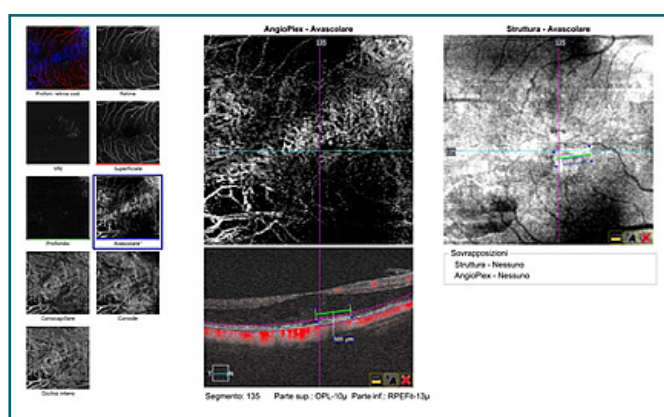


Fig. 14c - Angiography 3x3mm dopo 3 anti-VEGF a un anno di distanza. Placca residua indistinguibile dall'EPR

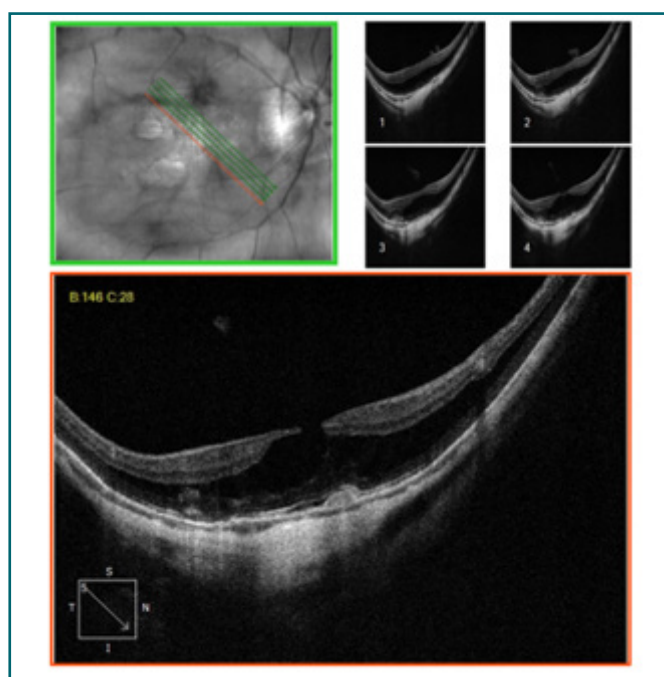


Fig. 14d - HD 5 Line Raster dopo due anni. Iperriflettenza residua adesiva all'EPR della CNV in miopia elevata con schisi retinica e foro maculare

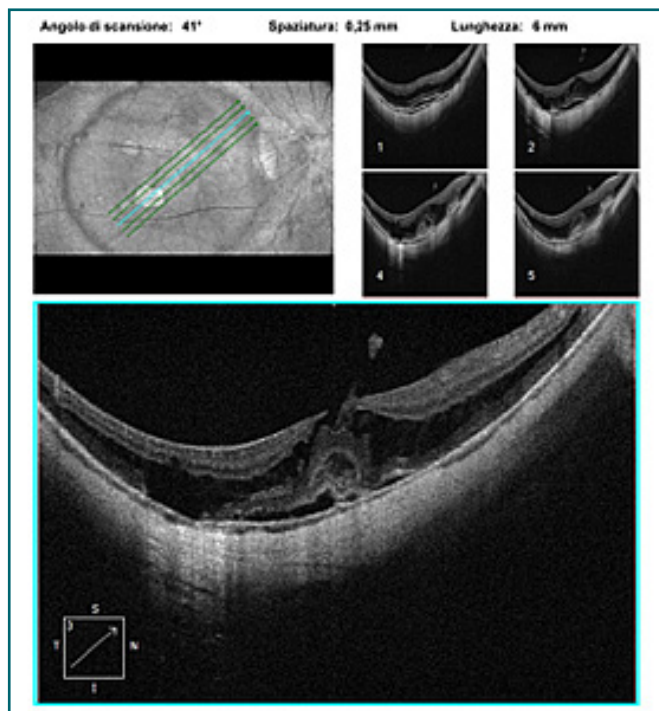


Fig. 14b - HD 5 Line Raster CNV in miopia elevata con ampia schisi al polo posteriore e foro maculare

- Stage I, Intraretinal Neovascularization, IRN
- Stage II, Subretinal Neovascularization, SRN
- Stage III, Choroidal Neovascularization, CNV

Costituiscono il 15% di tutte le CNV e sono spesso bilaterali. Anche se numerosi dati di ricerca fanno presupporre la preesistenza di CNV Type 1, non esistono ancora abbastanza evidenze scientifiche a supporto di quest'ipotesi patogenetica[27].

Altri sottotipi di CNV

Nella "CNV Classification based on location by Gass and Freund" sono descritte altri tipi di neovascolarizzazioni, più rare e meno studiate con OCT e OCTA:

- Type 4
- Filamentous (Pachychoroid) NVs
- Myopic CNVs
- Non Exudative NVs
- Residual flow in fibrosis

- Le Type 4 o Miste Type 1-2, inizialmente sono individuabili con OCT/Angio-OCT sotto l'EPR, e quindi rientrano nelle Type 1. Il net neovascolare presto difonde nella retina esterna, acquistando caratteristiche miste Type 1-2, con esordio instinguibile all'imaging tomografico, forse perchè non si arriva per tempo nella fase "Early" del processo neovascolare.

- Le Pachycoroidi o Filamentose sono state descritte

per la prima volta da DJ Warrow et al. su Retina nel 2013 nel lavoro "Pachychoroid pigment epitheliopathy" [33]. Per comprendere bene questa nuova entità nosologica delineata dagli OCTA è necessario precisare gli spessori che in media si riscontrano negli strati esterni all'EPR.

- La coroide, responsabile del supporto vascolare del terzo esterno della retina e, in particolar modo, dei fotorecettori e dell'EPR, è alimentata, com'è noto, dai rami anteriori e posteriori delle arterie ciliari.

Dall'interno all'esterno troviamo istologicamente:

- *Membrana di Bruch*
- *Coriocalpillare (Ruysch Layer)*
- *Strato di Sattler con vasi di medio diametro*
- *Strato di Haller con vasi di largo diametro*
- *Suprachoroidea zona di transizione tra coroide*

- La coriocalpillare ha uno spessore medio di 20-25 µm, vasi fenestrati con pori di 700-800 µm che lasciano passare grandi molecole dal circolo sanguigno. Lo spessore della coroide varia con gli anni, riducendosi di 10-15 µm ogni decade, con la razza, sesso, e nei vari quadranti del bulbo oculare.

- In area subfoveale lo spessore della coroide è mediamente 300 µm, lo spessore dello Strato di Sattler 87+/-56 µm e quello dello Strato di Haller 141+/-50 µm.

- Warrow et al. descrivono diciotto occhi di nove pazienti tra 27 e 89 anni sottoposti a retinografia, autofluorescenza e SD-OCT con EDI Enhanced Depth Imaging.

Nelle conclusioni affermano che nelle Pachicoroidi rientrano una serie disparata e spesso misconosciuta di alterazioni corio-retiniche, sierose centrali, vasculopatie polipoidi, dove è presente un'ispessimento della coroide (mediamente 460.2µm), associato ad anomalie dell'EPR, senza una storia di fluido sottoretinico [32].

- Javier Gavàn Molina su American Academy of Ophthalmology riassume efficacemente le caratteristiche delle Pachicoroidi Spectrum, ancora non sufficientemente conosciute. Le comuni caratteristiche di questo gruppo di alterazioni OCTA-rilevabili sono l'ispessimento della coriocalpillare da cui deriva il nome (da greco *παχὺ* = pachy, spesso), la dilatazione e l'iperpermeabilità dei vasi della coroide, causa di alterazioni EPR-Bruch e dei distacchi sierosi retinici, e una comune quanto ancora poco chiara patogenesi.

Quadri di Pachicoroide sono stati descritti inoltre in corso di Vogt-Koyanagi-Harada, Multiple Evanescent White Dot Syndrome e Multifocal Choroiditis [34].

- Sulle CNV in corso di miopia elevata si è molto scritto e discusso.

- *Alfredo Pece* è tra i più autorevoli studiosi di questa insidiosa condizione patologica. La comparsa di neovasi è una grave complicazione della miopia patologica. La comparsa di CNV in miopia elevata si verifica nel 5%-10% dei pazienti, più frequentemente nelle donne (67%).

Le CNV possono svilupparsi in area subfoveale nel 58% o in area iuxtafoveale nel 32% [35] e sono coinvolti solitamente giovani adulti. Le CNV miopiche hanno una prognosi poco favorevole, spesso precedute da lacquer cracks, interruzioni lineari della membrana Bruch, associate a net patologici corioretinici nel 82% degli occhi (Fig. 14a, Fig. 14b, Fig. 14c, Fig. 14d).

- Note oftalmoscopicamente nella forma evoluta come macchia di Fuchs, le CNV in corso di miopia patologica possono manifestarsi nel 30% dei casi nell'occhio adelfo entro 8 anni dall'esordio.

Iniziano tra la retina neurosensoriale e l'EPR, rientrando nelle Type 2, si evidenziano nella zona avascolare degli angio-OCT, usualmente sono di dimensioni ridotte, ma possono continuare a proliferare fino a coprire grandi aree [36].

Per ulteriori approfondimenti sulle CNV miopiche si rimanda ai fondamentali lavori di Alfredo Pece et al.

- *Neal V. Palejwala et al.* affermano che le CNV hanno una frequenza del 15% tra le AMD. La presenza di una CNV o di altre alterazioni retiniche come drusen o rimaneggiamenti dell'EPR possono portare un alto rischio per l'occhio adelfo nello sviluppo di AMD, come del resto affermato dallo studio AREDS. Nel loro lavoro descrivono due casi di CNV silenti evidenziate con OCTA. I termini AMD neovascolare ed essudativa potrebbero essere considerati equivalenti, con caratteristiche fisiopatologiche FA e OCT ricollegabili. OCTA consente un passo in avanti: permette di distinguere ed individuare, in corso di AMD, CNV in fase attiva oppure silente/quiescente [37]. Questi quadri vascolari descritti da Lumbroso e Querques dal 2013 stanno acquistando sempre più dettagliato rilievo, valenza fisiopatologica e importanza prognostica nel follow-up, anche se ulteriori studi sono necessari per delinearne la vera portata. [38]

Sottotipi di CNV & risposta agli anti-VEGF

- *Roberto Gallego-Pinazo* nella già citata Review tra FA e OCT riferisce che, oltre alle evidenti diversità nell'imaging, esistono differenze tra le due metodiche nel classificare le CNV [15].

- Su 266 occhi in 232 pazienti, partendo come riferimento dagli studi di Jung et al. [28], l'autore afferma che le CNV occulte in questo gruppo di pazienti individuate con FA sono 49.6% contro il 39.9% di Type 1 con OCT; le CNV classiche sono il 12% con FA

TABELLA 3
APERTURA DEL FIELD OF VIEW FOV CON
VARIE TECNICHE D'IMAGING
 (by: opticianonline.net)

Direct ophthalmoscopy $\approx 5^\circ - 10^\circ$
PanOptic™ ophthalmoscope $\approx 25^\circ$
Indirect ophthalmoscopy $\approx 37^\circ$
Traditional fundus photography $30^\circ - 45^\circ$
Zeiss Clarus 500 200° wide by 200° tall

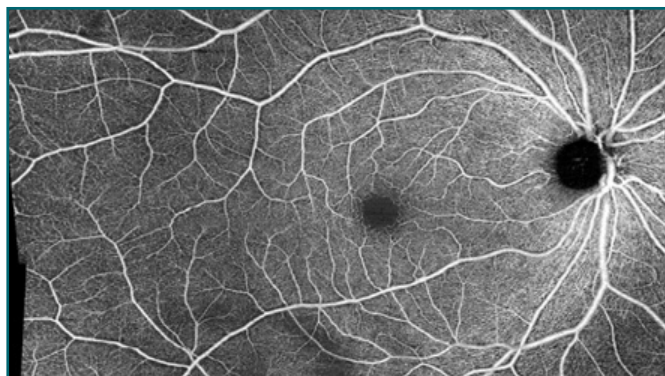


Fig. 16 - Montage 6 images 6x6mm con AngioPlex Cirrus Zeiss 5000 (Archivio Zeiss)

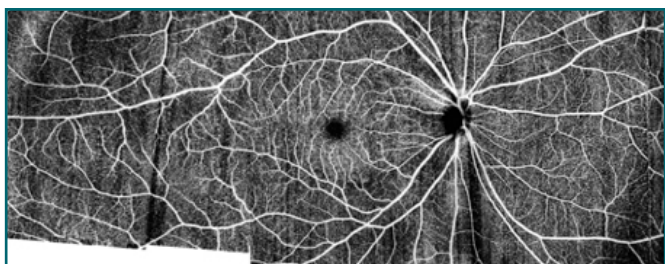


Fig. 17 - Ultra-widefield OCTA (~20-mm width, 10-mm height, 7-mm depth) con 200-kHz swept-source OCT system Simon S. Gao et al.)

contro il 9% di Type 2 con OCT; le RAP il 28.6% con FA contro il 34.2% di Type 3 con OCT [16].

- Le lesioni miste Type 4, infine, sono state riscontrate nel 9.8% con FA mentre nel 16.9% con OCT. Gli OCT migliorano comunque la capacità di distinguere e determinare le CNV rispetto alla FA, che non riesce sempre a delinearne le dimensioni[16].

- Bailey Freud et al., in una loro Review completa ed esaustiva, discutono sulle caratteristiche delle terapie anti-VEGF. Dopo gli iniziali entusiasmi per la loro efficacia, le intravitreali hanno mostrato tutto il loro limite, specialmente nei risultati a lungo termine.

- Dopo lo studio *PrONTO* che ha cercato di

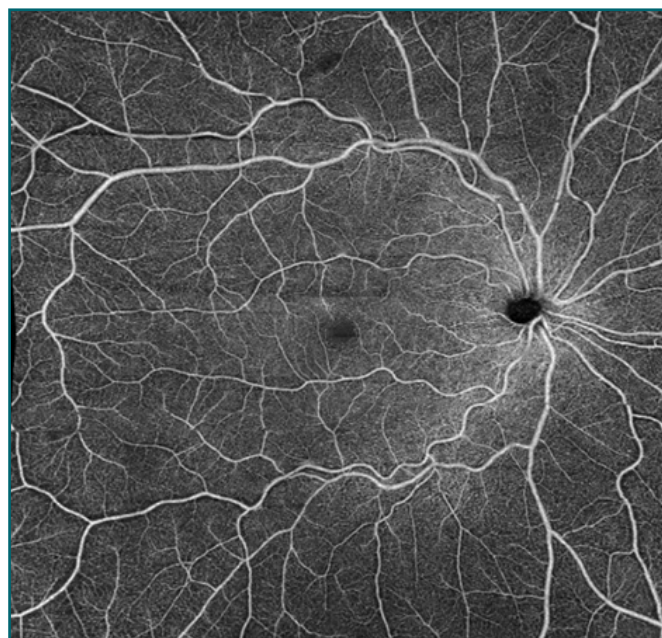


Fig. 15 - Montage 5 images 8x8mm con AngioPlex Cirrus Zeiss 5000 (Archivio Zeiss)

verificare dopo le tre intravitreali iniziali la possibilità di un trattamento personalizzato, e gli studi *SUSTAIN* e *HARBOR*, che hanno convalidato l'efficacia della somministrazione al bisogno (Pro Re Nata, PRN), la strategia *Treat-and-Extend (T&E)* permette di iniettare il paziente ad intervalli crescenti, con un massimo a 12 settimane in assenza di fluido all'OCT, e con intravitreali più ravvicinate se nei controlli viene nuovamente riscontrato fluido.

- Con il termine *TER, Treat and Extend Regimen*, allargando il concetto, s'intende l'algoritmo per determinare la migliore risposta terapeutica con la minima dose e il più lungo intervallo di somministrazione. Lo scopo è di diminuire, oltre il numero complessivo di intravitreali, anche i controlli necessari ed utili, OCT guidati, per una terapia sempre più personalizzata, migliore compliance del paziente, e minori costi complessivi[29].

- Claudio Azzolini e Giuseppe De Crecchio riferiscono molto efficacemente, dopo una esauriente disamina sulle terapie intravitreali nelle Wet Form AMD, che le nuove strategie di trattamento TER, risultano essere ugualmente efficaci, meglio tollerate e più economiche rispetto ai trattamenti mensili utilizzati negli studi *ANCHOR* e *MARINA*[30].

- Chae B et al., sulla scia delle efficaci indicazioni ricavate dai TER, in uno studio osservazionale su 154 occhi in 138 pazienti con Wet Form AMD, fanno rilevare come i pazienti Type 1 mantenevano una migliore visione rispetto agli altri sottotipi di CNV a distanza di due, tre e quattro anni; viene ritenuto buono un

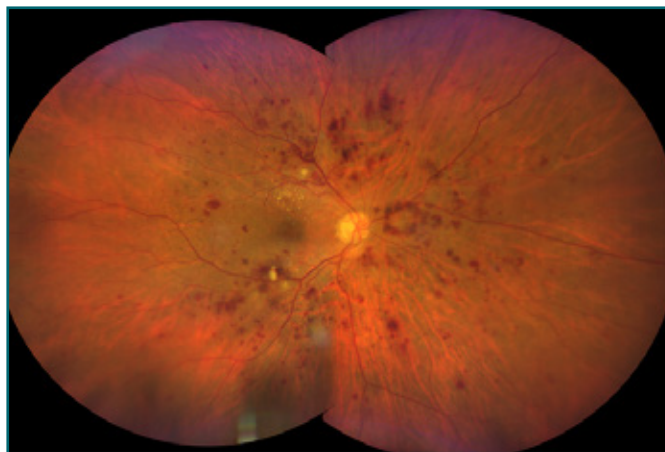


Fig. 18 - Imaging Widefield a 200° di retinopatia diabetica non trattata eseguita con Clarus 500 Zeiss

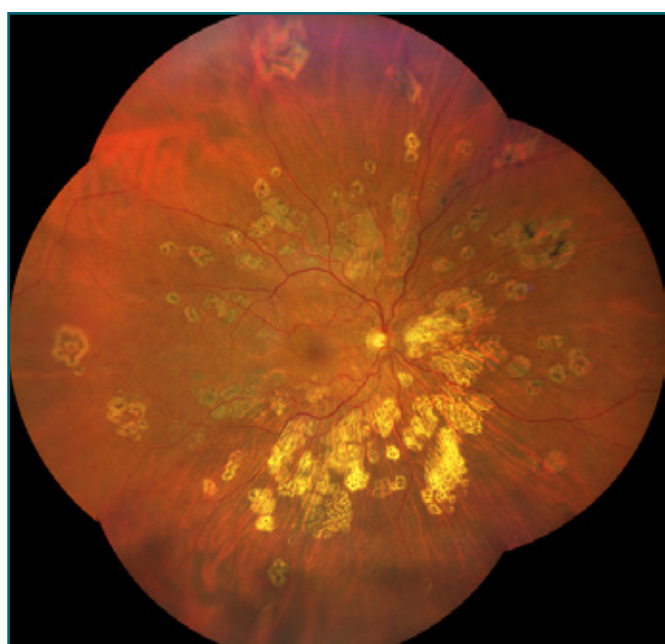


Fig. 19 - Imaging Ultra Widefield a 267° di retinopatia diabetica trattata con argon laser eseguita con Clarus Zeiss 500

risultato visivo di 20/60 o superiore.

- In questo studio è emerso inoltre che l'acuità raggiunta dopo la terza intravitreale era il migliore e più robusto indice statistico per riconoscere il risultato visivo nel follow-up. Gli autori hanno riscontrato per le Type 3 una predittività sull'acuità visiva maggiormente prevedibile entro i due o tre anni, che diventa invece inattendibile dopo il quarto anno. La presenza di Type 2 era correlata quasi sempre a minori speranze visive per l'intero periodo di osservazione considerato[31].

- Mrejen S et al., in studio retrospettivo, hanno dimostrato che l'aumento dell'acuità visiva di tre linee o maggiore dopo quattro anni di follow-up era strettamente correlato con il sottotipo di CNV. In 210 occhi

di 185 pazienti seguiti per un periodo medio di 3,5 anni, con un TER che ha richiesto una media di 8.3 (± 1.6) intravitreali/anno, i soggetti Type 1 avevano un guadagno visivo nel 42%, i Type 2 nel 12%, i Type 3 nel 27% dei casi. Similmente le perdite visive a quattro anni erano presenti nel 25% dei pazienti Type 1, nel 10% Type 2, e nel 45% Type 3[32].

Conclusioni finali & ultimate goal

Gli algoritmi di decorrelazione implementati da pochi anni nei software degli SD-OCT hanno permesso di evidenziare il flusso corioretinico.

- Le CNV sono il campo di prova e di confronto più arduo che gli Angio-OCT stanno affrontando con successo nei confronti della FA.

- A. Faridi et al. su Retina (2017) affermano che l'OCT strutturale ha un'eccellente sensibilità nell'individuare le CNV, e che i falsi positivi, eventualmente rilevati, possono essere mitigati dalle informazioni provenienti dal flusso rilevato dall'OCTA[40].

Le segmentazioni che i device offrono sono standardizzate ed automatiche, sufficienti quasi sempre a individuare le diverse forme di CNV. L'ampiezza delle due linee della segmentazione, interna ed esterna, è di fondamentale importanza per intercettare pienamente le differenti forme di CNV. In ogni caso bisogna essere pronti a cambiare manualmente la segmentazione per le CNV che eventualmente ricadono fuori dalle slabs di decorrelazione proposte, e per delineare il net patologico in tutta la sua forma e ampiezza. Inoltre è opportuno controllare la qualità dell'imaging finale, rimuovere e accorgersi per quanto è possibile degli artefatti, e adeguare l'apertura del campo di decorrelazione secondo l'estensione delle CNV[41].

L'adeguamento infine dell'andamento delle linee di segmentazione al variare del profilo dell'EPR in corso di CNV o per altra patologia, è argomento di discussione e aggiornamento sui software degli OCTA, al fine di non incorrere in errori e aiutare una più corretta lettura angiografica.

- ML Farecki et al. affermano, in una disamina di 36 pazienti, che nella AMD essudativa l'OCTA è capace di distinguere i vari sottotipi di CNV nelle slabs selezionabili "mid-choroid", "CC" e "RPE". Riferiscono inoltre che le CNV Type 1 sono più estese, mostrano spesso una demarcazione sfumata dalla vascolarizzazione circostante, e sono visibili particolarmente nella slab "mid-choroid".

Le CNV Type 2, invece, sono di estensione più contenuta delle CNV Type 1, si evidenziano con distacco più marcato dai vasi vicini, e sono visibili nella slab "outer retina"[42].

L'eccellente agreement con la FA dell'imaging dynless porta ad utilizzare sempre meno l'angiografia con colorante, soprattutto dopo l'evoluzione verso il widefield, l'ampio campo, che permette di superare il limite dei 6 mm centrali degli OCTA, area retinica insufficiente nel visionare la media periferia, tanto importante in molte patologie vascolari corio-retiniche.

- L'estrema periferia resta indagabile ancora solo con FA, utilizzando HRA2 con l'aiuto eventualmente della lente di Staurenghi[39].

- Le iniziali fundus camera riuscivano a offrire immagini retiniche a 20° con un campo visivo, Field of View FoV, esteso fino a 30° lateralmente. Le moderne digital retinal cameras offrono normalmente un FoV da 30° a 45°. Un FoV oltre i 50° viene considerato widefield imaging e, molto recentemente, si sono con successo sviluppate device che permettono imaging widefield a 100° e ultra-widefield fino a 200° ed oltre [Tab. 3] [43].

- I software dei nuovi OCTA permettono di utilizzare aperture di campo singole da 3 a 8 mm, con la possibilità di montaggio, limitata per ora al plesso superficiale, arrivando ampiamente a superare le aree retiniche, oltre le arcate vascolari.

- L'OCTA AngioPlex Cirrus 5000 Zeiss, utilizzato per le immagini OCT/OCTA in quest'articolo, permette di assemblare fino a 5 immagini 8x8mm e/o 6 immagini 6x6mm, sempre solo per il plesso superficiale (Fig. 15, Fig. 16).

- Simon S. Gao et al. avvalorano la possibilità diagnostica del widefield per mezzo del montaggio di più angiografie dynless[43].

- Utilizzando un prototipo ultra-widefield OCTA a 200-kHz Swept-Source system si arriva a coprire un'area corio-retinica al polo posteriore di 20 mm in larghezza, 10 mm in altezza e 7 mm in profondità (Fig. 17). La possibilità di avere un overlaid delle angiografie dynless AngioPlex Cirrus con le immagini widefield del nuovo Fundus Camera Clarus 500 Zeiss appena immesso in vendita, migliorerà sicuramente la qualità diagnostica complessiva dell'imaging neuro-retinica, con maggiore precisione e minori errori (Fig. 18).

- Il nuovo device Clarus 500 UWF Zeiss permette un'imaging retinico con apertura di 133°/ uno scatto (one shoot), di 200° due/quattro scatti e montaggio automatico e fino a 267° con sei scatti e montaggio manuale. La piattaforma Forum permette di integrare le immagini tra Clarus e AngioPlex, con sovrapposizione precisa tra le alterazioni vascolari e le alterazioni fotografiche.

