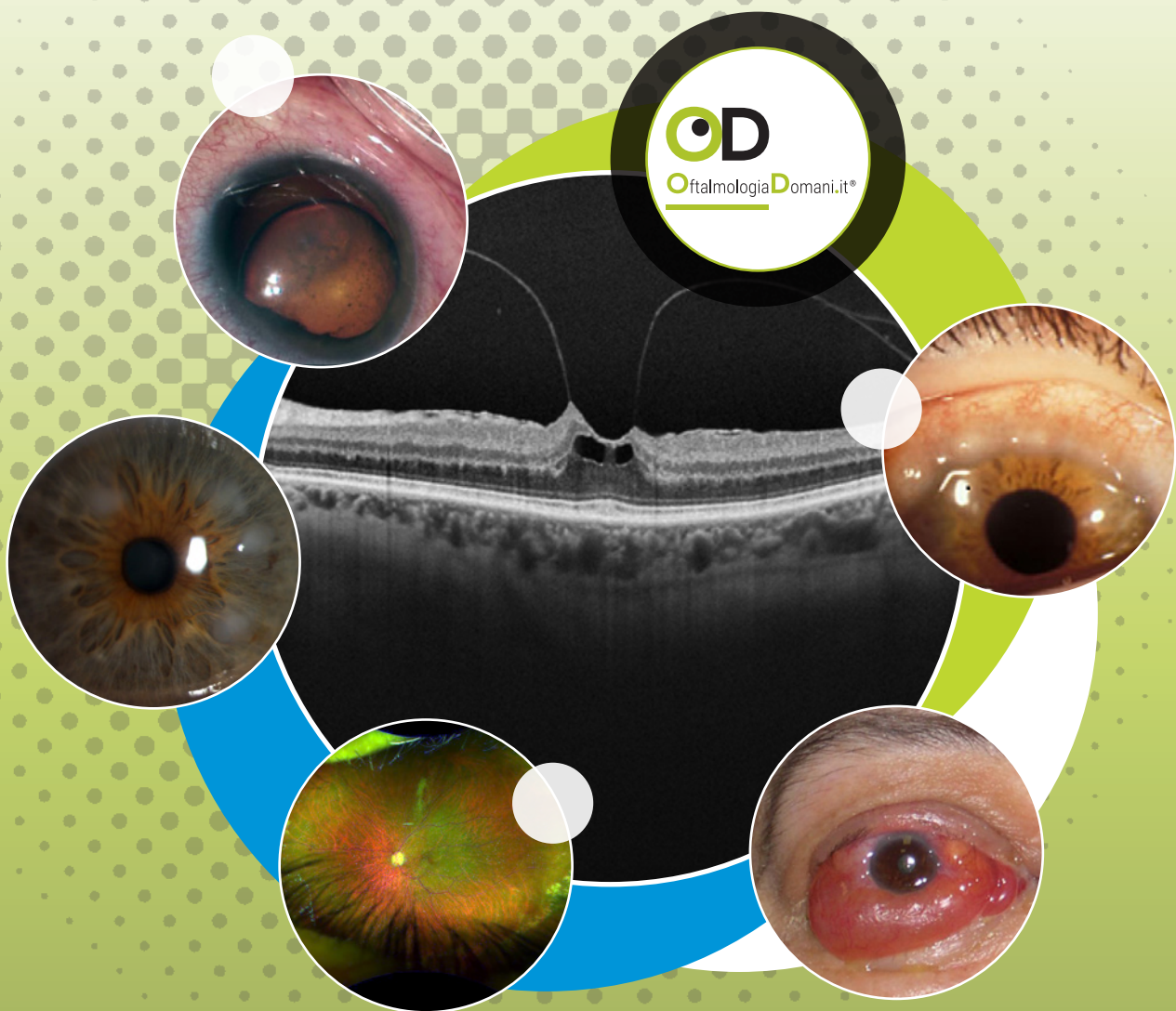


# Oftalmologia Domani.it

Editoriale del  
Direttore  
Cosa leggerete  
3 interviste  
8 articoli  
Oltre l'Oftalmologia  
Attualità  
Approfondimenti



Anno 2024 • Numero 4.2 • Maggio-Agosto 2024

5

**Editoriale**

a cura di Antonio Rapisarda

8

**Cosa leggerete in questa edizione**

a cura di Amedeo Lucente

15



Le interviste di [OftalmologiaDomani.it](http://OftalmologiaDomani.it)

**On. Luciano Ciocchetti**

a cura di Amedeo Lucente

18



Le interviste di [OftalmologiaDomani.it](http://OftalmologiaDomani.it)

**Prof. Giancarlo Isaia**

a cura di Amedeo Lucente

20

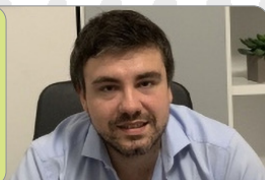


Le interviste di [OftalmologiaDomani.it](http://OftalmologiaDomani.it)

**Giampaolo Gini**

a cura di Amedeo Lucente

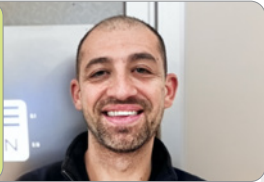
24



**Tomografia a coerenza ottica angiografica  
nella diagnosi di neovascolarizzazione coroideale  
di Tipo 1 secondaria a pachicoroide**

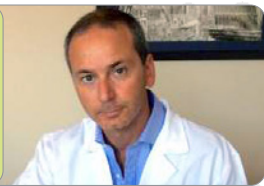
Adriano Carnevali, Massimiliano Borselli, Domenico Chisari, Giuseppe Alessio, Giovanna Carnovale Scalzo, Andrea Lucisano, Vincenzo Scordia

31

**Bambini allergici al sole: il falso mito della congiuntivite Vernal**

Andrea Lembo

39

**Chirurgia della cataratta congenita sub-lussata**

Francesco Calabrò, Antonio Solimeo

44

**Valutazione preliminare sull'utilizzo del laser a Femtosecondi nella chirurgia della cataratta**

Charles Anthony Martorana, Renato Nicoletti, Stefano Cipolla, Salvatore Alessi

51

**Distacco retinico subfoveale persistente dopo chirurgia: trattamento con laser micropulsato sottosoglia**

PierLuigi Esposti, Giulia Esposti, Francesco Costantino

58

**Degenerazione corneale di Salzmann**

Anna Maria Roszkowska, Alessandro Calderone, Marianna Sindoni

64



**La Neuroprotezione nel Glaucoma in Italia: risultati della Survey Neuroprotection in Glaucoma Su.N.I.G - Stop the RoP**

Luca Rossetti, Francesco Oddone, Vincenzo Russo, Matteo Sacchi, SUNIG Survey Group

74



**Patologie dell'interfaccia vitreo-retinica: case series**

Amedeo Lucente

89



**Oltre L'Oftalmologia...**

**Inquadramento clinico, diagnosi e terapia della orbitopatia basedowiana**

Claudio Marocci

110



**Attualità**

**Crisi climatica. È il momento di rimboccarsi le maniche**

Bartolomeo Buscema

112



**Approfondimenti**

**Joseph Pulitzer e la nascita del giornalismo scandalistico**

Amedeo Lucente

**OftalmologiaDomani.it**  
Anno 2024 - n. 4.2 • Maggio-Agosto  
[www.oftalmologiadomani.it](http://www.oftalmologiadomani.it)

**Direttore Responsabile:** Antonio Rapisarda

**Vice Direttore:** Amedeo Lucente

**Scientific Board:** Romeo Altafini, Aldo Caporossi, Odile Correnti, Michele Figus, Emilia Gallo, Giuseppe Giannaccare, Daniela Lombardo, Tommaso Salgarello

**Info e contatti:** [oftalmologiadomani@jaka.it](mailto:oftalmologiadomani@jaka.it)

**Progetto grafico e impaginazione:**



Jaka Congressi  
Via della Balduina, 88 - 00136 Roma  
[www.jaka.it](http://www.jaka.it)

**Art Director**  
Simona Pelosi  
[s.pelosi@jaka.it](mailto:s.pelosi@jaka.it)

**Web Master**  
Viola Muzzu  
[v.muzzu@jaka.it](mailto:v.muzzu@jaka.it)



**a cura di Antonio Rapisarda**  
*Oculista Libero Professionista*

## Editoriale

Gentili colleghi,

La politica, con le sue scelte, incide inevitabilmente sulle nostre attività e sulle nostre vite, impossibile quindi non approfondire un argomento che ha acceso un dibattito nel nostro mondo lavorativo: il DdL Calderoli sull'autonomia differenziata.

Lungi da me l'idea di dare un giudizio politico, mi limiterò a riportare i punti salienti del dispositivo di legge ed alcune dichiarazioni di personalità con ruolo ufficiale nel mondo medico.

L'autonomia differenziata non è altro che il riconoscimento, da parte dello Stato, dell'attribuzione a una regione a statuto ordinario di autonomia legislativa sulle materie di competenza concorrente e in tre casi di materie di competenza esclusiva dello Stato.

Insieme alle competenze, le regioni possono anche trattenere il gettito fiscale, che non sarebbe più distribuito su base nazionale a seconda delle necessità collettive. Le posizioni espresse si basano per lo più su considerazioni di carattere economico. Chi è a favore sostiene che trattenere la gran parte del gettito fiscale si traduca in una maggiore efficienza dei servizi per i cittadini. Alberto Cirio, presidente del Piemonte, ha affermato su "La Stampa" che l'autonomia avvicinerrebbe "i centri di spesa", secondo il principio che "più stretto è il rapporto tra chi spende

ed i beneficiari, più la spesa è efficace e ci sono meno sprechi".

I contrari invece, sostengono come l'autonomia differenziata comporti necessariamente una sottrazione di ingenti risorse alla collettività nazionale e la disarticolazione di servizi e infrastrutture logistiche (come i trasporti, la distribuzione dell'energia, la sanità o l'istruzione), che, per il loro ruolo nel funzionamento del sistema paese, dovrebbero avere necessariamente una struttura unitaria e a dimensione nazionale. Inoltre le regioni autonome sarebbero svantaggiate dal progetto, sia perché il Sud è un mercato essenziale per il Nord sia perché le ampie differenze interne alle stesse regioni verrebbero aumentate dall'allocazione delle risorse. La sottrazione del gettito fiscale alla redistribuzione su tutti i territori violerebbe poi il principio di solidarietà economica e sociale contenuto in Costituzione, andando a aumentare le disuguaglianze tra Nord e Sud.

Anche sulla questione fiscale vi sono posizioni discordanti: i favorevoli sostengono che sia giusto trattenere sul territorio le tasse dei residenti, i contrari sottolineano che non sarebbe corretto dare alle regioni le tasse di chi risiede in un luogo ma matura reddito in altre regioni.

Sulla Sanità si apre lo scontro più evidente. Ecco alcune dichiarazioni rilasciate da colleghi che

ricoprono ruoli di rappresentanze in diversi settori del mondo medico.

- «Le nostre analisi – dichiara Nino Cartabellotta, presidente della Fondazione GIMBE – documentano dal 2010 enormi divari in ambito sanitario tra il Nord e il Sud del Paese e sollevano preoccupazioni riguardo all'equità di accesso alle cure». Sotto accusa il CLEP, ovvero il comitato istituito per determinare i livelli essenziali delle prestazioni, il quale non ha ritenuto necessario definirli per la materia "tutela della salute" in quanto esistono già i LEA, ai quali tuttavia non corrisponde alcun fabbisogno finanziario. «Una pericolosissima scorciatoia – commenta il presidente – rispetto alla necessità di garantire i LEP secondo quanto previsto dalla Carta Costituzionale: infatti, senza definire, finanziare e garantire in maniera uniforme i LEP in tutto il territorio nazionale è impossibile ridurre le disuguaglianze tra Regioni».

- È stata approvata dalla Camera – spiega il Presidente Filippo Anelli in un video per Fnomceo Tg Sanità - la legge sull'autonomia differenziata. "Nel passato più volte siamo intervenuti su questo argomento, esprimendo molte preoccupazioni che questo provvedimento potesse in qualche maniera allargare le disuguaglianze. La via da seguire è quella di dare al Governo la possibilità di intervenire per ridurre le disuguaglianze attraverso un potenziamento del Ministero della Salute, in modo tale da poter intervenire lì dove quelle Regioni o quei territori presentino gravi differenze in termini di tutela della Salute nei confronti dei loro cittadini". "Oggi crediamo che – conclude Anelli - a seguito di questo provvedimento, il Governo debba necessariamente a questo punto garantire maggiori risorse per la sanità, debba tutelare soprattutto le regioni

e i territori maggiormente esposti alle disuguaglianze. Crediamo che qui, ancora una volta, si debba intervenire sostenendo i professionisti perché le disuguaglianze in sanità si risolvono attraverso le competenze. Competenze che sono in capo ai professionisti della Salute che oggi nel nostro territorio purtroppo non sono sufficienti per garantire appieno tutti i diritti dei cittadini". Il Comitato Centrale ha rinnovato l'impegno a vigilare, a livello nazionale, locale e regionale, perché non si creino ulteriori disuguaglianze di salute e a svolgere, attraverso la Federazione nazionale, quelle regionali e gli Ordini, il suo ruolo consultivo per un accesso equo, universalistico e uguale alle cure.

- La legge sull'Autonomia differenziata, o meglio sul regionalismo potenziato, approvata con una maratona notturna, segna l'inizio della fine per l'indivisibilità dei diritti civili e sociali, a cominciare da quello alla salute", commenta il Segretario Nazionale Anaa Assomed Pierino Di Silverio.

"L'autonomia differenziata approvata alla Camera dei Deputati diventerà legge e così si correrà il rischio che non sarà più certa l'esigibilità dei diritti e l'accesso alle prestazioni sanitarie, alla tutela della salute, in modo uniforme in tutto il Paese, a scapito di quanto prevede l'articolo 32 della nostra Costituzione", spiega Pina Onotri, Segretario Generale dello SMI.

- Credo che in questo momento la sanità italiana avesse bisogno di tutto tranne che dell'autonomia differenziata, che metterà un ulteriore divario tra le regioni" in termini di assistenza fornita. "Già oggi il divario è impressionante", se si pensa che "un bambino ogni 5 con problemi oncologici deve cambiare regione per farsi curare", ed "è evidente che l'autonomia differenziata

aumenterà questo grande gap tra alcune Regioni particolarmente virtuose del Nord e altre meno virtuose del Sud", ha detto all'Adnkronos Salute Matteo Bassetti, direttore di Malattie infettive del Policlinico San Martino di Genova, convinto che "in questo momento ci sarebbe bisogno di un maggiore riequilibrio tra le Regioni e non di una maggiore autonomia".

"Dobbiamo tutelare il sistema sanitario nazionale che è unico e indivisibile - sottolinea il medico - ed è di tutti i cittadini di tutte le città di tutte le regioni italiane, che devono avere uguali possibilità di essere curati, diagnosticati e seguiti, mentre oggi questo purtroppo sappiamo che non avviene". Quella diventata legge, precisa Bassetti, "credo sia una riforma che forse può essere condivisibile sulla carta, ma che arriva nel momento peggiore per il nostro sistema sanitario. Perché alla fine - rimarca l'infettivologo - l'autonomia differenziata delle Regioni riguarda prevalentemente proprio la sanità, che rappresenta oltre l'80-90% dei budget regionali". "Personalmente credo che sarebbe un po' da rivedere", specialmente per gli effetti sulla sanità e sui "sistemi sanitari dove alla fine - puntualizza Bassetti - chi ci rimette purtroppo non sono i

direttori generali, i direttori sanitari o gli assessori che magari non hanno gestito in maniera adeguata, ma sono i poveri cittadini".

Difficile immaginare le ricadute di questa scelta, probabilmente l'emanazione delle norme che regoleranno l'applicazione della legge daranno una visione d'insieme più definita della questione.

Analizzando la situazione della regione in cui vivo e lavoro, credo che bisognerà intervenire al più presto sulla spesa sanitaria con più controlli ed una razionalizzazione dell'organizzazione della sanità pubblica. Ad esempio con maggior controllo sulla migrazione dei pazienti verso altre regioni, fenomeno costosissimo per le casse regionali e spesso non giustificato.

Guardiamo quindi con fiducia ai nostri amministratori, politici e no, che sapranno sicuramente trovare la chiave di volta per risollevare il nostro sofferente SSN regionale. Perché di nazionale resta ben poco...

*Antonio Repisarda*

# Cosa leggerete in questa edizione

Le sorprese che Oftalmologiadomani.it riserva ai suoi fedeli lettori sicuramente non saranno poche in questa edizione. E sono tutte novità di rilievo, di grande importanza non solo editoriale, frutto degli sforzi organizzativi e di una severa programmazione.

È con gioia e non senza un pizzico di orgoglio che accogliamo nella nostra Redazione **Giuseppe Giannaccare**.

Professore Ordinario di Malattie dell'Apparato Visivo è da poco tempo Direttore della Struttura Complessa di Oculistica dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria e della Scuola di Specializzazione in Oftalmologia dell'Università di Cagliari. Già membro del Consiglio Direttivo dei Young Ophthalmologists presso la SOE, Società Europea di Oftalmologia, dal 2019 è Fellow del Board Europeo di Oftalmologia, membro del Consiglio Direttivo della SITRAC, Società Italiana del Trapianto di Cornea e della Superficie Oculare e, dal 2021, del Workshop della TFOS società scientifica americana Tear Film & Ocular Surface Society. Con oltre 220 pubblicazioni su prestigiose riviste scientifiche internazionali è tra i più giovani ordinari in oftalmologia dal dopoguerra; dal 2023 è inoltre Fellow del World College of Refractive Surgery & Visual Sciences.

Antonello Rapisarda e tutta la Redazione danno in benvenuto a Giuseppe augurandogli buon lavoro nella nostra Rivista.

Si è deciso di aprire un focus su tematiche culturali di largo interesse, chiedendo ad esperti il loro contributo. Apre questa finestra di dialogo

l'ingegnere Bartolomeo Buscema, giornalista e divulgatore scientifico, iscritto come il sottoscritto all'UGIS, Unione dei Giornalisti Italiani Scientifici, con uno spaccato sul problema climatico.

## Le interviste

In questo numero sono tutte di "peso", con personalità di primo piano nel mondo della politica e dell'oftalmologia.

-L'intervista nel mondo politico ci è stata concessa dall'**Onorevole Luciano Ciocchetti**, Vicepresidente della XII Commissione Affari Sociali della Camera dei Deputati. Presente alla cerimonia inaugurale a Roma insieme al Ministro della Salute Orazio Schillaci del 3° Congresso SISO che ha visto la partecipazione di oltre 2500 colleghi, 600 relatori e di tutte le case farmaceutiche e strumentali, l'Onorevole Ciocchetti ha un lungo percorso politico, ricoprendo molteplici e prestigiosi incarichi. Consigliere nella XII Circoscrizione di Roma, Consigliere Comunale e, in seguito, Deputato alla Camera nel 1994. Per un periodo tra gli scanni del Consiglio Regionale della Regione Lazio è rientrato dal 2006 nuovamente a Montecitorio.

La lettura delle domande e delle risposte di questa intervista susciteranno, spero, sicuro interesse.

- Entriamo con la conoscenza del professor **Giancarlo Isaia** nel prestigioso ed inarrivabile mondo dell'Accademia di Medicina di Torino. Eletto come Presidente all'unanimità il 20 dicembre 2017 dai Soci Ordinari ed Emeriti, l'Accademia è un'antica e riconosciuta istituzione



culturale in campo medico attiva in Piemonte dal 1846. Giancarlo Isaia è anche Presidente della Fondazione per l'Osteoporosi, e già Ordinario di Medicina Interna e Geriatria presso l'Università di Torino. Tra i suoi numerosi titoli e meriti, oltre le 510 pubblicazioni, come giornalista pubblicista ha intensificato la sua attività divulgativa collaborando con numerose testate e reti televisive nazionali. Gli interessi scientifici di Giancarlo Isaia spaziano dalla neuroendocrinologia al metabolismo minerale, dall'epidemiologia alla diagnostica, con particolare riferimento al metabolismo della Vitamina D. Intervistando Giancarlo Isaia ho subito avvertito la netta sensazione di essere di fronte ad una grande personalità, ad un uomo che non passa inosservato nel corso della storia. E non solo perché ha manifestato immediatamente estrema disponibilità, sollecitudine e premura nel rispondere alle domande. È un professionista a tutto tondo, con uno spessore culturale che travalica ed oltrepassa il mondo pur variegato e complesso della medicina. Il Direttore e tutta la Redazione di Oftalmologiadomani.it lo ringraziano per aver consentito questa intervista e per il prezioso contributo.

- L'intervista a **Giampaolo Gini** è uno scambio di opinioni con un collega e amico che presenta una carriera unica, del tutto singolare. Attualmente lavora all'Università del Sussex, nella regione meridionale di Brighton and Hove, unico Ateneo inglese dislocato in un parco nazionale. Negli anni Novanta, dopo aver presentato un lavoro al Congresso Annuale del Royal College of Ophthalmologists a Manchester, fu premiato con il Treacher-Collins Award. Subito dopo al giovane Giampaolo giunsero proposte di lavoro da diverse

strutture sanitarie inglesi tra le quali l'offerta della direzione del nascente Dipartimento di Chirurgia Vitreo Retinica dello Shropshire, bellissima regione considerata il "Cuore dell'Inghilterra". Il resto non lo voglio anticipare, lo leggerete nel corso dell'intervista. Lo spirito di sacrificio sempre viene premiato se associato a capacità personali, conoscenze e competenze. Questo è il caso di Giampaolo Gini, esempio da seguire ed imitare dalle nuove generazioni.

### Gli articoli

- **Adriano Carnevali** con Massimiliano Borselli, Domenico Chisari, Giuseppe Alessio, Giovanna Carnovale Scalzo, Andrea Lucisano e Vincenzo Scordia, del Dipartimento di Oftalmologia, Università Magna Græcia di Catanzaro, affrontano un argomento nuovo e ancora controverso. La CNV Neovascolarizzazione Coroideale di Tipo 1 secondaria a Pachicoroide, anche conosciuta come PNV Pachychoroid Neovasculopathy, è caratterizzata dalla presenza di una membrana neovascolare di tipo 1 in un contesto di pachicoroide, in assenza di degenerazione maculare legata all'età. L'articolo revisiona e descrive gli aspetti tecnici più recenti presenti in letteratura tenendo conto dell'imaging che permette la tomografia a coerenza ottica angiografica nella diagnosi di PNV. Gli autori identificano ed includono nello studio 477 casi di PNV riesaminati dalla letteratura, considerando la FA, l'ICGA in associazione all'OCTA di prima linea per la diagnosi. L'OCTA con FA e ICGA permettono infatti di evidenziare la rete neovascolare in quasi il 100% dei casi. Adriano, da poco nominato professore associato, è una sicura promessa nel panorama dell'oftalmologia italiana. La Scuola

di Oftalmologia di Catanzaro, diretta prestigiosamente da Vincenzo Scorcìa, sicuramente sarà terreno favorevole e foriero di futuri successi professionali ed accademici non solo per Adriano, ma anche per tutti i collaboratori della Clinica Oculistica calabrese.

- **Andrea Lembo** della University Eye Clinic San Giuseppe, Università degli Studi di Milano, diretta da Paolo Nucci focalizza la sua attenzione sulla cheratocongiuntivite Vernal (VKC). Malattia infiammatoria del tratto oculare anteriore, solitamente bilaterale, con ricorrenza stagionale, la cui eziologia è ignota, ha esordio più comunemente in primavera. La VKC colpisce soprattutto i bambini dall'età prescolare alla fine della seconda decade di vita, con un picco di incidenza tra gli 11 e i 20 anni. Vi sono predilezioni ambientali e di razza, diffusa nelle aree a clima caldo e temperato. L'atopia è presente nella storia familiare circa nel 40% dei casi. Prurito, lacrimazione, fotofobia mattutina, secrezione mucosa abbondante sono i sintomi più frequenti; papille giganti della congiuntiva tarsale superiore e i noduli di Trantas, con eventuali complicanze corneali, sono i segni semiologici comuni. Il titolo dell'articolo "Bambini allergici al sole: il falso mito della congiuntivite Vernal" è senza dubbio suggestivo. Vuole attrarre l'attenzione sugli enormi vantaggi della terapia a base di ciclosporina rispetto al cortisone. Sono disponibili ormai in molti centri colliri galenici a base di ciclosporina A, proveniente dalla forma farmaceutica endovenosa diluita a varie concentrazioni (2% - 1% - 0,5% - 0,25%) in base alla gravità dei sintomi e dei segni e alla risposta clinica del paziente, spesso variabile. Andrea infine sottolinea che dal 2020 è in commercio in Italia un collirio a base di ciclosporina allo 0,1% per l'età

pediatrica, prescrivibile con piano terapeutico in centri di riferimento. Tuttavia tra 8% e 15% dei pazienti non risponde al trattamento con ciclosporina. Un'alternativa che ha dato esiti favorevoli è il tacrolimus (o FK506), preparato che agisce con modalità analoghe alla ciclosporina galenica ma più potente a parità di dosaggio.

Ringrazio Andrea Lembo per questo interessante focus sulle Vernal e particolarmente il suo Mentore Paolo Nucci, unanimemente riconosciuto, insieme ai suoi allievi che dirigono con maestria i maggiori presidi di oftalmologia nel Centro-Nord, Massimiliano Serafino il Gaslini di Genova e Roberto Caputo il Mayer di Firenze, alfa e omega dell'Oftalmologia pediatrica in Italia.

- **Francesco Calabrò**, Direttore UOC Oculistica AORN dei Colli-Ospedale Monaldi, e Antonio Solimeo, Dirigente medico AORN A. Cardarelli, entrambi di Napoli, ci propongono un articolo sulla cataratta congenita sublussata. Mono o bilaterali le opacità congenite possono coinvolgere tutto il cristallino o solo parte di esso. La problematica non si limita spesso solo al corpo della lente; si riscontrano infatti, con frequenze non insignificanti, cataratte congenite con fragilità zonulare diffusa o discontinua. I settori della zonula interessati possono avere differenti aperture angolari: 90°, 180°, 270°. Il caso descritto è di una paziente di 48 anni con lieve ritardo mentale, cataratta avanzata bilaterale sublussata su 270°, ipertono oculare e blocco pupillare. Quando ci troviamo di fronte a cataratte simili ci ricordiamo che l'intervento che stiamo affrontando non è dopo tanto di routine, e che le complicanze e gli imprevisti sono spesso dietro l'angolo. Se in questo caso l'alert è più che giustificato, nondimeno problemi possono

insorgere anche nelle cataratte cosiddette “di serie”. Questo caso, per la disinserzione zonulare così ampia, merita tutta la nostra attenzione, una grande perizia chirurgica e le dovute cautele nelle procedure da adottare.

Grazie a Francesco e Antonio per questo interessante caso chirurgico; del resto non è la prima volta che affrontano situazioni chirurgiche impegnative, dove non è necessario solo avere sangue freddo, ma raffinate e consolidate competenze.

- **Charles Anthony Martorana** con i suoi collaboratori Renato Nicoletti, Stefano Cipolla e Salvatore Alessi dell’U.O.C. di Oculistica A.S.P. di Agrigento ci propongono uno studio sulla valutazione dell’utilizzo del laser a femtosecondi nella chirurgia della cataratta. Il gruppo di Charles Anthony ha selezionato 400 occhi di 400 pazienti pronti all’intervento di cataratta e impianto della IOL. I criteri di inclusione erano non aver subito in precedenza interventi chirurgici, assenza di altre patologie oculari, conta delle cellule fra 2000 e 2400 cellule/mm<sup>2</sup>, pupilla in dilatazione con diametro superiore a 6.5 mm. Per elevare l’attendibilità dello studio si sono suddivisi i 400 occhi in cinque gruppi da 80 occhi secondo le cinque classi della classificazione LOCS III Lens Opacities Classification System III. Inoltre si è tenuto conto dell’esperienza degli operatori che sono stati classificati come chirurghi con notevole, molta, discreta e sufficiente esperienza, secondo il numero degli interventi eseguiti nella loro casistica personale. I dati sono stati confrontati considerando l’EPT Tempo effettivo di facoemulsificazione in secondi, il consumo BSS in cc e il SIA, astigmatismo chirurgicamente indotto come variazione tra pre e post-operatorio. I risultati raccolti hanno evidenziato che almeno

due parametri, l’EPR e il consumo di BSS erano a vantaggio del gruppo dei pazienti sottoposti a femtocataratta rispetto alla facoemulsificazione tradizionale. L’astigmatismo indotto (SIA) era praticamente sovrapponibile in entrambe le metodiche. Charles, che è a capo di due strutture, l’U.O.C. Ospedale San Giovanni di Dio di Agrigento e la U.O. Oculistica Ospedale Giovanni Paolo II di Sciacca, è una vera macchina da guerra in camera operatoria. I suoi numeri sono da capogiro: nei due ospedali dotati di Femto-Laser, i primi installati in strutture pubbliche nella Sicilia, gli interventi/anno oltrepassano 6000 unità. L’amico Charles è senza dubbio “l’uomo dei record”!

Grazie per questo importante contributo a Renato Nicoletti, Stefano Cipolla e Salvatore Alessi che vicino ad un Maestro di tale spessore hanno oltremodo migliorato le loro performance già elevate, acquistando eccezionale disinvoltura in camera operatoria.

- **Pierluigi e Giulia Esposti** con Francesco Costantino ci propongono uno studio sulla sicurezza e l’efficacia della fotostimolazione con laser micropulsato sottosoglia nella gestione del fluido subfoveale persistente dopo intervento chirurgico per distacco di retina regmatogeno. Sono esaminati e valutati 32 occhi di 32 pazienti (23 uomini, 9 donne) con fluido subfoveale di lunga durata, da 12 a 18 mesi, dopo intervento chirurgico per distacco di retina regmatogeno, valutati prima e dopo la fotostimolazione con laser micropulsato sottosoglia 577nm. Sono stati presi in considerazione e valutati l’acuità visiva, il test di Amsler, l’oftalmoscopia, l’autofluorescenza e la tomografia a coerenza ottica con misurazione dello spessore foveale. Lo studio conferma l’efficacia e la sicurezza della fotostimolazione negli

occhi che dopo chirurgia del distacco retinico presentano per lungo tempo liquido sottoretinico, a fronte di una chirurgia per il resto eseguita con successo. Gli autori, che ancora una volta hanno scelto la nostra Rivista per discutere e pubblicare le loro ricerche, dimostrano anche statisticamente che la fotostimolazione con laser a diodo micropulsato sottosoglia può essere una valida alternativa in queste difficili patologie ad andamento cronico.

Grazie agli autori in particolar modo all'amico Pierluigi.

- **Anna Maria Roszkowska** con Alessandro Calderone e Marianna Sindoni della Clinica Oculistica, Università degli Studi di Messina ci propongono una review sulle principali caratteristiche della degenerazione corneale di Salzmann. Patologia descritta all'inizio del secolo scorso, rimane spesso non diagnosticata, senza precise connotazioni eziopatologiche e poca considerazione clinica. Sottovalutata e spesso poco conosciuta la patologia può alterare la qualità di vita dei pazienti che ne sono affetti. Le capacità visive possono subire importanti deficit se non si ha conoscenza delle problematiche connesse allo sviluppo delle nodularità e senza una corretta gestione della patologia. La diagnosi si avvale principalmente dell'osservazione alla lampada a fessura dove si evidenziano noduli singoli o multipli disposti in modo circolare nella media periferia della cornea; per il resto la superficie corneale è perfettamente trasparente. La lettura dell'articolo evidenzia la profonda conoscenza di Anna Maria per la patologia oggetto della review e anche la sua dedizione meticolosa per i minimi cambiamenti così importanti e tanto frequenti in questa non frequente patologia corneale.

Ringraziamo con vicinanza Anna Maria Roszkowska e i suoi collaboratori per questo interessante articolo oltremodo dettagliato.

- **Luca Rossetti**, Francesco Oddone, Vincenzo Russo e Matteo Sacchi ci inviano e con piacere pubblichiamo una Survey Nazionale sulla Neuroprotezione nel Glaucoma, una raccolta di casistica clinica, che ha coinvolto 85 Specialisti in Oftalmologia distribuiti su tutto il territorio nazionale e relativa a 2.339 pazienti con Glaucoma Primario ad Angolo Aperto controllati dal punto di vista pressorio e già in trattamento con Neuroprotezione sistemica. La Survey Su.N.I.G, Survey Neuroprotection In Glaucoma, sulla base delle attuali conoscenze, rappresenta la più grande raccolta di casistica clinica nell'ambito della Neuroprotezione nel Glaucoma. I dati di questa casistica hanno confermato su vastissima scala e nella Real Life i dati di ricerca clinica pubblicati in letteratura.

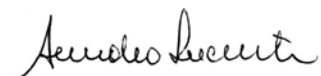
Ringraziamo gli autori, tutti di grande spessore e tra i più esperti sulla malattia glaucomatosa, nell'aver scelto la nostra Rivista per pubblicare questa esclusiva Survey, offrendoci spunti di riflessione nella gestione dei pazienti con glaucoma.

- **Il mio articolo** riguarda le alterazioni dell'interfaccia vitreoretinica, con particolare riguardo alle trasformazioni della Membrana Limitante Interna ILM verso membrane epiretينية e l'utilizzo di indometacina a collirio per cercare di rallentare e/o arrestare le evoluzioni trattive e le sequele edematose intraretiniche così frequenti in queste patologie. La ILM è una struttura acellulare molto sottile e trasparente, aderente alla superficie interna della retina.

Svolge un ruolo importante nelle prime fasi dello sviluppo embrionale; tuttavia la sua funzione negli adulti non è ancora pienamente compresa. L'infiammazione è sempre presente nelle evoluzioni fisiopatologiche in molte patologie retiniche. Studiare la possibilità di modulare le influenze dell'infiammazione nella formazione di membrane epiretinali, e nelle alterazioni edematose intraretiniche che si possono instaurare nel rapporto tra la ialoide e la membrana limitante interna, può avere importanza per migliorare le nostre conoscenze in questo ampio campo di patologie per tanti versi ancora con molti punti oscuri. È uno studio retrospettivo di 26 occhi di 21 pazienti fuchici, con patologia dell'interfaccia vitreo-retinica di ambo i sessi di età compresi tra 54 e 81 anni senza altre malattie sistemiche di rilievo, in particolare senza diabete, con ametropie non oltre le tre diottrie, seguiti da più anni anche prima dell'insorgenza della patologia oggetto del presente studio. Avendo tutti i pazienti del presente studio un visus conservato, non essendoci terapie approvate ufficialmente, ed essendo patologie spesso a lungo termine con un substrato infiammatorio presente nelle varie fasi di evoluzione, ho prescritto indometacina a collirio 0.50% monodose. Tranne due pazienti che hanno avuto bisogno di chirurgia, tutti gli altri hanno mantenuto e conservato, nel periodo di osservazione, la funzionalità visiva iniziale. L'uso dell'indometacina allo 0.50% collirio monodose è stato da tutti i pazienti ben tollerato. Il test di Schirmer, il BUT, la conta endoteliale non

hanno fatto evidenziare nel tempo differenze significative dai trovati dati inizialmente. Il visus e il test di Amsler sono rimasti spesso inalterati, comunque non peggiorati, tranne nei casi inviati a chirurgia ed esclusi dal follow-up. La terapia è stata portata avanti senza interruzione anche nell'occhio adelfo sano come prevenzione; negli occhi sani adelfi di questi pazienti non si è riscontrata insorgenza della patologia oggetto del presente studio nei periodi di controllo, tranne che in una paziente per la comparsa di una tenue membrana appena accennata, senza forza trattiva, e senza conseguenze strutturali e/o funzionali.

Questa disamina non ha la pretesa di temerarie conclusioni. Uno studio con un gruppo di controllo e/ o in doppio cieco sarebbe più che necessario. Questa disamina retrospettiva vuole solo riportare una personale esperienza, limitata per casi e tempo di osservazione, sulla evoluzione e gestione di alcuni aspetti delle patologie dell'interfaccia vitreo-retinica senza evidenti segni di peggioramento. Il follow-up in queste patologie può essere anche molto lungo. Un qualche approccio terapeutico, con gli stretti controlli clinici e strumentali sempre obbligatori, credo sia possibile e giustificato anche per dare una qualche risposta alle aspettative dei pazienti sempre così manifeste e spesso pressanti.





*Con affiliazione sempre più convinta e partecipazione sempre più solidale un crescente numero di colleghi leggono e, con assiduità, seguono Oftalmologia Domani.*

*Il target della Rivista è sempre stato la divulgazione, offrire nuovi aggiornamenti, suscitare utili confronti, evidenziare argomenti controversi con il contributo di professionisti che più di altri hanno approfondito le tematiche in discussione.*

*Credo che negli anni questi obiettivi siano stati raggiunti, e che il prestigio della Rivista sia ormai riconosciuto.*

*La direzione editoriale inizialmente pensata e indicata da Costantino Bianchi, indiscusso protagonista della divulgazione scientifica oftalmologica in Italia, viene ancora una volta percorsa, confermata e, con convinzione, condivisa.*

*Con uno sguardo verso il panorama oftalmologico internazionale la Rivista si è aperta a nuovi orizzonti scientifici attraverso il proficuo colloquio con molti apprezzati colleghi, universalmente riconosciuti come leader.*

*Lo squarcio da poco aperto nel mondo delle altre specialità mediche, che presentano campi di interesse comune, contribuisce a rendere la Rivista ancora più accattivante, ancora più completa.*

*Questi ampi orizzonti sono percorribili ed esplorabili grazie alla lungimiranza culturale della direzione della Rivista che ha appoggiato e, con condivisione, avallato questi fecondi percorsi interdisciplinari.*

*Altrettanto lusinghieri e di largo interesse sono i contatti che la Rivista sta intessendo con il mondo istituzionale, verso il quale è sempre tanto difficile rapportarsi.*

*I punti di forza della Rivista sono stati e restano tuttavia gli articoli ed il focus su "argomenti caldi". Tanti colleghi inviano il loro contributo che con soddisfazione pubblichiamo, sicuri di rendere un servizio efficace all'interscambio di idee ed opinioni utili ai nostri lettori.*

*Il giornalismo scientifico è attività tanto ardua quanto gratificante. Oltre a diffondere e promuovere approfondimenti su specifiche tematiche, il suo più elevato intento è la discussione di condotte medico-chirurgiche che risultino infine efficacemente condivise a favore della salute dei nostri pazienti.*

*La Redazione di Oftalmologia Domani attende i vostri contributi ed è sempre aperta alle vostre richieste con sincera e favorevole accoglienza.*

**Buona lettura**



## On. Luciano Ciocchetti

*Vicepresidente della XII Commissione Affari Sociali della Camera dei Deputati*

► **D:** *Leggendo il Suo lungo percorso politico saltano subito in evidenza i molteplici incarichi ricoperti. Nel 1981 è Consigliere nella XII Circoscrizione di Roma; subito dopo riveste il ruolo di Consigliere Comunale e, in seguito, di Deputato alla Camera nel 1994. Per un periodo siede tra gli scanni del Consiglio Regionale del Lazio, per rientrare nuovamente e definitivamente a Montecitorio. Vorrei che Lei raccontasse ai nostri lettori, per sommi capi, qualche Sua esperienza più significativa.*

**R:** Ho sempre concepito la politica come qualcosa che andasse a favore del bene comune. Scuola, sociale, sanità, sport, solidarietà, politiche abitative, sono grandi questioni che hanno suscitato in me fin da ragazzo sempre grande interesse, perché toccano da vicino ognuno di noi, le nostre famiglie, i nostri figli, i nostri anziani. Come lei ha ricordato ho ricoperto tanti incarichi e con diverse responsabilità. Non mi sono mai risparmiato, ho sempre dato tutto me stesso con passione, impegno e anche molto sacrificio. Mi piace il contatto con il territorio, stare in mezzo alla gente, ascoltare i problemi di chi non ha una casa, ha un disabile in famiglia, ha un lavoro precario, e provare a risolverli. Esperienze significative? Tante. Fuori della politica vorrei però citare le iniziative di solidarietà organizzate in occasione del Natale. Una raccolta fondi per sostenere le numerose attività di associazioni impegnate per lo più nel settore del sociale e sanitario. Ne ho organizzate tante in questi an-

ni. Quello che posso dire è che non solo sono occasione per far del bene agli altri o per far conoscere problematiche o patologie poco conosciute, ma sono un momento di crescita e riflessione per chi le organizza e chi vi partecipa. Qualcosa che mi porterò sempre dentro.