- I futuri progressi molto promettenti degli SS-OCTA e dell'UWF sicuramente permetteranno, in tempi ravvicinati, un'indagine a tutto campo fino al limite sclerale della corio-retina, aiutandoci nella comprensione della patogenesi delle CNV, per molti versi controversa e ancora non pienamente stabilita nelle varie sottoforme. ■

REFERENCES

1. Ferris FL III. Senile macular degeneration: review of epidemiologic features. *Am J Epidemiol.* 1983; 118: 132-51.
2. Binder S, Krebs I, Ralf-Dieter H, et al. Outcome of transplantation of autologous retinal pigment epithelium in age-related macular degeneration: a prospective trial. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004; 45(11): 4151-4160.
3. Nicolotti N, La Torre G, Gualano MR, Capizzi S, Ricciardi W. Epidemiologia della degenerazione maculare senile (AMD). *Ital J Public Health* 2009;6(2):Suppl. 3:S3-S10.
4. Rudnicka AR, Kapetanakis VV, Jarrar Z, et al. Incidence of late-stage age-related macular degeneration in American whites: systematic review and meta-analysis. *Am J Ophthalmol.* 2015;160:85-93, e83.
5. Klein R, Klein BE, Knudtson MD, et al. Prevalence of age-related macular degeneration in 4 racial/ethnic groups in the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Ophthalmology.* 2006; 113:373-380.
6. Eye Diseases Prevalence Research Group. Prevalence of age-related macular degeneration in the United States. *Arch Ophthalmol* 2004;122:564-72.
7. Wong WL, Su X, Li X, Cheung CMG, Klein R, Ching-Yu Cheng, et al. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health* 2014;2:e106-116.
8. Bhutto IA, McLeod DS, Hasegawa T, Kim SY, Merges C, et al. (2006) Pigment epithelium-derived factor (PEDF) and vascular endothelial growth factor (VEGF) in aged human choroid and eyes with age-related macular degeneration. *Exp Eye Res* 82: 99-110.
9. Oshima Y, Oshima S, Nambu H, Kachi S, Hackett SF, et al. (2004) Increased expression of VEGF in retinal pigmented epithelial cells is not sufficient to cause choroidal neovascularization. *J Cell Physiol* 201: 393-400.
10. Amedeo Lucente. EPR&AMD. . www.ofthalmologiadomani.it; N. 1 - Anno 2017.
11. Grossniklaus HE, Gass JD. Clinicopathologic correlations of surgically excised type 1 and type 2 submacular choroidal neovascular membranes. *Am J Ophthalmol* 1998;126(1):59-69.
12. Macular Photocoagulation Study Group. Subfoveal neovascular lesions in age-related macular degeneration. Guidelines for evaluation and treatment in the macular photocoagulation study. *Arch Ophthalmol* 1991;109(9):1242-57.

segue >

REFERENCES

13. Yannuzzi LA, Negrão S, Iida T, et al. Retinal angiomatous proliferation in age-related macular degeneration. *Retina* 2001;21(5):416-34.
14. Freund KB, Zweifel SA, Engelbert M. Do we need a new classification for choroidal neovascularization in age-related macular degeneration? *Retina* 2010;30(9):1333-49.
15. B Lumbroso, M Rispoli. Choroidal Neovascularization in Age-related Macular Degeneration. - Angio OCT in Everyday Ophthalmic ..., 2017 - books.google.com.
16. Roberto Gallego-Pinazo. Clinical relevance of the anatomic classification of neovascular age-related macular degeneration. *eye news* | February/March 2018 | Vol 24 no 5 | www.eyenews.uk.com.
17. Staurengi G, Sadda S, Chakravarthy U, Spaide RF. International Nomenclature for Optical Coherence Tomography (IN•OCT) Panel. Proposed lexicon for anatomic landmarks in normal posterior segment spectral-domain optical coherence tomography: the IN•OCT consensus.
18. Giovanni Staurengi, Srinivas Sadda, Usha Chakravarthy, Richard F. Spaide. Proposed Lexicon for Anatomic Landmarks in Normal Posterior Segment Spectral-Domain Optical Coherence Tomography. *American Academy of Ophthalmology*, 2014.
19. Amedeo Lucente. EPR e l'imaging retinico. www.ofthalmologiadomani.it; N. 3 - Anno 2011.
20. Lingwei William Tao, Zhichao Wu, Robyn H Guymer, Chi D Luu. Ellipsoid zone on optical coherence tomography: a review. *Clinical and Experimental Ophthalmology* 2016; 44: 422-430 doi: 10.1111/ceo.12685.
21. Drexler W, Sattmann H, Hermann B, et al.. Enhanced visualization of macular pathology with the use of ultrahigh-resolution optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol* 2003; 121: 695-706.
22. Srinivasan VJ, Monson BK, Wojtkowski M, et al.. Characterization of outer retinal morphology with high-speed, ultrahigh-resolution optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008; 49: 1571-9.
23. Oishi A, Hata M, Shimozone M, Mandai M, Nishida A, Kurimoto Y. The significance of external limiting membrane status for visual acuity in age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2010; 150: 27-32 e21. 40.
24. Spaide RF, Koizumi H, Freund KB. Photoreceptor outer segment abnormalities as a cause of blind spot enlargement in acute zonal occult outer retinopathy complex diseases. *Am J Ophthalmol* 2008; 146: 111-20.
25. Marco A. Bonini Filho, Andre J. Witkin. Outer Retinal Layers as Predictors of Vision Loss. *Review of Ophthalmology*. Published 15 April 2015.
26. Grossniklaus HE, Gass JD. Clinicopathologic correlations of surgically excised type 1 and type 2 submacular choroidal neovascular membranes. *Am J Ophthalmol* 1998;126(1):59-69.
27. Yannuzzi LA, Negrão S, Iida T, et al. Retinal angiomatous proliferation in age-related macular degeneration. *Retina* 2001;21(5):416-34.
28. Jung JJ, Chen CY, Mrejen S, et al. The incidence of neovascular subtypes in newly diagnosed neovascular age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2014;158(4):769-79.e2.
29. K. Bailey Freund Et Al. Treat-And-Extend Regimens With Anti-Vegf Agents In Retinal Diseases. A Literature Review And Consensus Recommendations. *Retina, The Journal Of Retinal And Vitreous Diseases* 2015 Volume 35 Number 8.
30. Claudio Azzolini, Giuseppe De Crecchio. Wet-AMD: dagli Studi clinici alla Pratica clinica. Sintesi del percorso di discussione clinica sul territorio. Copyright © 2014 by EDRA LSWR S.p.A.
31. Chae B, Jung JJ, Mrejen S, et al. Baseline predictors for good versus poor visual outcomes in the treatment of neovascular age-related macular degeneration with intravitreal anti-VEGF therapy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015;56(9):5040-7.
32. Mrejen S, Jung JJ, Chen C, et al. Long-term visual outcomes for a treat and extend anti-vascular endothelial growth factor regimen in eyes with neovascular age-related macular degeneration. *J Clin Med* 2015;4(7):1380-402.
33. Warrow DJ, Hoang QV, Freund KB. Pachychoroid pigment epitheliopathy. *Retina*. 2013 Sep;33(8):1659-72.
34. Javier Galván Molina. Pachychoroid Spectrum. http://eyewiki.aao.org/Pachychoroid_Spectrum.
35. <https://www.retina3000.it/degenerazione-maculare-neovascolare-miopia.html>
36. Pece A, Isola V, Vadalà M, et al. Photodynamic Therapy With Verteporfin for subfoveal Choroidal Neovascularization secondary to Pathologic Myopia: A Long-term Study. *Retina* 2006;26:746-751.
37. Neal V. Palejwala, Yali Jia, Simon S. Gao, Liang Liu, Christina J. Flaxel, Thomas S. Hwang, Andreas K. Lauer, David J. Wilson, David Huang, and Steven T. Bailey. Detection of non-exudative choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with optical coherence tomography angiography. *Retina*. 2015 November; 35(11): 2204-2211.
38. Querques G, Srouf M, Massamba N, et al. Functional characterization and multimodal imaging of treatment-naïve "quiescent" choroidal neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54:6886-92
39. Miyo Shiibashi, Miwako Yoshimoto, Takashi Shigeeda, Shigehiko Kitano and Satoshi Kato. Experience Using the Heidelberg Retina Angiograph 2 with a Wide-Field Contact Lens System in Diabetic Retinopathy Cases. *The Open Ophthalmology Journal*, 2013, 7, 54-57.
40. Faridi A, Jia Y, Gao SS, Huang D, Bhavsar KV, Wilson DJ, Sill A, Flaxel CJ, Hwang TS, Lauer AK, Bailey ST. Sensitivity and Specificity of OCT Angiography to Detect Choroidal Neovascularization. *Ophthalmol Retina*. 2017 Jul-Aug;1(4):294-303. doi: 10.1016/j.oret.2017.02.007.
41. Mayss Al-Sheikh, Nicholas A. Iafe, Nopasak Phasukkijwatana, Srinivas R. Sadda, David Sarraf. Biomarkers Of Neovascular Activity In Age-Related Macular Degeneration Using Oct Angiography. *Retina* 0:1-11, 2017
42. Farecki ML, Gutfleisch M, Faatz H, Rothaus K, Heimes B, Spital G, Lommatzsch A, Pauleikhoff D. Characteristics of type 1 and 2 CNV in exudative AMD in OCT-Angiography. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2017 May;255(5):913-921. doi: 10.1007/s00417-017-3588-y. Epub 2017 Feb 23.
43. ULTRA-WIDE IMAGING True colour ultra-widefield imaging is now a reality in practice, writes independent optometrist Craig McArthur. *PRODUCT FOCUS* 16 March 2018 opticianonline.net.
44. Simon S. Gao, Yali Jia, Miao Zhang, Johnny P. Su, Gangjun Liu, Thomas S. Hwang, Steven T. Bailey, and David Huang. Optical Coherence Tomography Angiography. iovs.arvojournals.org j ISSN: 1552-5783.

La cheratoplastica lamellare anteriore



Prof. Vincenzo Scorgia
Università degli Studi Magna Graecia di Catanzaro

La chirurgia del trapianto di cornea (o cheratoplastica) ha vissuto negli ultimi anni una profonda rivoluzione grazie allo sviluppo di moderne tecniche di cheratoplastica lamellare; tali procedure si sono inizialmente affiancate al tradizionale trapianto di cornea perforante (PK), fino a rappresentare oggi le procedure di scelta nella terapia chirurgica della maggior parte delle patologie corneali.¹

La cheratoplastica lamellare è un intervento chirurgico che consiste nella sostituzione selettiva di strati corneali patologici, ed è in genere distinguibile in una forma anteriore, indicata per le patologie dello stroma corneale, ed una posteriore indicata per le patologie dell'endotelio corneale.

Tra le forme anteriori, la DALK (Deep Anterior Lamellar Keratoplasty) è una tecnica chirurgica che prevede la rimozione completa o quasi dello stroma corneale, fino a raggiungere lo strato più profondo rappresentato dalla Membrana di Descemet (DM) e dall'endotelio del ricevente; il razionale è quello di ottenere risultati visivi simili a quelli ottenuti mediante una PK, eliminando il rischio di rigetto immunologico endoteliale, riducendo in tal modo il rischio di scompenso precoce e/o tardivo del lembo.

Le patologie stromali della cornea che non coinvolgono l'endotelio rappresentano le indicazioni principali ad un intervento di DALK; tra queste, il cheratocono è sicuramente l'indicazione più comune, seguita dalle opacità post-infettive (in portatori di lenti a contatto o erpetiche), dalle distrofie e/o degenerazioni corneali. Dal punto di vista tecnico la DALK può essere:

- pre-descemetica: il tessuto residuo nel letto del ricevente comprende sia stroma che DM; è una tecnica relativamente più semplice da eseguire, ma in caso di irregolarità dell'interfaccia stromale indotta, il

recupero funzionale può essere lento e l'acuità visiva finale non perfetta;

- descemetica: anche lo strato stromale pre-descemetico è rimosso ottenendo l'esposizione della DM, garantendo una migliore acuità visiva; il rischio di perforazione può essere maggiore e in alcuni casi è necessaria la conversione dell'intervento in PK.²

Nel corso degli anni sono state proposte numerose tecniche chirurgiche di DALK che differiscono nella modalità con cui viene eseguita la dissezione stromale, con l'obiettivo comune di semplificare e standardizzare la procedura; le tecniche più impiegate prevedono l'impiego di aria, visco-elastico, microcheratomo; laser ad eccimeri o a femtosecondi.

Una delle prime tecniche di DALK è stata descritta da Archila nel 1985, che per completare la dissezione manuale dello stroma profondo produceva un enfisema corneale diffuso mediante iniezione di aria nel tessuto stromale. Ad oggi rimane una tecnica pre-descemetica di difficile esecuzione, con elevato rischio di perforazione e che richiede una lunga curva d'apprendimento per ottenere una dissezione profonda che possa garantire un recupero funzionale ottimale.³

In seguito è stato introdotto l'uso del microcheratomo per la rimozione di circa 200-300 µm di tessuto corneale, sostituiti da una nuova lamella corneale di spessore simile o poco superiore (300-350 µm); il microcheratomo rimuove lo stroma anteriore, pertanto è necessario che la patologia, per essere rimossa completamente, debba essere confinata in questi spessori (indicata in patologie corneali con opacità localizzate nei 2/3 di stroma anteriore o in cheratoconi ancora non in stadio estremamente avanzato). Il limite di questa tecnica è la scarsa precisione di taglio del microcheratomo,

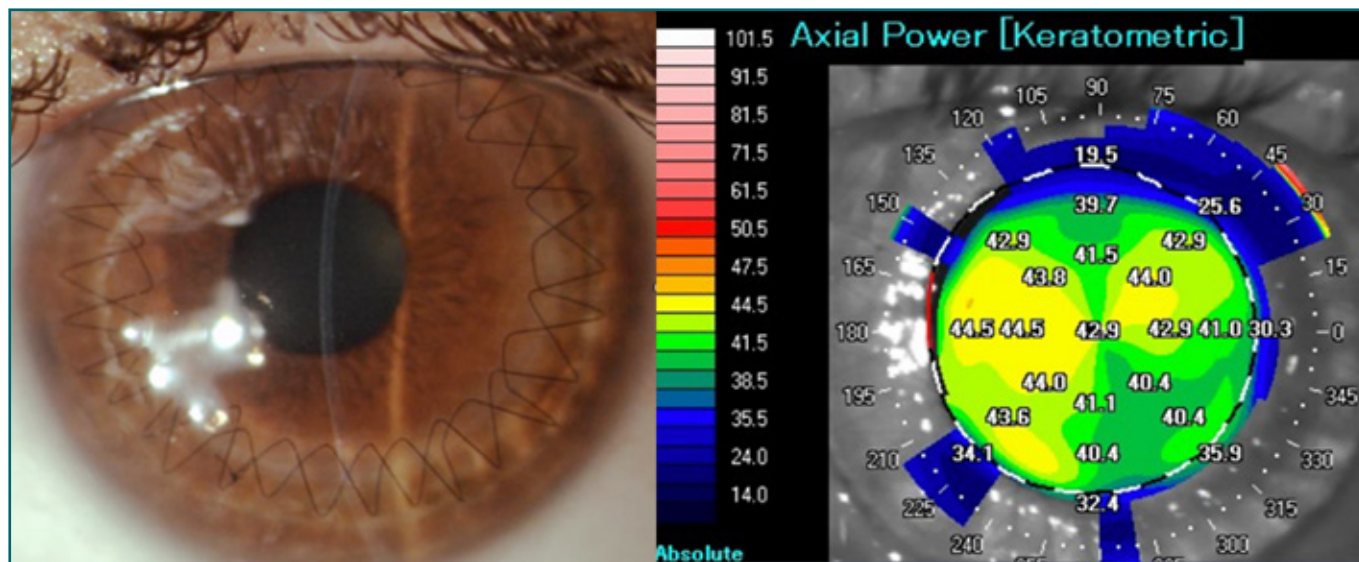


Fig. 1 - Big-bubble Deep Anterior Lamellar Keratoplasty: (A) l'esame biomicroscopico eseguito a distanza di un mese dall'intervento mostra il lembo trasparente con suture in sede; la topografia corneale (B) eseguita a distanza di tre mesi dall'intervento, rivela la presenza di astigmatismo regolare e di lieve entità.

dove le testine utilizzate hanno un valore nominale di taglio con un errore di circa il 20%, con la possibilità di creare un taglio di profondità a volte molto diversa da quella prevista, soprattutto in presenza di cornee molto irregolari come nel cheratocono; tuttavia, mantenendo un margine di sicurezza di spessore corneale residuo si riesce a mantenere uno stroma profondo di spessore di circa 100 μm , con un'ottima qualità ottica dell'interfaccia.⁴

La dissezione con laser ad eccimeri nasce con l'intenzione di creare una cheratoplastica a spessori differenziali mediante guida topografica; consente di ottenere ablazioni customizzate del tessuto stromale patologico, ma è ormai quasi completamente abbandonata sia perché lo spessore del letto ricevente ottenuto dopo il trattamento laser è spesso irregolare con aberrazioni ottiche elevate (coma) e sia per l'impossibilità di eseguire ablazioni profonde a causa del conseguente danno termico sull'endotelio.⁵

Anche la tecnologia del laser a femtosecondi è stata usata per ottenere dissezioni stromali prodotte dalla coalescenza d'impulsi laser che genera bolle di cavitazione capaci di rimuovere il tessuto corneale; il laser permette di eseguire precise geometrie di tagli esclusivamente su tessuto corneale trasparente, meglio se superficiale, quindi non è indicato in caso di opacità corneali, in cui è necessaria l'estensione della dissezione mediante tecnica manuale, né per dissezioni che vogliano essere descemetiche o pre-descemetiche.⁶

Attualmente la tecnica più diffusa è quella basata sulla dissezione pneumatica dello stroma corneale, la cosiddetta "Big-bubble" descritta per la prima volta da

Anwar, che crea una bolla tra DM/strato pre-descemetico e stroma corneale soprastante, provocandone lo scollamento; la rimozione completa dello stroma corneale garantisce risultati refrattivi e visivi paragonabili a quelli della PK.⁷ Inoltre, in presenza di elevati astigmatismi è possibile correggere il difetto refrattivo semplicemente riaprendo la ferita mediante incisioni di rilasciamento, sotto guida cheratoscopica.

L'obiettivo della DALK è la completa rimozione del tessuto patologico, ottenuta sia facendo un lembo di diametro più ampio possibile sia mediante una dissezione stromale più profonda possibile. Poiché non sussiste il rischio di rigetto immunologico dell'endotelio, possono essere utilizzati per una DALK innesti più grandi di quelli usati per PK.

Uno studio recente ha riportato i risultati di una tecnica chirurgica che consente l'esecuzione di trapianti di diametro maggiore (fino a 9-9.5 mm di diametro), riducendo il rischio di complicanze e/o conversione in PK. In tale studio, l'acuità visiva corretta era $\geq 10/10$ nel 35% dei casi, $\geq 8/10$ nel 67.5%, e $\geq 5/10$ nel 95%; i dati più interessanti erano relativi all'astigmatismo postoperatorio che oltre ad essere di bassa entità (3.2 ± 1.50 diottrie), inferiore alle 4 diottrie nell'80% dei casi e nella maggior parte dei casi regolare (Figura 1).⁸

Una valida alternativa alla dissezione stromale profonda o in casi di fallimento nella formazione della bolla nella tecnica Big-bubble è l'uso di sostanza viscoelastica per indurre il distacco della membrana di Descemet.⁹ La dissezione con sostanza viscoelastica aumenta la percentuale di successo, ma in caso d'insuccesso, può

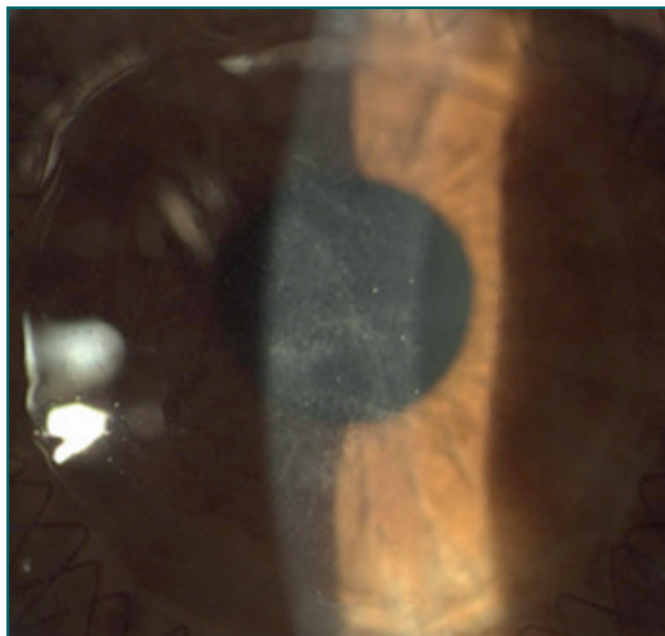


Fig. 2 - Opacità dell'interfaccia stromale presente a distanza di 3 mesi da una procedura di DALK completata mediante dissezione manuale

essere associata ad un recupero funzionale molto più lento a causa di opacità a livello dell'interfaccia e nello stroma stesso dove permane questa sostanza per un tempo a volte molto lungo.

La DALK offre diversi vantaggi rispetto a una PK: il principale è rappresentato dal mantenimento delle cellule endoteliali corneali del ricevente, eliminando in tal modo il rischio di rigetto immunologico endoteliale. Le altre forme di rigetto immunologico (stromale ed epiteliale), possono verificarsi anche in seguito ad una DALK, ma l'uso di corticosteroidi topici ne consente una facile regressione nella quasi totalità dei casi. A causa del ridotto rischio immunologico, la terapia steroidea postoperatoria dopo DALK può essere sospesa abbastanza rapidamente (anche dopo 2-3 mesi), determinando una minore incidenza di ipertono oculare e minore rischio di cataratta; inoltre, i processi di cicatrizzazione possono considerarsi più rapidi, consentendo una rimozione più precoce delle suture corneali anche dopo tre mesi dall'intervento chirurgico.¹

La DALK è eseguita a bulbo chiuso, riducendo in maniera significativa il rischio di complicanze intraoperatorie maggiori (emorragia supracoroideale); l'eventuale trasmissione di infezioni batteriche da donatore a ricevente è limitata alla cornea, anziché inoculare i microrganismi nell'interno dell'occhio. Inoltre, rispetto alla PK, la DALK garantisce una resistenza maggiore in caso di traumi contusivi che interessano direttamente o indirettamente il bulbo oculare; la rottura traumatica di una ferita di PK, anche dopo mesi o decenni, si

accompagna non raramente alla fuoriuscita di tutto il contenuto del globo oculare e può causare la perdita dell'occhio; tale evento è invece rarissimo in occhi che siano stati sottoposti a DALK.

Il limite principale della DALK è rappresentato dalla complessità della tecnica, che richiede una lunga curva d'apprendimento e in alcuni casi anche lunghi tempi intraoperatori; per tale motivo molti chirurghi preferiscono eseguire tuttora una PK.

Tuttavia l'esperienza consente ai chirurghi che si cimentano con l'apprendimento della DALK da un lato di apprezzarne i vantaggi (assenza di rischio di scompenso del lembo a seguito di rigetto immunologico dell'endotelio) dall'altro di gestire complicanze quali le microperforazioni, così da utilizzare tecniche di cheratoplastica lamellare alternative e ridurre il tasso di conversione in PK.¹⁰

La perforazione intraoperatoria avviene in percentuali variabili nelle diverse statistiche (dal 4% al 31.8%); in caso di microperforazioni della DM l'intervento chirurgico può essere completato senza dover convertire in PK, che invece si rende spesso necessaria se è presente un'estesa rottura della DM.¹¹ Sebbene le perforazioni siano abbastanza frequenti, soprattutto all'inizio della curva di apprendimento, la bassa percentuale sia di conversioni intraoperatorie in PK (2.0%) che di conversioni in PK secondarie (0.4%) suggerisce che la maggior parte dei casi di DALK è abitualmente completata come procedura lamellare.

La perdita endoteliale susseguente a DALK è minore rispetto a quella rilevata dopo PK ma può essere aggravata, dal verificarsi di microperforazioni o ancor di più dall'iniezione di gas in camera anteriore, necessaria per risolvere l'eventuale distacco della DM con presenza di doppia camera.

L'endotelio corneale può essere danneggiato anche dal blocco pupillare da chiusura d'angolo dopo l'iniezione di gas o aria in camera anteriore. In assenza di complicazioni, la perdita di cellule endoteliali nel periodo post-operatorio è sovrapponibile, invece, a quella di una normale cornea.¹²

Altre complicanze meno frequenti della DALK includono:

- Formazione di doppia camera, di solito conseguenza di perforazione della DM.
- Midriasi permanente, conseguenza dell'ischemia iridea provocata dall'improvviso aumento della pressione in camera anteriore in concomitanza con la formazione della BB.
- Opacità a livello dell'interfaccia donatore-ricevente in caso di dissezione manuale, vascolarizzazione, infezioni.¹³

BIBLIOGRAFIA

- 1 Reinhart WJ1, Musch DC, Jacobs DS, Lee WB, Kaufman SC, Shtein RM.. Deep Anterior Lamellar Keratoplasty as an Alternative to Penetrating Keratoplasty: A Report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology*. 2011, Jan; 118: 1, pp 209-218.
- 2 Anwar M, Teichmann KD. Deep lamellar keratoplasty. Surgical techniques for anterior lamellar keratoplasty with and without baring of Descemet's membrane. *Cornea*. 2002;21:374-383.
- 3 Caporossi A, Balestrazzi A, Simi C, Caporossi T, Traversi C. Manual deep lamellar keratoplasty: alternative methods and air-guided technique. *Transplant Proc*. 2005 Jul-Aug;37(6):2697-701.
- 4 Busin M, Zambianchi L, Arffa RC. Microkeratome-assisted lamellar keratoplasty for the surgical treatment of keratoconus. *Ophthalmology*. 2005 Jun;112(6):987-97.
- 5 Gabay S, Slomovic A, Jares T. Excimer laser-processed donor corneal lenticules for lamellar keratoplasty. *Am J Ophthalmol*. 1989 Jan 15;107(1):47-51.
- 6 Lu Y, Chen X, Yang L, Xue C, Huang Z. Femtosecond laser-assisted deep anterior lamellar keratoplasty with Big-bubble technique for keratoconus. *Indian J Ophthalmol*. 2016 Sep;64(9):639-642.
- 7 Anwar M, Teichmann KD. Big-bubble technique to bare Descemet's membrane in anterior lamellar keratoplasty. *J Cataract Refract Surg*. 2002 Mar;28(3):398-403.
- 8 Busin M, Leon P, Nahum Y, Scorgia V. Large (9 mm) Deep Anterior Lamellar Keratoplasty with Clearance of a 6-mm Optical Zone Optimizes Outcomes of Keratoconus Surgery. *Ophthalmology*. 2017 Jul;124(7):1072-1080.
- 9 Anwar M, Teichmann KD. Deep lamellar keratoplasty. Surgical techniques for anterior lamellar keratoplasty with and without baring of Descemet's membrane. *Cornea*. 2002;21:374-383.
- 10 Leccisotti A. Descemet's membrane perforation during deep anterior lamellar keratoplasty: prognosis. *J Cataract Refract Surg* 2007;33:825-9.
- 11 Busin M, Scorgia V, Leon P, et al. Outcomes of air injection within 2 mm inside a deep trephination for deep anterior lamellar keratoplasty in eyes with keratoconus. *Am J Ophthalmol*. 2016;164:6-13.
- 12 Anwar M, Teichmann KD. Deep lamellar keratoplasty. Surgical techniques for anterior lamellar keratoplasty with and without baring of Descemet's membrane. *Cornea*. 2002;21:374-383.
- 13 Romano V, Iovieno A, Parente G, et al. Long-term clinical outcomes of deep anterior lamellar keratoplasty in patients with keratoconus. *Am J Ophthalmol*. 2015;159:505-511.

Curva di apprendimento nella chirurgia della cataratta femtolaser-assistita con tecnica bimanuale e femtolaser a bassa potenza Ziemer LDV Z8



Prof. Gian Maria Cavallini

Tommaso Verdina, Elisa Fornasari, Chiara Peppoloni, Riccardo Peschiera, Luca Campi

Struttura Complessa di Oftalmologia, Policlinico di Modena, Università di Modena e Reggio Emilia (Modena, Italy)

Scopo

Valutazione della curva di apprendimento nella chirurgia della cataratta femtolaser-assistita combinata con tecnica B-MICS attraverso microincisioni da 1.4 mm.

Metodi

120 occhi operati dal medesimo chirurgo esperto (GMC) alla prima esperienza con uso di femtolaser a bassa potenza Ziemer LDV Z8 combinato a tecnica B-MICS con impianto IOL attraverso microincisioni da 1.4 mm. Gruppo-A: primi 60 occhi; Gruppo-B: secondi 60 occhi. Sono stati registrati i parametri intraoperatori, le complicanze intra e post-operatorie. Sono stati inoltre valutati acuità visiva, astigmatismo indotto, spessore-corneale e conta-cellulare-endoteliale a 7, 30 e 90 giorni.

Risultati

Complicanze intraoperatorie minori legate all'uso del

femtolaser: Gruppo-A 21.7%, Gruppo-B 3.3%. EPT-medio: Gruppo-A 5.32 ± 3.68 sec; Gruppo-B 4.30 ± 2.39 sec. Tempo chirurgico medio: Gruppo-A 18.53 ± 4.02 min; Gruppo-B 17.86 ± 3.05 min. Acuità visiva migliorata in entrambi i gruppi in maniera significativa. Non si sono evidenziate differenze statisticamente significative per SIA e pachimetria corneale. Maggiore perdita di cellule endoteliali nel gruppo-A statisticamente significativa.

Conclusioni L'uso del femtolaser a bassa potenza LDV Z8 combinato alla tecnica B-MICS è legato ad una necessaria curva di apprendimento. Dopo i primi aggiustamenti nella tecnica chirurgica, questa tecnologia risulta essere sicura ed efficace con un rapido recupero ed ottimi risultati visivi. Il femtolaser aiuta il chirurgo a standardizzare i passaggi cruciali dell'intervento chirurgico.

Introduzione

La chirurgia della cataratta assistita dal laser a femtosecondi (FLACS) è stata recentemente introdotta nella

pratica clinica per la chirurgia della cataratta. Questa nuova tecnologia offre vantaggi rispetto alla tecnica standard in termini di riproducibilità e sicurezza durante l'esecuzione di microincisioni, capsulotomie e frammentazione del nucleo (1-3).

La tecnica bimanuale (B-MICS) è una variante microinvasiva della facoemulsificazione coassiale tradizionale caratterizzata dalla separazione della sonda di aspirazione da quella di infusione consentendo incisioni corneali di 1.4 mm (4-6). Questa tecnica risulta essere ideale per essere associata alla FLACS in quanto è caratterizzata da una maggiore stabilità della camera anteriore grazie alle due piccole incisioni, dalla possibilità di poter usare entrambe le mani per le procedure e da una maggiore visibilità del campo chirurgico a causa delle piccole dimensioni degli strumenti.

Recenti studi hanno riportato i vantaggi della FLACS rispetto alla tecnica standard (8-12) anche se, come per l'uso di qualsiasi nuova tecnologia, è necessaria una curva di apprendimento per il chirurgo che utilizza la FLACS per la prima volta (12-14).

Lo scopo del nostro studio è stato quello di valutare il primo approccio con la procedura femtolaser da parte di un esperto chirurgo della cataratta con tecnica bimanuale ed impianto di lenti intraoculari (IOL) attraverso un'incisione di 1.4 mm prendendo in considerazione le principali complicanze intra- e postoperatorie che si sono verificate durante la curva di apprendimento ed i risultati postoperatori che valutati in termini di acuità visiva, astigmatismo, spessore della cornea e perdita di cellule endoteliali corneali.

METODI

Abbiamo pertanto valutato 120 occhi sottoposti ad estrazione della cataratta FLACS con tecnica bimanuale eseguita da un chirurgo esperto (GMC) durante la sua prima esperienza con Ziemer LDV Z8 (Ziemer Ophthalmic Systems AG, Port, Svizzera) presso la Struttura Complessa di Oftalmologia, Università di Modena e Reggio Emilia. I primi 60 casi sono stati considerati come gruppo A, mentre i secondi 60 casi sono stati considerati come gruppo B. Abbiamo confrontato i risultati ottenuti nei due gruppi. Lo studio ha aderito ai principi della Dichiarazione di Helsinki ed è stato approvato dal comitato etico locale a settembre 2015. Tutti i pazienti hanno fornito il consenso informato prima dell'intervento.

Tutti gli occhi operati avevano cataratta di grado 2-3 nel sistema di classificazione delle opacità LOCS III. I criteri di esclusione sono stati: occhi con precedente intervento chirurgico, cataratta complicata (ad es. Cataratta totale, cataratta traumatica), cataratta dura,

patologie concomitanti (uveite, glaucoma, opacità corneali), midriasi insufficiente (<4 mm), conta delle cellule endoteliali basse (<1500 cellule / mm^2) e pazienti con un solo occhio.

Prima dell'intervento tutti i pazienti sono stati sottoposti ad attenta valutazione della storia clinica, esame BCVA, biomicroscopia del segmento anteriore, esame del fondo, biometria, microscopia corneale, pachimetria corneale e topografia corneale. Il chirurgo ha sempre usato lo stesso facoemulsificatore (Faros, Oertli Instruments AG, Berneck, Svizzera)

Tecnica chirurgica

Inizialmente è stato applicato con attenzione l'anello di suzione monouso centrato sul limbus e la coppetta è stata riempita con BSS per creare un'interfaccia liquida; successivamente il braccio mobile del sistema laser è stato agganciato sull'apice corneale. Le strutture oculari, durante la procedura, sono ben evidenziate utilizzando il sistema integrato di tomografia a coerenza ottica (OCT). Dopo che il docking è stato eseguito con successo, il trattamento laser viene iniziato con la frammentazione della lente con un modello a sedici spicchi. La frammentazione è stata quindi seguita dalla capsulotomia anteriore di 5.2 mm di diametro; infine il laser ha eseguito le due microincisioni corneali biplanari da 1.4 mm alle ore 10 e ore alle 2. I parametri di trattamento sono stati determinati in modo personalizzato utilizzando le impostazioni della procedura guidata della piattaforma laser. Le impostazioni del laser utilizzate sono state: per la capsulotomia potenza laser al 90% con altezza di resezione di 0.6 mm e diametro di 5.2 mm; per la frammentazione del cristallino potenza laser 95-100% con divisione nucleo in 16 segmenti; per la creazione incisioni corneali potenza laser 120-130%. Le incisioni corneali sono mostrate in Fig. 1.

L'anello di suzione è stato quindi rimosso dalla superficie dell'occhio per procedere con la fase di facoemulsificazione. Il chirurgo ha verificato la pervietà delle incisioni usando una spatola liscia, inizialmente con inclinazione perpendicolare al limbus e successivamente con movimenti delicati lungo l'incisione per aprirla completamente. Sostanza viscoelastica coesiva è stata utilizzata per riempire la camera anteriore in modo che la capsula anteriore potesse essere rimossa. L'idrodissezione e l'idrodelineazione sono state eseguite utilizzando una cannula calibro 26Ga con un'iniezione di BSS sotto il bordo della capsula anteriore prestando attenzione alla presenza di eventuali bolle d'aria che avrebbero potuto causare un blocco capsulare posteriore con rottura della capsula posteriore.

La tecnica di facoemulsificazione bimanuale è stata

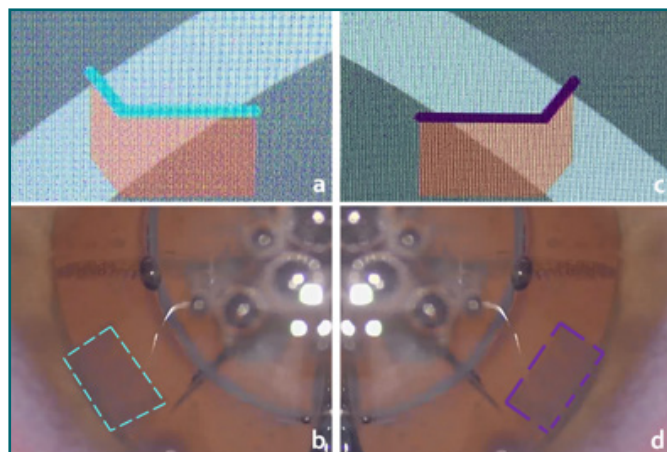


Fig. 1 - Incisioni corneali femtolaser-assistite

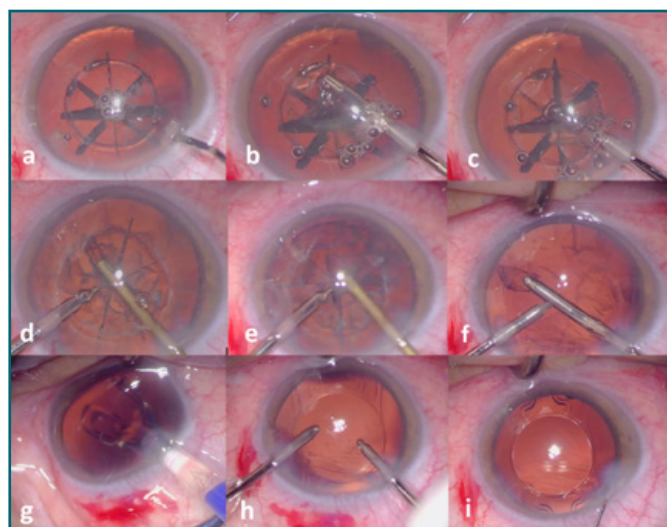


Fig. 2 - Procedura FLACS con tecnica bimanuale

utilizzata per aspirare il nucleo utilizzando una sonda sleeve angolata di 30 gradi e un chopper irrigante a 19 gauge (Oertli Instruments AG). Quindi l'irrigazione/aspirazione bimanuale della cortecchia residua è stata eseguita utilizzando due sonde da 21 gauge. Una BunnyLens AF IOL (Hanita Lenses, Israele) è stata impiantata attraverso una microincisione 1.4mm con tecnica wound-assisted con l'iniettore ViscoJect™ BIO da 1.5 mm. Le incisioni sono state idrosuturate. Nella figura 1 sono mostrati i passaggi principali della tecnica.

I risultati post-operatori sono stati valutati a 30 giorni e 3 mesi dopo l'intervento in termini di BCVA, pachimetria corneale, astigmatismo corneale e microscopia endoteliale. Tutti gli esami sono stati eseguiti dallo stesso medico. I dati sono stati registrati in un database Excel (Microsoft Excel 2010, Microsoft Office Professional Plus 2010) e per l'analisi abbiamo utilizzato il software Stata 13.1 (StataCorp LP, College Station, TX, USA) con test t di Student's e Wilcoxon rank sum. Un valore $p < 0.05$ indica significatività statistica.

Risultati

Per il gruppo A (primi 60 casi) sono stati inclusi nello studio 60 occhi di 55 pazienti; l'età media era di 74.68 ± 8.96 anni. Per il gruppo B (secondi 60 casi) sono stati inclusi nello studio 60 occhi di 57 pazienti con età media di 75.50 ± 7.77 anni. I pazienti di entrambi i gruppi erano simili per età e caratteristiche della cataratta. Una BunnyLens AF IOL è stata impiantata in tutti gli occhi. Tutte le IOL sono state impiantate nel sacco. Per quanto riguarda i tempi chirurgici, nel Gruppo A abbiamo registrato un tempo chirurgico totale medio di 18.53 ± 4.02 minuti mentre nel Gruppo B di 17.86 ± 3.05 minuti. EPT medio è stato 5.32 ± 3.68 sec nel gruppo A e 4.30 ± 2.39 sec nel gruppo B. L'utilizzo medio del BSS è stato di 125.52 ± 23.53 e 116.52 ± 9.03 ml rispettivamente per il gruppo A e il gruppo B. La differenza tra i due gruppi per EPT ed il tempo chirurgico sono stati statisticamente significativi ($p = 0.046$); nessuna differenza significativa è stata trovata per l'utilizzo di BSS ($p > .05$).

TABELLA 1

	Group A	Group B
Total surgical time (min)	18.53 ± 4.02	17.86 ± 3.05
Suction time (min)	3.76 ± 0.59	3.55 ± 0.73
Effective phaco time (% US)	5.32 ± 3.68	4.30 ± 2.39
BSS usage	125.52 ± 33.53	116.52 ± 9.03

Complicanze

Nel gruppo A abbiamo registrato complicanze secondarie correlate all'uso del femtolaser intraoperatorio in 11 casi (21.67%). In particolare, abbiamo avuto: 4 casi di perdita di aspirazione durante la fase di docking (6.67%) senza complicazioni importanti; 3 casi di miosi intraoperatoria (5%); 3 casi di incisioni incomplete (5%); un caso di capsulotomia incompleta (1.67%); due casi di ponti sulla capsula anteriore (3.33%). Non abbiamo avuto complicazioni gravi. Nel gruppo B abbiamo registrato solo un caso di miosi intraoperatoria e un caso di incisioni incomplete, senza osservare altre complicanze. (Tab. 2). Nel gruppo A sono stati registrati 2 casi di complicanze postoperatorie: un caso di iridociclite e un caso di edema maculare cistoide a 30 giorni dall'intervento. Nel gruppo B non abbiamo riscontrato complicazioni postoperatorie. (Tab. 2)

Risultati post-operatori

Per quanto riguarda i risultati postoperatori, il

miglioramento medio dell'acuità visiva nel Gruppo A è stato di 0.380 ± 0.287 LogMar a 3 mesi, statisticamente significativo rispetto al basale ($p < 0,05$). Nel gruppo B abbiamo rilevato un miglioramento medio del BCVA di 0.432 ± 0.295 LogMar a 3 mesi ($p < 0,05$). La differenza nel miglioramento dell'acuità visiva tra i due gruppi non è stata statisticamente significativa ($p > 0,05$). Per quanto riguarda l'astigmatismo e la pachimetria corneale, non abbiamo registrato differenze significative in entrambi i gruppi, come mostrato nella tabella 3 ($p > 0,05$).

Infine, per quanto riguarda l'ECC, al follow-up a 3

mesi abbiamo rilevato una perdita media delle cellule endoteliali di 212.32 ± 324.23 cellule / mm² per il gruppo A e 110.37 ± 154.33 cellule / mm² per il gruppo B, una riduzione statisticamente significativa ($p < 0,05$) in entrambi i gruppi. È interessante notare che la perdita di cellule è stata più alta nel gruppo A rispetto al gruppo B e questa differenza è stata statisticamente significativa ($p = 0.04$).

Nella Tabella 3 vengono riportati tutti i risultati per entrambi i gruppi.

DISCUSSIONE

La chirurgia della cataratta assistita da femtolaser (FLACS) è la più recente innovazione nella chirurgia della cataratta ed è una procedura sicura, efficace e riproducibile (1-3). Consente la creazione di capsulotomie perfettamente centrate, incisioni con architettura precisa e ben riproducibili, una frammentazione efficace della lente con conseguente riduzione dell'uso degli ultrasuoni. Come ogni nuova tecnica, la FLACS ha bisogno di una curva di apprendimento e questo è già stato descritto in letteratura per la chirurgia della cataratta coassiale (12,13).

Il femtolaser Ziemer LDV Z8 (Ziemer Ophthalmic Systems AG, Port, Svizzera) è un nuovo sistema laser a bassa frequenza e bassa energia, che è stato ideato sia per la chirurgia della cornea che per quella della cataratta. Le ottiche del sistema LDV Z8 producono impulsi laser precisi e focalizzati che consentono la fotodistruzione del tessuto utilizzando energie molto basse (dell'ordine dei nJ), regolabile in base al grado di cataratta e frequenze degli impulsi molto elevate (dell'ordine dei MHz) (15). Per la chirurgia della cataratta lo Z8 utilizza un'interfaccia liquida senza appianazione che non deforma i tessuti corneali durante la procedura, prevenendo così la formazione di

TABELLA 2

Complicanze intraoperatorie	Primi 60 casi		Secondi 60 casi	
Perdite di suzione	4	6.67%	0	0
Miosi	3	5%	1	1.67%
Incisioni incomplete	3	5%	1	1.67%
Capsulotomie incomplete	1	1.67%	0	0
Ponti capsulari anteriori	2	3.33 %	0	0
Rotture capsulari posteriori	0	0	0	0
Nucleo in CV	0	0	0	0
TOT.		21.67%		3.34 %
Complicanze postoperatorie				
Iridociclite	1	1.67%	0	0
Edema maculare cistoide	1	1.67%	0	0
TOT.		3.34 %		0 %

TABELLA 3

GROUP A (FIRST 80)	Preoperative	30 days	3 months
BCVA	0.380 ± 0.169	0.014 ± 0.029	0.011 ± 0.052
Astigmatism (D)	0.80 ± 0.52	0.76 ± 0.52	0.77 ± 0.47
Corneal Pachymetry	548.53 ± 40.98	547.19 ± 80.05	547.11 ± 80.07
Endothelial Cell density (cells/mm ²)	2370.69 ± 328.11	2090.13 ± 604.41	1913.27 ± 679.98
GROUP B (SECONDO 80)	Preoperative	30 days	3 months
BCVA	0.437 ± 0.284	0.021 ± 0.039	0.011 ± 0.049
Astigmatism (D)	0.89 ± 0.57	0.89 ± 0.67	0.87 ± 0.57
Corneal Pachymetry	553.42 ± 31.49	580.73 ± 47.59	558.04 ± 37.28
Endothelial Cell density (cells/mm ²)	2430.58 ± 438.33	2123.47 ± 515.25	2139.90 ± 468.70



pieghe corneali (16). Inoltre, le dimensioni ridotte dello Z8 consentono al chirurgo di eseguire l'intero intervento chirurgico nella stessa sala operatoria (17) con indubbi vantaggi logistici e di prevenzione delle infezioni.

Questo studio ha esaminato le difficoltà iniziali e le complicanze riscontrate durante la curva di apprendimento di questa tecnica da parte di un chirurgo esperto alla sua prima esperienza di FLACS utilizzando lo Ziemer LDV Z8 a bassa energia combinato con la tecnica microinvasiva B-MICS. Consideriamo la B-MICS una tecnica ideale per la FLACS in quanto combina i vantaggi offerti dall'assistenza del femtolaser a quelli offerti dalla tecnica bimanuale (una camera anteriore più stabile grazie alle due microincisioni, strumenti più piccoli con una migliore visibilità del campo chirurgico, la possibilità di usare entrambe le mani durante l'intervento chirurgico).

Aliò e coll. hanno pubblicato recentemente un lavoro sulla valutazione della tecnica bimanuale o coassiale entrambe assistite dal laser a femtosecondi (18) mostrando che la tecnica bimanuale risulta essere chirurgicamente e statisticamente più efficiente di quella coassiale con eccellenti risultati in termini di sicurezza ed efficienza. In entrambi i gruppi è stata impiantata una IOL attraverso incisioni allargate di 2.2 mm.

La recente letteratura ha dimostrato che la curva di apprendimento della FLACS è accompagnata da una significativa riduzione nel tempo della percentuale di ultrasuoni utilizzati (19). Nel nostro studio i valori registrati dell'EPT sono stati più alti nei primi casi per ridursi poi progressivamente durante la curva di apprendimento della procedura ($p = 0.046$) suggerendo una maggiore capacità del chirurgo nell'uso della nuova tecnica; ciò è probabilmente dovuto alle difficoltà iniziali nell'impostazione del laser per eseguire la

segmentazione e la frammentazione del cristallino.

Per quanto riguarda il tempo chirurgico, nelle nostre casistiche abbiamo trovato un tempo chirurgico totale più lungo nei primi casi, come previsto; la durata dell'intervento è diminuita durante la curva di apprendimento, tuttavia la differenza non è stata statisticamente significativa. Grewal e coll. hanno dimostrato che, con l'aumento dell'esperienza del chirurgo, vi è una significativa riduzione del tempo chirurgico con un plateau a circa 100 casi (13); tuttavia, la procedura FLACS rimane sempre più lunga rispetto alla faco standard. Ciò è probabilmente dovuto alla fase di docking che è una nuova procedura per i chirurghi della cataratta. Il docking è uno dei passaggi più importanti della curva di apprendimento per FLACS e richiede pratica, soprattutto se il chirurgo non ha mai avuto esperienza neanche di LASIK. Nella nostra casistica, nonostante la curva di apprendimento, la fase di docking e l'esecuzione del laser sono stati eseguiti con successo in quasi tutti i casi. Anche il tempo di suzione è diminuito nel tempo ma in maniera non statisticamente significativa. Infine, per quanto riguarda l'utilizzo di BSS, abbiamo riscontrato una differenza tra i due gruppi a favore del gruppo B, ma senza significatività statistica. Per quanto riguarda le complicanze intraoperatorie, alcune recenti pubblicazioni hanno suggerito che la FLACS può essere tranquillamente incorporata nella pratica di routine con un training adeguato (12-14). Nagy e coll. hanno dimostrato che tutte le complicanze legate al laser a femtosecondi si sono verificate solo durante la curva di apprendimento nei primi 100 casi (20). Nel nostro studio abbiamo avuto 12 complicanze correlate al FLACS intraoperatorie nel gruppo A mentre solo 3 nel gruppo B (Tabella 2). Nei casi di lieve miopia dopo la procedura femto, la midriasi è stata ri-ottenuta con l'infusione di gocce midriatiche. Le incisioni create con il femtolaser in cinque casi non erano completamente pervie ed il chirurgo ha dovuto completare la procedura usando una spatola smussa.

Nella nostra casistica abbiamo trovato solo un caso di capsulotomia incompleta nel Gruppo A. A parte questo caso, i lembi liberi delle capsule si sono rivelati essere sempre perfettamente centrati e molto facili da rimuovere: l'interfaccia liquida non ha portato alla formazione di nessuna marcata curvatura corneale e ha permesso una precisa e completa capsulotomia. È dimostrato che le capsulotomie FLACS sono più prevedibili e stabili di quelle manuali (21) e sappiamo tutti come una capsulorissi anteriore ben centrata sia molto più sicura durante la facoemulsificazione rispetto ad una irregolare.

Tuttavia, nel nostro studio sono stati riportati due casi di ponti di tessuto sul margine della capsulotomia anteriore che si sono verificati durante la fase I /A della

procedura FLACS nel gruppo A, come mostrato nella figura 3. Ciò è probabilmente dovuto alla presenza di microalterazioni del margine delle capsule anteriori eseguite con il femtolaser e accidentalmente aspirati con la sonda di aspirazione. Per questo motivo raccomandiamo grande attenzione durante la rimozione della capsulotomia, specialmente in presenza di eventuali anomalie di aderenza tra il lembo libero della capsulotomia e il rimanente sacco capsulare.

Durante la frammentazione della lente inoltre, specialmente nei primi casi, abbiamo notato la formazione di alcune microbolle per cui il chirurgo ha sempre effettuato una idrodissezione più delicata e lenta rispetto alla tecnica standard. Il chirurgo inizialmente ha avuto qualche difficoltà a separare i frammenti della lente a causa della dimensione spessa del chopper rispetto al taglio eseguito dal laser. Per questo motivo il chirurgo ha pianificato di sviluppare un chopper più sottile ma più lungo con una forma a spatola che potrebbe essere più facilmente inserito nel solco degli spicchi eseguiti dal laser in modo da poter separare più facilmente i frammenti e continuare con sicurezza l'intervento utilizzando così meno ultrasuoni.

Nel gruppo A, in particolare nei primi casi, il chirurgo ha avuto qualche difficoltà con l'aspirazione dei frammenti perché il laser ha fatto dei tagli incompleti; il modello di frammentazione era inizialmente composto da 8 spicchi, successivamente il chirurgo ha preferito eseguire 16 spicchi. Il modello di frammentazione a 16 pezzi è sembrato più sicuro ed efficace per il chirurgo che era più facilmente in grado di rimuovere il nucleo. Il livello di sicurezza della procedura FLACS è stato, secondo il parere del chirurgo, molto alto; non abbiamo registrato alcuna complicanza maggiore come rotture della capsula posteriore, né nuclei in camera vitrea indicando che la meticolosa preparazione delle impostazioni del laser a femtosecondi fornisce alti livelli di sicurezza durante la procedura.

Per quanto riguarda le complicanze postoperatorie, queste si sono verificate solo nel gruppo A. Abbiamo registrato un caso di iridociclite risolto con l'uso di gocce di antibiotico-steroidi e un caso di edema maculare cistoide a un mese di follow-up che è stato risolto con bromfenac 0.9 mg / ml lacrime. Ciò è in linea con la recente letteratura che afferma che la procedura FLACS può causare una maggiore concentrazione di prostaglandine (23). Non abbiamo rilevato IOL decentrate durante il follow-up in nessuno dei due gruppi.

Le impostazioni che abbiamo usato per la creazione delle microincisioni ha creato sempre una perfetta guarigione delle ferite e non abbiamo mai riscontrato alcun caso di leakage dalle incisioni. È stato riportato in



letteratura (18,23) che le incisioni create con FLACS hanno un minor rischio di ipotonia, prolasso dell'iride e endoftalmite e riducono il rischio di scivolamento della ferita e astigmatismo indotto. È interessante notare che il grado e la larghezza dell'angolo possono essere impostati in modo permanente, il che può essere utile quando si formano giovani chirurghi.

Infine per quanto riguarda i risultati postoperatori, abbiamo riscontrato un aumento significativo della BCVA in entrambi i gruppi, come precedentemente riportato in letteratura per FLACS (1-3). Non abbiamo riscontrato differenze significative né per SIA né per lo spessore corneale nei due gruppi come già dimostrato per FLACS (23-26). Infine, i nostri risultati sulla perdita di cellule endoteliali sono statisticamente significativi in entrambi i gruppi. La differenza tra i due gruppi è stata statisticamente significativa a favore del gruppo B; ciò potrebbe essere correlato all'utilizzo ridotto degli ultrasuoni nel gruppo B, causando così un minor trauma alle cellule endoteliali corneali.

In conclusione, la nostra casistica mostra che l'uso del laser a femtosecondi LDV Z8 facilita le fasi cruciali della chirurgia della cataratta ma è associato ad una necessaria curva di apprendimento. Una differenza significativa è stata osservata tra i due gruppi consecutivi in termini di parametri intraoperatori e complicanze minori in favore dei secondi 60 casi. Tuttavia l'uso della FLACS nella B-MICS con il sistema LDV a bassa energia Z8 sembra essere una metodica chirurgica sicura ed efficace anche nei primi casi eseguiti da un chirurgo esperto. Nonostante questo, è necessaria una curva di apprendimento per incorporare in sicurezza il laser a femtosecondi nella tecnica chirurgica di routine. Ulteriori miglioramenti nella strumentazione e nella tecnica ridurranno ulteriormente la curva di apprendimento per questa tecnica nelle future generazioni di chirurghi, consentendo alla FLACS di diventare il primo e più sicuro approccio per la chirurgia della cataratta. ■

REFERENCES

1. Popovic M, Campos-Möller X, Schlenker MB, Ahmed II. Efficacy and Safety of Femtosecond Laser-Assisted Cataract Surgery Compared with Manual Cataract Surgery: A Meta-Analysis of 14 567 Eyes. *Ophthalmology*. 2016 Oct;123(10):2113-26.
2. Grewal DS, Schultz T, Basti S, Dick HB. Femtosecond laser-assisted cataract surgery--current status and future directions. *Surv Ophthalmol*. 2016 Mar-Apr;61(2):103-31.
3. Day AC, Gore DM, Bunce C, Evans JR. Laser-assisted cataract surgery versus standard ultrasound phacoemulsification cataract surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Jul 8;7.
4. Cavallini GM, Campi L, Masini C. B-MICS: Origini e Definizione In: Cavallini GM, eds, B-MICS: Bimanual Micro Incision Cataract Surgery. Modena, Athena ed, 2014: 1-5.
5. Vasavada V, Vasavada V, Raj SM, Vasavada AR. Intraoperative performance and postoperative outcomes of microcoaxial phacoemulsification; observational study. *J Cataract Refract Surg* 2007; 33:1019-1024.
6. Cavallini GM, Campi L, Masini C, Pelloni S, Pupino A. Bimanual microphacoemulsification versus coaxial miniphacoemulsification: Prospective study. *J Cataract Refract Surg* 2007; 33:387-392.
7. Abell RG, Daarian-Smith E, Kan JB, Allen PL, Ewe SY, Vote BJ. Femtosecond laser-assisted cataract surgery versus standard phacoemulsification cataract surgery: outcomes and safety in more than 4000 cases in a single center. *JCRS* 2015; 41(1): 47-52
8. Conrad-Hengerer I, Al Juburu M, Schiltz T, Hengerer FH, Dick B. Corneal endothelial cell loss and corneal thickness in conventional compared with femtosecond laser-assisted cataract surgery: three-month follow-up. *J Cataract Refr Surg* 2013;39:1307:1313
9. Reddy KP, Kandulla J, Auffarth GU. Effectiveness and safety of femtosecond laser-assisted lens fragmentation and anterior capsulotomy versus the manual technique in cataract surgery. *J Cataract Refract Surg*. 2013 Sep;39(9):1297-306.
10. Chee SP, Yang Y, Ti SE. Clinical outcomes in the first two years of femtosecond laser-assisted cataract surgery. *Am J Ophthalmol*. 2015 Apr;159(4):714-9.
11. Alió JL, Abdou AA, Puente AA, Zato MA, Nagy Z. Femtosecond laser cataract surgery: updates on technologies and outcomes. *J Refract Surg*. 2014 Jun;30(6):420-7.
12. Lubahn JG1, Donaldson KE1, Culbertson WW1, Yoo SH2. Operating times of experienced cataract surgeons beginning femtosecond laser-assisted cataract surgery. *J Cataract Refract Surg*. 2014 Nov;40(11):1773-6.
13. Grewal DS, Dalal RR, Jun S, Chou J, Basti S. Impact of the Learning Curve on Intraoperative Surgical Time in Femtosecond Laser-Assisted Cataract Surgery.
14. Bali SJ, Hodge C, Lawless M, Roberts TV, Suitton G- Early experience with the femtosecond laser for cataract surgery. *Ophthalmol* 2012 May; 119(5): 891-9
15. Vryghem JC1, Devogelaere T, Stodulka PJ. Efficacy, safety, and flap dimensions of a new femtosecond laser for laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg*. 2010;36(3):442-8.
16. Talamo JH, Gooding P, Angeley D, Culbertson WW, Schuele G, Andersen D, Marcellino G, Essock-Burns E, Battle J, Feliz R, Friedman NJ, Palanker D. Optical patient interface in femtosecond laser-assisted cataract surgery: contact corneal appplanation versus liquid immersion. *J Cat Refr Surg* 2013;39(4): 501-10
17. Pajic B, Vastardis I, Gatziofas Z, Pajic-Eggspuehler B. First experience with the new high frequency femtosecond laser system (LDV Z8) for cataract surgery. *Clin Ophthalmol* 2014;8 2485-2489
18. Alió JL, Soria F, Abdou AA, Peña-García P, Fernández-Buenaga R, Javaloy J. Comparative outcomes of bimanual MICS and 2.2-mm coaxial phacoemulsification assisted by femtosecond technology. *J Refract Surg*. 2014 Jan;30(1):34-40.
19. Abell, RG, Kerr NM, Vote BJ. Toward zero effective phacoemulsification time using femtosecond laser pretreatment. *Ophthalmology*, 2013. 120(5): p. 942-948.
20. Nagy ZZ, Takacs AI, Filkorn T, Kránitz K et al. Complications of femtosecond laser-assisted cataract surgery. *J Cataract Refract Surg*. 2014 Jan;40(1):20-8.
21. Friedman NJ, Palanker DV, Schuele G, Andersen D, Marcellino G, Seibel BS, Battle J, Feliz R, Talamo JH, Blumenkranz MS, Culbertson WW. Femtosecond laser capsulotomy. *J Cataract Refract Surg*. 2011 Jul;37(7):1189-98.
22. Schultz T, Joachim SC, Kuehn M, Dick HB. Changes in prostaglandin levels in patients undergoing femtosecond laser-assisted cataract surgery. *J Refract Surg* 2013;29:742-7.
23. Diakonis VF, Yesilirmak N, Cabot F, Kankariya VP, Kounis GA, Warren D, Sayed-Ahmed IO, Yoo SH, Donaldson K. Comparison of surgically induced astigmatism between femtosecond laser and manual clear corneal incisions for cataract surgery. *J Cat Refract Surg* 2015; 41: 2075-80
24. Chee, S.-P, Y. Yang, and S.-E. Ti, Clinical Outcomes in the First Two Years of Femtosecond Laser-Assisted Cataract Surgery. *American journal of ophthalmology*, 2015. 159(4): p. 714-719.
25. Conrad-Hengerer, I et al., Corneal endothelial cell loss and corneal thickness in conventional compared with femtosecond laser-assisted cataract surgery: three-month follow-up. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*, 2013. 39(9): p. 1307-1313.
26. Mariacher S, Ebner M, Seuthe AM, Januschowski K, Ivanescu C, Opitz N, Szurman P, Boden KT. Femtosecond laser-assisted cataract surgery: First clinical results with special regard to central corneal thickness, endothelial cell count, and aqueous flare levels. *J Cataract Refract Surg* 2016; 42(8):1151-6.

Insieme al Direttore Antonello Rapisarda abbiamo sentito l'esigenza di aprire questa nuova rubrica "Le interviste di Oftalmologia Domani" con lo scopo di far conoscere come si svolge nel quotidiano la vita professionale di alcuni protagonisti dell'Oftalmologia in Italia, e di fotografare, per quanto è possibile, le diverse realtà esistenti sul nostro territorio.

I colleghi che incontreremo rispondono alle esigenze sanitarie emergenti in campo oftalmologico con la loro attività e dell'equipe che dirigono, e la loro personalità spesso caratterizza tutta la struttura dove operano.

La vita professionale di ciascuno ha superato tutte le tappe del percorso ospedaliero, universitario o nella libera professione, raggiungendo posizioni apicali e di prestigio. Il fine di queste inchieste lungo la nostra penisola non è quello di esaltare questo o quel collega, ma di offrire in modo diretto uno spaccato della loro esperienza professionale ed umana, che possa aiutare le nuove generazioni nelle difficoltà che li attendono.



Attraverso le domande conosceremo differenti realtà sanitarie non sempre sotto la luce dei riflettori, e la risposta offerta alle patologie oftalmologiche, semplici e più complesse. La struttura sanitaria resta l'elemento prioritario. Le capacità organizzative dei singoli dirigenti determinano la qualità finale delle prestazioni offerte, e questa rispondenza si ritrova nelle valutazioni di gradimento degli utenti.