► **D:** *Le problematiche sociali e particolarmente quelle sanitarie sono state da Lei affrontate più volte con proposte di legge come primo firmatario. Quali sono i traguardi raggiunti e i temi che sono nella Sua agenda?*

**R:** Stiamo lavorando a tante proposte di legge. Vorrei però prima di tutto ricordare l'approvazione all'unanimità della legge sul diritto all'oblio oncologico, già presentata da FdI nella precedente legislatura, che pone fine alle discriminazioni che i malati di cancro erano costretti a subire per via della malattia. Una fondamentale conquista di civiltà e un traguardo importante per i quasi 4 milioni di italiani guariti da tumore. Attualmente sto lavorando ad una proposta di legge per l'assistenza psicologica di base di base. Nel 2021 sono stati spesi 1,7 miliardi per accedere a un servizio di supporto psicologico, si stima che il numero di persone con disturbi emotivi sia aumentato del 25%. Il 65% della popolazione italiana sostiene di aver vissuto di recente un disagio. Lo Stato deve quindi poter offrire a tutti un servizio di cure primarie. La pdl garantirebbe la rapida presa in carico del paziente, di facile fruizione, efficiente, utile, con

un impatto economico moderato e complementare con gli altri servizi sanitari e socio-sanitari. Vorrei poi citare altre due mie proposte di legge, una che prevede disposizioni per la tutela dei diritti delle persone affette da epilessia e l'altra per l'Istituzione della Giornata nazionale per la prevenzione del melanoma cutaneo e altre disposizioni per la prevenzione e la diagnosi precoce della malattia.

**► D: Se le prerogative per diventare un buon medico sono la preparazione attraverso lunghi studi e l'applicazione clinica e chirurgica, quali sono le qualità per navigare nel mare così pericoloso della politica? Per un giovane che ha intenzione di avvicinarsi a questo mondo, quali consigli si sente di dare?**

**R:** La risposta è semplice. Direi che ci vuole tanta, tanta passione. I nostri giovani guardano con grande preoccupazione al loro futuro. Prima il covid, poi la guerra, anzi le guerre. Vivono in un clima di grande incertezza, spesso privi di punti di riferimento e pieni di dubbi. Bisogna ridare loro speranza, credere che un futuro migliore è possibile e che la politica è un'arte nobile, un mezzo, uno strumento, non un fine.

**► D: Ci sono state occasioni nella Sua vita di Deputato della Repubblica in cui si è sentito orgoglioso di essere nato in Italia? In questi anni abbiamo acquistato prestigio all'estero o ancora l'Italia ha la reputazione di uno Stato poco affidabile?**

**R:** Essere Deputato è sempre stato per me un grande onore, è un incarico importante che richiede grande senso di responsabilità e massimo impegno perché vuol dire rappresentare la propria nazione e farlo al meglio. All'estero con Giorgia Meloni presidente del Consiglio dei

Ministri la reputazione dell'Italia è profondamente cambiata, decisamente in meglio. Il tentativo di farla passare come il male assoluto da parte della sinistra per far scappare investitori e rialzare lo spread è naufragato. È tra i leader più apprezzati al mondo, il primo in Europa. Adesso all'estero ci guardano con maggiore rispetto, non siamo più il fanalino di coda.

**► D: I lavori parlamentari spesso sono visti dai comuni cittadini come un mero passaggio burocratico, dove gli scontri personali e tra gli schieramenti limitano il vero confronto, la crescita per una migliore legiferazione. È veramente così? Il dibattito con le opposizioni è caratterizzato solamente da scontri o anche da costruttivi confronti per migliorare le leggi?**

**R:** Il parlamento è luogo di confronto e dibattito per eccellenza. È qui che vengono discusse e approvate leggi che vanno ad incidere direttamente sulla vita dei cittadini. Per questo sarebbe necessario che sui provvedimenti di legge ci fosse la massima condivisione ma naturalmente questo non è sempre possibile. Ci sono una maggioranza e un'opposizione, che su certi temi la pensano in maniera diametralmente opposta ed è normale che sia così. Il problema è quando si fa opposizione in maniera strumentale, gratuita, solo per motivi di visibilità politica. Ecco, questa veramente non serve, è inutile e danneggia i cittadini. Personalmente, anche nella commissione Affari sociali di cui sono vicepresidente, io cerco sempre il dialogo e le affinità, di trovare punti in comune, per cercare di individuare quello ci unisce e non che ci divide al di là delle diverse appartenenze politiche.

**► D: Ringraziandola anche al nome del Direttore Antonello Rapisarda e di tutta la Redazione,**





***vorrei che alla fine di questa conversazione inviaste un messaggio agli oltre 7000 Oftalmologi italiani che leggono la nostra Rivista.***

**R:** Mi risulta che in Italia le malattie dell'occhio siano in forte crescita e quindi il ruolo degli oftalmologi sia sempre più necessario e importante. So che il ministro della Salute Schillaci ha garantito il massimo impegno nei confronti della salute della vista soprattutto se si considera il progressivo invecchiamento della popolazione. Per questo occorrerà fare ogni sforzo sul fronte

della prevenzione e della riabilitazione visiva. Per quanto mi riguarda, visto il forte impatto sociale che i problemi alla vista possono arrecare ad un individuo (basti pensare alla cecità e all'ipovisione), sono naturalmente a disposizione per qualsiasi iniziativa che possa contribuire a migliorare la qualità della vita di tante persone. Ai tanti oftalmologi che ci leggono non posso che augurare buon lavoro e ringraziarli per la professionalità con cui svolgono una professione fondamentale per la nostra salute.



## Prof. Giancarlo Isaia

*Presidente dell'Accademia di Medicina di Torino  
Presidente della Fondazione per l'Osteoporosi  
già Ordinario di Medicina Interna e Geriatria  
presso l'Università di Torino  
Past Presidente SIOMMMS, Società Italiana  
dell'Osteoporosi del Metabolismo Minerale  
e delle Malattie dello Scheletro*

► **D:** *L'Accademia di Medicina di Torino svolge da oltre 150 anni un ruolo di formazione e divulgazione medico-scientifica soprattutto da quando Carlo Alberto di Savoia nel 1846 la insignì del titolo di Accademia Reale, riconoscendone il ruolo istituzionale e l'autorevolezza dei suoi membri. Vuole esporre ai nostri lettori quali sono gli scopi e le finalità dell'Accademia della quale è Presidente?*

**R:** Dal 2018, anno di inizio della mia presidenza, in piena collaborazione con l'ufficio di presidenza e con tutti i soci, abbiamo voluto continuare anzitutto nella antica tradizione culturale dell'Accademia di Medicina, mediante l'organizzazione di riunioni scientifiche a cadenza quindicinale aperta a tutti, con argomenti vari e potenzialmente interessanti per tutte le professionalità mediche. Abbiamo tuttavia voluto anche inaugurare una strategia di "volgarizzazione della scienza medica" nel senso che ci siamo proposti di spiegare anche ad una platea non medica il significato delle più recenti ricerche scientifiche, essenzialmente a scopo di prevenzione primaria delle malattie croniche e degenerative.

► **D:** *Da quando si è insediato come Presidente dell'Accademia ha rivolto particolare attenzione*

*ai giovani, intensificando la funzione formativa verso le branche specialistiche di riferimento. Questo aspetto è stato particolarmente vantaggioso nel periodo pandemico, durante il quale l'Accademia è stata ancor più vicina alle esigenze dei medici. La formazione e la divulgazione sono da sempre argomenti trainanti per l'Accademia. Vuole illustrare per sommi capi ai nostri lettori quali sono le linee programmatiche lungo le quali l'Accademia di Medicina di Torino svolge questa meritoria attività?*

**R:** In effetti abbiamo inteso aprirci ai giovani e alle nuove generazioni di medici e di specializzandi organizzando per loro corsi di formazione, riunioni scientifiche, e coinvolgendoli anche nelle nostre attività istituzionali. In particolare durante il periodo pandemico abbiamo prodotto un paper che è stato ampiamente ripreso dalla stampa laica e anche pubblicato su riviste scientifiche internazionali, per sottolineare il ruolo positivo della vitamina D nella prevenzione delle conseguenze del COVID.

Tale posizione in un primo tempo definita dal ministero della salute una "fake news" ha ricevuto recentemente una conferma a livello internazionale, nel senso che, pur in assenza di una evidenza scientifica incontrovertibile, la

nostra intuizione è stata riconosciuta fondata e meritevole di approfondimenti.

► **D:** *Tra i Suoi tanti titoli e meriti, oltre le 510 pubblicazioni in extenso, dal 1994 è Giornalista Pubblicista con un'intensa attività divulgativa in campo medico, collaborando con numerose testate e reti televisive nazionali. I Suoi studi scientifici spaziano dalla neuroendocrinologia al metabolismo minerale, dal campo epidemiologico a quello terapeutico e diagnostico, con particolare riferimento al metabolismo della Vitamina D. Questa Sua rinnovata veste divulgativa come si sposa con quella accademica? È vero che la carta stampata in tema di prevenzione ha maggiore successo delle pubblicazioni scientifiche, impropriamente denominate "letteratura grigia", così importanti per ottenere un elevato IP Impact Factor?*

**R:** La funzione di divulgatore scientifico si sposa perfettamente con il ruolo di presidente dell'Accademia in quanto, utilizzando anche un efficiente ufficio stampa, siamo in grado di tradurre i messaggi scientifici in raccomandazioni di salute con un linguaggio accessibile a tutti e con una modalità di presentazione semplice ed immediata. Certamente la carta stampata laica e la diffusione delle notizie in web facilitano moltissimo questa operazione, anche se la letteratura scientifica "peer review" mantiene il suo valore, ma appunto, come si diceva, va adeguatamente tradotta per un pubblico non medico.

► **D:** *Quali sono i futuri obiettivi che la Sua Presidenza si propone di mettere in campo ed attuare? Come i 120 Soci Ordinari, i 30 Soci Onorari e i 30 Corrispondenti collaborano e supportano la vita dell'Accademia? Quali*

*sono i rapporti con le Istituzioni e con le altre Accademie italiane ed estere?*

**R:** Sono convinto che il futuro dell'Accademia di Medicina che è un'associazione di medici antica e prestigiosa, debba svilupparsi attraverso la ricerca della autosufficienza economica ed a tal fine abbiamo costituito un'organizzazione per rendere disponibili i nostri locali, in primis la prestigiosa aula magna, ai medici, ma non solo, che intendono organizzare congressi convegni o simposi scientifici. Abbiamo ottimi rapporti con tutti i Soci, con l'università e con il Comune di Torino, proprietario dell'immobile, e stiamo sviluppando contatti con accademie similari all'estero, il più recente con l'accademia di Caracas.

► **D:** *Come ultima domanda, ringraziandola enormemente anche a nome del Direttore Antonello Rapisarda e di tutta la Redazione di Oftalmologiadomani.it, vorrei che rivolgesse un messaggio agli oltre 7000 oftalmologi che leggono la nostra Rivista.*

**R:** Agli amici oftalmologi che leggono la vostra rivista vorrei lasciare un messaggio di carattere generale che può essere inviato a tutti i medici: occorre onorare la nostra professione anzitutto con l'aggiornamento continuo, superando le non sempre soddisfacenti procedure ECM, ma realmente affrontando e approfondendo argomenti professionali, frequentando colleghi più esperti, congressi internazionali e leggendo i paper delle riviste più accreditate; soltanto in tal modo noi medici saremo in grado di rispondere adeguatamente alle sempre più pressanti richieste che ci vengono rivolte ed accreditarci come elementi essenziali della società.



## Giampaolo Gini

*Responsabile per la Chirurgia Vitreo Retinica presso l'Ospedale Universitario del Sussex (NHS Trust)  
Presidente del EVRS, European Vitreo-Retinal Society*

► **D:** *Come prima domanda vorrei che raccontasse per sommi capi il suo non comune percorso professionale, che da specialista a Firenze la vede stabilmente ormai da anni in Inghilterra all'Università del Sussex, nella regione meridionale di Brighton and Hove, unico Ateneo inglese dislocato in un parco nazionale.*

**R:** Il mio legame con il Regno Unito non è cosa recente. Alla fine degli anni '90 presentai un lavoro ritenuto assai innovativo al Congresso Annuale del Royal College of Ophthalmologists a Manchester. Il lavoro venne premiato con il Treacher-Collins Award e come conseguenza, seppure indiretta, giunsero offerte di lavoro da diverse strutture sanitarie inglesi.

La più interessante riguardava la organizzazione e la direzione del nascente Dipartimento di Chirurgia Vitreo Retinica dello Shropshire, bellissima regione considerata il "Cuore dell'Inghilterra".

È difficile, per chi non abbia vissuto quella esperienza, immaginare cosa fosse la chirurgia vitreo-retinica in quegli anni. Si trattava veramente di un periodo pionieristico. Basti pensare che alla prima riunione BEAVRS (British and Eire Vitreo Retinal Society) erano presenti non più di una dozzina di partecipanti.

Potere plasmare e dirigere in così giovane età una Unità importante in un Paese con una grande tradizione scientifica e sanitaria mi riempì ovviamente di entusiasmo.

La successiva decisione di tornare in Italia dopo qualche anno per pressanti motivi familiari fu dunque molto sofferta. Ebbi comunque la fortuna di reinserirmi bene in Italia con colleghi di grande spessore professionale ed umano condividendo con loro un importante percorso professionale che durerà oltre vent'anni.

Più recentemente, si parla del 2016, mi è stato nuovamente proposto di tornare a lavorare nel Regno Unito e per una serie di fattori, sia di natura professionale che non, ho ritenuto di accettare.

► **D:** *Quali sono le difficoltà che ha incontrato per farsi strada nel mondo dell'Oftalmologia nel Regno Unito, così diffidente verso i colleghi stranieri, ed oltremodo selettivo in campo oftalmologico?*

**R:** In realtà il mio è un caso privilegiato in quanto sono stato "chiamato" piuttosto che non essere stato io a propormi per una posizione. Inoltre, la passata esperienza nel Regno Unito con la conoscenza sia della mentalità inglese che del modus operandi dell'NHS è risultata sicuramente utile.

Tuttavia posso confermare quanto lei dice riguardo ad una certa diffidenza verso gli stranieri, però c'è un motivo per questo. Il percorso formativo in UK è regolamentato dal Royal College e dalle singole Deaneries in maniera molto precisa e rigida. Vi sono continui feedback con queste

Istituzioni per ogni singolo specializzando sia per quanto riguarda l'attività chirurgica che per quella clinica.

Noi docenti, siamo responsabili in prima persona dell'applicazione delle linee guida formative del College per ogni singolo specializzando e del reale raggiungimento degli obiettivi di formazione prefissati. Questo porta alla creazione di un gruppo di Specialisti aventi conoscenze e capacità anche chirurgiche piuttosto uniformi in tutto il Paese.

Gli stranieri hanno spesso percorsi educativi diversi e, talvolta, i titoli accademici non corrispondono alle capacità pratiche.

**► D: In Inghilterra qual è il percorso per conseguire la laurea in Medicina e Chirurgia e la Specializzazione in Oftalmologia? Quali sono i differenti percorsi rispetto all'Italia e le peculiarità maggiormente caratterizzanti? Lei ha avuto tanti contatti con numerosi colleghi di diverse nazionalità e più di altri può dirci come siamo considerati noi oculisti italiani. Come siamo messi nella considerazione all'estero?**

**R:** Il corso di Laurea in Medicina ha la durata di 5 anni. Alla laurea fa seguito un periodo di almeno 2 anni cosiddetto "Foundation Training" che consiste in un mix lavorativo in medicina generale, chirurgia generale, DEA e medicina di base. Al termine di questo ci sono i 7 anni di specializzazione. Sarebbe troppo complesso e francamente al di là dello scopo della nostra conversazione entrare nel dettaglio del processo di selezione sia per la Laurea in Medicina che la successiva Specializzazione in Oculistica. Basti dire che la selezione è estremamente competitiva con criteri altrettanto rigidi. Vi sono poi da superare le tre parti dell'esame FRCS o FRCOph (Fellow of the Royal College of Surgeons o Ophthalmologists).

Fatto ciò si è Specialisti riconosciuti a tutti gli effetti con inserimento sullo Specialists' Register del GMC e, secondo antica tradizione, il passaggio del titolo da "Doctor" a "Mister".

La risposta alla domanda di come siano visti gli oculisti italiani all'estero è un po' più articolata. È ovvio che l'immagine dell'oculistica italiana e dell'Italia stessa viene fornita da quegli italiani che all'estero ci vanno sia per lavorare sia per partecipare a congressi scientifici. Quindi si parla di professionisti preparati e non certo dell'oculista sperduto nella Roccacannuccia di Totò. Intelligenti, estrosi, innovativi e un po' istrionici. Credo questo sia il ritratto che generalmente hanno di noi. Ovviamente, quindi, la valutazione diventa molto personale e legata alla formazione di chi questo giudizio formula. Ben diversa sarà l'opinione di uno Scandinavo rispetto a quella di un Brasiliano. Ma, comunque, il valore del nostro Paese anche in campo medico è sicuramente un dato inequivocabile.

**► D: Nonostante lei sia ormai da anni radicato in Inghilterra insieme alla sua famiglia, le origini ed i legami verso la sua terra restano sempre saldi, sempre molto forti. Come vive un oculista italiano all'estero? E quali sono le peculiarità e le specificità, non solo professionali, della vita di tutti i giorni in Inghilterra che la rendono diversa dall'Italia?**

**R:** Le nostre radici rimangono ben salde. Siamo italiani prestatati al Regno Unito dove cerchiamo di portare l'immagine dell'Italia migliore, quella che non fa notizia sui giornali ma che rappresenta l'anima del Paese. Di questo sono pienamente consapevoli anche i miei figli che si fanno onore a scuola. A riprova di questo legame con il mio Paese il fatto che ho mantenuto una attività libero-professionale vivace e stabile anche

in Italia, con il consenso dell'amministrazione inglese mostratasi attenta alle mie richieste e pragmatica nella loro attuazione.

Cosa significa essere un Consultant in UK rispetto all'Italia? Sicuramente uno dei vantaggi rispetto al Primario italiano è l'essere libero dagli incarichi di tipo amministrativo/gestionali che sono demandati ad altre figure professionali. Il lavoro non è poco. La mia settimana tipo comprende l'insegnamento agli Specializzandi, 6 sedute operatorie e 3 sedute "cliniche" dove vengono visitati i pazienti. Queste ultime sono particolarmente stimolanti poiché si svolgono su più postazioni gestite da medici anche più giovani i quali mi pongono interrogativi interessanti e che mi obbligano a riflettere anche su cose ormai date per scontate.

Diversa è l'osservanza piuttosto rigorosa dei protocolli nazionali NICE e delle linee guida del Royal College.

Diverso è anche l'obbligo alla valutazione annuale della propria figura professionale.

"Sei un buon medico?" si chiede il GMC.

Ne scaturisce l'obbligo di sostenere un Appraisal annuale dove si valuta il proprio operato professionale in base agli interventi fatti/risultati, gli eventi avversi (DATIX) subiti, gli Audits effettuati sul proprio lavoro, gli aggiornamenti conseguiti e i risultati ottenuti rispetto agli obiettivi stabiliti l'anno precedente. Ma la valutazione va oltre, prendendo in considerazione la persona nel suo insieme ed esaminando, per esempio, come è il rapporto con gli altri e quale feedback si ha dai pazienti. Tutto ciò è fatto attraverso questionari anonimi sui quali il professionista non ha alcun controllo.

È la capillarità del sistema e l'incrocio di dati che credo rappresenti una assoluta peculiarità del mondo anglosassone e una garanzia per il

mantenimento di un certo livello qualitativo.

Questa maglia di regole che alle volte può risultare anche fastidiosa per noi italiani e' alla base della società inglese in genere.

Questa è una Società dove le linee guida e i protocolli si applicano ad ogni settore della vita civile il che porta ad un impegno veramente minimo da parte del cittadino...basta seguire le regole.

Le leggi ci sono a tutela della Comunità e vengono applicate e rispettate.

È la certezza del Diritto e la certezza della Pena che da noi viene spesso a mancare.

Questo ha creato un rapporto con le Istituzioni di rispetto da ambo le parti. Non dimentichiamo che questo rimane comunque il Paese della Magna Charta.

**► D: Da qualche tempo è Presidente del EVRS, European Vitreo-Retinal Society, che conta oltre 1400 iscritti di 69 paesi diversi. Vuole raccontarci questa sua entusiasmante esperienza? Vuole riferire soprattutto alle giovani generazioni di come il contatto con tanti colleghi possa arricchire le conoscenze e modificare positivamente i nostri comportamenti professionali?**

**R:** La European Vitreo Retinal Society (EVRS) nasce nel 2001 con il preciso scopo di diffondere le conoscenze acquisite in questa disciplina contribuendo così alla formazione di chirurghi più capaci in grado di migliorare la qualità delle cure erogate al paziente nonché di favorire la ricerca e l'innovazione in questo campo dando a tutti la possibilità di esprimere le proprie idee professionali senza timore di essere giudicati negativamente.

In questi anni EVRS ha assolto questo compito attraverso il proprio Congresso annuale e la Scuola di Chirurgia Vitreo Retinica (la prima in

Europa) situata a Brema. La Scuola ha contribuito alla formazione di oltre 1000 professionisti provenienti da ogni angolo del Globo.

Più recentemente, in epoca COVID e post-COVID, abbiamo aggiunto Webinars che si svolgono con cadenza regolare.

Fin dall'inizio partecipai, su invito, a diverse sessioni di chirurgia in diretta organizzate da EVRS a Istanbul, Marrakesh, Cannes ed altre sedi ancora.

Mi fu poi chiesto ed accettai con piacere di fare parte del Board Direttivo. Successivamente fui eletto nel corso degli anni prima come Segretario, poi come Vice Presidente ed infine Presidente carica che detengo dal 2016.

Dirigere una Società di tali dimensioni con il poco tempo a disposizione e navigare le tante difficoltà che inevitabilmente si incontrano, soprattutto durante l'emergenza COVID, non è stato facile. Fortunatamente ho potuto contare, specie in questi ultimi anni, sull'appoggio e l'aiuto incondizionato datomi da un Board Direttivo veramente eccezionale che ha sempre condiviso il mio entusiasmo per la Società e per i progetti da essa portati avanti.

Il contatto quasi quotidiano con specialisti provenienti da ogni parte del mondo e' stata fonte di continua ispirazione. Non si finisce mai di imparare. Dal punto di vista professionale la diversità geografica permette di vedere casistiche diverse dalle nostre, tecniche nuove, approcci terapeutici innovativi. Ma il contatto con culture tanto diverse dalla nostra permette anche di apprendere lezioni di vita imparando a conoscere ed apprezzare chi è diverso da noi.

► **D: Quale messaggio sente di inviare ai nostri giovani che stanno per iniziare il percorso professionale nell'Oftalmologia? È sempre**

**necessario ed importante avere un Maestro per arrivare a grandi risultati come lei sicuramente ha raggiunto? C'è differenza tra l'Italia e l'Inghilterra nella formazione e progressione della professione?**

**R:** Si diventa medici per passione. Solo la passione permette di affrontare un cammino lungo e difficile pieno di rinunce e sacrifici. Si diventa Oculisti sapendo che il nostro operato può cambiare drammaticamente la qualità di vita di qualcuno. Il segreto della felicità in campo professionale è mantenere intatta questa passione rimanendo fedeli ai propri ideali nella cura di chi a noi si affida.

Oggi l'accesso all'informazione è diventato molto più facile mediante webinar, chirurgia in diretta, banche immagini e video. Rimane tuttavia di indiscutibile utilità potere avere un contatto diretto con coloro che hanno maggiore esperienza. Ben venga dunque la figura del Mentore o anche più di uno per potere avere diverse prospettive dello stesso argomento e diversi approcci allo stesso problema.

In questo gli inglesi si distinguono ancora una volta per il loro pragmatismo, avendo istituito le Fellowship come parte integrante del percorso formativo.

A questo proposito mi fa piacere ricordare che proprio in questi giorni abbiamo completato la selezione per ricoprire la posizione di Fellow in Chirurgia Vitreo Retinica presso la nostra Struttura e la scelta è ricaduta su un giovane oculista italiano a conferma del valore dei nostri giovani.

*Grazie a nome del Direttore Antonello Rapisarda e di tutta la Redazione di Oftalmologiadomani.it per questa intervista. Sicuramente verrà letta con attenzione e curiosità dai nostri lettori.*



Adriano Carnevali, Massimiliano Borselli, Domenico Chisari, Giuseppe Alessio,  
Giovanna Carnovale Scalzo, Andrea Lucisano, Vincenzo Scorcìa

Dipartimento di Oftalmologia, Università Magna Græcia di Catanzaro, Catanzaro, Italia



# Tomografia a coerenza ottica angiografica nella diagnosi di neovascolarizzazione coroideale di Tipo 1 secondaria a pachicoroide

**Abstract:** La Neovascolarizzazione Coroideale (CNV) di Tipo 1 secondaria a Pachicoroide, anche conosciuta come Pachychoroid Neovascularopathy (PNV) è caratterizzata dalla presenza di membrana neovascolare di tipo 1 in un contesto di pachicoroide, in assenza di degenerazione maculare legata all'età. Lo scopo di questo studio è quello di revisionare e di descrivere gli aspetti tecnici più recenti presenti in letteratura dalla tomografia a coerenza ottica angiografica (OCTA) nella diagnosi di PNV. La sezione Metodi dello studio comprende una revisione della letteratura tramite utilizzo di ricerche avanzate nei principali database online (Pubmed, Google Scholar e Scopus). Sono stati identificati in letteratura ed inclusi nello studio un totale di 477 casi di PNV. FA e ICGA sono strumenti utili per la diagnosi di PNV in associazione all'OCTA, che è considerato invece la prima linea per la diagnosi. L'OCTA è l'esame più appropriato e specifico per la rilevazione delle membrane neovascolari, e l'associazione con FA e ICGA permette di evidenziare la rete neovascolare in quasi il 100% dei casi.

**Keywords:** Pachychoroid Neovascularopathy - Optical Coherence Tomography Angiography - Pachychoroid - Type 1 Choroidal Neovascularization - Multimodal Imaging.

## 1. Background

Il termine "pachicoroide" descrive un ispessimento della coroide, caratterizzato da dilatazione permanente dei grandi vasi coroidei esterni dello strato di Haller, che comprimono il sovrastante strato di Sattler e la coriocapillare [1,2].

I progressi della tomografia a coerenza ottica (OCT) Swept - Source hanno portato ad una nuova definizione del concetto di pachicoroide, che si focalizza anche sui vasi coroidei patologicamente dilatati, noti come pachyvessels [3].

In condizioni normali, lo spessore della coroide

diminuisce con l'avanzare dell'età e con l'aumento della lunghezza assiale [4].

La misurazione dello spessore della coroide mediante Enhanced Depth Imaging OCT è stata descritta per la prima volta nel 2008 da Margolis e Spaide [5].

Le condizioni patologiche che presentano un ispessimento della coroide comprendono la Pachychoroid pigment epitheliopathy (PPE), la corioretinopatia sierosa centrale (CSC), Pachychoroid neovascularization (PNV) e la Pachychoroid Neovascularopathy (PCV). La PNV



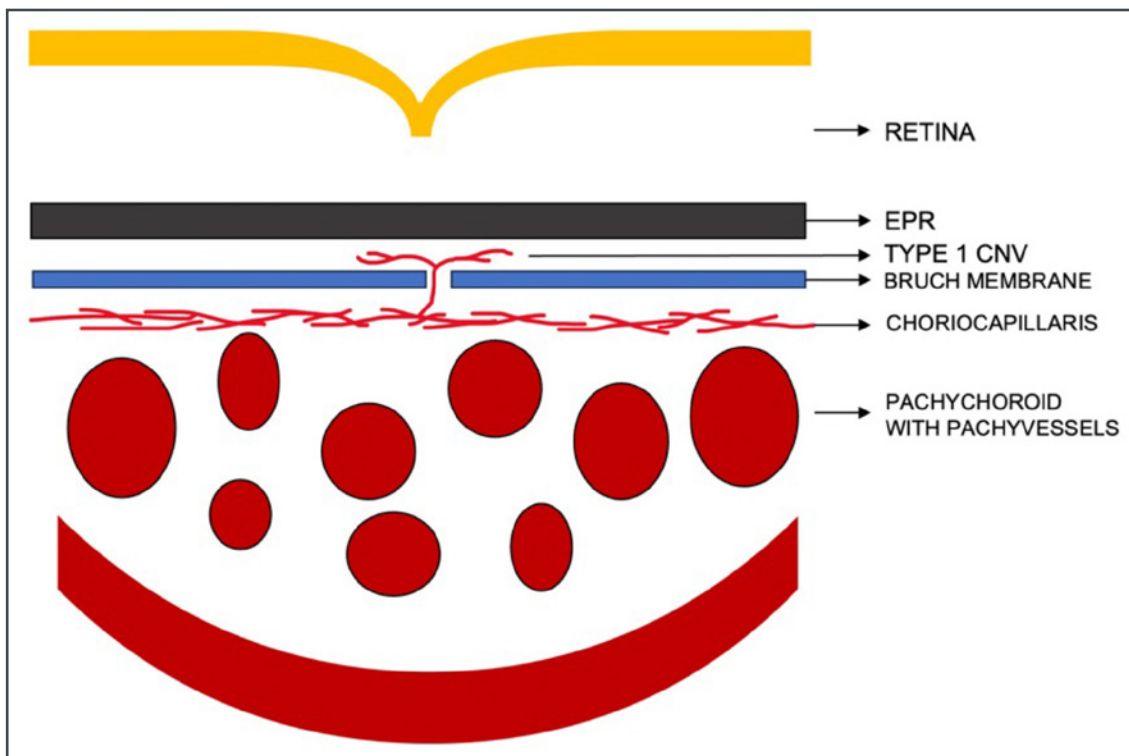


Figura 1 - Rappresentazione stilizzata degli strati retinici e coroidali con presenza di PNV.

è stata descritta per la prima volta nel 2015 da Pang. Questa condizione è caratterizzata da uno spessore della coroide superiore a 270  $\mu\text{m}$ , vene di Haller dilatate e CNV di tipo 1 senza evidenza di degenerazione maculare legata all'età (AMD) o di altri disturbi degenerativi [6,7] (Figure 1, 2). I meccanismi patogenetici alla base della PNV non sono ancora completamente noti. Secondo recenti evidenze, le sopracitate patologie classificate nel gruppo come pachicoroide, sembrano rappresentare stadi diversi e consequenziali della stessa malattia, innescata da un malfunzionamento della coroide [8, 9, 10].

Altri studi suggeriscono che la congestione venosa coroideale causata da stasi delle vene vorticosi possa causare un'ischemia cronica della coriocapillare con eventuale sviluppo di CNV in occhi con pachicoroide su vasi coroideali anastomotici dilatati [6,11,12].

Al contrario, altre teorie differenziano la PNV in due distinte forme: essudativa e non essudativa, ma non esiste un consensus chiaro

sull'argomento [13,14]. Poiché una diagnosi precoce è fondamentale per una gestione ottimale, si raccomanda una tecnica di imaging rapida e non invasiva per diagnosticare la PNV. L'OCTA utilizza l'imaging a contrasto di movimento per ottenere dati volumetrici ad alta risoluzione sul flusso sanguigno e produrre immagini angiografiche [15,16].

Lo scopo di questo studio di revisione è di valutare e descrivere le più recenti teorie sulla PNV, nonché gli aspetti tecnici degli strumenti dell'OCTA nella diagnosi della PNV presenti in letteratura [17,18,19].

## 2. Metodi

È stata effettuata una ricerca di tutti gli articoli disponibili che riportassero l'utilizzo dell'OCTA nella diagnosi di PNV.

È stata eseguita, in parallelo da due autori, una ricerca della letteratura di tutti gli articoli originali pubblicati dal 2005 a Febbraio 2024 utilizzando i database PubMed, Google Scholar e

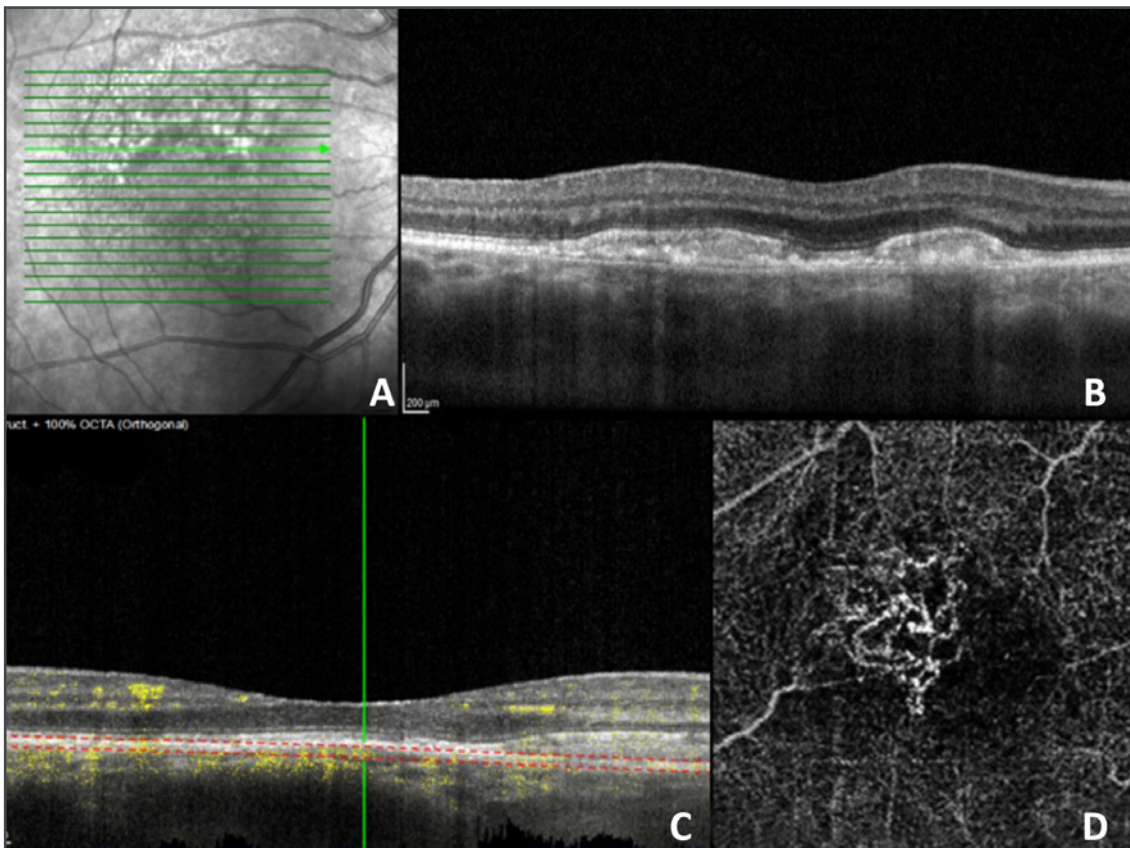


Figura 2 - Multimodal imaging nella PNV. A-B: immagine en-face e OCT di PNV con sollevamento dell'EPR e presenza di double layer sign. Sono visibili dei pachyvessels in contesto di pachicoroide. C: OCT strutturale in zona foveale con swabs di segmentazione manuale (in rosso). D: immagine en-face della neovascolarizzazione coroideale.

Scopus. La ricerca è stata condotta tra gennaio e aprile 2023.

Le seguenti parole chiave "type-1 choroidal neovasculopathy", "pachychoroidal neovasculopathy", sono state ricercate in combinazione con "Optical Coherence Tomography Angiography", "Fluorescein Angiography" e "Indocyanin Green Angiography".

Le liste di referenze di tutti gli articoli indicati sono state controllate manualmente per individuare eventuali studi che la ricerca elettronica avesse tralasciato. Dopo aver creato un elenco di tutti i dati registrati elettronicamente, due revisori (MB e AC) hanno esaminato separatamente i titoli e gli abstract per trovare articoli pertinenti.

Sono stati esclusi gli studi scritti in lingue diverse dall'inglese. Per soddisfare i criteri di

inclusione, un articolo doveva fornire tutte le seguenti informazioni nel testo: studio prospettico/retrospettivo, dati di imaging multimodale tra cui OCT, OCTA e FA o ICGA, fornire il numero esatto di occhi con PNV, descrizione dei parametri OCT come lo spessore coroideale subfoveale.

### 3. Risultati

Dalla ricerca iniziale sono stati raccolti 125 articoli.

Di questi, 114 sono stati identificati per lo screening e 58 di essi hanno soddisfatto i criteri di inclusione per la revisione del testo completo. Sono state infine selezionate 12 pubblicazioni per la Review. Sono stati identificati dalla letteratura e inclusi nello studio un totale di 477 casi di CNV di Tipo 1 secondaria a Pachicoroide.

#### 4. Discussione

L'OCTA è una modalità di imaging non invasiva utilizzata per visualizzare i vasi sanguigni retinici e coroideali. Le immagini sono generate senza la necessità di un mezzo di contrasto, come richiesto invece dalle tecniche angiografiche tradizionali [1, 20].

La tecnologia di correzione del movimento elimina i movimenti assiali innescati dal paziente, consentendo ai segnali di attività evidenziati nelle B-Scans consecutive dell'OCT, di sincronizzarsi con il flusso dei globuli rossi e del sistema vascolare [21].

Alcuni svantaggi dell'OCTA si possono riconoscere nella minore sensibilità rispetto all'angiografia con colorante nel rilevare condizioni di basso flusso e sul non offrire dati sull'integrità vascolare, sulla permeabilità o sulle perdite vascolari, che sono facilmente e regolarmente valutate attraverso la FA [22]. Nella PNV, l'OCTA è in grado di rilevare la neovascolarizzazione di tipo 1 in modo non invasivo ed evidenziarla come una rete neovascolare intrecciata ed ispessita al di sotto dell'RPE, in associazione a pachicoroide/pachivessels.

Tali neovasi appaiono sotto forma di strutture filamentose iperriflettenti, aggrovigliate e rade tra RPE e coriocapillare (Figura 2) [1].

Secondo Dansigani e colleghi, nelle forme di pachicoroide con distacco dell'epitelio pigmentato (PED) irregolare e superficiale, l'OCTA ha mostrato una maggiore sensibilità nell'identificare la PNV rispetto alla FA, con un tasso di rilevamento relativo del 95% [10, 23].

Anche l'ICGA trova impiego nel multimodal imaging delle patologie dello spettro della pachicoroide. Essa permette di evidenziare le aree con aumentata permeabilità che in alcuni casi rende difficile differenziare la PNV dalle aree alterate nella sola pachicoroide [6, 24,25].

Inoltre, in una casistica riportata da Carnevali

e colleghi, le PNV quiescenti hanno mostrato ipercianescenza solo nella fase iniziale-media dell'ICGA, seguita da un wash-out tardivo, probabilmente in contrasto con le CNV quiescenti nell'occhio con AMD [3].

Negli ultimi anni, l'interesse per la PNV è cresciuto e molti autori hanno contribuito nel campo con le loro ricerche (Tabella 1).

La prevalenza della PNV è di circa il 19,5% rispetto al totale delle nAMD, come evidenziato da *Miyake et al.* [14].

In casi di pazienti che presentavano una PED irregolare di lieve entità in contesto di pachicoroide l'angiografia con colorante potrebbe sottostimare la prevalenza di neovascolarizzazione, mentre l'OCTA ha un valore diagnostico maggiore nella rivelazione della PNV [10].

Questo dato conferma che le scansioni in en-face dell'OCTA permettono di evidenziare il network neovascolare in pattern caratteristici, difficilmente evidenziabile con le tecniche che utilizzano colorante [27].

A conferma di questi dati, *Demirel et al.* hanno valutato 54 occhi con PNV e dimostrando che l'OCTA era più sensibile (97,2%) dell'ICGA (66,76%) nel rilevare la PNV [6].

In accordo ad una recente teoria avanzata nel 2021, sono stati classificati i pazienti con PNV in due gruppi distinti: PNV essudativa e non essudativa. La PNV non essudativa, spesso asintomatica e più diffusa nei pazienti anziani, è sospettata essere una lesione precorritrice significativa della PCV. Al contrario, è risultato che la PNV essudativa condividesse la stessa fisiopatologia della CSC [13].

Nel 2017, *Carnevali et al.* hanno dimostrato che la prevalenza di CNV quiescenti naïve al trattamento è di circa del 10,9% tra tutti gli occhi valutati con diagnosi di PNV. L'OCTA ha permesso di ottenere l'enhancement delle reti neovascolari in tutti gli occhi con CNV quiescente naïve

**TABELLA 1  
STUDI CHE HANNO VALUTATO LA CNV DI TIPO 1 SECONDARIA A PACHICOROIDE [29].**

Autore, Anno	Tipo di studio	Occhi	SFCT ( $\mu\text{m}$ )	Metodologia	Referenza
Pang, 2015	Prospettico	3	457.6	FA	1
Mykaye, 2015	Retrospettivo	39	$310 \pm 53$	OCTA/FA	14
Dansingani, 2015	Prospettico	21	$381 \pm 141$	OCTA/FA	10
Azar, 2016	Prospettico	5	457.6	OCTA/FA	27
Carnevali, 2017	Prospettico	55	>270	OCTA/FA	3
Phasukkijwatana, 2018	Retrospettivo	4	$\sim 430$	OCTA/FA	7
Sheth, 2018	Retrospettivo	16	$375.5 \pm 94.47$	OCTA/FA	28
Tagawa, 2020	Prospettico	99	$307.6 \pm 67.4$	OCTA/FA	19
Lee, 2021	Retrospettivo	81	$347 \pm 45.1$	OCTA/FA	13
Matsumoto, 2021	Retrospettivo	100	$309 \pm 97$	OCTA/FA	12
Demirel, 2022	Retrospettivo	36	$448.1 \pm 126.7$	OCTA/FA	6
Yanik, 2022	Retrospettivo	18	384,9	OCTA/FA	20
		<b>477</b>			

SFCT: spessore coroidale subfoveale. OCTA: Tomografia a Coerenza Ottica - Angiografia. FA: Angiografia con fluoresceina

al trattamento, ed è stata riscontrata una corrispondenza del 100% tra le immagini ICGA e OCTA [3].