Oneri ed onori per il nostro intervistato, oltre ad una grande responsabilità.

Gli aspetti umani e professionali che di volta in volta emergeranno vanno oltre la semplice curiosità.

Siamo fiduciosi che questa nuova rubrica risconterà il favore dei lettori, potrà essere di monito alle nuove generazioni nel fare di più e meglio, e di incoraggiamento nell'affrontare gli ostacoli della loro vita di oculisti. Non per ultimo conoscere i percorsi di vita professionale di tanti illustri colleghi offrirà, per chi è più avanti negli anni, un personale confronto sia nel condividere i momenti comuni che nel rilevarne le inevitabili differenze.

Intervista al Dott. Pierangelo Pintore

Responsabile - U.O. Oculistica Ospedale Marino, Alghero

Dottor Pintore l'Oftalmologia in Sardegna ha acquisito negli ultimi decenni sempre più visibilità ed autorevolezza. L'elevata qualità della risposta sanitaria si riscontra con maggior risalto nell'Oftalmologia, per il rilevante contributo delle realtà territoriali. Quali sono stati i passaggi salienti di tale progresso? Quali le risposte che l'Oftalmologia offre agli utenti nella sua Regione?



Sì, devo dire che l'Oftalmologia in Sardegna ha raggiunto negli ultimi anni un livello soddisfacente per qualità, allargando contestualmente l'offerta dei servizi disponibili sia negli Ospedali che nelle varie realtà del territorio regionale. Hanno validamente contribuito a tale crescita il ricambio generazionale nei luoghi di lavoro, l'ammodernamento tecnologico con la diffusione

e l'affinamento di tecniche e metodiche sia chirurgiche che diagnostiche. Da ultimo mi pare di avvertire, e questo è molto positivo, una maggiore attenzione da parte della classe politica regionale per ciò che concerne la riorganizzazione della rete ospedaliera e l'assistenza territoriale, attraverso progetti di rete integrati, che mirano a valorizzare le competenze nell'ambito delle varie discipline.

Da gennaio 2017 è nata in Sardegna l'Azienda per la Tutela della Salute (ATS) con sede a Sassari. E' stato tutto accorpato in un'unica Azienda con otto aree socio-sanitarie, corrispondenti alle vecchie ASL, oltre la Città Metropolitana di Cagliari. Questa riorganizzazione ha portato reali vantaggi, servizi migliori, minori costi, uniforme qualità di risposte sanitarie anche per l'Oftalmologia?

La riforma sanitaria approvata in Sardegna di recente tarda a manifestare i suoi effetti, anche se gli accorpamenti di ASL, Ospedali, Funzioni e Servizi dovrebbero consentire di tenere maggiormente sotto controllo la spesa sanitaria, uniformando i costi delle prestazioni, con gare di appalto e capitolati di spesa unificati. I veri vantaggi, a mio avviso, diventeranno più evidenti se si riuscirà a ridistribuire le risorse in modo più appropriato, investendo gli eventuali virtuosi risparmi in tecnologia, formazione e riqualificazione del personale.

Quali sono le patologie oftalmiche più frequenti del territorio di Alghero, Città con connotazioni ancora catalane, e del territorio della Riviera del Corallo, oltre la cataratta? Quali sono le risposte offerte dal Reparto che lei dirige? Quali le performance? Avere un'equipe giovane e motivata migliora veramente la risposta sanitaria complessiva?

Operiamo ogni anno circa 2.300 cataratte di ogni tipo ed effettuiamo circa 500 trattamenti intravitreali con anti-VEGF e corticosteroidi. Inoltre operiamo numerosi pazienti con glaucoma preferendo gli impianti valvolari, senza contare gli interventi sugli annessi oculari. Non ci occupiamo della chirurgia vitreoretinica che indirizziamo presso la Clinica Oculistica dell'Università di Sassari, magistralmente diretta dal Professor Francesco Boscia. Non potevamo nella terra dei centenari, (proprio ad Alghero vive una signora di 110 anni), non occuparci di maculopatie. Abbiamo in questi anni creato e potenziato un Servizio di Retina Medica con una sezione di Diagnostica Strumentale efficiente, che dispone di tutte i più moderni device in grado di aiutarci nelle diagnosi, anche nei casi più complessi. Questo Servizio, inoltre, segue da tempo centinaia di pazienti diabetici, patologia ad altissima incidenza in Sardegna. Anche per quest'alta morbilità abbiamo preteso e ottenuto che il Centro per la cura e prevenzione del diabete nel nostro Presidio Ospedaliero fosse attiguo alla U.O che dirigo. Infine controlliamo tanti pazienti con cheratocono, altrettanto diffuso nella nostra Regione, per il quale speriamo di attivare presto un Centro di Riferimento, con l'utilizzo dei protocolli più efficaci. Tutto questo è possibile per il prezioso ed insostituibile contributo dei cinque colleghi oftalmologi in forza al nostro Reparto, alcuni molto giovani, oltremodo motivati, competenti e particolarmente volenterosi. In più possiamo contare su otto/nove infermieri bravissimi nell'assistenza e nell'accoglienza, decisivi nel

costruire un clima favorevole, di efficiente organizzazione, molto apprezzato dai nostri pazienti, e che rende particolarmente premiante il lavoro collettivo.

Massimiliano Perlato, Direttore del Blog molto popolare "Tottus in pari", riferisce che gli storici fanno risalire ai Cartaginesi, conosciuti come popolazione feroce e scontroso, il "difficile" carattere dei sardi. Ha ancora validità quest'affermazione? Le nuove tecnologie trovano maggiori ostacoli nell'affermarsi ed essere apprezzate rispetto alla terraferma?

La Sardegna ha subito nel corso della sua storia, in particolare dal VI secolo a.C., com'è noto, diverse dominazioni (fenicio-punica, romana e spagnola tra le più importanti), che hanno sicuramente influenzato i costumi, le abitudini e i comportamenti della popolazione autoctona. L'isolano introverso, diffidente, fortemente identitario e poco "comunitario", per certi versi ancora attuale nell'immaginario collettivo, lascia oggi decisamente il posto al sardo attivo, informato, aggiornato ed integrato, fiero come sempre, generoso e attento, più propositivo e meno vittimista, aperto al mondo globale, pur continuando ad essere orgoglioso dei suoi valori territoriali e culturali. Tutto questo consente oggi di conoscere, apprezzare e rivendicare, proprio perché si vive in un'isola, le nuove tecnologie e gli ammodernamenti necessari. Occorre essere sempre capaci a trasformare quello che appare come un handicap in un'opportunità.

Quali sono i suoi prossimi obiettivi di crescita professionale, e quale sviluppo prevede per la sua Unità Operativa Complessa? Com'è organizzato il suo Reparto?

Mi piace sottolineare che il lavoro nella nostra U.O. negli ultimi anni è stato molto apprezzato, con un percorso di crescita professionale davvero stimolante e proficuo. Disponiamo di tecnologie avanzate, di risorse umane numericamente ancora insufficienti ma con ottima professionalità, e abbiamo un Ospedale con ambulatori e Sale Operatorie molto funzionali. Detto questo, ritengo che per essere tutto più appagante, dobbiamo coralmemente lavorare con e per un obiettivo: ottimizzare l'assistenza attivando ulteriori sinergie con la Clinica Oculistica dell'Università di Sassari, grande risorsa di tutto il territorio. Questo consentirebbe di valorizzare le professionalità degli operatori e di

potenziarne la formazione attraverso scambi di compiti e accesso alle nuove tecnologie.

I rapporti con l'Università sono sempre importanti e stimolanti e, forse, lo sono di più dove i collegamenti logistici sono maggiormente difficoltosi. Alghero stessa, la piccola Barcellona, è sede universitaria per alcune discipline. Quale è il vantaggio di avere vicino ad una sede come Sassari? I feedback culturali sono sempre intensi e proficui? I Congressi di Maggio che con tanto successo lei organizza insieme a Francesco Zanetti, Primario di Ozieri, sono di stimolo per la comune crescita culturale? Quali gli sforzi necessari per la loro riuscita?

Sono molto contento del successo che anche quest'anno il Congresso di Maggio, arrivato ormai alla quinta edizione, ha unanimemente riscontrato. Gli apprezzamenti ricevuti da voi relatori, da tutti i colleghi e gli operatori che vi hanno preso parte, ne avvalorano il gradimento, e sono per me, Francesco Zanetti e i tutti i nostri collaboratori un'importante stimolo per riproporlo ancora, con due obiettivi fondamentali:

potenziarne lo spessore scientifico e mantenere, se possibile migliorandolo, il clima organizzativo, amicale e ospitale, che ha sempre contraddistinto ogni edizione.

Per ultimo le pongo la stessa domanda con cui ho deciso di terminare le mie interviste, per dare un ampio ventaglio di opinioni su un problema non secondario. Le sembra un metodo giusto quello scelto per l'ingresso alla Facoltà di Medicina e Chirurgia? Si selezionano veramente i giovani migliori? Lei com'è messo con i quiz? Entrerebbe oggi in Medicina?

A mio avviso il metodo con i quiz, in uso da anni per regolamentare l'accesso alla Facoltà di Medicina, è sbagliato, semplicistico, non premia e non seleziona i giovani migliori e più preparati. Preferisco un sistema in cui tutti possano iscriversi, dove la selezione avvenga rispettando propedeuticità, obiettivi biennali e sbarramenti a tempo, senza possibili aggiri. Credo che questo sistema sia più premiante oltre che più giusto. Nonostante io abbia da sempre una certa propensione per i quiz, avendo visionato quelli che i miei due figli hanno compilato per accedere alla Facoltà di Medicina, penso proprio che avrei scarse chances di superare la prova.

Evoluzione della fotografia retinica e Imaging Widefield



Amedeo Lucente

Abstract

L'imaging Widefield e Ultra-Widefield si è affermato nell'Oftalmologia con devices sempre più performanti e completi nella diagnosi delle patologie neuro-corio-retiniche. L'articolo traccia le linee più salienti di tale progresso, descrive la tecnologia alla base dell'imaging widefield con una disamina della letteratura più recente a sostegno dell'efficacia dell'ampio campo nelle più frequenti patologie retiniche.

Keywords e abbreviazioni: AMD Age Macular Degeneration, DME Diabetic Macular Edema, DR Diabetic Retinopathy, FA Fluorescein Angiography, FAF Fundus AutoFluorescence, FoV Field of View, ICG Indocyanine Green, NV Neovascularization, ROP Retinopathy of Prematurity, RPE Retinal Pigment Epithelium, SLO Scanning Laser Ophthalmoscope, TRP Targeted Retinal Photocoagulation, UWF Ultra-WideField, UWFA Ultra-WideField Fluorescein Angiography, WF WideField.

Introduzione

La fotografia retinica ha oltre un secolo di vita. Lucien Howe (1848-1928) fisico americano, professore di Oftalmologia all'Università di Buffalo, presidente della American Ophthalmological Society e fondatore dell'Howe Laboratory of Ophthalmology presso l'Università di Harvard, molto ha contribuito al progresso di tale tecnica, ottenendo prestigiosi premi e numerose medaglie da molti organismi nazionali ed internazionali.

Howe, prima di ritornare definitivamente negli USA, insieme al suo assistente Elmer Starr, ha compiuto numerosi studi sulla fotografia retinica in Germania ad Heidelberg, collaborando con Hermann von Helmholtz (1821-1894), scienziato poliedrico, tra i più conosciuti e valorosi del suo tempo, tanto da meritare l'appellativo di "Cancelliere della fisica".

In occasione della riunione della Società Transamericana nel 1887, nell'articolo "Photographs of the interior of the eye", Howe descrisse dettagliatamente la tecnica fotografica del fondo oculare e pubblicò un'immagine della retina definendola "first recognizable fundus photograph".

I primi tentativi per ottenere l'immagine interna del bulbo furono attuati con un bruciatore Bunsen.

Come descrive lo stesso Lucien Howe, l'esame risultava così doloroso da ricorrere alla somministrazione di cocaina:

"The heat was so intense that we had to use topical cocaine to keep the patient from twisting in pain" [1].

S. Duke-Elder fa risalire ad Adrian C. Van Trigh, mezzo secolo prima, l'illustrazione a colori della retina:

"The first coloured printed illustration of the fundus of the eye which appeared in the thesis of Adrian Christopher Van Trigh (1825-64), Dissertatio Ophthalmologica Inauguralis de Speculo Oculi in 1853..." [2,3] (Fig. 1).

Fig. 1 - Illustrazione del fondo oculare in bianco e nero attribuita a Van Trigh e disegnata originalmente a colori nel 1853 (reproduced from Duke-Elder, 1967).



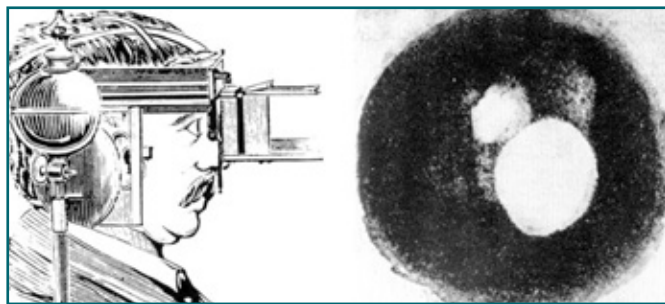


Fig. 2 - Prima fotografia del fondo oculare e della rudimentale Fundus Camera attribuita dalla maggior parte della letteratura a W.T. Jackman e J.D. Webster, apparsa un anno prima (1886) della relazione di Howe sul "Philadelphia Photographer"

La prima fotografia del fondo oculare dalla maggior parte della letteratura è tuttavia attribuita ai dottori W.T. Jackman e J.D. Webster, apparsa un anno prima (1886) della relazione di Howe sul "Philadelphia Photographer" [4] (Fig. 2).

Quest'immagine ottenuta dopo 2,5 minuti di esposizione con un bruciatore a carbonio (albo-carbon burner) e un rudimentale oftalmoscopio mostrava solo il nervo ottico.

La disputa su chi fu effettivamente il primo a fotografare e pubblicare l'immagine del fondo oculare è tuttora aperta e non definita.

All'inizio del Ventesimo Secolo, nel 1927, Frederick

Dimmer ideò, dopo studi iniziati nel 1889 e completati nel 1904, un prototipo di fundus camera che permetteva una fotografia della retina ripetibile e di buona qualità; lo strumento molto ingombrante non venne però mai prodotto in serie [5→7].

Imaging retinico moderno

La prima effettiva fundus camera basata sui principi dell'ottica geometrica dell'oculista svedese e premio Nobel per la Medicina (1911) *Allvar Gullstrand* (1862-1930), fu progettata nel 1925 da J.W. Nordenson, e un anno dopo realizzata dalla ditta Carl Zeiss (Fig. 3a, Fig. 3b).

Questo device era caratterizzato inizialmente da un'apertura angolare di 10 gradi, raddoppiata in breve tempo a 20 gradi e, dopo lunga elaborazione, portata a 30 gradi, standard nella retinografia fino all'ETDRS degli anni Ottanta[8] (*vedi nota).

Utilizzava un'esposizione di 0,5 secondi e un color film come pellicola con indubbi benefici per la definizione, gli artefatti da movimento e i minori danni retinici da esposizione.

Il problema principale della fotografia del fondo oculare era l'illuminazione del polo posteriore, fino agli anni Trenta non ottenibile in modo soddisfacente.

Inizialmente la luce di ritorno era infatti solo il 10% rispetto a quell'inviata; la dilatazione pupillare fu perciò

*Nota

L'ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) è stato uno studio clinico multicentrico sostenuto dal NEI (National Eye Institute) randomizzato, progettato per valutare l'efficacia della fotocoagulazione con argon laser verso il trattamento con aspirina, nella gestione di pazienti con retinopatia diabetica non proliferante NPDR (Non-Proliferative Diabetic Retinopathy) o precocemente proliferante HR-PDR (High-Risk Proliferative Diabetic Retinopathy). Iniziato nel dicembre 1979, completato nel giugno 1985 con follow-up nel 1988, e pubblicato nel 1991, l'ETDRS ha coinvolto 22 centri, 3.711 pazienti tra 18 e 70 anni di entrambi i sessi, seguiti per un tempo minimo di 4 anni, senza precedenti trattamenti laser con un visus uguale o superiore a 20/40. I criteri di eleggibilità includevano un ampio range di aspetti retinici della malattia, dall'edema maculare severo con visus di 20/200, agli essudati duri di piccole o grandi dimensioni. L'efficacia dell'aspirina si basava sull'osservazione che i diabetici in terapia con grandi dosi di tale molecola per concomitante artrite reumatoide, mostravano minore prevalenza di lesioni vascolari retiniche rispetto ai diabetici senza malattie reumatiche. Le considerazioni sull'aggregazione piastrinica e la chiusura dei capillari migliorata dall'aspirina in vitro sono state attentamente valutate, controllate e monitorate in questo studio. I pazienti sono stati assegnati casualmente alla terapia con aspirina (650 mg al giorno) o al placebo [9]. Un occhio di ciascun paziente è stato assegnato, in modo del tutto casuale, al trattamento fotocoagulativo argon laser focale in macula (focal macular laser) o esteso in periferia (peripheral scatter laser), mentre l'occhio adelfo veniva osservato con differimento della fotocoagulazione; entrambi gli occhi dovevano essere esaminati almeno ogni 4 mesi. La fotocoagulazione era effettuata negli occhi assegnati al differimento non appena si rilevava retinopatia proliferativa ad alto rischio. L'uso di aspirina non ha influenzato la progressione della retinopatia nella fase proliferativa ad alto rischio negli occhi assegnati al differimento fotocoagulativo, non ha aumentato il rischio di emorragia vitreale, non ha influenzato il visus; si è invece constatata l'associazione tra l'assunzione dell'aspirina e un minor rischio di malattie cardiovascolari [9]. Lo studio ha concluso che per i pazienti con retinopatia diabetica non proliferativa o proliferativa da lieve a grave, era probabile che l'aspirina non avesse effetti benefici clinicamente importanti sulla progressione della retinopatia; non vi erano tuttavia controindicazioni oculari al suo uso se richiesto per malattie cardiovascolari o per altre indicazioni mediche. Inoltre ha dimostrato che il laser maculare focale riduce il rischio di una perdita moderata della vista fino al 50% negli occhi con "edema maculare clinicamente significativo", oltre l'utilità del trattamento argon laser con una minor perdita di visus statisticamente significativa per gli occhi trattati precocemente sulla retina periferica, più evidente per i non insulino-dipendenti. Tuttavia il trattamento laser poteva essere differito fino alla comparsa di una retinopatia intermedia/moderata non proliferativa; la fotocoagulazione doveva essere invece eseguita senza indugio in quasi tutti gli occhi con retinopatia proliferativa ad alto rischio. Infine la vitrectomia precoce era presa in considerazione nella retinopatia diabetica proliferativa attiva avanzata; tutti i pazienti con retinopatia diabetica dovevano sempre e comunque ricevere un attento e stretto follow-up [10]. L'imaging retinico utilizzato da questo trials comprendeva una fotografia a 7 campi che oltrepassava le arcate vascolari. Tale metodica permise una migliore diagnosi e trattamento della retinopatia diabetica e venne utilizzata presto come standard in molte patologie corioretiniche.



Fig. 3a - Brochure della Reflex free Retinal Camera after Nordenson Zeiss, Price \$ 768 f.o.b. N.Y.



Fig. 3b - Fundus Camera Zeiss progettata da J.W. Nordenson

in quegli anni la regola.

Altri limiti non meno importanti erano il tempo d'esposizione, già migliorato da 2,5 a 0,5 secondi, e la qualità delle pellicole.

L'ingegnere americano *Harold Edgerton* nel 1930, con l'invenzione del flash stroboscopico (στροβός vortice e scopio), permise il passaggio alla fotografia ad alta risoluzione, tanto da essere conosciuto come *"l'uomo che ferma il tempo"*.

Il time to market dall'ideazione alla commercializzazione per le fundus cameras serie FF Zeiss negli anni Trenta era ormai terminato.

Queste prime FF, in vendita al prezzo di \$ 768 f.o.b. N.Y. (free on board, New York), permettevano di fotografare nervo ottico e area maculare fino alle arcate vascolari, target definitivo dell'imaging per le patologie neuroretiniche.

Da allora le funzionalità delle fundus camera sono notevolmente migliorate con device non-mydriatic, l'illuminazione elettronica, l'allineamento automatico degli occhi e l'acquisizione digitale ad alta risoluzione.

Evoluzione dell'imaging retinico

L'imaging del polo posteriore delle comuni fundus camera ha una copertura da 45 a 60 gradi. Gli anni Ottanta hanno visto lo sviluppo e il plateau della fotografia retinica, con commercializzazione di numerosi devices capaci di fotografare non molto oltre le arcate vascolari retiniche [11, 12].

Nel Settembre del 1980 *Robert H. Webb et al.* descrissero una nuova tecnica per fotografare la retina, la *"flying spot TV ophthalmoscope"*.

La fonte luminosa era costituita da luce laser che scannerizzava la retina (raster pattern), mentre l'immagine di ritorno era catturata da una videocamera: era nato il

primo SLO Scanning Laser Ophthalmoscope.

Questa tecnologia ridusse l'intensità dell'illuminazione rispetto alle tradizionali fundus camera, visualizzando anche immagini in movimento.

Lo SLO sviluppato da Carl Zeiss e Rodenstock nei primi anni Novanta inizialmente non ha avuto grande diffusione per l'alto costo di produzione.

La Heidelberg Engineering introdusse poco dopo l'HRT che, al contrario, ha avuto largo successo commerciale per l'alto contrasto e l'ottima risoluzione, anche in presenza di opacità di media entità dei mezzi diottrici.

L'HRT è poco influenzato dalla dilatazione pupillare per il concorso dello SLO con le ottiche confocali, cSLO.

L'indagine fotografica retinica è ritenuta da più tempo indispensabile nella diagnosi e follow-up delle più frequenti e pericolose patologie neuroretiniche, tra tutte per frequenza glaucoma e maculopatie.

La retina periferica non compresa dalla fotografia standard è stata poco considerata dalla letteratura nelle patologie riguardanti il polo posteriore fino allo studio ETDRS.

Sempre più risultati emergenti dall'esperienza clinica e dalla ricerca in numerose patologie corioretiniche sostengono l'esigenza di un esame fotografico oltre le arcate vascolari, con riscontri che correlano patologie del polo posteriore alla retina periferica.

Quest'esigenza di documentare il più possibile tutta la neuroretina si rafforza oggi ancor di più per le crescenti esigenze medico-legali e assicurative.

L'apertura del campo retinico con il montaggio 7-Field da 30 gradi, standard fotografico ETDRS, copre un angolo di circa 75 gradi [9, 10].

Per fotografare bene i sette campi si effettuano tre scatti

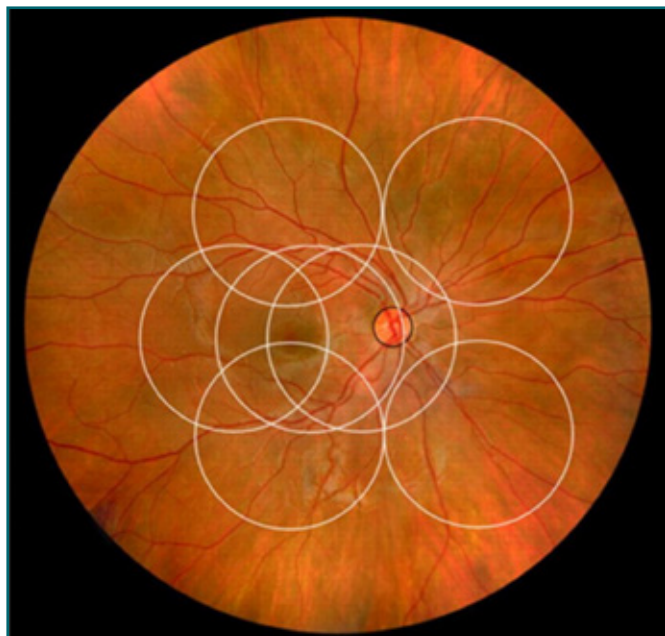


Fig. 4 - 7-Field ETDRS

sull'asse orizzontale, papilla ottica, macula e area temporale alla macula, un quarto e quinto scatto sull'area supero-temporale ed infero-temporale e infine un sesto e settimo scatto sull'area supero-nasale e infero-nasale (Fig. 4).

Il software monta le singole foto con un'imaging finale di 60/75 gradi circa, sovrapponendo automaticamente aree retiniche simili.

In particolare i campi uno→tre coprono 60 gradi, mentre gli altri aggiungono 45 gradi in sovrapposizione; site to site si possono raggiungere 90 gradi.

Clark TM. nel 2008, nel primo capitolo del libro di Arevalo JF "Retinal Angiography and Optical Coherence Tomography", illustra e discute sull'imaging fotografico a 9 campi, protocollo fotografico necessario per una corretta diagnosi e follow-up di molte retiniti periferiche, dall'infezione da citomegalovirus/AIDS (cytomegalovirus retinitis CMVR/AIDS) a molte uveiti [13].

Per i 9 campi sono necessarie fundus camera da 50/60 gradi.

Il Fundus Photography Reading Center FPRC dell'Università del Wisconsin è il centro di riferimento negli USA per le più importanti istituzioni accademiche, fondazioni, aziende farmaceutiche, biotecnologiche, il NEI National Eye Institute, il National Institute of Diabetes and Digestive Kidney Diseases, il Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, oltre che per il Dipartimento della Difesa.

Questo prestigioso centro d'imaging ha messo a punto i software per il 9-Field e il 7-Field modificato, ampiamente utilizzati ed accettati dalla letteratura scientifica internazionale (Fig. 5).

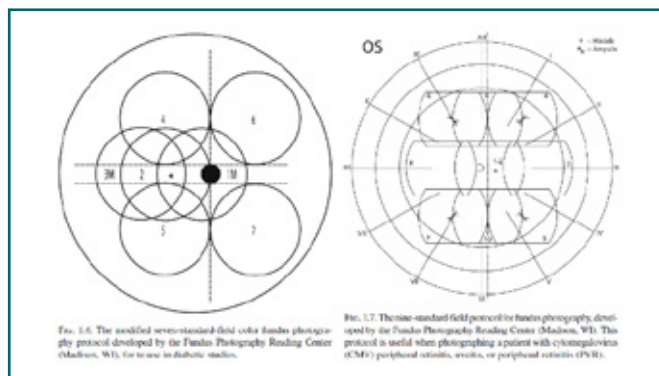


Fig. 5 - Aree retiniche 7-Field e 9-Field (by Arevalo JF)

Widfield & Ultra-Widfield

La tradizionale oftalmoscopia utilizza la parte periferica più ampia dell'area pupillare come via d'entrata della luce; la parte centrale, più piccola, serve da ricezione con una qualità finale d'imaging non lusinghiera.

Lo SLO, inizialmente descritto nel 1980 da Robert H. Webb, G.W. Hurghes e O. Pomerantzeff, utilizza un fascio laser (*laser beam*) di potenza < 100 microW al posto del flash, confocal pinhole lungo il percorso ottico e beam-splitters migliorando molto la risoluzione finale dell'imaging retinico [11].

La rimozione delle interferenze provenienti dai piani adiacenti alla focalizzazione impedisce alla luce riflessa dalle zone fuori fuoco di interferire sul fotomoltiplicatore, che trasforma l'intensità luminosa in segnale elettrico.

Nel sistema SLO, rispetto alla fotografia tradizionale, l'illuminazione e l'osservazione nel percorso dell'area pupillare sono invertite.

Il fascio laser utilizza circa 1/100 dell'area pupillare centrale (0.50 mm²); l'area periferica (50 mm²) è percorsa dalla luce riflessa dalla retina.

Il risultato è una migliore risoluzione delle immagini, minore intensità di luce utilizzata e aumentata sicurezza, grazie anche alla diminuzione della componente blue-light ad alta energia, tra 380 nm e 500 nm, HEV light (High Energy Visible light) [11] [14].

W. Lotmar descrisse nel 1977 la possibilità di ottenere un'imaging retinico di 96 gradi con illuminazione mobile e montaggio di 19 frame [15]. Tale metodica, possibile solo con buona cooperazione del paziente, ampia dilatazione pupillare, lunghi tempi d'esecuzione e grande capacità dell'operatore, di fatto non è proponibile nella pratica clinica di tutti i giorni.

Negli ultimi anni sono stati proposti numerosi devices e studiate varie metodiche per ottenere un'imaging Widefield e Ultra-Widefield della retina.