In caso di PNV naïve al trattamento è stato rivelato che gli occhi che presentavano emorragia

sottoretinica avevano una maggiore probabilità di ospitare lesioni polipoidali simili a quelle osservate negli occhi con nAMD [19]. Tra le ipotesi eziologiche della PNV, l'ischemia cronica della coriocapillare può portare allo sviluppo di CNV e

all'atrofia dell'RPE negli occhi con pachicoroide. I risultati in ICGA di 100 occhi naïve al trattamento hanno evidenziato un ritardo nel riempimento della coriocalpillare nelle aree con vasi coroidali dilatati, durante la fase iniziale dell'esame. Inoltre, in tutti gli occhi che presentavano CNV, le lesioni si localizzavano all'interno di tali aree di riempimento ritardato della coriocalpillare [12]. Uno dei biomarker OCT conosciuto come double layer sign è stato riscontrato, non solo nella PCV, anche nel 93,75% degli occhi con PNV [28]. Nel 2017, Phasukkijwatana e colleghi hanno caratterizzato una variante della PNV, definita pachychoroid peripapillary syndrome, in 31 pazienti con ispessimento coroideale associato a liquido intraretinico e/o sottoretinico localizzato temporalmente al disco ottico al polo posteriore [7]. Nel 2022, Yanik e colleghi hanno confrontato i

risultati della PDT a mezza fluena in pazienti con CSC rispetto a pazienti con PNV. Hanno riscontrato che i cambiamenti nell'area totale della corioide, nell'area luminale e nell'area stromale erano più pronunciati nel gruppo CSC rispetto al gruppo PNV [20].

## 5. Conclusioni

Le evidenze esaminate confermano che l'OCTA è considerata la modalità di imaging più sensibile nella valutazione della PNV. La sua natura non invasiva e la capacità di evidenziare cambiamenti vascolari dettagliati lo rendono uno strumento prezioso per una diagnosi precoce precisa, per monitorare la progressione di malattia e per guidare le decisioni terapeutiche nei pazienti con PNV.

## REFERENCES

1. Pang, C.E.; Freund, K.B.. Neovasculopatia della pachicoroide. *Retina*. 2015 Jan;35(1):1-9.
2. Warrow, D.J., Hoang, Q.V.. Epiteliopatia del pigmento pachicoroideo. *Retina*. 2013 Sep;33(8):1659-72.
3. Carnevali, A.; Capuano, V. Angiografia OCT della neovascolarizzazione coroideale quiescente senza trattamento nella neovasculopatia pachicoroidea. *Ophthalmol Retina*. 2017 Jul-Aug;1(4):328-332.
4. Gallego-Pinazo, R.; Dolz-Marco, R. Malattie pachicoroidi della macula. *Med Hypothesis Discov Innov Ophthalmol*. 2014 Winter;3(4):111-5.
5. Margolis, R.; Spaide, R.F. Uno studio pilota di tomografia a coerenza ottica con immagini di profondità potenziate della corioide in occhi normali. *Am J Ophthalmol*. 2009 maggio; 147(5):811-5.
6. Demirel, S.; Güran Beğar, P. Visualization of Type-1 Macular Neovascularization Secondary to Pachychoroid Spectrum Diseases: A Comparative Study for Sensitivity and Specificity of Indocyanine Green Angiography and Optical Coherence Tomography Angiography. *Diagnostics (Basilea)*. 2022 Jun 2;12(6):1368.
7. Phasukkijwatana, N.; Freunf, K.B. SINDROME PACHICOROIDEA PERIPAPILLARE. *Retina*. 2018 Sep;38(9):1652-1667.
8. Siedlecki, J.; Schworm, B. The Pachychoroid Disease Spectrum-and the Need for a Uniform Classification System. *Ophthalmol Retina*. 2019 Dec;3(12):1013-1015.
9. Gupta, M.P.; Rusu, I.; Seidman, C. Pachychoroid neovasculopathy in extramacular choroidal neovascularization. *Clin Ophthalmol*. 2016 Jul 12;10:1275-82.
10. Dansingani, K.K.; Balaratnasingam, C. Optical Coherence Tomography Angiography of Shallow Irregular Pigment Epithelial Detachments In Pachychoroid Spectrum Disease. *Am J Ophthalmol*. 2015 Dec;160(6):1243-1254.e2.
11. Kishi, S.; Matsumoto, H. Una nuova visione delle malattie della pachicoroide: Il rimodellamento della vascolarizzazione coroideale. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2022 Nov;260(11):3405-3417.
12. Matsumoto, H.; Hoshino, J. Ischemia cronica della coriocalpillare nella regione dilatata della vena vortice nella neovasculopatia della pachicoroide. *Sci Rep*. 2021 Aug 11;11(1):16274.
13. Lee, G.W.; Roh, H.C. Le implicazioni del liquido sottoretinico nella neovasculopatia della pachicoroide. *Sci Rep*. 2021 Feb 18;11(1):4066.
14. Miyake, M.; Ooto, S. Pachychoroid neovasculopathy and age-related macular degeneration. *Sci Rep*. 2015 Nov 6;5:16204.

15. Spaide RF, Klancnik JM Jr, Cooney MJ. Strati vascolari retinici visualizzati mediante angiografia con fluoresceina e angiografia con tomografia a coerenza ottica. *JAMA Ophthalmol.* 2015 Jan;133(1):45-50.
16. Maloca, P.M.; Feu-Basilio, S. Database di riferimento della superficie totale dei vasi retinici derivata dall'angiografia con tomografia a coerenza ottica con resa volumetrica. *Sci. Rep.* 2022, 12, 3695.
17. Ang, M.; Tan, A.C.S. Angiografia con tomografia a coerenza ottica: Una revisione delle applicazioni cliniche attuali e future. *Graefe's Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2018, 256, 237-245.
18. Lehmann, M. Bousquet, E. PACHICOROIDE: una condizione ereditaria? *Retina.* 2015 Jan;35(1):10-6.
19. Tagawa, M. Ooto, S. Caratteristiche della neovascolopatia pachicoroidea. *Sci Rep.* 2020 Oct 1;10(1):16248.
20. Yanik, Ö. Demirel, S. A Comparative Study of Short-Term Vascular and Stromal Alterations of the Choroid Following Half-Fluence Photodynamic Therapy in Pachychoroid Neovascularopathy and Chronic Central Serous Chorioretinopathy. *Life (Basilea).* 2022 Aug 25;12(9):1304.
21. Yali, J.; Ou, T. Angiografia ad ampiezza-decorrelazione a spettro diviso con tomografia a coerenza ottica. *Opt. Express.* 20, 4710-4725 (2012)
22. de Carlo, T.E.; Bonini Filho, M.A. Angiografia a coerenza ottica a dominio spettrale della neovascolarizzazione coroideale. *Oftalmologia.* 2015 Jun;122(6):1228-38.
23. D Ong, C.J.T.; Wong, M.Y.Z. Optical Coherence Tomography Angiography in Retinal Vascular Disorders. *Diagnostica* 2023, 13, 1620.
24. Bousquet, E.; Bonnin, S. Optical Coherence Tomography Angiography of Flat Irregular Pigment Epithelium Detachment in Chronic Central Serous Chorioretinopathy. *Retina* 2018, 38, 629-638.
25. Hwang, H.; Kim, J.Y. Distacco irregolare piatto dell'epitelio pigmentato nella corioretinopatia sierosa centrale: Una forma di neovascolopatia pachicoroidea? *Retina* 2020, 40, 1724-1733.
26. Biçer, Ö.; Batioğlu, F. Imaging multimodale nella neovascolopatia pachicoroidea: A Case Report. *Turk J Ophthalmol.* 2018 Oct;48(5):262-266.:
27. Azar, G.; Wolff, B. Neovascolopatia pachicoroidea: aspetto dell'angiografia con tomografia a coerenza ottica. *Acta Ophthalmol.* 2017 Jun;95(4):421-427.
28. Sheth, J. Anantharaman, G. "Segno a doppio strato" sulla tomografia a coerenza ottica nel dominio spettrale nella malattia dello spettro pachicoroideo. *Indian J Ophthalmol.* 2018 Dec;66(12):1796-1801.
29. Borselli M, Oliverio F, Scorcia V, Carnevali A; aspects of optical coherence tomography angiography and dye angiography in the diagnosis of type 1 choroidal neovascularization secondary to pachychoroid. *Minerva Ophthalmology* 2024 March;66(1):1-6  
DOI: 10.23736/S2785-1265.23.01874-8



**Andrea Lembo**

University Eye Clinic San Giuseppe, Università degli Studi di Milano



# Bambini allergici al sole: il falso mito della congiuntivite Vernal

**Abstract:** La cheratocongiuntivite Vernal (VKC) è una malattia infiammatoria del tratto oculare anteriore, solitamente bilaterale, con ricorrenza stagionale, la cui eziologia è ignota. L'esordio avviene più comunemente in primavera. La VKC colpisce soprattutto i bambini dall'età prescolare alla fine della seconda decade di vita, con un picco di incidenza tra gli 11 e i 20 anni. Vi sono predilezioni ambientali e di razza: geograficamente è diffusa nelle aree a clima caldo e temperato. Una storia familiare di atopia è presente fino al 40% dei casi. Chi ne è affetto lamenta solitamente sintomi irritativi quali prurito, lacrimazione, fotofobia mattutina, secrezione mucosa abbondante. L'esame obiettivo è fondamentale per dimostrare la presenza di papille giganti a livello della congiuntiva tarsale superiore, di noduli di Trantas e di eventuali complicanze corneali, che vanno tempestivamente trattate. La VKC può infatti avere esiti potenzialmente gravi quali fibrosi subepiteliale, ulcere corneali fino alla perforazione corneale. Nel capitolo seguente vedremo quali trattamenti sono efficaci e cosa c'è ad oggi disponibile per prevenire tali temibili complicanze.

**Keywords:** allergia, atopia, congiuntivi allergiche, cheratocongiuntivite vernal.

## Definizione

Ancora oggi, nonostante la diagnosi precoce e i numerosi reports sull'argomento, alcune mamme riferiscono come "un'allergia al sole" alcuni casi di congiuntiviti primaverili. Sfatiamo subito il mito: quando si parla di cheratocongiuntivite Vernal (VKC) ci si riferisce a una malattia infiammatoria cronica della parte anteriore del bulbo (interessante principalmente congiuntiva e cornea), solitamente a cadenza stagionale, la cui eziologia sembra essere ancora sconosciuta. La definizione "Vernal" deriva da Vernalis, e fa riferimento alla stagione in cui è più comune rilevare i primi sintomi, ossia in primavera. A differenza delle classiche congiuntiviti primaverili legate agli allergeni presenti nell'aria, le forme Vernal hanno rilievi caratteristici che,

soprattutto nella fase acuta, portano velocemente a diagnosi. In passato, prima che questa entità clinica fosse definita, alcuni soggetti combattevano con delle forme di congiuntivite ricorrente, esacerbate dall'esposizione alla luce solare, e per cui i comuni antistaminici topici e sistemici non sembravano efficaci. Solo gli steroidi avevano un ruolo nell'attenuazione del fastidio ma, alla prima sospensione, l'infiammazione tornava prepotente.

Eppure la storia della diagnosi di VKC è datata, e parte dal 1846, quando Arlt per la prima volta descrive l'edema perilimbare caratteristico. Qualche anno dopo, von Graefe osserva a livello della congiuntiva tarsale superiore le papille giganti, ovvero l'infiammazione ghiandolare. Nel 1872 Saemisch conia il termine di "catarro

primaverile" in una case series di riacutizzazione stagionale. Il primo a descrivere i patognomoni "trantas dots" perilimbari è Horner, poi meglio caratterizzati proprio da Trantas nel 1899 (noduli di Horner-Trantas). Agli inizi del nuovo secolo, Herbert correla queste forme infiammatorie alla presenza di eosinofili nel sangue periferico dei pazienti affetti, poi riscontrati anche nelle secrezioni congiuntivali da Gabrielides.

### **Patogenesi**

Scendiamo più nel vivo della patogenesi di questa malattia, e proviamo a capire perché si manifesta e in che modo si giunge a una veloce diagnosi.

In generale, le forme di allergia oculare sono anch'esse malattie infiammatorie croniche, spesso associate ad altre manifestazioni allergiche, quali rinite, asma, dermatite atopica. Il meccanismo di genesi delle allergie oculari racchiude sia una risposta IgE mediata che cellulo-mediata di tipo T. Nelle fasi acute, prevalgono a livello congiuntivale i linfociti T-helper tipo 2. Nei soggetti affetti da VKC sono state rilevate molte chemochine, e neuropeptidi, così come i fattori di crescita, in particolare NGF (Nerve Growth Factor) e TGF- $\beta$ 1 (Transforming Growth Factor  $\beta$ 1) all'interno delle lacrime.

La formazione di papille giganti e di fibrosi tissutale riscontrate nella VKC sembrerebbe mediata dal meccanismo immunitario-allergico. Inoltre, lo squilibrio tra le MMP (Matrix Metallo-Proteinases) e i loro inibitori fisiologici porterebbe a iperproduzione e deposito di vari tipi di collagene con conseguente rimaneggiamento tissutale. Si tratta di tentativi di riparazione dei tessuti interessati, scatenati dall'attivazione di citochine, fattori di crescita e altre sostanze, prodotte dalle cellule stromali e dalle cellule infiammatorie.

Questo in parte è causa della sensazione di

fastidio oculare cronico, e di alterazione della lacrimazione con conseguente sensazione di corpo estraneo.

Ad oggi, la conclusione degli studi prodotti è che la VKC sia una patologia da Th2 con riscontro di questi linfociti T-helper sia nelle lacrime sia in biopsie congiuntivali dei pazienti affetti. Anche a livello della congiuntiva sono stati osservati elevati livelli di mastociti e eosinofili, oltre che alte concentrazioni di interleukina-5 e ECP (Eosinophil Cationic Protein) nelle lacrime. Anche i livelli di ECP, eosinofili e IgE totali nel sangue risultano maggiori nei pazienti con VKC rispetto ai pazienti controllo.

Il messaggio di rimodellamento dei tessuti che viene generato nelle VKC nasce da uno dei rilievi caratteristici, ossia dall'ulcera corneale, risultato della degenerazione epiteliale, che determina ispessimento della membrana basale subepiteliale. La formazione di gigantomapille e la metaplasia mucosa nascono dalla proliferazione fibrovascolare e dalla produzione di collagene. A questo si riferiva Saemisch quando parlava di "catarro primaverile" per definire le secrezioni mucose presenti al risveglio dei pazienti affetti da VKC.

### **Clinica e diagnosi**

Passiamo a definire i più comuni sintomi della VKC, anche se spesso si tratta di manifestazioni del tutto aspecifiche, in particolari nella fase subacuta. Infatti, i sintomi sono simili a quelli delle altre forme allergiche oculari, anche se in genere più acuti. L'intensità del fastidio è molto variabile e soggettiva, ma racchiude generalmente prurito e bruciore, iperlacrimazione, la già citata sensazione di corpo estraneo fino al dolore, iperemia congiuntivale (occhio rosso), fotofobia. Talvolta si possono riscontrare anche secrezioni congiuntivali filamentose e mucoidi e pseudo-ptosi palpebrale.



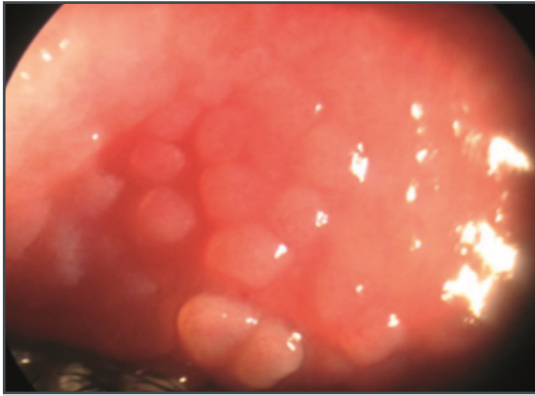


Figura 1 - Ipertrofia papille tarsali.

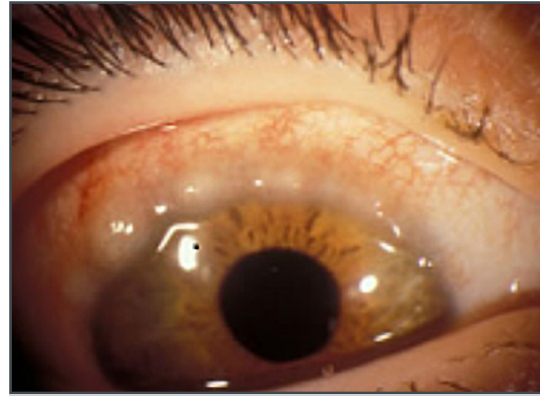


Figura 2 - Noduli di Trantas.

I bambini affetti da VKC qualche volta presentano ciglia più lunghe del normale, la cui modifica è visibile nel corso del trattamento. I sintomi più comuni si manifestano nella stagione primaverile e/o estiva e hanno una durata variabile da pochi giorni a qualche settimana. Si assiste dopo l'estate, con l'avvento dell'autunno, a un progressivo e rapido miglioramento del fastidio, spesso con manifestazioni on/off.

Nelle stagioni interessate, la presenza di vento o polvere possono acuire i sintomi principali, fino alla tipica difficoltà di adattamento alla luce, con intensa fotofobia soprattutto al mattino.

La fotofobia può essere segno non solo di flogosi corneale ma anche di ulcere, la cui presenza va subito esclusa, per ridurre il rischio di complicanze.

A volte il fastidio alla luce è così intenso che l'utilizzo di occhiali scuri è indispensabile non solo all'aperto, ma anche tra le mura domestiche. Oltre ai raggi solari, il riverbero della neve, i neon alogeni e gli schermi luminosi di tv, tablet o computer, possono essere dei trigger favorevoli all'acuzie.

Cosa può indurci a ipotizzare di essere di fronte ad una forma di VKC?

È caratteristica la presentazione bilaterale ma inizialmente molto asimmetrica, con coinvolgimento maggiore di un occhio, il rossore percheratico, più diffuso al limbus corneale superiore,

la presenza di ulcere corneali "a scudo".

Ai fini diagnostici, la raccolta di un'anamnesi accurata e le caratteristiche cliniche sono fondamentali, a differenza dei test di laboratorio, che spesso non danno informazioni rilevanti. Parlando con i genitori o i pazienti affetti da infiammazione oculare, quel che deve spingerci a pensare alla VKC sono caratteristiche specifiche, quali:

1. *andamento stagionale primaverile-estivo, che si protrae fino all'autunno, soprattutto in assenza di un adeguato trattamento;*
2. *aggravarsi dei sintomi in estate o in presenza di giornate molto soleggiate, aspetto per lo più assente nelle forme stagionali di allergia da pollini, che di solito migliorano alla fine della fioritura;*
3. *età all'esordio (tra 3 e 8 anni nel 70-80% dei casi);*
4. *inefficacia dei comuni antiallergici, specie degli antistaminici;*
5. *dipendenza dai corticosteroidi, che sembrano essere gli unici farmaci adatti al controllo dell'infiammazione.*

Il lavoro di squadra è fondamentale: il team multidisciplinare è composto da pediatra, allergologo, che spesso vedono per primi i pazienti, e dall'oculista, che riscontra i principali segni

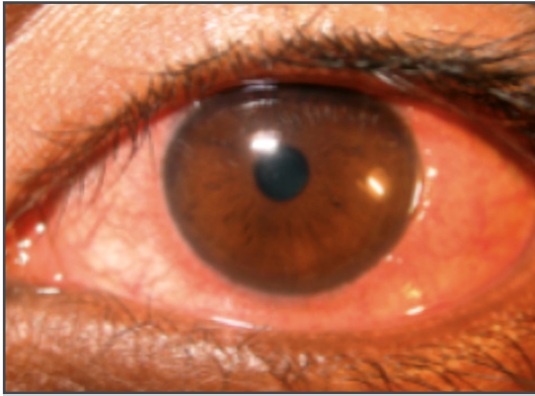


Figura 3 - Iperemia e chemosi perilimbare.

patognomonic con l'esame obiettivo alla lampada a fessura.