I più importanti sistemi sono:

- Equator-plus camera di Pomerantzeff-148°→1975 [16]

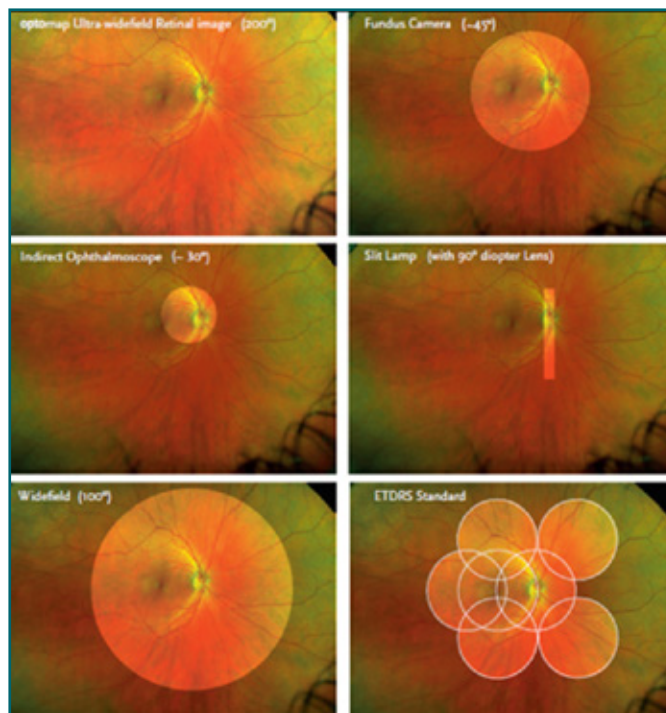


Fig. 6 - Confronto del FoV OPTOS con altri metodi e device (by Comparison of Fields of View
An optomap retinal image compared to conventional devices in a single capture)

- RetCam-130°→1977 [17→19]
- Panoret-1000-130°→2002 [20]
- Staurenghi lens-150°→2004 [21, 22]

Questi devices permettono una fotografia retinica con FoV Field of View tra 100 e 160 gradi circa. Comunemente una fotografia retinica con FoV ≥ 50 gradi è definita Widefield WF imaging, con un FoV ≥ 100 gradi Ultra-Widefield UWF imaging. Sono in commercio nuove fundus camera che con uno/due scatti e montaggio automatico coprono un FoV ~ 200 gradi (Optos e Zeiss), mentre con 6 scatti e montaggio manuale arrivano ad un FoV ~ 267 gradi nasale/temporale (Clarus Zeiss 500) [23] (Fig. 6).

Considerazioni sul FoV

L'occhio umano lo possiamo approssimare ad una sfera con angolo giro di 360 gradi.

Per un'apertura di 180 gradi, fino all'equatore, l'area retinica è teoricamente fotografabile con dilatazione pupillare medio-ampia, anche se, fino all'avvento dell'UWF, non è stato facile raggiungere un tale FoV.

Esistono due metodiche per misurare l'apertura angolare FoV: la prima ha il centro nell'area pupillare, la seconda pone il suo centro goniometrico all'interno del bulbo oculare, all'inserzione tra equatore e asse anatomico (asse ottico).

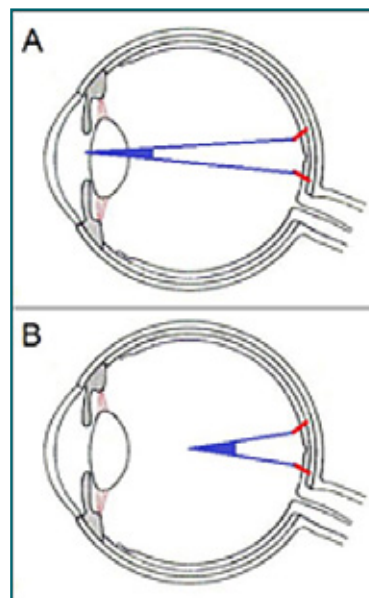


Fig. 7a - FoV secondo i due centri goniometrici

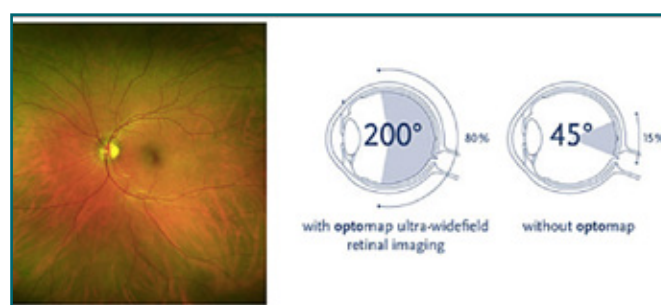


Fig. 7b - Optos Wide-Field Retinal Image e confronto FoV 45° / 200°
(by Vision Source Signature eye care, Orland Park)

L'esistenza di questa doppia scala di misura angolare, poco nota, genera facile confusione.

Il centro nell'area pupillare è utilizzato dai sistemi ottici con lente a contatto, non può superare i 180 gradi ed è conforme alle norme ISO 10940 (International Organization for Standardization).

Tali norme riguardano gli strumenti oftalmici e ottici (ISO 10940 was prepared by Technical Committee ISO/TC 172, Optics and photonics, Subcommittee SC 7, Ophthalmic optics and instruments).

La seconda metodica ha come centro goniometrico il centro del bulbo oculare e permette di andare oltre l'equatore.

Con tale metodica l'apice dell'angolo goniometrico si avvicina alla retina e il FoV è inevitabilmente maggiore. Per fare un esempio, con il Clarus 500 Zeiss che utilizzo da qualche mese, un solo scatto (one shot) copre un'area retinica di 90 gradi secondo ISO 10940, oppure 133 gradi considerando il centro goniometrico nel bulbo oculare (Fig. 7a, Fig. 7b) [24].

Naturalmente le due aree sono sovrapponibili per estensione retinica.

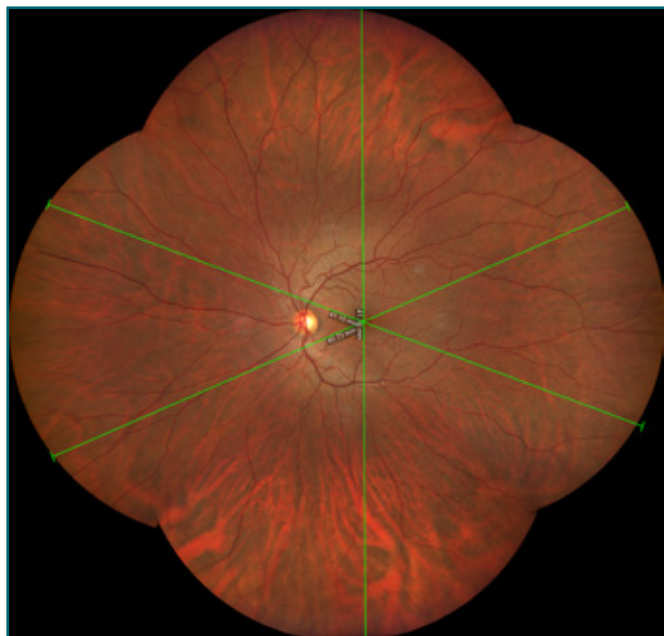


Fig. 8 - Montaggio automatico four shot (FoV 200° wide by 200° tall) con Clarus 500 Zeiss occhio emmetrope. La lunghezza misurabile è ~ 41 mm da estremo ad estremo.

Le curiosità tecniche e i calcoli possibili utilizzando i devices UWF sono molteplici.

Un bulbo oculare emmetrope teorico ha un diametro antero-posteriore ~ 24 mm e una lunghezza della circonferenza $\sim 2 \pi r = 2 \times 3,14 \times 12 = 75,36$ mm (secondo molti autorevoli testi di anatomia, tra i quali Testut, Zaccheo, Bonnet, Orzalesi, le dimensioni del bulbo oculare umano sono: diametro trasverso 23,5 mm; diametro verticale 23 mm; diametro antero-posteriore o asse dell'occhio 25-26 mm; la sua forma ricalca un ellissoide triassiale).

Una fotografia con FoV di 180 gradi copre un'emicirconferenza di lunghezza $\sim 37,68$ mm ($75,36/2$); l'area retinica della sfera con raggio 12 mm $= 4 \pi r^2 = 4 \times 3,14 \times 12^2 \sim 1808$ mm²; l'area dell'emisfera è di conseguenza $\frac{1}{2}$ di 1808 mm² ~ 904 mm².

Con il Clarus 500 Zeiss, da estremo nasale a temporale, due foto (two shots), montaggio automatico e FoV ~ 200 gradi, la distanza lineare riscontrabile è quasi sempre > di 40 mm.

I dati numerici quindi tornano: ~ 37,68 mm è la lunghezza dell'emisfera teorica con FoV di 180 gradi e ~ 40 mm è la lunghezza da estremo nasale-temporale con FoV ~ 200 gradi, lunghezza riscontrabile anche tra ore 12 ed ore 6 dopo montaggio di 4 foto in automatico (Fig. 8).

Altri intriganti quesiti che emergono utilizzando UWF sono la misura FoV da ora serrata ad ora serrata di un bulbo emmetrope e, di conseguenza, l'angolo non

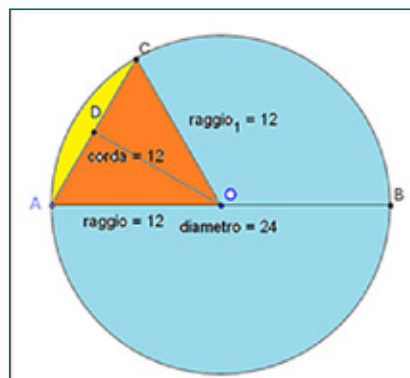


Fig. 9 - Cerchio considerato nel testo

compreso dall'attuale imaging UWF.

La Zeiss dichiara che il Clarus 500 può coprire un'area ~ 267 gradi con montaggio manuale di 6 scatti (six shots).

Partiamo da un bulbo oculare per semplicità simile ad una sfera teorica, con diametro ~ 24 mm, e consideriamo il centro angolare all'interno del bulbo oculare (fuori dalle norme ISO).

La distanza bianco-bianco corneale è ~ 12 mm, l'arco corneale sotteso a tale corda è lungo $1/6$ di tutta la circonferenza ($75,36 : 6 \sim 12,56$ mm), i raggi della sfera considerata sono ~ 12 mm.

Se consideriamo inoltre che un corpo ciliare è lungo ~ 6 mm (Testut et al.), e sottraiamo dalla circonferenza ~ 75,36 mm l'arco corneale ~ 12,56 mm + i due corpi ciliari (~ 6 mm x 2), troviamo una lunghezza residua: $75,36 - [12,56 + (6 + 6)] \sim 50,8$ mm, corrispondente alla lunghezza interna della emisfera residua da ora serrata ad ora serrata (-).

Inoltre il triangolo equilatero con apice nel centro del bulbo, tre lati coincidenti ai raggi ~ 12 mm, di cui uno è il segmento bianco-bianco, ha gli angoli tutti ~ 60 gradi (equilatero/equiangolo; corda corneale $1/6$ della circonferenza, angolo corrispondente 60°; $360^\circ : 6 \sim 60^\circ$) (Fig. 9).

Se si aggiunge alla lunghezza lineare dei due corpi ciliari (~ 6 mm x 2) l'arco corneale ($\sim 12,56$ mm) troviamo un arco complessivo di ~ 24,56 mm (da ora serrata ad ora serrata passando per l'arco corneale), e un angolo sotteso a tale settore circolare ~ 117,32 gradi, facilmente ottenibile: ($75,36 : 360 = 24,56 : x$; $x \sim 117,32^\circ$).

Di conseguenza, le misure teoricamente fotografabili, pur se arrivassero fino all'ora serrata, sono inferiori da quelle riferite: $360^\circ - 117,32^\circ \sim 242,68^\circ$, anche considerando le molte approssimazioni di questi calcoli (-). In una presentazione di Jean-François Korobelnik dell'Università di Bordeaux per Zeiss all'ora serrata è assegnato un FoV pari a 230 gradi [25].

Dalla mia esperienza e dall'imaging riscontrabile, anche con montaggio six shots, non si arriva a fotografare

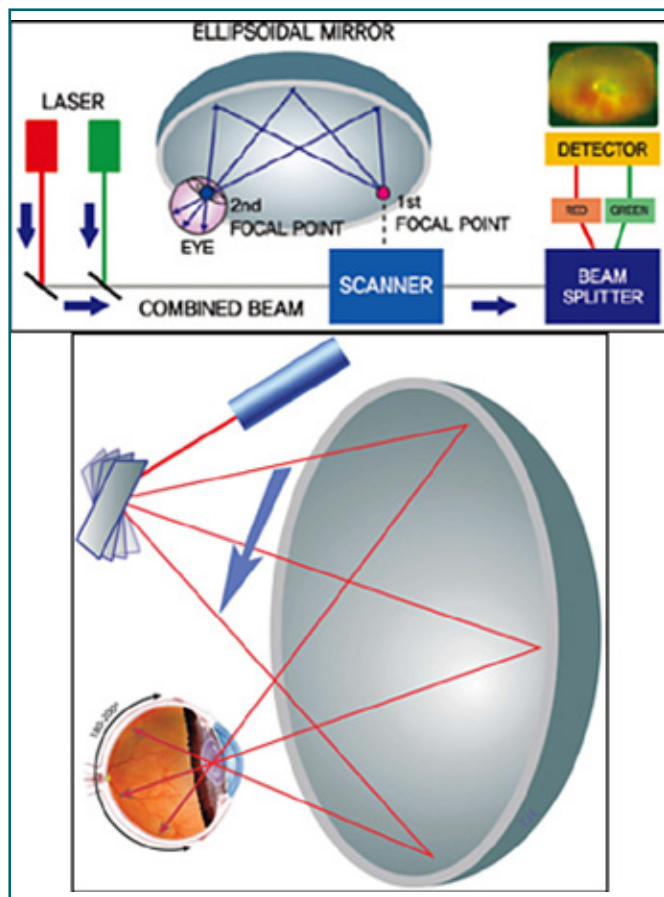


Fig. 10 - Schema di funzionamento di Optos

molto oltre le vene vorticosi, tranne che facendo forzare lo sguardo al paziente. Pertanto, l'esame accurato della periferia retinica resta fondamentale.

La discussione è comunque tutta aperta al confronto, sicuramente proficua con la diffusione dei devices UWF.

Devices Ultra-Widened no-contact

In commercio sono disponibili pochi devices UWF.

I primi in mercato dal Duemila sono stati gli Optos, disponibili in più versioni, Daytona, Daytona Plus e California af – fa – icg.

L'ultimo device disponibile sul mercato europeo dal 2018 è il Clarus 500 Zeiss.

La Heidelberg (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany) con il modulo UWF non a contatto, che si adatta alla testa degli HRA cSLO, ha reso possibile l'ampliamento del FoV fino a 55 gradi per FA, ICGA e FAF, con grande beneficio per i suoi devices, i più utilizzati nell'imaging retinico con colorante [26].

Altri sistemi WF sono Eidon (CenterVue, Padova, Italy), F-10 Nidek (Nidek, Gamagori, Japan), e il wide-angle Canon (Canon, USA). Questi devices permettono immagini ~ 60 gradi.

Gli Optos Fundus camera (Optos 200Tx, Dunfermline, UK) sono cSLO con ottiche migliorate da beam-splitters e aperture confocali.

Questi devices permettono FoV ~ 200 gradi e, da poco tempo, con software advance, FoV ~ 220 gradi; la Optos riferisce di coprire 82% circa della superficie retinica (82% di 360° ~ 295°) [27, 28].

I devices Optos utilizzano uno specchio ellissoide, un galvanometro oscillante ad altissima sensibilità e varie sorgenti laser con lunghezza di 532 nm e 633 nm per immagini digitali two-color verde e rosso, 488 nm blue per autofluorescenza FAF, e un laser a 805 nm per infrarosso/indocianina.

Hanno 20 pixel di risoluzione per grado angolare, tempo di scatto 0,25 secondi e necessitano di 2 mm come apertura minima pupillare [29] (Fig. 10).

Il Clarus 500 UWF Zeiss, sul mercato USA da Settembre 2017 e dai primi mesi di quest'anno in Europa, utilizza tre LED ad ampio spettro (RGB Channel) e un laser a diodi (IR laser diode) a 785nm.

Il canale Red Channel 585–640nm è indicato particolarmente per evidenziare i vasi retinici, coroideali e l'EPR; il canale Green Channel 500–585nm è utile per evidenziare le emorragie e i fori maculari; il canale Blue Channel 435–500nm è più idoneo per visualizzare le patologie epiretiniche e i difetti delle fibre ottiche [30].

Una luce rettangolare spazza tutta la retina rapidamente, metodologia denominata Broad Line Fundus Imaging (BLFI; US Patent No 9.456,746 B2, date of Patent Oct. 4, 2016; Bulblitz et al.) e, con ottiche

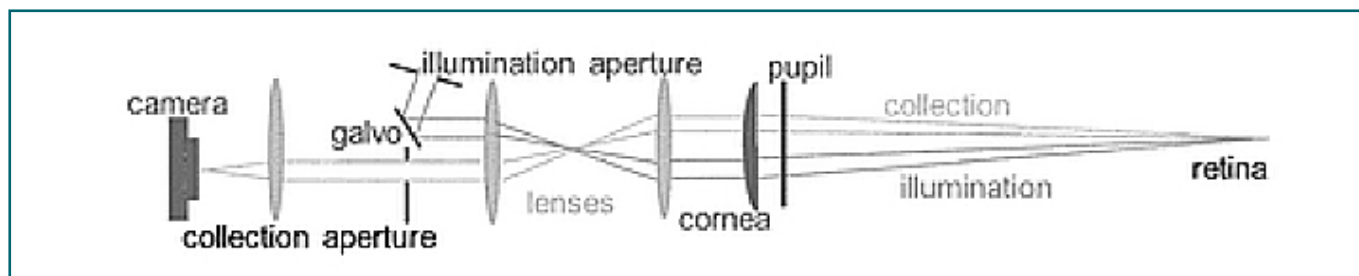


Fig. 11 - Broad Line Fundus Imaging utilizzato da Clarus 500 Zeiss

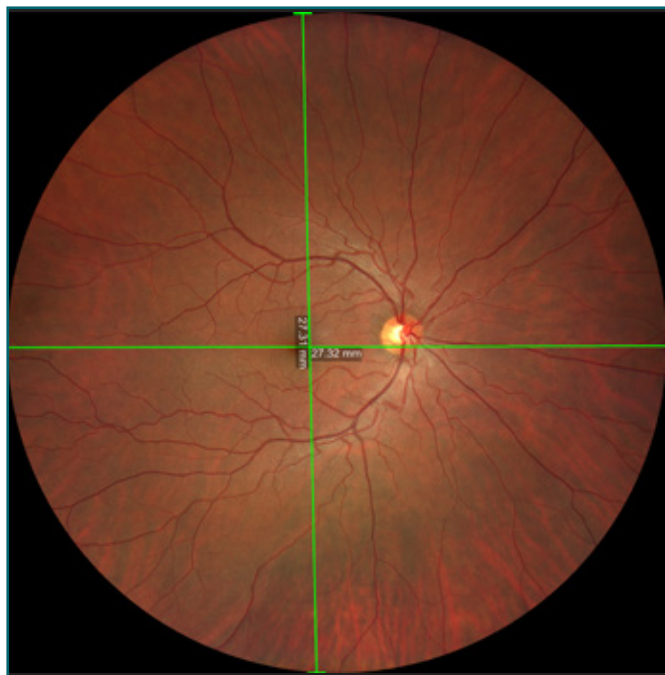


Fig. 12 - FoV 133° x 133° occhio emmetrope one shot con Clarus 500 Zeiss. Lunghezza misurabile da estremo ad estremo S-I-N-T è ~ 27 mm

confocali modificate, ottiene una riduzione notevole dei riflessi dovuti ai mezzi diottrici attraversati e annulla l'effetto dello sbiancamento generato dalla papilla ottica, permettendo un'imaging in presenza di opacità di media entità, specie a carico del cristallino in meno di 0,2 secondi (Fig. 11).

Questo nuovo UWF capace di catturare FAF Green e Blue molto dettagliate, ha un sensore di 12 megapixel, 7 micron di risoluzione con apertura pupillare $\leq 2,5$ mm.

La FAF Green (FAF-G) è utile per lo studio delle maculopatie in genere, mentre la FAF Blue (FAF-B) aumenta le informazioni per la forma geografica.

L'illuminazione a laser infrarosso IR trova indicazione per l'indagine sulla corioide e per visualizzare le ghiandole di meibomio nella sindrome dry eye.

Il Clarus 500 Zeiss può scattare un'immagine singola con FoV di larghezza (wide) ed altezza (high) ~ 133 gradi (one shot), da preferire per le patologie del polo posteriore (Fig. 12).

In automontaggio si può optare per due immagini (two shots), FoV ~ 200 x 133 gradi (200° wide by 133° high) (Fig. 13a e 13b), oppure per quattro immagini (four shots), FoV ~ 200 x 200 gradi (200° wide by 200° tall) (Fig. 8); infine si può allargare ulteriormente ~ 267° con montaggio manuale (six shots), molto utile nelle patologie corioretiniche più estese [29] (Fig. 14).

Clarus 500 è capace ancora di scattare fotografie stereo della papilla ottica ed esterne della regione orbitaria;



Fig. 13a - FoV (200° wide by 133° high) con Clarus 500 Zeiss. Confronto d'imaging con altri FoV e con ETDRS



Fig. 13b - FoV (200° wide by 133° high) con misure lineari ottenibili

per Clarus 700 completo di FA/ICG bisognerà attendere il 2019 [31].

Performance dell'imaging Ultra-Widefield

Importanti osservazioni cliniche in molteplici patologie stanno testimoniando sempre più l'importanza dell'imaging UWF come un valore diagnostico e prognostico imprescindibile.

La retinopatia diabetica RD, le uveiti, le occlusioni vascolari, i tumori endoculari, la retinopatia del prematuro, le degenerazioni periferiche con o senza rotture retiniche e presenza di distacco di retina, oltre che le patologie del polo posteriore, testimoniano sempre più l'efficacia di tale modalità d'imaging [32].

Patel RD, Wessel MM et al. confermano insieme a molte altre ricerche pubblicate da tempo, che l'ischemia retinica può indurre e sostenere l'edema maculare diabetico.



Fig. 14 - Six Shot con FoV fino a 267°. La lunghezza misurabile site to site è ~ 47/49 mm. Si può notare il confronto con l'area retinica ~ 45°

In particolare si è dimostrata l'associazione tra la non perfusione retinica periferica, con o senza neovasi presenti, e l'entità e la persistenza del DME [33, 34].

L'avvento della UWFA Ultra-Widefield Fluorescein Angiography ha permesso una più attenta valutazione dei processi vascolari corioretinici, indicando nuove vie di trattamento per il DME [35].

La modalità di trattamento laser denominata TRP Targeted Retinal Photocoagulation potrebbe sostituire nella DR avanzata con DME la panfotocoagulazione retinica e le inevitabili sue sequele.

Un trattamento selettivo delle aree retiniche sorgenti di VEGF suggerisce la positiva combinazione tra laser maculare, TRP e anti-VEGF [36].

Wessel *et al.* già nel 2012 hanno affermato l'importanza dell'imaging UWF, nonostante in un loro lavoro di revisione della classificazione della DR affermino che non esiste relazione tra l'entità dell'ischemia e lo spessore maculare. Terminano ribadendo l'efficacia del trattamento TRP step-wise per la regressione dei neovasi retinici, e che l'utilizzo dell'UWFA aumenta del 10% l'area retinica interessata da alterazioni vasali nella DR, non evidenziabile con FA [37, 38].

Gupta *V et al.* suggeriscono che l'utilizzo di UWFA può allargare la possibilità di diagnosi nelle uveiti posteriori rispetto alla FA [39].

Numerosi altri autori individuano l'importanza dell'imaging UWF/UWFA per monitorare le aree di attività infiammatoria recenti o pregresse nelle uveiti,

dimostrando la concordanza delle aree interessate con quelle scotomatose [40, 41].

Leder *HA e Mesquida et al.* hanno studiato e dimostrato l'utilità del UWF nelle vasculiti non infettive e nella Behçet.

I vasi retinici prequatoriali possono, dalle loro indagini e dalla letteratura, determinare spesso leakage, ischemia e NV, difficili da interpretare senza l'ausilio di una retinografia ad ampio campo [42, 43].

L'imaging UWF è stato molto apprezzato nelle occlusioni vascolari retiniche.

Prasad *et al.* già dal 2010 hanno studiato l'efficacia dell'UWFA nelle occlusioni di branca e emicentrali. Riferiscono che il UWF è essenziale per una migliore diagnosi, gestione e trattamento delle patologie vascolari, perché permette di individuare le aree non perfuse, delimitare in modo più accurato le aree target da fotocoagulare, aumentando la salvaguardia delle aree retiniche ancora perfuse [44].

Tsui *et al.* con l'imaging UWFA hanno cercato di stabilire un indice ischemico nelle occlusioni vascolari tra aree non perfuse e l'intera superficie retinica considerata, delimitando le aree ischemiche manualmente, con maggiore salvaguardia della retina sana [45].

Madhusudhan *S. e Beare N.*, dissertando sulla patogenesi della AMD, hanno confermato l'importanza dell'ipossia e dell'ischemia tissutale della retina periferica come fattori patogenetici della AMD e di NV [46].

Tan *CS et al.* confermando queste ricerche, ribadiscono che forse l'indice più sensibile per l'AMD neovascolare è il riscontro di leakage retinico, più agevolmente evidenziabile in periferia con UWFA. Concludono però dicendo che l'associazione tra la non perfusione periferica e l'insorgenza di NV non è finora adeguatamente supportata da una significatività statisticamente rilevante [47].

La retinopatia del prematuro ROP ha beneficiato da tempo dell'imaging WF con l'utilizzo della RetCam, in uso nei Servizi di Neonatologia dagli anni Ottanta.

Patel *CK et al.* in una loro recente pubblicazione affermano che le Skip areas possono essere più agevolmente evidenziate con UWFA e trattate con laser e/o anti VEGF [48].

Le neoplasie oculari primarie o secondarie sono spesso reperibili nella retina periferica.

Reznicek *L et al.* hanno confermato e revisionato, alla luce dell'UWF e dell'autofluorescenza, gli studi di Shields *et al.* del 1995 [49, 50].

Tali studi identificavano cinque criteri per la diagnosi differenziale tra melanoma maligno e nevo benigno della coroide: (1) la presenza di uno spessore > 2 mm, (2) fluido sottoretinico, (3) la presenza di sintomi

System	Fundus Illumination	Camera type	Field of view	Available to buy?	Pro's	Con's
'Equator Plus' Pomerantzeff camera	Transscleral	Contact	148°	No	■ First wide-field system	■ Not commercially available
Ret-Cam	Transpupillary	Contact	130°	Yes	■ Portable ■ Great on neonates and children	■ Poor imaging through lens opacities
Heidelberg HRA / Spectralis with Staurengli Lens	Transpupillary	Contact and non-contact options	150°	Yes	■ High resolution images ■ Patient comfort as imaging less bright ■ Video capabilities	■ Contact poses a risk of corneal insult ■ Limited to use by optometrist
Multi-image montaging with traditional fundus camera	Transpupillary	Non-contact	Variable	Yes	■ Software modification of current system ■ Easy-to-learn technique ■ Auxiliary members of team capable of capturing images	■ Requires dilation due to multiple flashes ■ Artefacts ■ Time consuming
Eldon confocal scanner	Transpupillary	Non-contact	60° (H) x 55° (V) captured in a single exposure	Yes	■ Fully automated or manual modes	■ Lower field of view
Optos	Transpupillary	Non-contact	200° with once exposure	Yes	■ Single image capture to achieve 200° image ■ Easy to learn ■ Fast image capture	■ Pseudo-colour rendering ■ Requires cooperative patient ■ Artefacts (lids, lashes, lens and exposure)
Clarus 500	Transpupillary	Non-contact	133° (H) x 133° (V) in single exposure 200° (H) x 133° with two exposures	Yes	■ Easy-to-learn technique ■ Auxiliary members of team capable of capturing images ■ Fewer recaptures due to live IR view ■ True colour images ■ Anterior eye imaging including meibomian glands	■ Two image captures required to achieve 200°

Tabella 1 - Tabella riassuntiva con le caratteristiche di alcuni device WF e UWF

clinici, (4) la colorazione orange sulla superficie della neoformazione, (5) la localizzazione ad una distanza di 3 mm dal nervo ottico [51].

Utilizzando UWF per individuare le lesioni periferiche corioretiniche e l'intensità dell'autofluorescenza, meno evidente nei melanomi rispetto ai nevi della coroide, gli autori hanno precisato che UWF facilita la diagnosi differenziale, ed esalta degli aspetti oftalmoscopici di Shields e collaboratori [50].

Le performances dell'UWF hanno trovato positiva applicazione inoltre nella malattia di Coats [52], di Von Hippel-Lindau [53] e nel distacco di retina, con maggiori tutele anche in campo medico-legale.

Prospettive future

L'imaging WF e UWF è ormai una realtà diagnostica, una rivoluzione nell'Oftalmologia mondiale, che ha contagiato anche degli angio-OCT.

Gli sviluppi futuri, sicuramente ancora più importanti e la diffusione sempre più capillare, determineranno

una più pronta diagnosi ed efficace prevenzione in molte malattie corioretiniche.

L'utilizzo di WF e UWF come esami imprescindibili in ogni visita oculistica si affermerà in tempi brevi, con benefici inestimabili in tutto il mondo e positive ricadute socio-economiche facilmente prevedibili.

La possibilità di un rapido sviluppo della telemedicina e di devices portatili come smartphone-based retinal camera con la trasmissione veloce e sicura dei dati digitali wireless, sicuramente potrà aiutare la diagnosi precoce anche nelle popolazioni lontane dai presidi sanitari d'eccellenza [54].