Durante la visita specialistica, i segni da ricercare vanno dalla caratteristica iperemia perilimbare alla presenza dei trantas dots, concrezioni di aspetto calcareo puntiformi all'apice della cornea, che nascono dalla degenerazione di cellule epiteliali unite a eosinofili. Le papille ipertrofiche a livello della congiuntiva tarsale hanno un diametro fino a 3-6 mm, definite "a ciottolato" per la distribuzione adiacente caratteristica che simula la pavimentazione con sassi arrotondati. Le papille giganti sono più caratteristicamente distribuite nella congiuntiva tarsale superiore. Il rilievo di questi elementi patognomonic della VKC definiscono tre varianti della malattia:

- a. *forma bulbare o limbare, caratterizzata da papille al limbus;*
- b. *forma tarsale o palpebrale, caratterizzata da papille giganti tarsali;*
- c. *forma mista, caratterizzata dalla presenza di papille giganti tarsali e al limbus.*

Le forme limbari differiscono dal punto di vista istologico dalle forme tarsali. Nelle regioni con clima tropicale le forme più frequenti sono quelle limbari rispetto a quelle tarsali, nei pazienti dei paesi tropicali affetti da VKC si isolano a livello limbare maggiori cluster di linfociti B.

Nei pazienti affetti da VKC nei paesi tropicali sono più numerosi a livello limbare mastociti e melanociti.

L'interessamento corneale spesso deriva dall'aumentata sensibilità dei tessuti oculari di superficie, che diventano fragili a causa della flogosi congiuntivale cronica e della liberazione di sostanze infiammatorie e cheratolitiche. I principali riscontri corneali variano dalla cheratite puntata superficiale, la cui persistenza può trasformarsi nel tempo in un'ulcera "a scudo" (prodotta principalmente da un meccanismo tossico immuno-allergico), abrasioni corneali superficiali fino al panno superficiale neovascolare, nei casi di recidiva più grave.

Le ulcere corneali sono una delle complicanze più preoccupanti perché possono esitare in danni permanenti e portare ad astigmatismo elevato, cheratocono, e più raramente a perforazione corneale. Sul fondo delle ulcere è stata rilevata la presenza di MBP (Major Basic Protein), derivante dai granulociti eosinofili, che conferma il ruolo patogenetico di questi leucociti. Le principali complicanze a lungo termine della VKC sono le cicatrici corneali centrali, che assumono la forma di leucomi stromali nel 6-10% dei casi. Altri esiti permanenti sopracitati come il cheratocono dato dall'assottigliamento per cedimento della struttura corneale si ha in circa il 15% dei casi di forme gravi: trattandosi di un assottigliamento centrale, il più delle volte non ha carattere evolutivo, e il deficit visivo è spesso correggibile con lenti. Secondo i dati tratti dai reports presenti in letteratura, una percentuale variabile dal 2 al 20% dei pazienti che non vengono trattati in maniera adeguata va incontro a sequele permanenti. È bene ricordare che l'impiego smisurato e prolungato di corticosteroidi può esitare in effetti avversi rilevanti quali aumento della pressione oculare, glaucoma e cataratta.

## **Epidemiologia e prognosi**

La VKC ha distribuzione in tutto il mondo, ma è stata riscontrata una maggiore prevalenza negli ambienti caldi e temperati, come il bacino del Mediterraneo, nord e ovest dell'Africa, il Medio Oriente, la penisola arabica, parti dell'India, il Pakistan, il Giappone, e l'America centrale. Tra i pazienti con problematiche oculari, la VKC rappresenta lo 0,1-0,5% dei pazienti, e la prevalenza sembra essere in aumento. Uno studio trasversale condotto in Africa orientale ha rilevato che la VKC colpisce più del 5% dei bambini in età scolare, il 10% delle visite ambulatoriali pediatriche oftalmiche in Israele, e fino al 15% in Italia. In altri studi è stata riscontrata l'associazione con forme di atopia nel 5-20% dei casi, con circa il 6% correlato a rinite allergica, asma bronchiale o presenza di manifestazioni eczematose. In Italia, una storia familiare di atopia è presente nel 35-40% dei soggetti. La maggiore prevalenza nelle regioni più calde potrebbe essere dovuta a un più elevato livello di inquinamento atmosferico da pollini e da altri allergeni. In uno studio giapponese, la suddivisione dei pazienti con allergie oculari che includono SAC (congiuntivite allergica stagionale), PAC (congiuntivite allergica perenne), AKC (cheratocongiuntivite atopica) e VKC, ha osservato un'età media in ciascuna malattia rispettivamente di 52.9, 56.1, 25.7 e 16.6 anni.

Il riscontro di pazienti affetti da VKC in zone maggiormente temperate quali i paesi del Nord Europa deriva probabilmente dai flussi migratori interessanti bambini africani e asiatici: la prevalenza di VKC è infatti dieci volte superiore nella popolazione di origine africana che in quella svedese (rispettivamente 0,1% e 0,01%). Gli studi effettuati sui pazienti di alcuni centri italiani hanno identificato una familiarità per VKC in circa il 5-8% dei soggetti. Nei soggetti con VKC familiare è stato riscontrato l'aplotipo HLA A-19

nel 75% dei casi. Anche l'aplotipo HLA A-32 è risultato presente nel 30% delle forme familiari e nel 5% di quelle sporadiche. Il contributo di fattori genetici, per quanto dibattuto in molti reports scientifici, è ancora da dimostrare.

La VKC è una malattia principalmente dell'infanzia, che si spegne di solito al sopraggiungere della pubertà in adolescenza. La presentazione clinica è stata comunque descritta anche in fasce di popolazioni estreme, in pazienti di 1 mese fino a pazienti di età superiore a 70 anni. Tuttavia, la maggior parte dei pazienti affetti hanno un'età compresa tra i 5 e 25 anni di età. L'età media di esordio è solitamente tra i 6 e 7 anni, con un esordio un po' più precoce nel sesso maschile. La prevalenza in Europa è di 1.2-10.6 casi per 10000, mentre la prevalenza di casi associati a complicanze corneali è assai inferiore, attestandosi tra 0.3-2.3 per 10000. Il rapporto tra maschi Vs. femmine ha un range che va da 4:1 a 2:1; nel 2% dei pazienti VKC sono state descritte malattie autoimmuni e legate agli ormoni sessuali. I maschi sono dunque più frequentemente colpiti rispetto alle femmine. Episodi ricorrenti di solito si verificano in un periodo di 2 fino a 10 anni e spesso si risolvono spontaneamente intorno alla pubertà. In pazienti di mezza età, la malattia può persistere ed essere prolungata. Alcuni di questi pazienti sviluppano un'obiettività oculare che è indistinguibile dalla tipica congiuntivite atopica dell'adulto. Ricordiamo che la patogenesi della VKC è multifattoriale, con coinvolgimento di numerosi mediatori implicati nei fenomeni infiammatori e allergici.

## **Terapia**

Per quanto riguarda il trattamento della VKC, è necessario un iter attento tra le varie molecole utilizzate, ma bisogna prima di tutto partire dalle manovre preventive. La bonifica dell'ambiente è

di relativa importanza, non trattandosi di forme scatenate dai classici allergeni, ma è comunque un primo passo importante:

1. *evitare i fattori scatenanti come sole, vento, acqua salata;*
2. *evitare il contatto con gli allergeni noti, nelle forme associate, che possono esacerbare i sintomi;*
3. *utilizzare sempre occhiali da sole e cappellini con visiera;*
4. *applicare impacchi freschi e utilizzare in abbondanza sostituti lacrimali per lavare via le cellule epiteliali sfaldate;*
5. *lavare frequentemente viso e mani.*

Esistono terapie per prevenire le ricadute e controllare le fasi attive della malattia, in cui safety e efficacia vanno migliorate. Nelle forme lievi o moderate può essere sufficiente il trattamento antistaminico topico (ketotifene, olopatadina, azelastina) prima del previsto esordio dei sintomi, associato a brevi cicli di corticosteroidi; oltre agli antistaminici, sono stati utilizzati anche inibitori della degranolazione mastocitaria (disodiocromoglicato, nedocromile) e antinfiammatori non-steroidi. Questi farmaci sono utili soprattutto nelle fasi iniziali e finali della malattia. La loro efficacia va pesata nei singoli pazienti, prendendo successivamente in considerazione l'impiego di immunosoppressori per via topica.

I preparati cortisonici per uso topico (fluorometolone e desametasone) sono sempre efficaci, ma per i noti effetti collaterali ne è sconsigliato l'utilizzo prolungato, pertanto vengono raccomandati per brevi cicli di 5-7 giorni, ripetibili 3-4 volte l'anno. I cortisonici locali sono utili, in associazione con la ciclosporina topica, in caso di lesioni corneali acute, in cui è necessario evitare i rischi di esiti cicatriziali permanenti.

Poiché la fase acuta della VKC si svolge generalmente nell'arco di 5-6 mesi l'anno, la terapia con i soli steroidi topici non è proponibile, se non correndo il rischio di gravi effetti collaterali (quali sovrapposizione di cheratite erpetica, sovrainfezioni batteriche, ipertensione oculare, glaucoma, cataratta).

La ciclosporina per via oculare è stata utilizzata in vari trials in doppio cieco, dimostrandosi molto efficace in VKC moderata e severa senza reazioni avverse significative dalla fine degli anni Ottanta e nelle ultime due decadi. Le concentrazioni di ciclosporina dimostrate efficaci per uso topico negli studi citati variano dall'1% al 2%. La preparazione in commercio negli Stati Uniti a concentrazione molto più bassa (0,05%), non ha inizialmente mostrato vantaggi evidenti rispetto al placebo.

Gli effetti favorevoli che inducono a utilizzare la ciclosporina sono:

- a. *inibizione dell'attivazione dei linfociti T: interferisce quindi con i fenomeni di ipersensibilità cellulo-mediata;*
- b. *inibizione della produzione di IL-2 e dei suoi recettori;*
- c. *riduzione dell'espressione degli antigeni del complesso di istocompatibilità di classe II a livello della superficie delle cellule del sistema immunocompetente.*

Inoltre la ciclosporina può interferire con le reazioni di ipersensibilità legate alla degranolazione dei mastociti, con conseguente effetto anti-pruriginoso; riduce il livello di ECP e di eosinofili nelle lacrime, è in grado di penetrare nella congiuntiva, nella cornea e nella sclera dopo somministrazione topica e, infine, controlla rapidamente la flogosi e consente una riduzione dell'utilizzo di steroidi in oltre il 75% dei pazienti trattati fin dal settimo giorno di terapia.

Il tema della Vernal mi è servito come spunto per parlare di fotofobia e sensibilità alla luce nei bambini, a favore di un progetto di divulgazione portato avanti dall'Associazione Progetto Elisa, presente sui social col nome @occhideibimbi. Dalla nostra collaborazione è nato un albo illustrato "Gli occhi rossi di Cracra", in cui si racconta la storia di una rana che decide di rinchiudersi nel buio di una grotta per sfuggire al dolore che le provoca la luce del sole. Poi con l'aiuto di Renzetti, il dottore degli occhi, la simpatica ranocchia capisce che indossando occhiali da sole, un bel cappellino, e se serve lasciandosi mettere qualche goccia di collirio, può tornare a giocare felice coi suoi amici.

Un libretto per parlare a bambini e genitori di:

- Come proteggere gli occhi dei bambini dal sole
- Attenzione alla fotofobia: può essere un segno di irritazione degli occhi
- Maggiore protezione nei bambini albinici
- Cheratocongiuntivite Vernal: allergia al sole o condizione curabile?



Il trattamento con ciclosporina può essere protratto per 4-6 mesi, per evitare possibili recidive a medio termine.

Bisogna inoltre considerare gli enormi vantaggi della ciclosporina messa in confronto con il cortisone, in quanto non aumenta la pressione intraoculare e non viene assorbita in modo significativo a livello sistemico attraverso la congiuntiva come documentato dal fatto che i livelli ematici sono generalmente indosabili nei pazienti in trattamento.

In molti centri vengono oggi utilizzati colliri galenici a base di ciclosporina A, proveniente dalla forma farmaceutica endovenosa diluita a varie concentrazioni (2% - 1% - 0,5% - 0,25%) in base alla gravità dei sintomi e dei segni e alla risposta clinica del paziente, che è spesso variabile. La diluizione della ciclosporina in cappa sterile può

essere fatta in olio, in lacrime artificiali o in soluzione bilanciata (la stessa usata nell'irrigazione della chirurgia della cataratta). Il trattamento con ciclosporina viene solitamente proposto dopo aver verificato il fallimento o l'insufficienza delle terapie tradizionali.

Dalla fine del 2020 è in commercio in Italia un collirio a base di ciclosporina allo 0,1% per l'età pediatrica, prescrivibile con piano terapeutico in centri di riferimento.

Una percentuale variabile dall'8 al 15% dei pazienti non risponde al trattamento con ciclosporina. Nei gravi casi resistenti alla ciclosporina, sono in corso studi di efficacia e sicurezza di un trattamento con tacrolimus (o FK506) per via oculare, preparato con modalità analoghe a quelle utilizzate per la ciclosporina galenica che finora hanno dato esiti favorevoli.

### **Come agisce il Tacrolimus?**

- a. *inibisce il segnale di trasduzione che porta alla trascrizione del gene dell'IL-2, in modo da ostacolare la crescita dei linfociti CD4 Th2 in risposta ad antigeni estranei e quindi la sintesi di IgE;*
- b. *inibisce la secrezione di citochine quali IL3 e IL4;*
- c. *riduce la degranolazione dei mastociti;*
- d. *sembra essere più attivo del betametasone e del cromoglicato disodico quando somministrato per via sistemica.*

È stata studiata per il trattamento delle VKC anche mitomicina C: in un breve trial di 4 settimane e in doppio cieco Vs. placebo per 2 settimane alla concentrazione dello 0,01% sembra aver dato buoni risultati. I farmaci per via generale, quali gli antistaminici per via orale, il montelukast, l'immunoterapia specifica (ITS) hanno dimostrato una loro efficacia sui sintomi allergologici sistemici, ma si sono rivelati per ora di scarsa efficacia sulla sintomatologia locale oculare.

*Un grazie sentito al Prof. Paolo Nucci*

### **REFERENCES**

1. Jun J, Bielory L, Raizman MB. Vernal Conjunctivitis. *Immunol Allergy Clin N Am*, 2008;28:59- 82.
2. Resnikoff S, Luzeau R, Filliard G, et al. Impression cytology with transfer in xerophthalmia and conjunctival diseases. *Int Ophthalmol* 1992;16:445-51.
3. Lambiase A, Minchiotti S, Leonardi A, et al. Prospective, multicenter demographic and epidemiological study on vernal keratoconjunctivitis: a glimpse of ocular surface in Italian population. *Ophthalmic Epidemiol*. 2009;16(1):38-41.
4. Uchio E, Kimura R, Migita H, et al. Demographic aspects of allergic ocular diseases and evaluation of new criteria for clinical assessment of ocular allergy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007;246:291-6.
5. Bonini, S, Bonini S, Lambiase A, et al. Vernal keratoconjunctivitis revisited: a case series of 195 patients with long-term follow-up. *Ophthalmology* 2000;107(6):1157-63.
6. Villani E, Dello Strologo M, Pichi F, et al. Dry Eye in Vernal Keratoconjunctivitis: A Cross-Sectional Comparative Study. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(42).
7. Leonardi A, Doan S, Aragona P, et al. Topical cyclosporine A cationic ophthalmic emulsion in paediatric vernal keratoconjunctivitis: pooled analysis of randomised NOVATIVE and VEKTIS trials. *Eye (Lond)*. 2023 ;37(11):2320-2326.
8. Roumeau I, Coutu A, Navel V, et al. Efficacy of medical treatments for vernal keratoconjunctivitis: A systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol*. 2021;148(3):822-834.
9. Bremond-Gignac D, Doan S, Amrane M, et al. Twelve-Month Results of Cyclosporine A Cationic Emulsion in a Randomized Study in Patients With Pediatric Vernal Keratoconjunctivitis. *Am J Ophthalmol*. 2020;212:116-126.
10. Kymionis GD, Goldman D, Ide T, et al. Tacrolimus Ointment 0.03% in the Eye for Treatment of Giant Papillary Conjunctivitis. *Cornea* 2008; 27:228-9.
11. Akpek EK, Hasiripi H, Christen WG, et al. A randomized trial of low-dose, topical mitomycin-C in the treatment of severe vernal keratoconjunctivitis. *Ophthalmology* 2000; 107:263- 269; 10.



Francesco Calabrò<sup>1</sup>, Antonio Solimeo<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Direttore UOC Oculistica AORN dei Colli - Ospedale Monaldi, Napoli

<sup>2</sup> Dirigente medico AORN A. Cardarelli, Napoli



# Chirurgia della cataratta congenita sub-lussata

**Abstract:** Le cataratte congenite sono opacità del cristallino presenti alla nascita o che si formano nei primi mesi di vita. Le opacità possono essere mono o bilaterali e coinvolgere tutto il cristallino o solo parti di esso.

Si possono distinguere in due grandi gruppi:

- 1) con fragilità zonulare diffusa;
- 2) con discontinuità a settore della zonula fino a 90°; da 90° a 180°; da 180° a 270°.

La facoemulsificazione è attualmente la tecnica chirurgica di elezione con impianto iol mediante utilizzo di impianto di anello di tensione capsulare nel sacco; tale tecnica va associata eventualmente a vitrectomia anteriore.

Caso clinico: paziente di 48 anni, affetta da lieve ritardo mentale, con cataratta avanzata bilaterale sublussata su 270 associata ad ipertono oculare e blocco pupillare.

**Keywords:** Cataratta congenita, sublussazione del cristallino, facoemulsificazione, vitrectomia anteriore, anello tensionale, tecnica chirurgica.

Le cataratte congenite sono opacità del cristallino presenti alla nascita o che si formano nei primi mesi di vita.

Le opacità possono essere mono o bilaterali e coinvolgere tutto il cristallino o solo parti di esso; possono, inoltre, essere stabili o evolvere durante la vita del paziente fino a interessare il cristallino in toto.

Le cause sono numerosissime ed estremamente eterogenee; si possono tuttavia raggruppare nei seguenti gruppi di fattori eziologici:

- 1) Radiazioni somministrate alla madre soprattutto nei primi mesi di gravidanza;
- 2) Farmaci assunti dalla madre soprattutto nei primi mesi di gravidanza;

3) Malattie metaboliche della madre o dell'embrione;

4) Infezioni della madre nel primo trimestre di gravidanza;

5) Malnutrizione materna in gravidanza;

6) Ereditarietà.

Una cataratta congenita può spesso associarsi ad alterazioni del supporto capsulare del cristallino; è possibile inquadrare le diverse forme cliniche, indipendentemente dalla loro eziopatogenesi, in una classificazione chirurgica finalizzata a raggruppare i casi clinici in gruppi omogenei e cioè trattabili con le stesse tecniche chirurgiche.

Possiamo distinguere, infatti, due grandi gruppi:

- 1) *con fragilità zonulare diffusa;*
- 2) *con discontinuità a settore della zonula fino a 90°; da 90° a 180°; da 180° a 270°.*

Nel primo caso i pazienti generalmente lamentano un calo del visus con le stesse modalità di una cataratta con apparato zonulare integro. Pertanto, spesso sfugge al rilievo clinico pre-operatorio e viene individuata intra-operatoriamente per micro-facodonesi durante le prime fasi dell'intervento per cataratta (riempimento della camera anteriore con viscoelastico, capsulo ressi, etc.).

Nel caso, invece, di discontinuità a settore della zonula, l'ectopia lentis (sublussazione o lussazione del cristallino) può rappresentare una manifestazione oculare di patologie sistemiche con carattere di trasmissione ereditaria quali la sindrome di Marfan, l'omocistinuria, la sindrome di Weill-Marchesani, l'iperlipidemia, la sindrome di Ehlers-Danlos, l'osteogenesi imperfetta, la sindrome di Usher e la mancanza di solfato-ossidasi. A queste si aggiunge l'ectopia lentis familiare idiopatica o essenziale non accompagnata da altre manifestazioni cliniche. L'ectopia lentis può riscontrarsi in associazione ad altre patologie del segmento anteriore, tra cui è importante ricordare le disgenesie iridocorneali.

Per le forme limitate (< 90°) la sintomatologia soggettiva è solitamente assente ed anche obiettivamente possono essere difficilmente riconoscibili.