Lo sviluppo dell'UWF imaging, per ora non disponibile nei devices portatili, non potrà che aiutare il progresso nell'Oftalmologia, aumentando la sicurezza della diagnosi e favorendo le risposte terapeutiche più efficaci. ■

REFERENCES

1. Jans Fromow-Guerra-. The evolution of Confocal Scanning Laser ophthalmoscopy. *Retina Today*, sept 2012 63-4.
2. L. Howe. "Photographs of the interior of the eye". *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1887; 4:568-71.
3. Duke-Elder S. *System of Ophthalmology*; St. Louis: CV Mosby, 1961; Vol II:2-3.
4. Jackson W.T., Webster J.D. On Photographing the Retina on the Living Human Eye. *Photographer*, Philadelphia 1886;23:265-76.
5. Dimmer F. *Ueber die Photographie des Augenhintergrundes*. Wiesbaden, Germany: Bergmann, 1907.
6. Dimmer F. *Der Augenspiegel und die Ophthalmoskopische Diagnostik*. Leipzig, Germany: F. Deuticke, 1921.
7. Dimmer F, Pillat A. *Atlas photographischer Bilder des Menschlichen Augenhintergrundes*. Leipzig, Germany: F. Deuticke, 1927.
8. Nordenson J.W. *Augenkamera zum stationarem Ophthalmoskop von Gulstrand Berl. Dtsch. Ophthalm* 1925; Ges. 45. 278.
9. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00000151>.
10. Diabetic retinopathy study. Report Number 6. Design, methods, and baseline results. Report Number 7. A modification of the Airlie House classification of diabetic retinopathy. Prepared by the Diabetic Retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1981;21(1 Pt 2):1-226.
11. RH Webb, GW Hughes, O Pomerantzeff. Flying Spot TV Ophthalmoscope. *Appl Opt* 1980 Sep;19(17):2991-7.
12. <https://www.opticianonline.net/cet-archive/188>.
13. Clark TM. Retinal photography and angiography via film and digital imaging techniques. In: Arevalo JF, ed. *Retinal angiography and optical coherence tomography*, 1st ed. New York: Springer, 2008; chap. 1.
14. <https://www.aoa.org/Documents/CRG/Blue%20Light%20and%20Eye%20Damage.pdf>
15. Lotmar W. A fixation lamp for panoramic fundus pictures (author's transl) [in German]. *Klin Monbl Augenheilkd* 1977;170:767-74.
16. Pomerantzeff O. Equator-plus camera. *Invest Ophthalmol* 1975;14:401-06.
17. Schwartz SD, Harrison SA, Ferrone PJ, Trese MT. Telemedical evaluation and management of retinopathy of prematurity using a fiberoptic digital fundus camera. *Ophthalmology* 2000;107:25-8.
18. Wu C, Petersen RA, VanderVeen DK. RetCam imaging for retinopathy of prematurity screening. *J AAPOS* 2006;10: 107-11.
19. Azad R, Chandra P, Khan MA, Darswal A. Role of intravenous fluorescein angiography in early detection and regression of retinopathy of prematurity. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2008;45:36-9.
20. Pe'er J, Sancho C, Cantu J, et al. Measurement of choroidal melanoma basal diameter by wide-angle digital fundus camera: a comparison with ultrasound measurement. *Ophthalmologica* 2006;220:194-7.
21. Staurenghi G, Viola F, Mainster MA, et al. Scanning laser ophthalmoscopy and angiography with a wide-field contact lens system. *Arch Ophthalmol* 2005;123:244-52.
22. Spaide RF, Orlock DA, Herrmann-Delemazure B, et al. Wide-angle indocyanine green angiography. *Retina* 1998; 18:44-9.
23. ULTRA-WIDE IMAGING True colour ultra-widefield imaging is now a reality in practice, writes independent optometrist Craig McArthur. *PRODUCT FOCUS* 2018, 16 March opticianonline.net.
24. <https://www.opticianonline.net/cet-archive/188>.
25. <https://eyetube.net/collection/zeiss-clinical/a-comparative-look-zeiss-clarus-500-versus-legacy-ultra-widefield-systems>.
26. Witmer MT, Parlitsis G, Patel S, Kiss S. Comparison of ultrawidefield fluorescein angiography with the Heidelberg Spectralis noncontact ultra-widefield module versus the Optos optomap. *Clin Ophthalmol* 2013;7:389-94.
27. Shoughy SS, Arevalo JF, Kozak I. Update on wide- and ultra-wide-field retinal imaging. *Indian J Ophthalmol*. 2015; 63:575-81.
28. Nagiel A, Lalane RA, Sadda SR, Schwartz SD. Ultra-widefield fundus imaging: a review of clinical applications and future trends. *Retina*. 2016;36:660-78.
29. Seidensticker F, Neubauer AS, Wasfy T, et al. Wide-field fundus autofluorescence corresponds to visual fields in chorioretinitis patients. *Clin Ophthalmol*. 2011.
30. https://www.zeiss.com/content/dam/Meditec/us/products/clarus-500/brochures/zeiss_clarus_brochure_us-en_31_020_0005ii_web.pdf
31. opticianonline.net; 1 *OPTICIAN PRODUCT FOCUS* 2018, 16 March.
32. Samir S Shoughy, J Fernando Arevalo, Igor Kozak. Update on wide- and ultra-widefield retinal imaging. *Indian J of Ophthalmology* 2015.
33. Patel RD, Messner LV, Teitelbaum B, Michel KA, Hariprasad SM. Characterization of ischemic index using ultra-widefield fluorescein angiography in patients with focal and diffuse recalcitrant diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2013;155:1038-44.e2.
34. Wessel MM, Nair N, Aaker GD, Ehrlich JR, D'Amico DJ, Kiss S. Peripheral retinal ischaemia, as evaluated by ultra-widefield fluorescein angiography, is associated with diabetic macular oedema. *Br J Ophthalmol* 2012;96:694-8.
35. Tan CS, Sadda SR, Hariprasad SM. Ultra-widefield retinal imaging in the management of diabetic eye diseases. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina* 2014;45:363-6.
36. Oliver SC, Schwartz SD. Ultra-widefield fluorescein angiography. In: Arevalo JF, editor. *Retinal Angiography and Optical Coherence Tomography*. New York: Springer Science and Business Media, LLC; 2009;407-17.
37. Wessel MM, Aaker GD, Parlitsis G, Cho M, D'Amico DJ, Kiss S. Ultra-wide-field angiography improves the detection and classification of diabetic retinopathy. *Retina* 2012;32:785-91.
38. Muqit MM, Marcellino GR, Henson DB, Young LB, Patton N, Charles SJ, et al. Optos-guided pattern scan laser (Pascal)-targeted retinal photocoagulation in proliferative diabetic retinopathy. *Acta Ophthalmol* 2013;91:251-8.
39. Gupta V, Al-Dhibi HA, Arevalo JF. Retinal imaging in uveitis. *Saudi J Ophthalmol* 2014;28:95-103.

REFERENCES

40. Campbell JP, Leder HA, Sepah YJ, Gan T, Dunn JP, Hatef E, et al. Wide-field retinal imaging in the management of noninfectious posterior uveitis. *Am J Ophthalmol* 2012;154:908-11.e2.
41. Seidensticker F, Neubauer AS, Wasfy T, Stumpf C, Thureau SR, Kampik A, et al. Wide-field fundus autofluorescence corresponds to visual fields in chorioretinitis patients. *Clin Ophthalmol* 2011;5:1667-71.
42. Leder HA, Campbell JP, Sepah YJ, Gan T, Dunn JP, Hatef E, et al. Ultra-wide-field retinal imaging in the management of non-infectious retinal vasculitis. *J Ophthalmic Inflamm Infect* 2013;3:30.
43. Mesquida M, Llorenç V, Fontenla JR, Navarro MJ, Adán A. Use of ultra-wide-field retinal imaging in the management of active Behçet retinal vasculitis. *Retina* 2014;34:2121-7.
44. Prasad PS, Oliver SC, Coffee RE, Hubschman JP, Schwartz SD. Ultra wide-field angiographic characteristics of branch retinal and hemi-central retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 2010;117:780-4.
45. Tsui I, Kaines A, Havunjian MA, Hubschman S, Heilweil G, Prasad PS, et al. Ischemic index and neovascularization in central retinal vein occlusion. *Retina* 2011;31:105-10.
46. Madhusudhan S, Beare N. Wide-field fluorescein angiography in wet age-related macular degeneration. *The Scientific World Journal* Vol 2014, Article ID 536161, 7 pages.
47. Tan CS, Heussen F, Sadda SR. Peripheral autofluorescence and clinical findings in neovascular and non-neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2013;120:1271-7.
48. Patel CK, Fung TH, Muqit MM, Mordant DJ, Brett J, Smith L, et al. Non-contact ultra-widefield imaging of retinopathy of prematurity using the Optos dual wavelength scanning laser ophthalmoscope. *Eye (Lond)* 2013;27:589-96.
49. Reznicek L, Stumpf C, Seidensticker F, Kampik A, Neubauer AS, Kernt M. Role of wide-field autofluorescence imaging and scanning laser ophthalmoscopy in differentiation of choroidal pigmented lesions. *Int J Ophthalmol* 2014;7:697-703.
50. Shields CL, Shields JA, Kiratli H, De Potter P, Cater JR. Risk factors for growth and metastasis of small choroidal melanocytic lesions. *Ophthalmology* 1995;102:1351-61.
51. Kernt M, Schaller UC, Stumpf C, Ulbig MW, Kampik A, Neubauer AS. Choroidal pigmented lesions imaged by ultra-wide-field scanning laser ophthalmoscopy with two laser wavelengths (Optomap). *Clin Ophthalmol* 2010;4:829-36.
52. Kang KB, Wessel MM, Tong J, D'Amico DJ, Chan RV. Ultra-widefield imaging for the management of pediatric retinal diseases. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2013;50:282-8.
53. Haddad NM, Cavallerano JD, Silva PS. Von hippel-lindau disease: A genetic and clinical review. *Semin Ophthalmol* 2013;28:377-86.
54. Maamari RN, Keenan JD, Fletcher DA, Margolis TP. A mobile phone-based retinal camera for portable wide field imaging. *Br J Ophthalmol* 2014;98:438-41.

MIGS e chirurgia mininvasiva ab externo. Mito o realtà?



Marco Nardi

Università degli Studi di Pisa

Financial disclosure: Alcon, Allergan, Bayer, Novartis, Santen, Ivantis

Introduzione

Vi è generale accordo sul fatto che la chirurgia del glaucoma permette un miglior controllo della pressione intra-oculare (IOP) rispetto alla terapia medica; la chirurgia tuttavia può essere gravata da complicanze e fallimenti per cui viene generalmente intrapresa solo quando gli altri presidi non sono efficaci; non è infatti erroneo affermare che l'intervento di trabeculectomia (che comunque rimane il gold standard della chirurgia del glaucoma) sia simile a fare un foro nella parete dell'occhio sperando che questo cicatrizzi ma non troppo. Si può cercare di modulare la cicatrizzazione (con antimetaboliti, suture rilasciabili ed evertenti) ma, al momento attuale, gran parte di questo processo è al di fuori del nostro controllo. Per questo motivo negli ultimi anni sono stati proposti nuovi approcci chirurgici per migliorare la sicurezza e l'efficacia di questi interventi. Si tratta di un campo in continua evoluzione che comprende approcci completamente diversi tra loro. Per semplificare la esposizione l'argomento sarà suddiviso nei seguenti paragrafi:

- Come si classificano le procedure chirurgiche
- Cosa sono le MIGS
- Procedure che ripristinano le naturali vie di deflusso
- Procedure che sfruttano lo spazio sovracoroideale
- Procedure filtranti
- Come scegliere l'intervento

Come si classificano le procedure chirurgiche

Da un punto di vista generale gli interventi chirurgici

antiglaucوماتosi si possono dividere in due gruppi: interventi che riducono la produzione di umor acqueo ed interventi che ne facilitano il deflusso; entrambi questi gruppi di procedure possono essere eseguiti con un approccio ab interno o ab esterno. Le procedure chirurgiche che aumentano il deflusso dell'umor acqueo sono quelle che più si avvicinano alla fisiologia dell'occhio ed attualmente rappresentano gli interventi di prima scelta. Le procedure che appartengono a questo gruppo possono ulteriormente essere classificate in base alla struttura verso cui l'umor acqueo viene deviato (Figura 1).

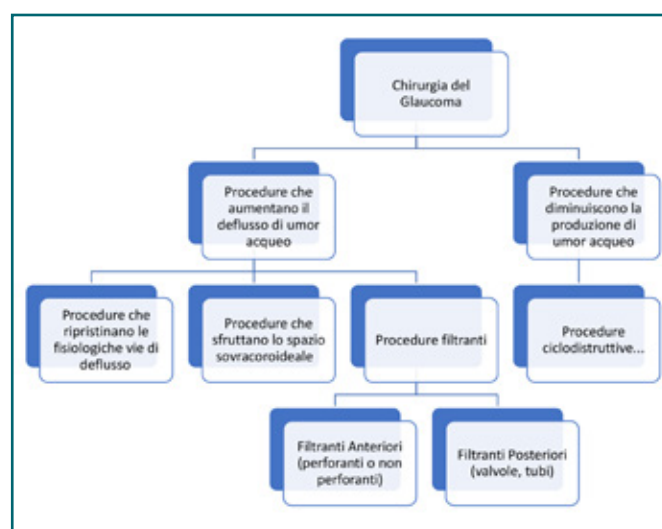


Fig. 1 - Classificazione delle procedure chirurgiche anti-glaucoma

In base a questo criterio possiamo distinguere infatti procedure che ripristinano le naturali vie di deflusso, procedure che sfruttano lo spazio sovracoroideale e procedure filtranti: queste ultime deviano l'umore acqueo verso lo spazio sottocongiuntivale o sottotenoniano. Le procedure filtranti possono infine essere suddivise in filtranti anteriori (perforanti e non perforanti) e filtranti posteriori (valvole). Tutte le procedure che aumentano il deflusso di umore acqueo, ad eccezione delle filtranti anteriori non perforanti e delle filtranti posteriori, possono essere attuate sia con una strategia ab interno che ab esterno.

Cosa sono le MIGS

L'acronimo MIGS (Minimally Invasive Glaucoma Surgeries) è stato coniato da Ahmed nel 2009 ed indica quelle procedure chirurgiche che possiedono le seguenti caratteristiche:

- Approccio ab interno con risparmio della congiuntiva
- Minima alterazione della normale anatomofisiologia oculare
- Elevata sicurezza
- Efficacia nella riduzione della IOP
- Breve tempo di recupero post-operatorio

Sono pertanto definite **MIGS**: iStent-I e iStent Inject, Hydrus, Trabectome CyPass (anche se in realtà Trabectome e CyPass alterano per una certa estensione la anatomia oculare); lo Xen è definito **MIGS plus** in quanto comprende la manipolazione della congiuntiva. L'InnFocus avendo un approccio ab esterno può definirsi una **chirurgia filtrante mininvasiva ab esterno**.

Procedure ab interno che ripristinano le naturali vie di deflusso

In questo gruppo sono compresi l'iStent, l'iStent Inject (Glaukos Corporation) e l'Hydrus (Ivantis) (Figura 2). Tutte queste procedure richiedono la visualizzazione

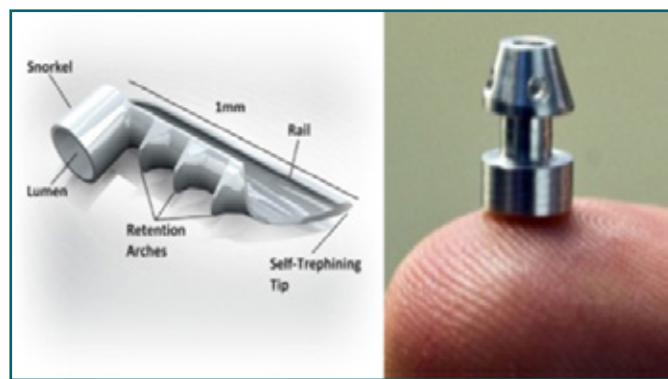


Fig. 2 - Da sinistra a destra l'iStent e l'iStent Inject

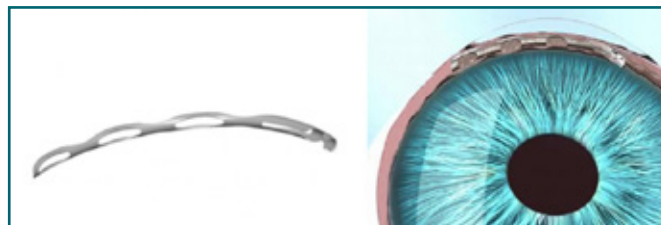


Fig. 3 - Hydrus correttamente posizionato nel canale di Schlemm

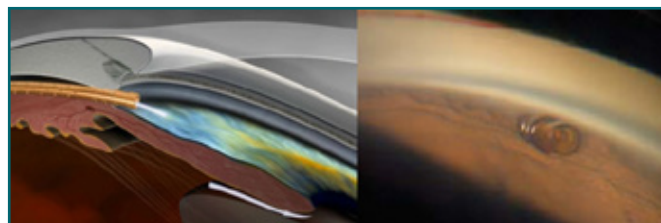


Fig. 4 - CyPass, rappresentazione del posizionamento anatomico ed immagine gonioscopica

gonioscopica dell'angolo.

L'iStent I (1) e l'iStent Inject (2) sono due devices in grado di mettere in comunicazione diretta la camera anteriore ed il canale di Schlemm bypassando quindi la fisiologica resistenza offerta dal trabecolato. Mentre l'iStent viene inserito nel canale di Schlemm per circa 1mm l'iStent Inject viene iniettato perpendicolarmente nel canale di Schlemm creando in questo modo un'apertura diretta tra camera anteriore e canale di Schlemm. L'Hydrus è invece uno stent di nitinolo di 8mm di lunghezza che viene inserito nel canale di Schlemm mediante un inseritore precaricato (3). Questo device è più lungo dei suoi competitors ed è quindi in grado di mantenere aperto il canale di Schlemm per un lungo tratto permettendo in questo modo di reclutare più canali collettori (Figura 3).

Procedure che sfruttano lo spazio sovracoroideale

I devices con approccio mininvasivo che attualmente sfruttano la via sovracoroideale sono il CyPass (Alcon, Novartis) e l'iStent Supra (Glaukos Corporation). Il CyPass è un tubicino di Poliamide che presenta una lunghezza complessiva di 6.35mm ed un diametro esterno di 510µm ed un diametro interno di 31 micron (4). Il device presenta una forma cilindrica a singolo lume con un'apertura prossimale che aggetta in camera anteriore ed un'apertura distale che aggetta nello spazio sovracoroideale. Oltre alle aperture distale e prossimale il device presenta inoltre dei microfori nelle sue pareti laterali che consentono il deflusso trasversale di umore acqueo nello spazio sovracoroideale (Figura 4). Questo device è stato recentemente ritirato volontariamente



Fig. 5 - iStent Supra

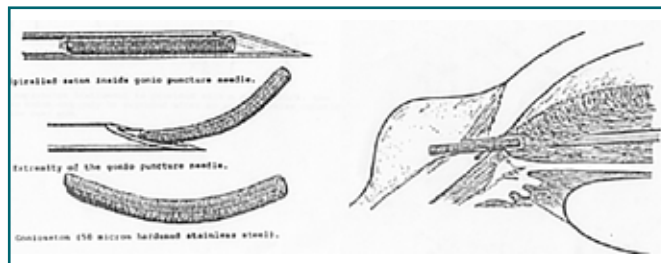


Fig. 6 - Il goniosetone di Jan Worst's

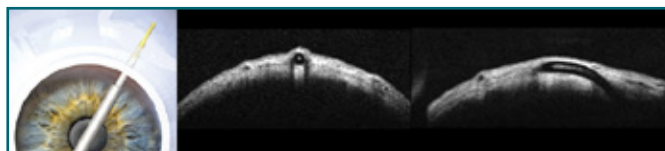


Fig. 7 - lo XEN viene inserito dall'interno nell'angolo camerulare e crea una comunicazione tra la camera anteriore e lo spazio sottocongiuntivale. A destra le immagini OCT in proiezione coronale (a sinistra) e sagittale (a destra), da notare lo spazio anecogeno attorno al dispositivo

dal mercato da parte della casa produttrice a causa di un potenziale effetto nocivo sull'endotelio corneale. Il ritiro dal mercato è avvenuto su base precauzionale in attesa di approfondire i dati preliminari di efficacia e sicurezza.

L'iStent Supra presenta anch'esso forma cilindrica ed è prodotto in un polimero bio-compatibile (polyether-sulfone) associato a titanio (Figura 5) (5). Il suo inserimento avviene ab interno tramite visualizzazione gonioscopica dell'angolo, analogamente a quanto avviene per il Cypass (Figura 5). L'iStent Supra non è attualmente in commercio.

La filtrazione esterna

Procedure filtranti ab-interno

Una delle prime procedure di questo tipo fu sviluppata da Jan Worst nel 1991 (Figura 6) ma la frequente comparsa di complicanze, principalmente l'ipotonia marcata, ne bloccò lo sviluppo per diversi decenni.

Un nuovo device di questo tipo, lo XEN Gel Stent (Allergan), è stato introdotto sul mercato da qualche anno. Lo XEN è un tubicino flessibile con un diametro interno di 45 micron in grado di creare una comunicazione permanente tra camera anteriore e spazio sottocongiuntivale (Figura 7) (6). Lo stent è costituito da gelatina porcina biocompatibile che aumenta lievemente di dimensioni quando è idratata in modo da favorirne la ritenzione dopo l'impianto. La procedura è molto rapida e semplice infatti il device viene inserito nell'angolo camerulare grazie ad un inseritore

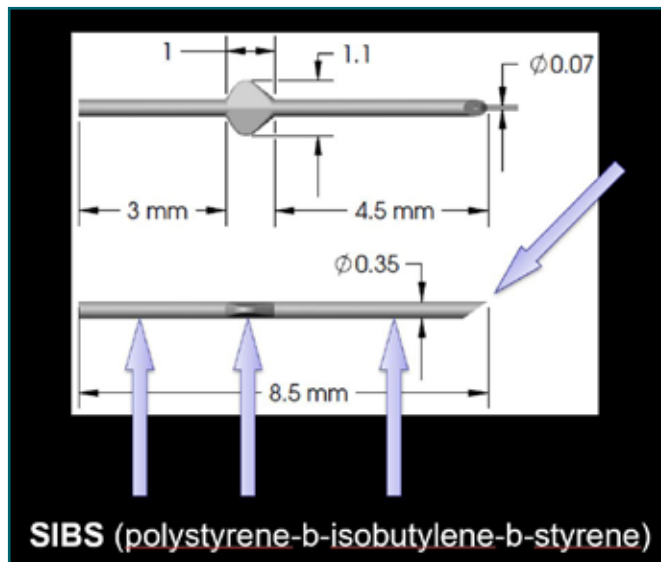


Fig. 8 - InnFocus Microshunt

precaricato e non necessita di visualizzazione gonioscopica. Il corretto posizionamento del device è confermato dalla comparsa di un'ampia bozza congiuntivale a seguito del riempimento della camera anteriore con BSS.

Procedure filtranti ab-esterno

Un interessante nuovo device per la chirurgia filtrante ab-esterno è rappresentato dall'Innfocus MicroShunt (Santen) (Figura 8) che permette di ottenere una bozza filtrante sottocongiuntivale senza la necessità di creare uno sportello sclerale. Il device, di forma cilindrica con due alette posizionate a 3 mm dall'estremità distale, ha una lunghezza complessiva di 8mm ed un lume di 70 μ (Figura 9). È prodotto in un materiale biocompatibile denominato SIBS (poly(styrene-block-isobutylene-block-styrene) che ha dimostrato una tollerabilità biologica molto superiore ai normali materiali biomedici.

Il rapporto tra lume e lunghezza del device permettono di prevenire l'ipotonio post-operatorio anche in assenza di un vero e proprio meccanismo valvolare. I dati preliminari di efficacia e sicurezza appaiono molto promettenti.

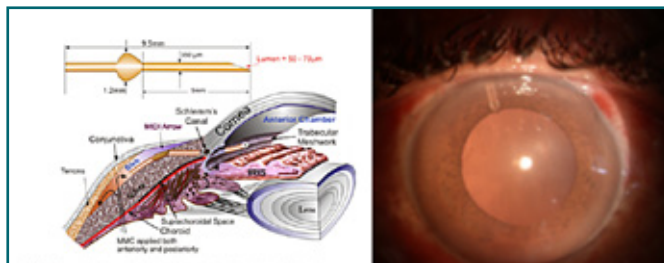


Fig. 9 - l'InnFocus MicroShunt ed il suo posizionamento, immagine del segmento anteriore in prima giornata postoperatoria

Come scegliere l'intervento

Generalmente i devices per le varie MIGS vengono presentati evidenziando la percentuale della riduzione pressoria che si ottiene con l'intervento stesso. Questo dato, che è fortemente dipendente dalla pressione media preoperatoria, in teoria può andare bene per un collirio ma non è adatto a valutare un intervento indirizzato ad aumentare la capacità di deflusso. Infatti se è lecito supporre che la produzione di acqueo (a parte un possibile shock del corpo ciliare con iposecrezione nella immediatezza dell'intervento) sia costante e più o meno uguale in tutti gli individui, la pressione postoperatoria è determinata dall'incremento facilità di deflusso e da come questo incremento si mantiene nel tempo. Ora se è vero che nella scelta dell'approccio chirurgico ad un determinato paziente bisogna tenere conto di

numerosi fattori, oltre alla IOP postoperatoria media ottenibile con una determinata procedura (p.e. tipo di glaucoma, stadio del glaucoma, velocità di progressione, stato delle strutture oculari, età del paziente, esperienza del chirurgo), è altresì vero che questo dato è di fondamentale importanza per la scelta stessa. Questo dato indica quello che noi ci possiamo attendere da un determinato tipo di intervento in termini di IOP ed è di immediato confronto con quella che noi riteniamo la pressione ottimale (IOP target) per quel determinato paziente. I dati della letteratura ci evidenziano come le MIGS abbiano pressioni postoperatorie medie più elevate (in genere nei cosiddetti "upper teens") rispetto alla trabeculectomia ed alle filtranti esterne: pertanto questo tipo di procedure va riservato alle forme più lievi di glaucoma con una pressione intraoculare di base superiore alla IOP media postoperatoria ottenibile. Ciò, ad esempio, esclude a priori i glaucomi a bassa pressione. Pertanto le MIGS in genere, vanno riservate a pazienti con forme lievi di glaucoma, in stadio iniziale, scarsamente progressive, e trovano la loro migliore indicazione se eseguite in associazione ad un intervento di cataratta. Diversa risulta la situazione dell'InnFocus che, dai dati attualmente disponibili, non presenta una IOP postoperatoria con differenze statisticamente significative rispetto alla trabeculectomia e pertanto trova indicazione anche nei glaucomi avanzati o che necessitano di pressioni postoperatorie realmente basse. ■

BIBLIOGRAFIA

1. Samuelson TW, Katz LJ, Wells JM, Duh YJ, Giamporcaro JE; US iStent Study Group. Randomized evaluation of the trabecular micro-bypass stent with phacoemulsification in patients with glaucoma and cataract. *Ophthalmology*. 2011;118(3):459-467
2. Fea AM, Belda JJ, Rekas M, et al Prospective unmasked randomized evaluation of the iStent inject® versus two ocular hypotensive agents in patients with primary open-angle glaucoma. *Clin Ophthalmol*. 2014; 8:875-882.
3. Pfeiffer N, Garcia-Feijoo J, Martinez-de-la-Casa JM, et al A randomized trial of a Schlemm's canal microstent with phacoemulsification for reducing intraocular pressure in open-angle glaucoma. *Ophthalmology*. 2015;122(7):1283-1293
4. Vold S, Ahmed II, Craven ER, et al Two-year COMPASS trial results: Supraciliary microstenting with phacoemulsification in patients with open-angle glaucoma and cataracts. *Ophthalmology*. 2016;123(10): 2103-2112
5. Hill R.A., Haffner D., Voskanyan L. (2014) The iStent® MIGS Family: iStent®, iStent Inject®, and iStent Supra®. In: Samples J.R., Ahmed I.I.K. (eds) *Surgical Innovations in Glaucoma*. Springer, New York, NY
6. Pérez-Torregrosa VT, Olate-Pérez Á, Cerdà-Ibáñez M, et al. Combined phacoemulsification and XEN45 surgery from a temporal approach and 2 incisions. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2016;91(9):415-421.
7. Battle, Juan F; Fantes, Francisco; Riss, Isabelle; Pinchuk, Leonard; Albuquerque, Rachel; Kato, Yasushi P.; Arrieta, Esdras; Peralta, Adalgisa Corona; Palmberg, Paul; Parrish, Richard K. II; Weber, Bruce A.; Parel, Jean-Marie. "Three-Year Follow-up of a Novel Aqueous Humor MicroShunt". *Journal of Glaucoma*: February 2016 - Volume 25 - Issue 2 - p e58-e65.

Insieme al Direttore Antonello Rapisarda abbiamo sentito l'esigenza di aprire questa nuova rubrica "Le interviste di Oftalmologia Domani" con lo scopo di far conoscere come si svolge nel quotidiano la vita professionale di alcuni protagonisti dell'Oftalmologia in Italia, e di fotografare, per quanto è possibile, le diverse realtà esistenti sul nostro territorio.

I colleghi che incontreremo rispondono alle esigenze sanitarie emergenti in campo oftalmologico con la loro attività e dell'equipe che dirigono, e la loro personalità spesso caratterizza tutta la struttura dove operano.

La vita professionale di ciascuno ha superato tutte le tappe del percorso ospedaliero, universitario o nella libera professione, raggiungendo posizioni apicali e di prestigio. Il fine di queste inchieste lungo la nostra penisola non è quello di esaltare questo o quel collega, ma di offrire in modo diretto uno spaccato della loro esperienza professionale ed umana, che possa aiutare le nuove generazioni nelle difficoltà che li attendono.