La facodonesi infatti, senza un reale spostamento della lente, è rara ed è di solito reperibile se alla discontinuità dell'apparato zonulare si associa anche una marcata fluidità del gel vitreale. In tali casi la terapia chirurgica non è chiaramente necessaria ed è invece importante seguire nel tempo i casi riconosciuti.

Per le forme più estese (da 90° a 270°) lo

spostamento del cristallino ed il suo decentramento rispetto all'asse visivo è invece responsabile di sintomi soggettivi caratteristici quali il calo del visus stabile od intermittente oppure la variazione dello stato refrattivo dovuto al continuo spostamento del cristallino con creazione, nelle forme più gravi, di uno stato intermittente di fachia ed afachia o ancora l'insorgenza di diplopia monoculare.

All'esame clinico il paziente può presentare un calo del visus variabile in relazione all'entità del decentramento del cristallino rispetto all'asse ottico. Dal punto di vista refrattivo, spesso si manifesta un'astigmatismo interno a causa della corrispondenza dell'asse ottico con la porzione periferica del cristallino sublussato. Quando insorge in età giovanile, l'ectopia lentis può determinare un'ambliopia particolarmente grave soprattutto nei casi di sublussazione o lussazione di ineguale entità tra i due occhi, causa di elevata anisometropia.

Ai fini di un corretto approccio chirurgico è opportuno non solo riconoscere, ma anche valutare l'entità dell'indebolimento zonulare. Lo studio del cristallino alla lampada a fessura, preferibilmente in condizioni di midriasi pupillare massimale, può consentire il più facile riconoscimento di tremolii del cristallino (facodonesi) con i movimenti oculari.

In presenza di una lassità zonulare pari o superiore a 90° diventa più facile rilevare movimenti anomali del cristallino accompagnati da tremolii dell'iride (irido-donesi) sovrastante. In tali casi è opportuno ricercare in condizione di midriasi massimale la probabile presenza di aree di dialisi zonulare e se possibile di quantificarne l'estensione al fine di programmare l'approccio chirurgico.

Oltre ai classici segni di facodonesi ed iridodonesi è fondamentale ricercare l'eventuale presenza di prolasso vitreale in camera anteriore



attraverso aree di dialisi zonulare. Il vitreo può affiorare attraverso il forame pupillare ed essere direttamente visualizzabile oppure si può evidenziare la presenza posteriormente al diaframma irideo qualora si noti un'alterazione del normale profilo irideo con protrusione anteriore (bulging dell'iride) e disomogeneità della profondità della camera anteriore.

In presenza di un cristallino sublussato lo spazio retropupillare appare disomogeneo per decentramento del cristallino rispetto all'asse ottico. In questi casi è spesso possibile riconoscere la comparsa del margine equatoriale del cristallino nel campo pupillare.

### **Tecnica chirurgica**

La facoemulsificazione è attualmente la tecnica di elezione per la chirurgia della cataratta e la sua applicazione, nel corso degli anni, è stata estesa anche ai casi complicati come ad esempio le cataratte sublussate.

Sono anche in questi casi di grande importanza il controllo dell'astigmatismo post-operatorio, la conservazione del sacco capsulare, la limitazione dell'intervento al solo segmento anteriore. È per questi motivi che nel corso degli anni sempre più numerosi sono i chirurghi che programmano un intervento di facoemulsificazione per i casi di cataratta sublussata e sempre più estesa è l'entità della dialisi zonulare considerata affrontabile con tecnica faco.

A ciò ha notevolmente contribuito l'introduzione di uno strumento chirurgico: l'anello di tensione capsulare, ideato come mezzo di stabilità capsulare, ha subito trovato largo impiego e consenso per gli ottimi risultati offerti nell'ampliamento del range di casi trattabili con facoemulsificazione.

Si tratta di un anello incompleto costituito da un singolo pezzo di PMMA lavorato in maniera tale da conferire una buona resistenza unitamente

ad un elevato grado di flessibilità.

Esistono varie misure da 11 a 13 mm di diametro maggiore, a seconda delle condizioni oculari; ha un disegno tale da indurre all'interno del sacco un'espansione circolare ed una stabilizzazione periferica. È infatti di forma ovoidale e, dopo averlo iniettato, si adatta poi alla forma circolare dell'equatore capsulare.

È dimostrata da vari autori la riduzione di rischio di fibrosi e coartazione capsulare nonché un centraggio più sicuro della IOL in occhi con deiscenza zonulare.

Il loro impiego è indicato oltre che nella chirurgia del cristallino sublussato anche nelle complicanze intra-operatorie in corso di facoemulsificazione, riposizionamento di IOL decentrate e impianto di IOL morbide in casi particolari quali miopia elevata.

L'impianto dell'anello di tensione capsulare all'interno del sacco deve essere effettuato con il minor traumatismo possibile sulle fibre zonulari ancora integre.

Si può effettuare sia nel sacco vuoto e riempito con sostanza viscoelastica, sia con cristallino ancora in situ. Si avvale di un iniettore a stantuffo simile a quelli utilizzati per rimpianto di IOL pieghevoli.

Il timing chirurgico può essere il seguente:

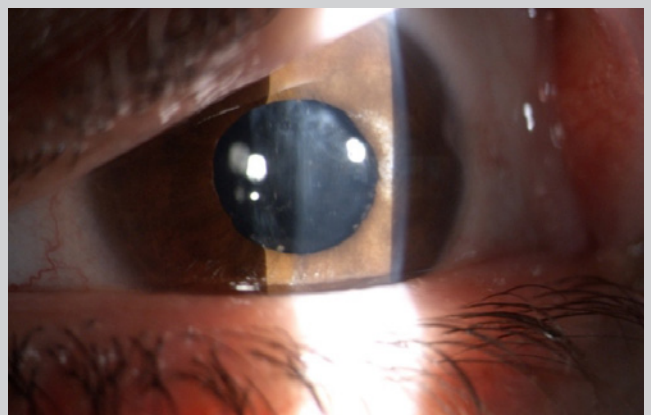
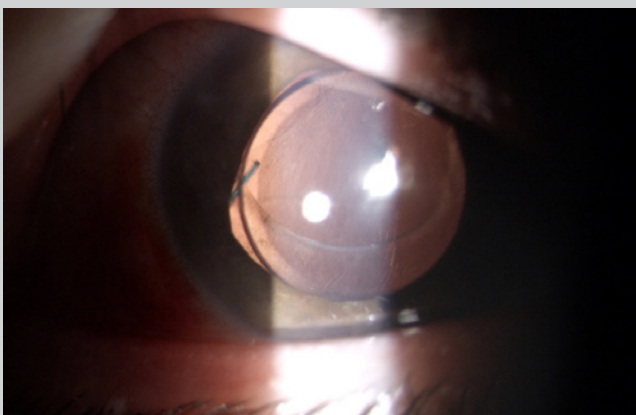
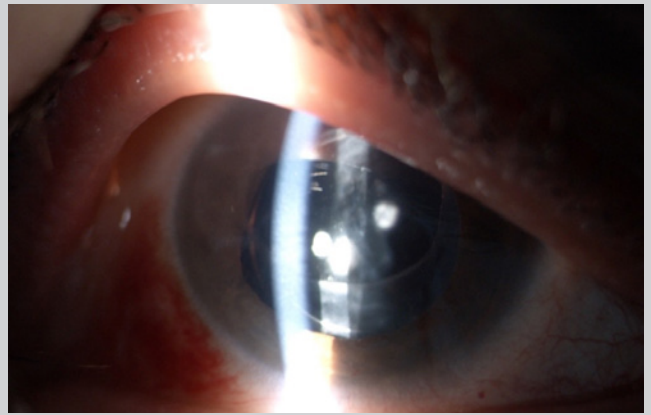
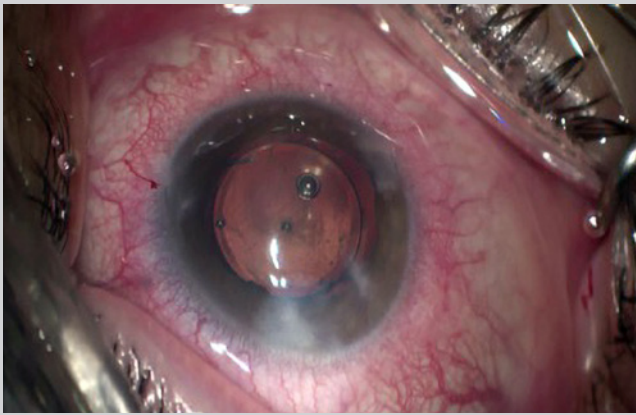
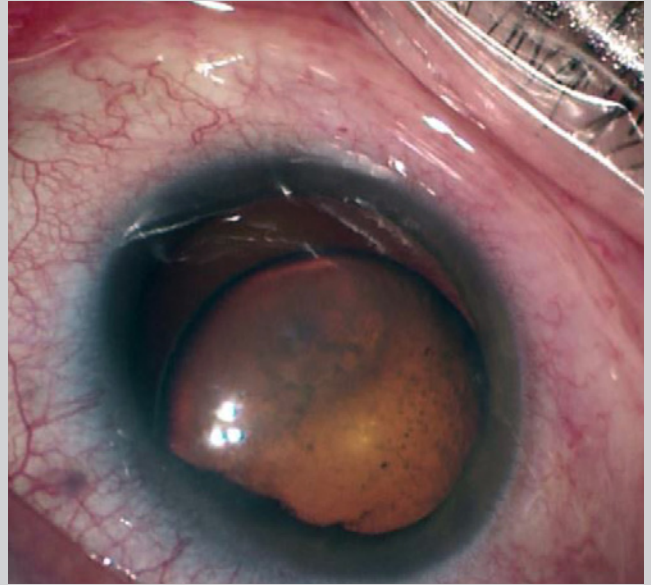
- esecuzione di una incisione per facoemulsificazione (clear corneal incision nel settore temporale);
- capsuloressi con cistotomo o con pinza;
- idrodissezione ottimale che permetta una completa e facile rotazione del nucleo (è bene dedicare molta attenzione a questa manovra con introduzione della cannula subito al di sotto del bordo della ressi e iniezione lenta del liquido al fine di ottenere una completa separazione della lente dal sacco), eventualmente anche determinando la lussazione del nucleo verso la camera anteriore;

## CASO CLINICO

Presentiamo il caso di una paziente di 48 anni, affetta da lieve ritardo mentale, con cataratta avanzata bilaterale sublussata su 270 associata ad ipertono oculare, blocco pupillare e aderenze iridolenticolari, in terapia con Brinzolamide + Timololo.

La paziente è stata sottoposta ad intervento di facoemulsificazione, vitrectomia anteriore ed impianto di IOL nel sacco capsulare, mediante l'utilizzo di un anello tensionale precaricato.

Nel postoperatorio la paziente presentava un visus naturale pari 9\10 senza astigmatismo. La IOL era ben centrata e il tono oculare era 14 mmHg.



- facoemulsificazione: è necessario iniziare con un'infusione bassa per evitare bruschi aumenti della profondità della C.A. ed ulteriori indebolimenti della zonula. La tecnica da utilizzare è condizionata dalla

localizzazione della dialisi, devono essere infatti utilizzate forze di trazione che abbiano la loro direzione verso la zona lesa e non verso il lato opposto per evitare un ulteriore allargamento della discontinuità: per lesioni

- zonulari localizzate nei 180° esposti verso l'incisione la tecnica di elezione è la phaco-chop (si blocca il cristallino con la sonda lo si tira verso l'incisione e quindi verso la dialisi e lo si frattura con il chopper); per lesioni zonulari localizzate nei 180° opposti all'incisione è preferibile utilizzare la tecnica "divide and conquer" con direzione di separazione orizzontale alla linea immaginaria che unisce l'apice della dialisi al centro del cristallino;
- impianto di anello di tensione capsulare nel sacco previo riempimento dello stesso con sostanza viscoelastica;
  - aspirazione delle masse corticali residue;
- riempimento del sacco capsulare con sostanza viscoelastica a bassa coesività e facile rimozione;
  - impianto di IOL;
  - rimozione della sostanza viscoelastica.

In caso di erniazione di vitreo in camera anteriore è necessario procedere ad una riduzione dell'impegno vitreale con sostanza viscoelastica ad elevata coesività se la ialoide è integra oppure, se la ialoide non è integra, con vitrectomia VPP previa sclerotomia a 4 mm dal limbus ed infusione in C.A. attraverso una paracentesi o direttamente dal tunnel principale.

## REFERENCES

- 1) Phoebe D. Lenhart, Scott R. Lambert. *Current management of infantile cataracts. Surv Ophthalmol. 2022 Sep-Oct; 67(5): 1476–1505.*
- 2) Ruchi Goel, Saurabh Kamal, Sushil Kumar, Jugal Kishore, K. P. S. Malik, Sonam Angmo Bodh, Smriti Bansal, Madhu Singh. *Feasibility and Complications between Phacoemulsification and Manual Small Incision Surgery in Subluxated Cataract. J Ophthalmol. 2012; 2012*
- 3) Yanfeng Zeng, Licheng Fan, Peirong Lu. *Use of the chop hook to stabilize the capsular bag in patients with crystalline lens dislocations and cataracts. J Int Med Res. 2017 Apr; 45(2): 849–855.*
- 4) Pranab Das, Jagat Ram, Gagandeep Singh Brar, Mangat R Dogra. *Results of intraocular lens implantation with capsular tension ring in subluxated crystalline or cataractous lenses in children. Indian J Ophthalmol. 2009 Nov-Dec; 57(6): 431–436*
- 5) Huaiyan Jiang, Wenzhong Fu, Hongxia Xu. *The Technique of Phacoemulsification and Intraocular Lens Implantation in Subluxated Cataract Surgery. Stem Cells Int. 2022*
- 6) Juris Vanags, Renārs Erts, Guna Laganovska. *Anterior Capsule Opening Contraction and Late Intraocular Lens Dislocation after Cataract Surgery in Patients with Weak or Partially Absent Zonular Support. Medicina (Kaunas) 2021 Jan; 57(1): 35.*
- 7) Shangfei Yang, Hui Jiang, Kailai Nie, Liwen Feng, Wei Fan. *Effect of capsular tension ring implantation on capsular stability after phacoemulsification in patients with weak zonules: a randomized controlled trial. CTR implantation in cataract patients with weak zonules. BMC Ophthalmol. 2021; 21: 19.*
- 8) Claudia Tribus, Claudia S Alge, Christos Haritoglou, Carlo Lackerbauer, Anselm Kampik, Arthur Mueller, Siegfried G Priglinger. *Indications and clinical outcome of capsular tension ring (CTR) implantation: A review of 9528 cataract surgeries. Clin Ophthalmol. 2007 Mar; 1(1): 65–69*
- 9) Madhumallika Pathak, Annamalai Odayappan, Manas Nath, Ramalakshmi Raman, Sahil Bhandari, Sivagami Nachiappan. *Comparison of the outcomes of phacoemulsification and manual small-incision cataract surgery in posterior polar cataract - A retrospective study. Indian J Ophthalmol. 2022 Nov; 70(11): 3977–3981.*
- 10) J. E. Self, R. Taylor, A. L. Solebo, S. Biswas, M. Parulekar, A. Dev Borman, J. Ashworth, R. McClenaghan, J. Abbott, E. O'Flynn, D. Hildebrand, I. C. Lloyd. *Cataract management in children: a review of the literature and current practice across five large UK centres. Eye (Lond) 2020 Dec; 34(12): 2197–2218.*



Charles Anthony Martorana, Renato Nicoletti, Stefano Cipolla, Salvatore Alessi

U.O.C. di Oculistica A.S.P. di Agrigento



# Valutazione preliminare sull'utilizzo del laser a Femtosecondi nella chirurgia della cataratta

**Abstract:** Gli autori hanno valutato 400 pazienti divisi in base alla durezza del nucleo, in 5 gruppi formati da 80 pazienti utilizzando la classificazione LOCS III. Ciascun gruppo è stato poi suddiviso in due sottogruppi: uno sottoposto alla facoemulsificazione tradizionale da parte di 4 chirurghi con diversa esperienza nella facoemulsificazione e l'altro sottoposto a femtocataratta da parte degli stessi 4 chirurghi con diversa esperienza nella femtocataratta. Gli autori hanno valutato la variazione delle cellule endoteliali, il consumo di BSS, il tempo effettivo di facoemulsificazione (EFT) e il SIA. I risultati evidenziano una maggiore efficacia della femtocataratta rispetto alla faco tradizionale per quanto riguarda la variazione delle cellule endoteliali, il consumo di BSS e la riduzione dell'EFT e un SIA senza variazioni significative.

**Keywords:** femtocataratta, facoemulsificazione, variazione cellule endoteliali, tempo effettivo di facoemulsificazione (EFT), consumo BSS.

## Premessa

Scopo dello studio è di valutare la reale efficacia dell'utilizzo del laser a femtosecondi per la chirurgia della cataratta presso le due sedi della nostra U.O.C. caratterizzate di alti volumi chirurgici

## Materiale e Metodi

Nel periodo compreso fra il 1 luglio 2023 e il 1 marzo 2024 abbiamo selezionato 400 occhi di 400 pazienti da sottoporre ad intervento di cataratta e impianto della IOL.

L'occhio selezionato per partecipare allo studio doveva rispettare i seguenti criteri di inclusione:

- non aver subito in precedenza interventi chirurgici;

- assenza di altre patologie oculari;
- conta delle cellule compreso fra 2000 e 2400 cellule/mm<sup>2</sup>;
- pupilla in dilatazione con diametro superiore a 6.5 mm;

Nella valutazione preoperatoria abbiamo selezionato 80 occhi per ciascuna delle cinque classi LOCS III per un totale di 400. Nella valutazione preoperatoria tutti i pazienti sono stati sottoposti:

- alla microscopia speculare utilizzando il microscopio speculare Nidex;
- alla biometria a coerenza ottica utilizzando il biometro a coerenza ottica Tomey
- alla topografia corneale con il topografo CSO Sirius:

- alla valutazione del diametro pupillare in mi-driasi con il topografo CSO Sirius;

Gli 80 occhi di ciascuna classe LOCS III sono stati poi suddivisi in modo randomizzato in due gruppi:

- 1° gruppo formato da 40 occhi da sottoporre a facoemulsificazione e impianto della IOL;
- 2° gruppo formato da 40 occhi da sottoporre a femtocataratta e impianto della IOL.

Ciascuno di questi due gruppi formati da 40 occhi è stato poi suddiviso in modo randomizzato in altri 4 sottogruppi a secondo dell'esperienza dell'operatore avendo così per ciascuna delle cinque classi LOCS III:

1. un gruppo formato da 40 occhi da sottoporre a facoemulsificazione e impianto della IOL;
  - 10 occhi da sottoporre a facoemulsificazione e impianto della IOL affidata ad un chirurgo con notevole esperienza (per notevole esperienza si intende >10.000 interventi di Facoemulsificazione e più di 1000 Flacs);
  - 10 occhi da sottoporre a facoemulsificazione e impianto di IOL affidati ad un chirurgo con molta esperienza (per molta esperienza si intende fra 5.000 e 10.000 interventi di facoemulsificazione e più di 750 Flacs);
  - 10 occhi da sottoporre a facoemulsificazione e impianto della IOL affidata ad un chirurgo con discreta esperienza (per discreta esperienza si intende fra 3000 e 5000 interventi di Facoemulsificazione e più di 500 Flacs);
  - 10 occhi da sottoporre a facoemulsificazione e impianto della IOL affidata ad un chirurgo con sufficiente esperienza (per sufficiente esperienza si intende fra 1000

e 3000 interventi di Facoemulsificazione e più di 300 Flacs);

2. un gruppo formato da 40 occhi da sottoporre a femtocataratta e impianto della IOL.
  - 10 occhi da sottoporre a facoemulsificazione e impianto della IOL affidata ad un chirurgo con notevole esperienza (per notevole esperienza si intende >10.000 interventi di Facoemulsificazione e più di 1000 Flacs);
  - 10 occhi da sottoporre a facoemulsificazione e impianto di IOL affidati ad un chirurgo con molta esperienza (per molta esperienza si intende fra 5.000 e 10.000 interventi di facoemulsificazione e più di 750 Flacs);
  - 10 occhi da sottoporre a facoemulsificazione e impianto della IOL affidata ad un chirurgo con discreta esperienza (per discreta esperienza si intende fra 3000 e 5000 interventi di Facoemulsificazione e più di 500 Flacs);
  - 10 occhi da sottoporre a facoemulsificazione e impianto della IOL affidata ad un chirurgo con sufficiente esperienza (per sufficiente esperienza si intende fra 1000 e 3000 interventi di Facoemulsificazione e più di 300 Flacs);

In tutti i pazienti sottoposti a Flacs è stato utilizzato il laser a femtosecondi Victus (Bausch & Lomb). I parametri selezionati:

- capsulotomia di 5.4 centrata sul sacco capsulare
- pattern di frammentazione a croce con potenza variabile a secondo della classe LOCS III:
  - A) Classe I della LOCS III Potenza: 8 µj
  - B) Classe II e Classe III della LOCS III Potenza: 8.4µj

C) Classe IV della LOCS III Potenza: 8,8 µj

D) Classe V della LOCS III Potenza: 9 µj

- Incisione principale temporale.
- Incisione secondaria a 30° in senso orario dall'incisione principale.