Attraverso le domande conosceremo differenti realtà sanitarie non sempre sotto la luce dei riflettori, e la risposta offerta alle patologie oftalmologiche, semplici e più complesse. La struttura sanitaria resta l'elemento prioritario. Le capacità organizzative dei singoli dirigenti determinano la qualità finale delle prestazioni offerte, e questa rispondenza si ritrova nelle valutazioni di gradimento degli utenti.

Oneri ed onori per il nostro intervistato, oltre ad una grande responsabilità.

Gli aspetti umani e professionali che di volta in volta emergeranno vanno oltre la semplice curiosità.

Siamo fiduciosi che questa nuova rubrica risconterà il favore dei lettori, potrà essere di monito alle nuove generazioni nel fare di più e meglio, e di incoraggiamento nell'affrontare gli ostacoli della loro vita di oculisti. Non per ultimo conoscere i percorsi di vita professionale di tanti illustri colleghi offrirà, per chi è più avanti negli anni, un personale confronto sia nel condividere i momenti comuni che nel rilevarne le inevitabili differenze.

Intervista al Dott. Claudio Carbonara

Libero professionista, Roma

Dottor Carbonara il suo percorso di Oftalmologo è stato caratterizzato, dopo la formazione nella Clinica Oculistica del Policlinico Umberto I diretta dal Professor Mario Rosario Pannarale, dalla libera professione. Perché ha optato per il privato? È stata una scelta che rifarebbe? Ha rinunciato a qualche cosa?



Caro Amedeo, come forse ricordi, ho terminato la specializzazione nel 1982, poco prima di te, senza avere alcuna idea circa il mio futuro. Ero abbastanza sicuro, perché durante la specializzazione avevo avuto, come te e pochi altri colleghi amici, l'opportunità di frequentare il reparto della clinica Oculistica diretto dal Prof. Franco Proto. Era un grande esperto di patologia del segmento anteriore: ci ha letteralmente presi per mano, come si fa con i bambini, insegnandoci tutto quello che poteva

e stimolando veramente tutto il nostro interesse per l'oftalmologia. Ci mise tutti in condizioni di lavorare al meglio fin da subito, insegnandoci non solo la patologia ma anche il rapporto personale con i pazienti.

Non appena terminata la specializzazione ho avuto l'offerta di lavorare con uno dei più bravi oftalmologi italiani, Alessandro Schirru, alla quale scuola anche tu ti sei

formato, e non ci ho pensato due volte ad accogliere il suo invito. Erano i tempi in cui iniziavano le prime faco ed i primi cristallini artificiali. Sono stato al suo fianco per anni e ho avuto modo di imparare veramente tutto quello che c'era da sapere sulla nuova chirurgia della cataratta, assistendo a migliaia di interventi, condotti con estrema maestria, e imparando a riconoscere e risolvere tutte le difficoltà che potevano sorgere. Una scuola del genere all'epoca non esisteva altrove e solo un pazzo ci

avrebbe rinunciato, anche se Alessandro era uno che dava moltissimo ma pretendeva altrettanto. Non c'erano sabati liberi, spesso lavoravamo fino a notte inoltrata anche nel fine settimana, e talvolta operavamo anche la domenica mattina. Quando le nostre strade si sono separate non ho avuto molte difficoltà a navigare in autonomia e a crescere professionalmente, e di questo gliene sarò sempre grato.

Il Pronto Soccorso della Clinica Oculistica che insieme abbiamo frequentato è stato una fucina d'insegnamento per intere generazioni di oculisti. È veramente formativa l'esperienza della prima linea di un Pronto Soccorso? Quali insegnamenti ne ha tratto? E quali episodi vuole partecipare a chi leggerà quest'intervista?

L'esperienza del Pronto Soccorso direi che è assolutamente indispensabile per un oftalmologo. Chi ha avuto occasione di lavorarci ha potuto vedere veramente di tutto, patologie che con estrema rarità si potrebbero vedere in un ambulatorio, privato o pubblico che sia. Indipendentemente da queste, in Pronto Soccorso un oftalmologo "si fa le ossa": vede patologie di tutti i generi, dalle congiuntiviti batteriche e virali ai corpi mobili vitreali, dalle endoftalmi alle uveiti, dalle complicanze postoperatorie fino ai traumi perforanti, assistendo agli effetti delle più disparate cause di patologia oculare. All'epoca in cui lavoravamo in P.S. avevamo sempre "le spalle coperte" da qualcuno degli strutturati che ci chiarivano le idee sui casi più difficili da diagnosticare. È stata anche questa una scuola di formazione assolutamente utilissima, che mi ha insegnato ad affrontare quei casi rari che ogni tanto si incontrano anche nella attività professionale privata: dalle proverbiali schegge metalliche alle pediculosi delle ciglia, dalle infezioni corneali da lenti a contatto ai tumori oculari, dai rigetti dei trapianti di cornea ai melting corneali. Non credo che senza un'esperienza di questo tipo si possa affermare di avere una preparazione completa. Trovarsi di fronte ad un occhio traumatizzato dall'esplosione di una bomba non capita due volte nella vita professionale, soprattutto quando sembra essere integro ad un esame superficiale. Ricordo l'episodio che accadde una notte in cui ero di guardia insieme al prof. Clemente Santillo: arrivò un'ambulanza militare portando un Tenente che era stato ferito dall'esplosione di una bomba a mano, lasciata cadere in terra da un soldato davanti ai suoi piedi. Ad un primo esame a me non sembrava ci fosse nulla. Il professore capì al

volo che la situazione era gravissima: ferite plurime perforanti in entrambi gli occhi. Io non avevo capito nulla, pur avendo visto qualche piccolo frammento nero sulla congiuntiva, che avevo interpretato come piccoli corpi estranei. Erano i segni di numerose perforazioni dovute alle schegge della bomba.

Il suo campo d'azione chirurgico è essenzialmente il segmento anteriore. Possiamo affermare che il chirurgo oftalmologo a 360° forse non è mai esistito? La sua scelta verso il segmento anteriore è stata determinata da capacità specifiche? Da un'intelligenza applicativa peculiare? Oppure sono le personali esperienze lavorative a determinare le performance di un chirurgo? Vuole raccontare al lettore la sua brillante escalation professionale, ancor più sorprendente perché libero professionista "ab initio"?

Concordo assolutamente sul fatto che non esiste il chirurgo oftalmologo a 360°. È una frase, questa, che mi ha procurato parecchie inimicizie, purtroppo; suggerire ad un chirurgo retinico che è meglio che continui ad occuparsi con successo della retina lasciando ad altri più esperti di lui la cura delle infezioni corneali o del glaucoma refrattario alle terapie mediche, scatena, nel 99% dei casi, una reazione di odio e di disprezzo verso chi fa questa affermazione. Idem dicasi quando suggerisci ad un chirurgo del segmento anteriore di continuare a fare ciò che sa fare benissimo, lasciando la retina a chi si occupa da sempre di retina... Non dimentichiamoci che, come già scrissi nel capitolo che mi fu affidato nel libro SOI sulla chirurgia della cataratta nel 1999, gli oculisti che arrivano ad occupare una posizione apicale nella maggioranza dei casi perdono il contatto col pavimento, e cominciano a sentirsi anch'essi "unti dal Signore", come diceva un politico qualche anno fa... col risultato che cominciano ad operare di tutto, con risultati, in genere, mediocri. Chi ha avuto una scuola su un determinato tipo di chirurgia deve, a mio avviso, impegnarsi sempre di più in quel campo mettendo tutta la sua preparazione a disposizione di pazienti e collaboratori. Nessuno nega che possa o voglia occuparsi anche di altro ma è necessaria una scuola, che non può essere limitata a qualche visita nelle sale operatorie di qualche altro collega. Encomiabile è invece per un direttore inviare uno dei propri collaboratori a farsi una solida esperienza altrove, rimanendo anche molti mesi lontano, per imparare bene e cominciare a sviluppare la nuova branca chirurgica o clinica che sia, aumentando il prestigio del gruppo di lavoro.

La scelta di applicarmi alla sola chirurgia del segmento anteriore, e ancor più a cataratta “e dintorni”, deriva da quanto ho poco sopra detto. Ho assistito ad almeno 8000 interventi di cataratta, ed a tutte le possibili complicanze, eseguiti da quello che all’epoca era uno dei migliori chirurghi della cataratta in Italia, prima di cominciare a muovere le mani da solo. Ho imparato da lui che bisogna sempre osservare e capire ciò che si fa: se non si verifica ciò che ci si aspetta c’è qualcosa che non va; per fare un esempio, se un frammento di cristallino non viene aspirato dalla punta del faco probabilmente la punta è ostruita perché ha aspirato e non frantumato un frammento troppo duro; l’alternativa, però, è che si sia rotta la capsula posteriore e si sta cercando di aspirare il vitreo anziché il frammento. Bisogna fermarsi e capire cosa sta succedendo. Solo prevenendo i problemi, o meglio, riconoscendone i segni per tempo, si riesce a concludere bene l’intervento.

Per quanto riguarda la crescita dell’attività professionale, devo dire che oltre ad imparare “il mestiere”, è necessario imparare il rapporto col paziente, non solo dal punto di vista clinico ma anche da quello interpersonale ed economico. Quando un paziente viene a farsi visitare cerco sempre di avere da lui un feed-back entro pochi giorni, per sapere come è andata la cura che gli ho consigliato. E lo rivisito, gratuitamente, se necessario entro pochi giorni, soprattutto se la cura non ha dato esito positivo. Anche più volte. Così come sono sempre disponibile, in caso abbiano un’urgenza, a vederli nella giornata stessa: ciò facilita l’instaurarsi di un rapporto di fiducia e amicizia fra medico e malato, che è poi alla base della crescita dell’attività professionale. Considerare il malato come una mucca da mungere è sempre un boomerang. Bisogna partire dall’idea che si rivolgono a noi per essere curati e che non tutti hanno grandi disponibilità economiche, soprattutto di questi tempi. Ho cercato di mantenere negli anni onorari che potessero essere considerati non esosi, per evitare di mettere in difficoltà il malato. Penso che disponibilità, capacità diagnostica e costi contenuti siano alla base del futuro di ognuno di noi.

La mia attività professionale, dopo la collaborazione col Dott. Schirru è passata attraverso una collaborazione intensiva con una casa di cura convenzionata a Salerno dove abbiamo eseguito migliaia di interventi, tutti in anestesia topica, quando questa anestesia era ancora agli albori, iniziando nel 1996 e proseguendo poi per circa 10 anni. In seguito, ho continuato una collaborazione analoga con il San Carlo di Nancy, Ospedale di Roma, che mi ha permesso di operare tantissimi pazienti che non potevano

permettersi di affrontare la chirurgia privata. Ciò serve a migliorare quel rapporto che si instaura con i malati, che constatano la disponibilità ad aiutarli e a venire loro incontro economicamente. Ogni estate, e spesso anche d’inverno, sono andato in giro nelle sale operatorie estere a vedere le novità chirurgiche: ho sempre riportato a casa le novità per applicarle alla mia chirurgia privata, che ho sempre cercato di migliorare, acquistando tutti gli strumenti più sofisticati che potessero aiutarmi a migliorare i risultati. Tutto questo ha fatto sì che si generasse un passa parola positivo che mi ha fatto crescere.

Qual è stata la molla che ha determinato la sua passione per la eco-biometria oculare? Questa disciplina semiologica così ostica, che la vede leader anche all'estero, perché l'appassiona tanto? Quali ulteriori sviluppi prevede a breve termine per le IOL?

Nel 1994 quando ormai la faco cominciava ad essere già abbastanza diffusa, fui invitato da Matteo Piovella, allora segretario dell’Associazione italiana di Facoemulsificazione, a fare una relazione sulla biometria, argomento di cui avevo già iniziato ad interessarmi. Ricordo che nel preparare la relazione, leggendo le pubblicazioni, rimasi a bocca aperta nel constatare quante cose non sapessi e soprattutto quanti fossero i motivi per spiegare gli errori biometrici così frequenti all’epoca. Esisteva già la biometria ad immersione ma veniva eseguita a malapena da 5 oculisti su 100: quasi tutti usavano quella a contatto, senza avere la più pallida idea del significato delle formule e del fatto che alcune fossero più adatte a determinate lunghezze assiali e altre fossero invece già obsolete, pur se ancora utilizzate. Quando ho messo a fuoco il problema degli errori e ho iniziato a vedere i risultati positivi generati da ciò che avevo imparato studiando la letteratura, ho cominciato a seguire molto da vicino il problema. Iniziava a comparire intanto un’altra serie di pazienti “difficili”: quella degli operati di chirurgia refrattiva. Ho cominciato a chiedere lumi ai grandi nomi della biometria mondiale ma anche loro non navigavano in acque tranquille. Ricordo che Ken Hoffer, l’inventore della omonima formula Hoffer Q, col quale oggi ho rapporti di grande amicizia, mi rispose con un “buona fortuna” quando gli chiesi come comportarmi per il mio primo paziente “post-refrattivo” da operare di cataratta. Fortunatamente, poi, si è sviluppata Internet ed i giornali scientifici sono diventati consultabili on line. Ciò ha permesso di conoscere i nuovi metodi di calcolo da usare nei post-refrattivi non appena

pubblicati: fino a qualche anno fa questi metodi e le relative equazioni venivano esplicitamente esposti e spiegati in letteratura, cosa che non avviene più con le nuove formule biometriche. La matematica mi ha sempre attratto (poco o nulla al liceo, ma molto di più dopo) e altrettanto ha fatto il computer. Non mi ci è voluto molto nell'accettare la sfida tecnologica e nel mettermi a preparare un foglio Excel che mi permettesse di fare i calcoli in un batter d'occhio, anziché in tre ore. Dopo 8 mesi di lavoro tutte le sere fino a notte fonda finii la preparazione e potei cominciare ad usarlo con grandissime soddisfazioni: ero riuscito a portare l'errore medio di calcolo sui pazienti operati in precedenza di chirurgia refrattiva a -0,50sf o al massimo -0,75sf. Grazie a Giacomo Savini la cosa giunse alle orecchie di Ken Hoffer che mi invitò ad entrare a far parte dello IOL Power Club, società che riunisce 15 oftalmologi al mondo (fra cui ben 4 italiani, Edi Borasio che lavora ad Abu Dhabi, Massimo Camellin A Rovigo e Giacomo Savini a Bologna), che si occupano praticamente a tempo pieno di biometria.

Per il futuro delle IOL qualcosa all'orizzonte si muove. Stanno prendendo piede le IOL che io definisco "a prova di errore": le Calhoun light-adjustable sono cristallini artificiali particolari che, sotto l'effetto di un raggio di luce ultravioletta con lunghezza d'onda di 365nm, in una o più sedute, possono essere modificati nella superficie, curvatura e potere, consentendo di correggere errori di astigmatismo, ipermetropia, miopia e perfino aberrazioni ottiche di alto ordine.

Oltre alle nuove IOL EDOF, ormai presenti da più di 4 anni sul mercato, che hanno finalmente permesso una multifocalità con effetti collaterali veramente minimi, si cominciano ad usare nuove lenti da sospensione sclerale, si comincia a parlare di lenti personalizzate per correggere le aberrazioni ottiche di alto ordine (che rimangono, per il momento, problema insoluto perché non correggibili) e di nuove lenti per correggere l'afachia pur non essendo a sospensione sclerale. E ancora si stanno mettendo a punto nuove IOL da usare nei pazienti operati col laser a femto secondi, sfruttando le dimensioni ed il perfetto disegno della capsuloressi fatta col femto-laser.

Nella Conferenza annuale della Radiological Society of North America (Rsna) di Chicago si è parlato del legame tra l'umore di chi deve essere operato e l'impatto sul risultato, con risvolti assolutamente a favore del buon umore del paziente. Come anche l'umore del chirurgo può influenzare la qualità di un intervento di microchirurgia? Come riuscire ad essere padroni

delle proprie emozioni? Quando è opportuno fermarsi? La vita quotidiana può incidere veramente tanto sulla qualità e il successo in sala operatoria? Vale anche per i chirurghi la massima un po' edonistica di Benjamin Franklin "Presto a letto e presto alzato fan l'uomo sano, ricco e assennato"?

Anche qui ci troviamo assolutamente d'accordo. Ritengo inevitabile che entrare in sala operatoria con qualche preoccupazione importante possa portare ad abbassare la guardia durante la chirurgia. La qualità dell'intervento non può non esserne influenzata, perché qualsiasi fonte di stress porta sempre e comunque il nostro cervello al problema e alla ricerca della soluzione. Ma se sto pensando ad una cosa non posso pensare ad un'altra: il nostro cervello non utilizza il "multitasking", parola derivata dal mondo dei computer, e pertanto se dovessi operare in condizioni di stress dovrei fare uno sforzo enorme. Non è facile essere padroni delle emozioni. Quando si crea un problema chirurgico bisogna essere assolutamente "gelidi". Fermarsi, non appena lo si individua, e analizzare la situazione. Valutare con calma le opzioni possibili, sentendo anche il parere di chi sta alla nostra destra. Due cervelli lavorano sicuramente meglio di uno solo e, se hai vicino un aiuto in gamba, di sicuro si trova la strada migliore per la soluzione. L'esempio classico è dato dalla situazione in cui tutti, chi prima chi dopo, ci siamo trovati: la rottura della capsula posteriore. Non appena la si intravede, anziché uscire dall'occhio preda al panico (innescando automaticamente una serie di altri problemi), bisogna semplicemente fermarsi, abbassare la bottiglia di infusione fino alla minima altezza e riempire la camera anteriore con viscoelastico di un certo peso per tamponare e respingere indietro il vitreo. A quel punto e solo allora si può uscire e ci si può fermare a ragionare sulle mosse seguenti. Bisogna comunque ricordare che i problemi non vengono così di frequente dagli occhi dei nostri pazienti. Spesso figli, mogli, malattie, problemi economici, stress di tutti i tipi riescono a toglierci il sonno. La soluzione in questi casi è di alleggerire le sedute chirurgiche perché il rischio di fare errori è sicuramente più alto. Preferisco suddividere la seduta in due o tre sedute di pochi casi perché prima o poi il pensiero ritorna sul problema e l'attenzione può diminuire. Per quanto riguarda il pensiero di B. Franklin non concordo molto, anche perché ormai non riesco a dormire più di 6 ore per notte, anche se vado a dormire presto, purtroppo. E se poi c'è qualche preoccupazione le ore di sonno si riducono ulteriormente.

Cosa ne pensa della chirurgia in diretta? Molte volte lei è stato impegnato in dirette chirurgiche con grande plauso dei colleghi in sala. Quali esperienze vuole partecipare ai nostri lettori? La polemica che il paziente potrebbe corre maggiori rischi è fondata? Prevede un futuro ancora radioso della live surgery?

Ricordo la mia prima chirurgia in diretta: era a Reggio Emilia. Oltre a portare con me tutta la mia equipe di collaboratori, compreso l'anestesista, portai addirittura il mio facoemulsificatore! Negli anni passati ritenevo la live surgery una cosa molto interessante, anche perché vedere operare altri chirurghi fornisce sempre piccoli suggerimenti utili da mettere in atto. La prima diretta l'eseguii nei primi anni '90 e ricordo che la notte precedente non dormii proprio. O meglio mi rigirai tutta la notte nel letto. Poi pian piano mi sono abituato ed ora non mi fa più emozionare. Il problema è che la chirurgia live dovrebbe cambiare: ormai la faco tradizionale, in occhi tutto sommato "normali", è stata mostrata in tutte le salse e non credo sia più produttivo continuare su questa strada. Adesso la vera novità, che novità non è più, è costituita dalla femto-chirurgia. Se dovessi organizzare io una chirurgia in diretta programmerei la faco solo per occhi difficili (cataratte dure, pupille strette, PEX, chirurgia combinata etc.); per il resto farei vedere soltanto femto-cataratte, che nel futuro diventeranno la routine. Tra l'altro è una chirurgia molto più sicura anche per il paziente, che può essere eseguita anche da chirurghi non eccelsi, perché la parte più difficile viene eseguita dal femto. Sì, ritengo che la chirurgia live "difficile" avrà un futuro sicuramente interessante. Non è un caso che quando opera Lucio Zeppa la sala congressuale sia sempre piena! Lucio è un grandissimo chirurgo che non si è mai tirato indietro di fronte alle difficoltà; nel tempo è entrato in consuetudine il fatto che a lui vanno affidati i casi difficili durante la live surgery. Vedere come ognuno di noi affronta un passaggio chirurgico difficile ci permette di imparare tecniche nuove ed utili, da memorizzare per i nostri momenti difficili. Ripeto, questi sono i casi interessanti, non le cataratte cosiddette "californiane", o almeno non più.

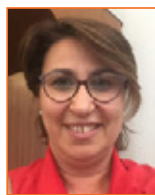
Per ultimo le pongo la stessa domanda con cui ho deciso di terminare le mie interviste, per dare un ampio ventaglio di opinioni su un problema non secondario. Le sembra un metodo giusto quello scelto per l'ingresso alla Facoltà di Medicina e Chirurgia? E ancor di più per la Specializzazione?

selezionano veramente i giovani migliori? Lei com'è messo con i quiz? Entrerebbe oggi in Medicina e alla Specializzazione di Oftalmologia?

Sono totalmente in disaccordo con questo sistema di ingresso in facoltà. Tutto è affidato al caso e a quella poca cultura che i millennials (nuovo termine per definire quelli che venivano chiamati "giovani d'oggi") possiedono. Col risultato che in tanti abbandonano gli studi durante gli anni, dopo aver tolto il posto ad altri, molto più determinati ma meno fortunati nelle risposte ai quiz. Ricordo che mia figlia provò il test di accesso e trovò domande che non avevano la minima affinità con l'argomento, né tantomeno con la cultura generale: chi era l'allenatore della squadra di calcio che vinse i mondiali nel 1982 (anno in cui non era neanche nata...). Capisco che i più sfigatati sappiano per certo la risposta ma a casa mia non è mai entrato un giornale sportivo e nessuno di noi è mai andato allo stadio! Cosa accidenti c'entra il calcio con la laurea in medicina? Questo ovviamente è solo un esempio estremo ma mi sembra che alla specializzazione la situazione non sia molto diversa. Il concorso è unico e nazionale per tutte le scuole di specializzazione: i candidati ai 121 posti disponibili per Oftalmologia in tutta Italia devono rispondere a 140 domande che vertono su tutta la medicina e quindi praticamente impossibili; se per qualche fortuito motivo dovessero vincere il "concorsonone", avrebbero il concreto rischio di finire a fare una specializzazione per la quale hanno ben poco interesse, ed in una città probabilmente diversa da quella dove vivono. Onestamente mi sembrerebbe molto più logico penalizzare ed escludere gli sfaticati e quelli che all'università fanno quattro esami all'anno con la media del diciotto, in modo da ridurre la pleora di aspiranti specializzandi e permettere di scegliere liberamente la scuola di specializzazione cui iscriversi.

Detto questo, di sicuro io non sarei in grado di entrare né al concorso per l'accesso a Medicina e Chirurgia né, ancor meno, alla Specializzazione. Non è una battuta di spirito quella che ogni tanto si sente ai nostri congressi in caso di malore di uno dei presenti: chiamate un medico! Rispetto a quando mi sono laureato io la Medicina, e ancora più l'Oftalmologia, hanno fatto passi da gigante, anzi direi sono cambiate totalmente e noi oculisti ci siamo chiusi sempre più nel nostro "bozzolo" dal quale non mettiamo mai la testa fuori.

Cannabinoidi e glaucoma



Daniela Lombardo
Giuseppe Napolitano

La cannabis è un componente della famiglia delle Cannabaceae. Esistono tre principali specie di cannabis che variano per i loro costituenti biochimici:

- Cannabis sativa
- Cannabis indica
- Cannabis ruderalis

Le piante di marijuana hanno fiori sia di genere sia maschile che femminile; i fiori femminili (pistilliferi) sono la fonte della sostanza attiva.

Le molecole farmacologicamente interessanti nella marijuana, note come cannabinoidi, sono prodotte dai tricomi secernenti resina che rivestono i suoi piccoli fiori (Figura 1).

Anche se i fiori non producono resina, diventano una fonte concentrata di sostanze cannabinoidi; nei fiori, infatti, c'è la concentrazione massima della sostanza attiva.

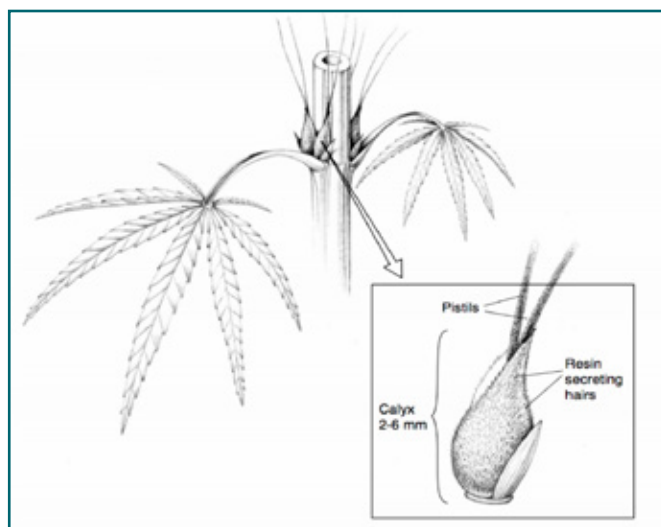
Circa 113 cannabinoidi con vari effetti sono stati isolati da cannabis sativa che è una pianta erbacea annuale (1).

Tra questi il delta-9- tetraidrocannabinolo (Δ -9-THC), cannabichromene (CBC), cannabigerolo (CBG), cannabinolo (CBN), cannabidiolo (CBD), risultano essere le molecole più rappresentate.

I cannabinoidi sono composti di natura grassa, poco solubili in acqua e si dissolvono, invece, facilmente nei liquidi oleosi.

La struttura chimica della maggior parte dei cannabinoidi è simile al THC (tetraidrocannabinolo), la principale molecola psicoattiva presente nella marijuana.

Esistono diverse forme di THC, anche se solo la forma più abbondante, Δ -9-THC, è quella che è stata studiata in modo più approfondito (se non diversamente specificato, si usa il termine THC per riferirsi a questo composto).



*Fig. 1 - Struttura della pianta di marijuana
disegno di Roberto Osti da: "illustrations in marijuana
botany: an advanced study:
the propagation and breeding of distinctive cannabis".
Robert Connell Clarke. Berkeley*

La concentrazione e la varietà di cannabinoidi varia a seconda del tipo di pianta presa in considerazione. Alcuni studi suggeriscono che la Cannabis Indica contiene una quantità maggiore di Δ -9-THC rispetto al CBD, mentre la Cannabis Sativa una maggiore quantità di CBD (2). La Cannabis Ruderalis non conterrebbe invece quantità significative di cannabinoidi psicoattivi (3).

In linea generale le varianti che hanno alti livelli del cannabinoide psicoattivo Δ -9-THC e bassi livelli del cannabinoide non psicoattivo CBD (cannabidiolo) vengono generalmente indicate come "marijuana", mentre le varianti dotate di alti livelli di CBD e molto bassi di Δ -9-THC sono indicate come "canapa industriale" o semplicemente "canapa".

Il delta-9-THC è il responsabile della maggior parte

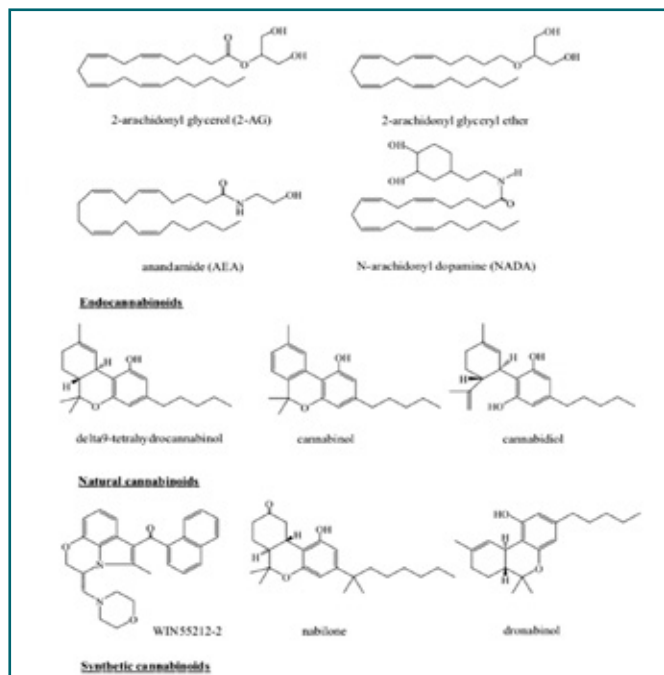


Fig. 2 – Struttura chimica dei cannabinoidi
tratto da: Yunes Panahi, Azadeh Manayi, Marjan Nikan, Mahdi Vazirian, *The arguments for and against cannabinoids application in glaucomatous retinopathy*, Biomedicine & Pharmacotherapy, Volume 86, 2017, Pages 620-627, ISSN 0753-3322, <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2016.11.106>

degli effetti psicotropi e ricreativi che derivano dall'uso della cannabis. Gli altri cannabinoidi compresi il cannabidiolo, il cannabinolo e il cannabigerolo hanno poco o nessun effetto psicotropo; questo dato li rende molto interessanti per lo sviluppo di potenziali terapie mediche.

Il sistema degli endocannabinoidi

Gli agonisti sintetici dei cannabinoidi e il Δ -9-THC agiscono "mimando" la funzione di sostanze chimiche prodotte dal nostro organismo note come endocannabinoidi; questi ultimi esercitano la loro azione stimolando i recettori sensibili.

Tale sistema recettoriale include:

- Il complesso di enzimi responsabili della produzione e degradazione degli endocannabinoidi;
- Recettori bersaglio di ligandi endocannabinoidi, distinti in "classici" (recettore dei cannabinoidi CB1 e CB2) e "non classici" (come il GPR18, GPR55, TRPV1 della classe PPAR α , β / δ e γ) (4).

L'esistenza dei recettori definiti non classici sottolinea come i cannabinoidi endogeni, sintetici e non sintetici, potrebbero avere molteplici azioni, alcune delle quali indipendenti dai recettori della famiglia CB (5).

A livello oculare umano il sistema endocannabinoide è

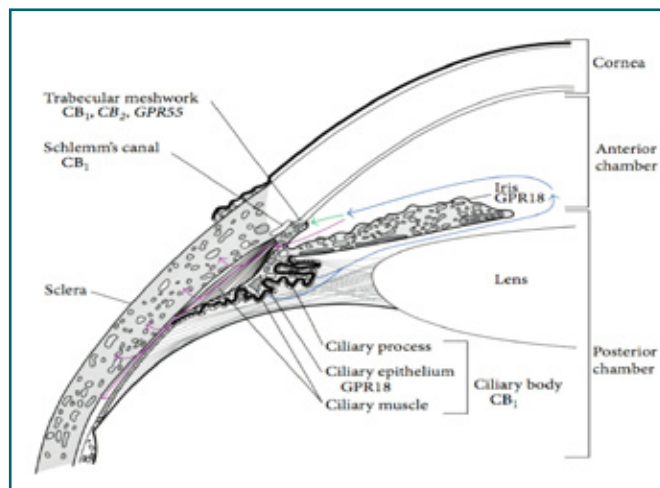


Fig. 3 - Presenza dei recettori del sistema endocannabinoide nelle strutture oculari anteriori
tratto da: *The Endocannabinoid System as a Therapeutic Target in Glaucoma* Elizabeth A. Cairns, 1 William H. Baldrige, 2,3 and Melanie E. M. Kelly

presente nella maggior parte dei tessuti, compresi quelli responsabili a vario titolo della regolazione della pressione intraoculare e nella retina. CB1 trova espressione, infatti, nel corpo ciliare, nel reticolato trabecolare, nel canale di Schlemm, nella retina (coni, cellule orizzontali, amacrine, in alcune cellule bipolari, RGC e negli assoni delle cellule gangliari) (6). La presenza del recettore CB2 è, invece, controversa nelle strutture oculari dell'uomo.

Tuttavia diversi studi hanno dimostrato che CB2 sarebbe presente a livello retinico, specie nell'EPR e delle cellule di Muller; altri studi hanno suggerito invece che CB2 potrebbe essere espresso a livello delle strutture del segmento anteriore (7).

Nuove ricerche sono per tanto necessarie per chiarire con esattezza la posizione e il ruolo di questi recettori. Anche il ruolo nel bulbo oculare della funzione del sistema endocannabinoide, non è del tutto chiarito. Esistono dati significativi che indicano che possa essere implicato nell'elaborazione dell'immagine, nel controllo della IOP (Intraocular Pressure) e nella modulazione della flogosi.

Tra le varie funzioni sembra accertato che i cannabinoidi modulino il rilascio di diversi neurotrasmettitori nella retina, come la dopamina, il glutammato, l'acido gamma aminobutirrico (GABA) e la noradrenalina.

Sono state altresì identificate fluttuazioni nei livelli endoculari di endocannabinoidi durante fasi differenti di malattie oculari, suggerendone la loro partecipazione nel mantenimento e/o nella risoluzione di alcuni processi patologici oculari, del resto ancora non ben precisati.

	Retina	Iris	TM	SC	CB	Choroid	Species	References
CB1	+, ‡	+, ‡	+, ‡	+	+, ‡	‡	Guinea pig, human, mouse, monkey, pig, rat	Porcella et al. [8, 14]; Straiker et al. [10, 11]; Yazulla et al. [12]; Stamer et al. [15]
CB2	+, ‡		+				Monkey, pig, rat	Lu et al. [13]; Zhong et al. [18]; *He et al. [19]; Lopez et al. [25]; Cécyre et al. [33], but see Porcella et al. [8], and Bouskila et al. [30]
GPR18	+, ‡	+	+		+	+	Mouse, rat	Caldwell et al. [32]; MacIntyre et al. [34]
GPR55	+ ^b		+				Monkey, pig	Kumar et al. [28]; Bouskila et al. [31]
TRPV1	+, ‡						Cat, monkey, rat	Yazulla and Studholme [16]; Nucci et al. [20]; Sappington et al. [23]
PPAR α	‡						Cow, pig	Kumar et al. [28]; *Romano and Lograno [29]

+, Protein expression (immunohistochemistry, Western blotting); ‡, mRNA expression (RT-PCR). TM, Trabecular meshwork; SC, Schlemm's canal; CB, ciliary body. *Pharmacological evidence only. ^bStaining exclusive to rods. ^cPharmacological data from ophthalmic artery only.

Fig. 4 - Presenza dei recettori del sistema endocannabinoide nelle strutture oculari di diversi mammiferi; dati tratti dalla letteratura tratto da: Cairns EA, Toguri JT, Porter RF, et al. "Seeing over the horizon - targeting the endocannabinoid system for the treatment of ocular disease". *J Basic Clin Physiol Pharmacol*. 2016 May 1;27(3):253-65. doi: 10.1515/jbcpp-2015-0065

Infine sono stati individuati diversi composti appartenenti alla famiglia degli endocannabinoidi, ovvero molecole endogene che agiscono sui sistemi recettoriali sopra menzionati; tuttavia il ruolo fisiopatologico di questi ligandi rimangono ancora non del tutto note.

Il più studiato tra questi ligandi, l'anandamide (AEA), sembra specifico per i recettori dei cannabinoidi più debolmente del THC e, di conseguenza, le reazioni che l'anandamide provoca sono probabilmente più miti di quelle determinate dal THC.

Oltre all'anandamide, i ricercatori hanno identificato diversi altri ligandi endogeni per i recettori cannabinoidi, e altri ancora sono in fase di avanzato studio. Una menzione merita la PEA (palmitoiletanolamide).

Questa molecola è un analogo dell'AEA sintetizzato in numerosi tessuti durante stimoli flogistici; questo ligande non si comporta da attivatore diretto dei recettori CB1 e CB2, ma il suo ruolo si esplica attraverso l'inibizione competitiva della FAAH (8), l'enzima che provvede alla degradazione metabolica dell'AEA, con conseguente aumento della disponibilità della stessa.

Cannabinoidi e pressione intraoculare

Il glaucoma è tra le principali cause di cecità in tutto il mondo.

E' ritenuto un disturbo neurodegenerativo caratterizzato da una progressiva e irreversibile perdita di cellule gangliari retiniche (RGC) (9); i meccanismi che conducono a tale fenomeno non sono ancora completamente chiariti.

La IOP è comunque a tutt'oggi l'unico fattore di rischio modificabile e di conseguenza l'unico parametro modulabile con la terapia medica (10).

Tutte le terapie farmacologiche attualmente disponibili

per il glaucoma agiscono modulando la IOP, conducendola ad un valore target da individuare per ciascun paziente (11).

L'uso di terapie complementari e alternative nel glaucoma viene guardato con crescente interesse, negli ultimi anni. In particolare, l'uso di terapie a base di cannabinoidi nel trattamento del glaucoma è balzato alla ribalta recentemente sia per gli effetti ipotensivi quanto per quelli neuroprotettivi.

Si stima che il 5% dei pazienti affetti da glaucoma utilizzi farmaci complementari e alternativi; questo dato aumenta l'attenzione per molecole alternative, specie se con proprietà anche neuroprotettive.

I cannabinoidi hanno la capacità di agire sulla IOP; l'effetto ipotensivante oculare della marijuana è da tempo noto, e i primi studi risalgono al 1970 (12).

Successivi studi condotti su soggetti sani hanno dimostrato che il THC somministrato per via orale, iniettiva o fumato, produce riduzioni dose-dipendenti della IOP fino al 30% rispetto al tono basale, sebbene si possa verificare tolleranza e perdita d'efficacia con la somministrazione cronica.

Sulla scorta di queste prime osservazioni sono stati condotti numerosi studi che confermano l'interesse per diversi cannabinoidi, tra cui il Δ -9-THC, cannabidiolo (CBD), cannabigerolo, cannabinoidi endogeni e alcuni cannabinoidi di sintesi. Indistintamente tali sostanze possono ridurre la IOP se somministrate per via sistemica o topica (13, 14, 15).

Si può affermare, alla luce degli studi finora effettuati, che gli effetti ipotensivi oculari dei cannabinoidi sono in gran parte dovuti alla loro azione sui recettori CB1. Tuttavia, stando ad alcune recenti ricerche, questi effetti potrebbero anche essere svincolati dall'azione

strettamente recettoriale (CB1) (16).

Come è noto la IOP è il risultato del bilancio tra la produzione dell'umore acqueo e la sua filtrazione tramite varie vie, di cui la via trabecolare è la maggiore responsabile.

La presenza di recettori CB1 a livello del corpo ciliare e a livello trabecolare induce a pensare che l'azione dei cannabinoidi endogeni ed esogeni (e quindi dei composti presenti nella marijuana), possa esercitarsi su entrambe queste strutture.

Tuttavia il meccanismo esatto con il quale gli agonisti del sistema endocannabinoidale abbasserebbero la IOP è ancora non del tutto chiarito. Sono stati ipotizzati differenti meccanismi d'azione.

Alcuni studi hanno provato a dimostrare che l'effetto ipotensivo oculare sarebbe imputabile a incremento del deflusso uveosclerale (17), mentre altri imputano tale effetto almeno in parte alla capacità di stimolare la sintesi delle prostaglandine (PG) a livello oculare (18).

Marijuana, cannabinoidi e loro vie di somministrazione

Accertati i possibili benefici degli endocannabinoidi nella patologia glaucomatosa, rimangono due problemi fondamentali circa il loro utilizzo: la via di somministrazione e gli effetti collaterali riscontrati in maniera variabile durante l'utilizzo di alcune di queste.

Somministrazione per via aerea

La via aerea (fumo di marijuana) si è sempre affermata come una modalità semplice ed efficiente; ha posto sin d'all'inizio problemi di natura etico-legale, oltre che per gli effetti collaterali non trascurabili:

- effetti collaterali acuti (specie quelli di natura comportamentale)
- difficoltà nel controllo della dose somministrata
- cambiamenti polmonari a lungo termine che aumentano la possibilità d'enfisema
- maggiore frequenza di cancro ai polmoni
- breve durata dell'azione farmacologica

Uno degli ostacoli più grandi all'uso di questa via è la limitata durata d'azione. Secondo alcuni studi si ha bisogno di fumare marijuana ogni 3 ore per 24 ore per avere un controllo della IOP. Tale aspetto imporrebbe somministrazioni prolungate che esporrebbero il paziente ai possibili effetti collaterali sopra enunciati (19). Inoltre è stato evidenziato in letteratura che il fumo di cannabis può avere effetto solo sul 60%/65 % dei pazienti trattati (20).

Somministrazione per via orale

La via orale di cannabinoidi pone anch'essa numerosi limiti: la bassissima solubilità in acqua dei principali costituenti della cannabis peggiora notevolmente l'assorbimento di queste molecole nel tratto gastro-intestinale, con scarsa prevedibilità del tempo, dell'intensità-efficacia, e del picco massimo terapeutico di tale sostanza nell'organismo(21).

Questa importante caratteristica è giustificata dalla variazione inter-individuale, con effetti terapeutici poco ponderabili, spesso indesiderati; tale via, pertanto, risulta poco maneggevole e non percorribile.

Un ulteriore svantaggio rappresentato dalla via orale è la conversione della sostanza ingerita in metaboliti primari di THC, con lo sviluppo di numerosi effetti collaterali di natura psicoattiva (22).

Altre vie di somministrazione

Fatte queste premesse, la via di somministrazione ideale sembra essere quella topica. Anche tale via presenta tuttavia sfide farmaceutiche che devono ancora del tutto essere superate (23). Infatti lo sviluppo di gocce oculari per l'applicazione topica di THC minimizzerebbe gli effetti collaterali psicoattivi e di altra natura. L'elevata lipofilità e la bassa solubilità in acqua dei cannabinoidi rende problematico il loro utilizzo topico, per il resto maneggevole e facilmente accettabile da parte dei pazienti.

Inoltre la capacità di penetrazione fino alla retina può rendere poco efficace l'effetto neuroprotettivo (20); solo il 5% di una dose applicata sulla congiuntiva infatti penetra la cornea (24).

Recentemente, per le difficoltà sopra citate, è stata anche indagata la via sottolinguale (25).

Sono in fase di studio altri metodi di somministrazione alternativi e non comuni in oftalmologia, utilizzando estratti di piante intere, tra cui vaporizzatori, nebulizzatori e spray oromucosale. Quest'ultima via si è dimostrata molto promettente, per il profilo farmacocinetico soddisfacente ed una ottima tollerabilità negli studi clinici (26).

Altri effetti

Non è poco tempo ad essere evidente che l'aumento della IOP non è l'unico meccanismo patologico coinvolto nel glaucoma.

Come già premesso, l'evidenza che in alcuni pazienti con ottimo compenso pressorio il danno campimetrico progredisca, oltre all'esistenza del glaucoma a pressione normale, mai completamente compreso in ogni suo aspetto, implicano la necessaria presenza di altri fattori non IOP dipendenti, che concorrono alla perdita di

cellule ganglionari retiniche a seguito di apoptosi. I pathway che conducono alla apoptosi e morte delle cellule ganglionari sono molteplici. Esistono prove consistenti che tale processo possa essere mediato dal complesso delle proteasi caspasi – dipendenti. Quando si giunge all'attivazione delle caspasi, però, il danno è già avanzato e in parte irreversibile. Sostanze ad azione neuroprotettiva devono, per avere efficacia perciò agire necessariamente a monte, prima che questo processo si inneschi (27).

Diversi sono stati i meccanismi teorizzati come trigger del danno apoptotico neuronale a carico delle cellule ganglionari retiniche: questi includono citotossicità, perdita del normale neurotrofismo del nervo ottico e lo stress ossidativo. E' probabile che più di uno di questi fattori possano agire in associazione determinando il danno neuronale (28).

Sulla scorta di questi dati, le evidenze che dimostrano come il sistema endocannabinoide possa agire su diverse delle vie sopra menzionate pro-apoptotiche, hanno acceso l'interesse del mondo scientifico verso il possibile ruolo neuroprotettivo degli agonisti del sistema endocannabinoide.

I meccanismi neuroprotettivi con cui agirebbero queste sostanze comprendono la riduzione del rilascio di glutammato (29), l'attivazione di percorsi anti-apoptotici (30) e la riduzione della risposta immune, ad esempio dalla microglia residente, mediante una ridotta attivazione e sua migrazione, il che comporta la diminuzione della produzione di ossido nitrico e il rilascio di citochine pro-infiammatorie (31).

In uno studio che ha esaminato i livelli di endocannabinoidi negli occhi glaucomatosi umani, Chen e colleghi hanno riscontrato livelli ridotti di 2-AG e PEA (N-palmitiletanolamide, un AEA analogico) nel corpo ciliare e nella corioide di soggetti glaucomatosi in prelievi postmortem (32). Inoltre, un calo dei livelli di metaboliti degli endocannabinoidi sono stati riscontrati nell'umore acqueo prelevato in questi occhi (33). Tali dati indicano che cambiamenti nel sistema endocannabinoide possano verificarsi anche nella patologia glaucomatosa.

Un altro aspetto fondamentale su cui si è di recente posta molta enfasi è che la perfusione del nervo ottico giocherebbe un ruolo fondamentale nella genesi e maturazione del danno glaucomatoso.

L'alterata autoregolazione delle arterie che irrorano la testa del nervo ottico può interferire con la loro perfusione e causare danni neuronali (34).

La scoperta che i recettori CB1 sono presenti in tali vasi, e la capacità dei cannabinoidi endogeni di produrre vasodilatazione, suggerisce la possibilità che i

cannabinoidi esogeni possano migliorare la perfusione locale prevenendo l'innescarsi o il peggiorarsi del danno glaucomatoso.

Effetti collaterali dell'uso di cannabis e cannabinoidi esogeni

A fronte di una innegabile azione sulla IOP e di una verosimile azione neuroprotettiva, l'assunzione di cannabinoidi espone il paziente a una serie di effetti collaterali di diversa natura.

Quelli più di frequenti riportati in letteratura alle dosi utilizzate nei vari studi per il controllo della IOP sono stati (35, 36):

- tachicardia
- ipotensione sistemica
- vertigini
- ansia
- secchezza delle fauci
- sedazione
- depressione
- confusione
- aumento di peso
- distorsione della percezione
- euforia
- disforia
- perdite di memoria a breve termine
- irritazione e danno corneale (somministrazione topica)

Il tipo di effetto e la sua incidenza è variabile a seconda del tipo di via di somministrazione utilizzata.

E' da segnalare inoltre un recente lavoro che evidenzia una riduzione della conta endoteliale in consumatori cronici di cannabis (37).

Conclusioni

I cannabinoidi hanno il potenziale per diventare un trattamento utile per il glaucoma, in quanto sembrano avere proprietà neuroprotettive e ridurre efficacemente la pressione intraoculare. Tuttavia è necessario superare diverse sfide, compresi i problemi associati a effetti indesiderati sistemici, possibile tolleranza e la difficoltà di formulare una preparazione topica stabile ed efficace.

Alcuni cannabinoidi non mostrano effetti psicotropi pur mantenendo la loro azione di riduzione della IOP, e ciò rende interessante ulteriori ricerche su questi composti.

Altre possibili applicazioni dei cannabinoidi in oftalmologia potrebbero essere la degenerazione maculare legata all'età (38) e la retinopatia diabetica, come suggeriscono numerosi dati bibliografici (39).

Le proprietà anti-infiammatorie del recettore CB2 gli agonisti??? potrebbero anche rivelarsi di rilevanza terapeutica in diverse forme di malattie infiammatorie degli occhi (40).

E' utile tuttavia sottolineare come esistano diversi pareri recenti espressi da autorevoli società scientifiche di settore che smorzano gli entusiasmi sulle possibilità di utilizzo della marijuana nel paziente glaucomatoso.

Nell'ottobre 1998, la Canadian Ophthalmic Society (COS) ha pubblicato una dichiarazione corredata da linee guida dal titolo "Il glaucoma e l'uso della marijuana".

In questo documento si afferma che esiste una mancanza di prove a sostegno dell'uso della marijuana nella patologia glaucomatosa.

Nel 2010 la stessa Società ha però rivisto la sua posizione dichiarando che "la COS non supporta l'uso medico della marijuana per il trattamento del glaucoma a causa della breve durata d'azione, l'incidenza di effetti collaterali psicotropi, di altri effetti collaterali sistemici indesiderati e l'assenza di prove scientifiche che mostrano un effetto benefico sul decorso la malattia. Ciò è in contrasto con altre metodiche laser e chirurgiche più efficaci e meno dannose per il trattamento del glaucoma" (41).

Nel 2010, Jampel (42) ha pubblicato un parere della American Glaucoma Society sostenendo che "sebbene la marijuana possa abbassare la IOP, i suoi effetti collaterali e la breve durata d'azione, unitamente alla mancanza di prove che il suo uso possa alterare il decorso del glaucoma, preclude di raccomandare al momento questo farmaco in qualsiasi forma per il trattamento del glaucoma".

Infine nel 2014, l'American Academy of Ophthalmology ha ribadito la sua posizione secondo cui la marijuana non è un trattamento comprovato per il glaucoma (43).

In conclusione, molte sono le evidenze che rendono potenzialmente benefico l'uso dei cannabinoidi nella patologia glaucomatosa, sebbene non siano tali, in consistenza e numero, da potere inserire nel novero dei trattamenti anti glaucoma tali molecole.

Sono necessari altri studi e ricerche al fine di chiarire bene i meccanismi, superare le problematiche di natura etica, gli effetti collaterali legati all'utilizzo, migliorare i veicoli per rendere più stabili e prevedibili i parametri farmacocinetici e farmacodinamici, e mettere a punto vie di somministrazione che riducano al minimo gli effetti collaterali consentendo di ottenere il massimo dell'azione benefica di tali molecole. ■

BIBLIOGRAFIA

1. Oier Aizpurua-Olaizola, Umut Soydaner, Ekin Öztürk, et al. "Evolution of the Cannabinoid and Terpene Content during the Growth of Cannabis sativa Plants from Different Chemotypes". *Journal of Natural Products* 201679 (2), 324-331 DOI: 10.1021/acs.jnatprod.5b00949
2. Hillig, K. W. and Mahlberg, P. G. (2004), A chemotaxonomic analysis of cannabinoid variation in Cannabis (Cannabaceae). *Am. J. Bot.*, 91: 966-975. doi:10.3732/ajb.91.6.966
3. Charles D. Ciccone; "Medical Marijuana: Just the Beginning of a Long, Strange Trip?" *Physical Therapy*, Volume 97, Issue 2, 1 February 2017, Pages 239-248, <https://doi.org/10.2522/ptj.20160367>
4. Alexander, S. P., Kendall, D. A. (2007): "The complications of promiscuity: endocannabinoid action and metabolism". *British Journal of Pharmacology*, 152: 602-623. doi:10.1038/sj.bjp.0707456
5. DARIŠ, Barbara et al.: "Cannabinoids in cancer treatment: Therapeutic potential and legislation". *Bosnian Journal of Basic Medical Sciences*, [S.l.], sep. 2018. ISSN 1840-4812.
6. Despina Kokona, Panagiota-Christina Georgiou, Mihalis Kounenidakis, et al.: "Endogenous and Synthetic Cannabinoids as Therapeutics in Retinal Disease," *Neural Plasticity*, vol. 2016, Article ID 8373020, 12 pages, 2016
7. Lichun Zhong, Lijun Geng, YaFadou Njie, Wenke Feng, Zhao-Hui Song; "CB2 Cannabinoid Receptors in Trabecular Meshwork Cells Mediate JWH015-Induced Enhancement of Aqueous Humor Outflow Facility." *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2005;46(6):1988-1992. doi: 10.1167/iops.04-0651.
8. Howlett AC, Barth F, Bonner TI, et al.: "International union of pharmacology, XXVII: classification of cannabinoid receptors". *Pharmacol Rev.* 2002;54:161-202.
9. King A, Azuara-Blanco A, Tuulonen A. "Glaucoma" *BMJ* 2013; 346 :f3518
10. Schmidl D, Schmetterer L, Garhofer G, Popa-Cherecheanu A. "Pharmacotherapy of glaucoma." *J Ocul Pharmacol Ther* 2015;31:63-77.
11. F. Carta, C.T. Supuran, A. Scozzafava, "Novel therapies for glaucoma: a patent review 2007-2011," *Expert Opinion on Therapeutic Patents*, vol. 22, no. 1, pp. 79-88, 2012
12. Hepler RS, Frank JR, "Marihuana smoking and intraocular pressure". *JAMA*.1971 Sep 6;217(10):1392.

segue ●●●>

<... segue

13. Merritt JC, McKinnon S, Armstrong JR, et al. "Oral delta 9-tetrahydrocannabinol in heterogeneous glaucomas". *Ann Ophthalmol.* 1980;12:947-950.
14. Tomida I, Pertwee RG, Azuara-Blanco A. "Cannabinoids and glaucoma". *Br J Ophthalmol.* 2004;88:708-713.
15. Merritt JC, Crawford WJ, Alexander PC et al. "Effect of marijuana on intraocular and blood pressure in glaucoma". *Ophthalmology.* 1980;87:222-8.
16. Porcella A, Maxia C, Gessa GL, et al. "The synthetic cannabinoid WIN55212-2 decreases the intraocular pressure in human glaucoma resistant to conventional therapies," *The European Journal of Neuroscience*, vol. 13, no. 2, pp. 409-412, 2001.
17. Zhan G, Camras C, Palmberg P et al. "Effects of Marijuana on Aqueous Humor Dynamics in a Glaucoma Patient" *Journal of Glaucoma: April 2005 - Volume 14 - Issue 2 - p 175-177* doi: 10.1097/01.jig.0000151882.07232.1d
18. Jordan VC, Castracane VD. "The effect of reported prostaglandin synthetase inhibitors on estradiol-stimulated uterine prostaglandin bio- synthesis in vivo in the ovariectomized rat." *Prostaglandins.* 1976;12: 1073-1081
19. Green K. "Marijuana smoking vs cannabinoids for glaucoma therapy" *Arch Ophthalmol.* 1998;116:1433-7
20. Nucci C, Bari M, Spanò A, Corasaniti M, et al. "Potential roles of (endo) cannabinoids in the treatment of glaucoma: from intraocular pressure control to neuroprotection". *Prog Brain Res.* 2008;173:451-64
21. Merritt JC, McKinnon S, Armstrong JR, et al. "Oral delta 9-tetrahydrocannabinol in heterogeneous glaucomas". *Ann Ophthalmol.* 1980;12:947-950.
22. Wall ME, Brine DR, Perez-Reyes M. "Metabolism of cannabinoids in man." In: Braude MC, Szara S, eds. *Pharmacology of Marijuana*. New York: Raven Press; 1976:93-113.
23. Green K, Roth M. "Ocular effects of topical administration of delta-9-tetrahydrocannabinol in man." *Arch Ophthalmol.* 1982;100: 263-265
24. Tomida I, Pertwee RG, Azuara-Blanco A. "Cannabinoids and glaucoma". *Br J Ophthalmol.* 2004;88:708-13.
25. Tomida I, Azuara-Blanco A, House H, et al. "Effect of sublingual application of cannabinoids on intraocular pressure: a pilot study". *J Glaucoma.* 2006 Oct;15(5):349-53.
26. Wade DT, Robson PJ, House H, et al. "A preliminary controlled study to determine whether whole-plant cannabis extracts can improve intractable neurogenic symptoms." *Clin Rehabil.* 2003;17:18-26.
27. Hara MR, Snyder SH. "Cell signaling and neuronal death". *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2007;47:117-41
28. Qu J, Wang D, Grosskreutz CL. "Mechanisms of retinal ganglion cell injury and defense in glaucoma." *Exp Eye Res* 2010;91:48-53
29. Karanian DA, Karim SL, Wood JT, Williams JS, Lin S, Makriyannis A, et al. "Endocannabinoid enhancement protects against kainic acid-induced seizures and associated brain damage." *J Pharmacol Exp Ther* 2007;322:1059-66
30. Gomez del Pulgar T, Velasco G, Guzman M. "The CB1 cannabinoid receptor is coupled to the activation of protein kinase B/Akt." *Biochem J* 2000;347(Pt 2):369-73
31. Walter L, Stella N. Cannabinoids and neuroinflammation. *Br J Pharmacol* 2004;141:775-85
32. J. Chen, I. Matias, T. Dinh et al., "Finding of endocannabinoids in human eye tissues: implications for glaucoma," *Biochemical and Biophysical Research Communications*, vol. 330, no. 4, pp. 1062-1067, 2005.
33. C. Maihofner, U. Schlotzer-Schrehardt, H. G. Hring et al., "Expression of cyclooxygenase-1 and -2 in normal and glaucomatous human eyes," *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, vol. 42, no. 11, pp. 2616-2624, 2001.
34. Prunte C, Orgul S, Flammer J: "Abnormalities of microcirculation in glaucoma: facts and hints". *Curr Opin Ophthalmol.* 1998 Apr;9(2):50-5.
35. Flach AJ. "Delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) in the treatment of end-stage openangle glaucoma". *Trans Am Ophthalmol Soc.* 2002;100:215-22
36. Green K. "Marijuana smoking vs cannabinoids for glaucoma therapy". *Arch Ophthalmol* 1998; 116:1433 - 1437
37. Nihat Polat, Birgul Cumurcu, Tongabay Cumurcu, İlknur Tuncer (2018) "Corneal endothelial changes in long-term cannabinoid users" *Cutaneous and Ocular Toxicology*, 37:1,19-23, DOI:10.1080/15569527.2017.1322098
38. Rapino C, Tortolani D, Scipioni L et al. "Neuroprotection by (endo) Cannabinoids in Glaucoma and Retinal Neurodegenerative Diseases", *Current Neuropharmacology* (2018) 16: 959. <https://doi.org/10.2174/1570159X15666170724104305>
39. Kokona D, Georgiou PC, Kounenidakis M, Kiagiadaki F, Thermos K. Endogenous and Synthetic Cannabinoids as Therapeutics in Retinal Disease. *Neural Plast.* 2016;2016:8373020.
40. Zurier RB. Prospects for cannabinoids as anti-inflammatory agents. *J Cell Biochem* 2003;88:462-6.)
41. Buys YM, Rafuse PE. "Canadian Ophthalmological Society policy statement on the medical use of marijuana for glaucoma". *Can J Ophthalmol* 2010; 45:324 - 326.
42. Jampel H. "American glaucoma society position statement: marijuana and the treatment of glaucoma". *J Glaucoma* 2010; 19:75-76.
43. Anonymous. "American Academy of Ophthalmology Reiterates Position that Marijuana is Not Proven Treatment for Glaucoma". 2015. <http://www.aao.org/newsroom/news-releases/detail/american-academy-of-ophthalmology-reiterates-position> Accessed 27 June 2014.