La fase di Facioemulsificazione della femtataratta e la facioemulsificazione nella cataratta tradizionale è stato eseguito utilizzando il Facioemulsificatore Stellaris Elite con infusione pressurizzata (Bausch e Lomb).

I parametri utilizzati sono stati:

A) Fase di scolpitura:

- per Classe I, II e III: parametri di infusione altezza bottiglia 30 e aria 30 mmHG, parametro vuoto 60 mmHg, parametro ultrasuoni 30%;
- per le classi IV e V: Parametro di infusione altezza bottiglia 30 e aria 30 mmHG, parametro vuoto 60 mmHg, parametro ultrasuoni 40%.

B) Fase Chop:

- per classe I, II e III: parametro infusione altezza bottiglia 30 e aria 30 mmHG, parametro vuoto 450 mm HG lineare e parametro ultrasuoni 26%;
- per classe IV e V: parametro infusione altezza bottiglia 30 e aria 30 mmHG, parametro vuoto 450 mm HG lineare e parametro ultrasuoni 35%.

C) Fase aspirazione infusione: infusione altezza bottiglia 60 e aria 20 mmHg e Parametro vuoto 500 mm Hg lineare.

Tutte le procedure chirurgiche sono state eseguite utilizzando nella prima fase il viscoelastico Viscoat (Alcon) e nella seconda fase il viscoelastico Provisc (Alcon). A tutti i pazienti è stata impiantata una lente Tecnis BC00 (Johnson & Johnson).

Sinteticamente la procedura chirurgica nella Femtataratta potrà essere così riassunta:

- Fase Femto: inserimento dati anagrafici del paziente nel database del laser e scelta dell'energia in base alla classe LOCS III; posizionamento del paziente sul letto del femtolaser; applicazione clip di suzione, attivazione del vuoto; inserimento BSS nella coppa della clip ed accoppiamento dell'occhio del paziente col laser mediante la clip di suzione; OCT intraoperatorio con riconoscimento pupilla, faccia anteriore e posteriore del cristallino; attivazione del laser con pedale ed esecuzione della capsulotomia e della frammentazione del nucleo; apertura della coppa della clip e appianazione della cornea, riconoscimento del limbus chirurgico e sua marcatura manuale, posizionamento delle aperture ed attivazione del laser tramite pedale ed esecuzione delle stesse.
- Fase Facio: trasferimento del paziente in sala operatoria; disinfezione della cute perioculare con Iodopovidone al 10% in fase alcolica; applicazione di panno adesivo e blefarostato, instillazione di Iodopovidone in fase acquosa al 5% nel sacco congiuntivale e lavaggio con siringa di 50 cc di BSS; apertura delle incisioni di servizio e poi principale con spatola da lasik modificata; iniezione Viscoat in camera anteriore; rimozione della capsula anteriore con pinza da ressi; idrodissezione del nucleo con liberazione delle bolle di cavitazione; rotazione del nucleo, ingresso in camera anteriore con manipolo facio ed accensione dell'irrigazione continua; facioemulsificazione del nucleo con tecnica di nucleo frattura 2/4 di Mahlony modificata (tecnica di Sabella); aspirazione dei residui corticali; iniezione di Provisc e poi della IOL; posizionamento della IOL nel sacco e asportazione del viscoelastico davanti e dietro della lente;

idrosutura dell'incisione principale e laterale; iniezione in camera anteriore di Apropam di 0,1ml di Apropam (Thea); verifica della tenuta delle incisioni; medicazione e rimozione del panno adesivo.

Sinteticamente la procedura chirurgica nella Facoeulsificazione tradizionale potrà essere così riassunta:

- Disinfezione della cute perioculare con Iodopovidone al 10% in fase alcolica; applicazione di panno adesivo e blefarostato, instillazione di Iodopovidone in fase acquosa al 5% nel sacco congiuntivale e lavaggio con siringa di 50 cc di BSS; incisione principale su tre piani nella corneale limbare posteriore di 2.4 mm; iniezione Viscoat in camera anteriore; creazione di una ressi capsulare completa con pinza da ressi; idrodissezione del nucleo; rotazione del nucleo, ingresso in camera anteriore con manipolo faco ed accensione dell'irrigazione continua; creazione di un accesso di servizio con lama da 20 gauge; facoeulsificazione del nucleo con tecnica Stop e Chop; aspirazione dei residui corticali; iniezione di Provisc e poi della IOL; posizionamento della IOL nel sacco e asportazione del viscoelastico davanti e dietro della lente; idrosutura dell'incisione principale e laterale; iniezione in camera anteriore di Apropam di 0,1ml di Apropam (Thea); verifica della tenuta delle incisioni; medicazione e rimozione del panno adesivo.

Al fine di consentire un'accurata valutazione della quantità di BSS utilizzata durante il corso dell'intervento la bottiglia di 500cc di BSS è stata cambiata al termine del priming e tale bottiglia è stata utilizzata per il riempimento delle siringhe di lavaggio del campo operatorio e per la siringa da 5 cc per l'idrodissezione e per la siringa da

10 cc per l'idrosutura. I chirurghi hanno provveduto ad accendere l'irrigazione solo dopo che i fori laterali delle sleeve dei manipoli si trovava dentro la camera anteriore.

Il facoeulsificatore al termine di ogni intervento mostra sul display la quantità di BSS consumata ed il tempo effettivo di facoeulsificazione, tali parametri sono stati annotati in un apposito registro.

A 30 giorni dall'intervento tutti i pazienti sono stati sottoposti a

- alla microscopia speculare utilizzando il microscopio speculare Nidex;
- alla topografia corneale con il topografo CSO Sirius.

Poiché lo scopo di questo studio è di valutare gli eventuali vantaggi nel sottoporre i pazienti a femtataratta rispetto alla facoeulsificazione tradizionale i pazienti che non hanno eseguito le visite di controllo a 30 giorni o che hanno presentato complicanze intraoperatorie sono state esclusi dallo studio e sono stati sostituiti da altri occhi della stessa classe LOCS III.

### **Risultati**

Per semplicità la media dei dati raccolti stata riportata in quattro tabelle (Tab. 1, 2, 3, 4).

EPT = Tempo effettivo di facoeulsificazione misurato in secondi

Consumo BSS misurato in cc

SIA = astigmatismo chirurgicamente indotto ossia variazione fra astigmatismo pre e post-operatorio

### **Discussione**

Una prima analisi dei dati raccolti evidenzia che vi è una marcata riduzione del effective phaco time (EPT) ossia del tempo effettivo di facoeulsificazione nei pazienti sottoposti a femtataratta rispetto a quelli sottoposti

Tabella 1 - Chirurgo con Notevole Esperienza					
Media dei dati	Classe I	Classe II	Classe III	Classe IV	Classe V
EPT Femto	3,01"	3,80"	4,75"	8,35"	18,41"
EPT Faco	5,12"	6,74"	11,85"	20,14"	35,21"
Variazione densità cellule endoteliale Femto	5,64%	6,01%	7,78%	14,67%	19,75%
Variazione densità cellule endoteliale Faco	10,31%	10,45%	12,56%	19,89%	22,12%
Consumo BSS Femto	71ml	77ml	96ml	121ml	135ml
Consumo BSS Faco	120 ml	126ml	141ml	152ml	162ml
SIA Femto	0.15D	0.13D	0.16D	0.14D	0.15D
SIA Faco	0.12D	0.12D	0.15D	0.15D	0.14D

Tabella 2 - Chirurgo con Molta Esperienza					
Media dei dati	Classe I	Classe II	Classe III	Classe IV	Classe V
EPT Femto	3,24"	3,94"	4,95"	8,39"	18,58"
EPT Faco	5,65"	7,01"	13,12"	23,12"	45,31"
Variazione densità cellule endoteliale Femto	5,71%	5,90%	7,80%	15,03%	19,72%
Variazione densità cellule endoteliale Faco	10,45%	10,56%	13,11%	19,87%	22,26%
Consumo BSS Femto	81ml	83ml	93ml	131ml	149ml
Consumo BSS Faco	132ml	143ml	151ml	162ml	177ml
SIA Femto	0.17D	0,13D	0,15D	0,16D	0,14D
SIA Faco	0.12D	0,19D	0,15D	0,16D	0,14D

facoeulsificazione tradizionale. Inoltre emerge che vi è una minima variazione del EPT nei pazienti sottoposti a femtataratta da chirurghi con diversa esperienza a parità di grado LOCS III. Al contrario nei pazienti sottoposti a facoeulsificazione tradizionale a parità di LOCS III l'EPT è influenzato significativamente dall'esperienza del chirurgo. Inoltre a parità di classe LOCS III la variazione

della densità endoteliale è significativamente più bassa nei pazienti sottoposti a femtataratta rispetto a quelli sottoposti a facoeulsificazione tradizionale. Sia nei pazienti sottoposti a femtataratta sia nei pazienti sottoposti a facoeulsificazione la riduzione delle cellule endoteliali è maggiore al progredire della classe LOCS III. Tuttavia la variazione della densità delle cellule endoteliali nei pazienti sottoposti a



**Tabella 3 - Chirurgo con Discreta Esperienza**

Media dei dati	Classe I	Classe II	Classe III	Classe IV	Classe V
EPT Femto	3,49"	3,99"	5,25"	8,90"	21,01"
EPT Faco	6,65"	8,09"	15,62"	30,82"	50,21"
Variazione densità cellule endoteliale Femto	5,75%	6,01%	7,92%	16,53%	19,62%
Variazione densità cellule endoteliale Faco	10,59%	10,80%	13,01%	20,05%	24,23%
Consumo BSS Femto	81ml	83ml	94ml	139ml	150ml
Consumo BSS Faco	142ml	149ml	154ml	162ml	181ml
SIA Femto	0,14D	0,18D	0,14D	0,16D	0,15D
SIA Faco	0,19D	0,19D	0,17D	0,10D	0,16D

**Tabella 4 - Chirurgo con Sufficiente Esperienza**

Media dei dati	Classe I	Classe II	Classe III	Classe IV	Classe V
EPT Femto	4,11"	4,53"	5,75"	9,11"	21,41"
EPT Faco	7,25"	8,74"	16,02"	40,32"	49,71"
Variazione densità cellule endoteliale Femto	5,64%	6,31%	7,99	16,67%	20,09%
Variazione densità cellule endoteliale Faco	12,11%	12,85%	12,96%	20,89%	25,32%
Consumo BSS Femto	81ml	87ml	96ml	143ml	162ml
Consumo BSS Faco	139 ml	148ml	151ml	192ml	201ml
SIA Femto	0.15D	0.15D	0.14D	0.14D	0.16D
SIA Faco	0.10D	0.11D	0.15D	0.12D	0.16D

femtocataratta è poco influenzata dall'esperienza del chirurgo mentre nei pazienti sottoposti a facoemulsificazione tradizionale l'esperienza del chirurgo appare influenzi significativamente la variazione della densità delle cellule endoteliali soprattutto nelle classe V del LOCS III.

Per quanto riguarda il consumo di BSS è significativamente minore nei pazienti sottoposti a femtocataratta rispetto ai pazienti sottoposti a

facemulsificazione tradizionale. Il consumo di BSS è maggiore nelle classe IV e V della classificazione LOCS III sia nei pazienti sottoposti a femtocataratta sia nei pazienti sottoposti a facemulsificazione tradizionale. Tuttavia nei pazienti sottoposti a femtocataratta a parità della classe LOCS III il consumo di BSS è poco influenzato dell'esperienza del chirurgo.

Un dato inatteso riguarda l'astigmatismo indotto

dalla chirurgia (SIA). Da una prima analisi dei dati la differenza la differenza nel SIA fra i pazienti sottoposti a femtociataratta e quelli sottoposti a facemulsificazione tradizionale è minima. Inoltre il SIA pare poco influenzato dall'esperienza del chirurgo in entrambi i gruppi.

### **Conclusioni**

Da ciò che emerge da questo piccolo studio appare possibile affermare che l'EPT, la variazione delle cellule endoteliali, e il consumo di BSS è minore nei pazienti sottoposti a femtociataratta rispetto ai pazienti sottoposti a facemulsificazione tradizionale.

Il minore consumo di BSS è direttamente

correlabile alla durata dell'intervento. Minore è il consumo di BSS, minore è la durata dell'intervento e quindi minore è il traumatismo intraoculare. L'astigmatismo indotto dalla chirurgia (SIA) sia nei pazienti sottoposti a femtociataratta sia nei pazienti a facemulsificazione è praticamente sovrapponibile.

### **Considerazioni Finali**

Trattandosi di uno studio monocentrico, con dimensioni limitate e criteri di ammissione molto restrittivi è difficile valutare l'impatto di questi dati sulla qualità della vita dei pazienti. Sono necessari altri studi per valutare l'importanza del laser a femtosecondi.

## **REFERENCES**

1. *Abell RG Ophthalmology. 2013;120:942-948*
2. *Dick HB J Cataract Refract Surg. 2013;39:1442-1444*
3. *Schultz T J Refract Surg. 2013;29:863-864*
4. *Mastropasqua L J Cataract Refract Surg. 2013;39:1581-1586*
5. *Scott WJ Ophthalmology. 2014;121:e35-e36*
6. *Dick HB J Refract Surg. 2014;30:228-233*
7. *Conrad -Hengerer I J Cataract Refract Surg. 2013;39:1307-1313*
8. *Krarup T Acta Ophthalmol. 2014;92:617-622*
9. *Mihaltz K J Refract Surg. 2011;27:711-716*



PierLuigi Esposti<sup>1</sup>, Giulia Esposti<sup>2</sup>, Francesco Costantino<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Studio Oculistico Esposti Siena - <sup>2</sup> UOC Oculistica Ospedale Misericordia Grosseto - <sup>3</sup> USL Toscana Sud Est



# Distacco retinico subfoveale persistente dopo chirurgia: trattamento con laser micropulsato sottosoglia

**Abstract:** Lo scopo dello studio è quello di valutare la sicurezza e l'efficacia della fotostimolazione con laser micropulsato sottosoglia (SML) nella gestione del fluido subfoveale persistente (PSF) dopo intervento chirurgico per distacco di retina regmatogeno (RRD).  
**Metodo:** 32 occhi di 32 pazienti (23 uomini, 9 donne) con PSF di lunga durata (12-18 mesi) dopo intervento chirurgico per RRD sono stati valutati prima e dopo la fotostimolazione con laser micropulsato sottosoglia 577 nm.  
**Parametri:** acuità visiva (BCVA), test della griglia di Amsler, oftalmoscopia, autofluorescenza (AF) e tomografia a coerenza ottica (OCT) con misurazione dello spessore foveale (CPFT).

**Keywords:** OCT Optical Coherence Tomography; RPE Retinal Pigment Epithelium; RRD Rhegmatogenous Retinal Detachment; PSF Persistent Subretinal Fluid; SML Subthreshold Micropulse Laser

Il distacco della retina si verifica quando il neuroepitelio si separa dal sottostante epitelio pigmentato retinico (RPE) e il fluido si accumula nello spazio sottoretinico [1].

Il distacco retinico regmatogeno (RRD) negli occhi fahici ha un'incidenza di circa 1:10.000/anno. La chirurgia è il gold standard nel trattamento del RRD.

Le due principali opzioni chirurgiche sono rappresentate dalla chirurgia episclerale, e da quella vitreoretinica.

Indipendentemente dalla tecnica chirurgica utilizzata, gli obiettivi chirurgici sono identificare e chiudere tutte le rotture retiniche e ridurre la trazione vitreoretinica.

La persistenza del fluido sottoretinico (PSF) dopo la chiusura delle rotture retiniche ha una incidenza molto maggiore dopo chirurgia episclerale rispetto a quella dopo vitrectomia (55% vs 15%) [2, 3].

La persistenza del fluido sottoretinico può compromettere il recupero visivo e causare metamorfopsia.

La persistenza del fluido sottoretinico è solitamente autolimitante [4], ma può occasionalmente cronicizzare danneggiando i fotorecettori con permanente compromissione della acuità visiva [5].

Diversi autori hanno suggerito possibili spiegazioni per la persistenza del SRF dopo intervento

chirurgico per RRD con chiusura delle rotture retiniche, ma senza prove conclusive [6].

LRPE svolge un ruolo cruciale nel riassorbimento del fluido sottoretinico [1, 7].

Se la funzione RPE è insufficiente per ripristinare la normale anatomia retinica, il fluido si accumula nella regione foveale / maculare.

La presenza di PSF dopo chirurgia episclerale o chirurgia vitreoretinica per RRD è un evento non frequente e autolimitante [2, 3].

La gestione del PSF in seguito alla riparazione della RRD con chiusura delle rotture retiniche, di solito, prevede l'osservazione, in quanto questa condizione spesso si risolve spontaneamente. Nei casi refrattari con marcata cronicizzazione la vitrectomia e il tamponamento con gas può essere presa in considerazione [5].

Nel 2008 Koinzer et al. Hanno suggerito un approccio non invasivo, trattando tre casi, tramite Selective Retina Therapy (SRT) tecnologia laser che utilizzava un treno di impulsi laser dell'ordine di  $\mu\text{s}$  per danneggiare selettivamente cellule del solo RPE con conseguente migrazione di cellule sane verso l'area trattata [8].

Lo scopo di questo studio è quello di documentare l'efficacia e la sicurezza della fotostimolazione con laser micropulsato sottosoglia 577 nm (SML) [9] in 32 occhi di 32 pazienti con PSF sintomatica e di lunga durata dopo intervento chirurgico per RRD che ha chiuso con successo tutte le rotture retiniche e in assenza di trazioni vitreoretiniche.

Questo studio va ad ampliare una nostra precedente casistica [27].

Sono stati esaminati 32 occhi di 32 pazienti (23 uomini, 9 donne; età media  $52,3 \pm 4,4$  anni), che erano stati sottoposti a intervento per RRD nel periodo compreso tra il settembre 2012 e il maggio 2019.

21 pazienti erano stati sottoposti a chirurgia episclerale, 8 a vitrectomia e 3 a episclerale +

chirurgia vitreoretinica.

In tutti i casi la persistenza del fluido era di lunga durata (intervallo: 12–18 mesi, media: 13,61 mesi).

In tutti i casi è stata documentata la persistenza del fluido subfoveale con conseguente riduzione della acuità visiva e metamorfopsia dopo intervento chirurgico per RRD.

Tutti i pazienti sono stati sottoposti a esame oculistico completo: misurazione della acuità visiva (BCVA), valutazione del fondo oculare in midriasi farmacologica (Volk 90 D, Volk Optical, USA), oftalmoscopia binoculare, test della griglia di Amsler, tomografia a coerenza ottica (OCT) con valutazione dello spessore foveale centrale CPFT (Heidelberg Spectralis, Heidelberg Engineering), autofluorescenza 532 nm (AF) e oftalmoscopia a scansione laser a campo ultra ampio (Daytona, Optos).

In tutti i casi è stata effettuata una singola sessione di fotostimolazione SML con laser a diodo 577 nm (IQ 577, Iridex Corporation, Mountain View, CA, USA).

**Protocollo:** midriasi con tropicamide all'1%, anestesia topica con benoxinato collirio al 4%, applicazione di lente a contatto Area Centralis® (campo 70/84°, ingrandimento dell'immagine 1,06 x, spot laser 0,94%, Volk Optical, Mentor on the Lake, Ohio, USA).

**Parametri del laser micropulsato sottosoglia:** spots confluenti rilasciati su tutta l'area di distacco del neuroepitelio tramite l'ausilio dell'OCT e dell'autofluorescenza 532 nm Fig. 1A, 1B, 1C.

**Potenza:** 50% della potenza minima necessaria per ottenere uno sbiancamento retinico in modalità micropulsata (test eseguito al margine esterno delle arcate vascolari).

Diametro dello spot 100  $\mu\text{m}$  ( $100 \mu\text{m} \times 0,94 = 94 \mu\text{m}$ ), tempo di esposizione 200 ms, ciclo operativo 5%.

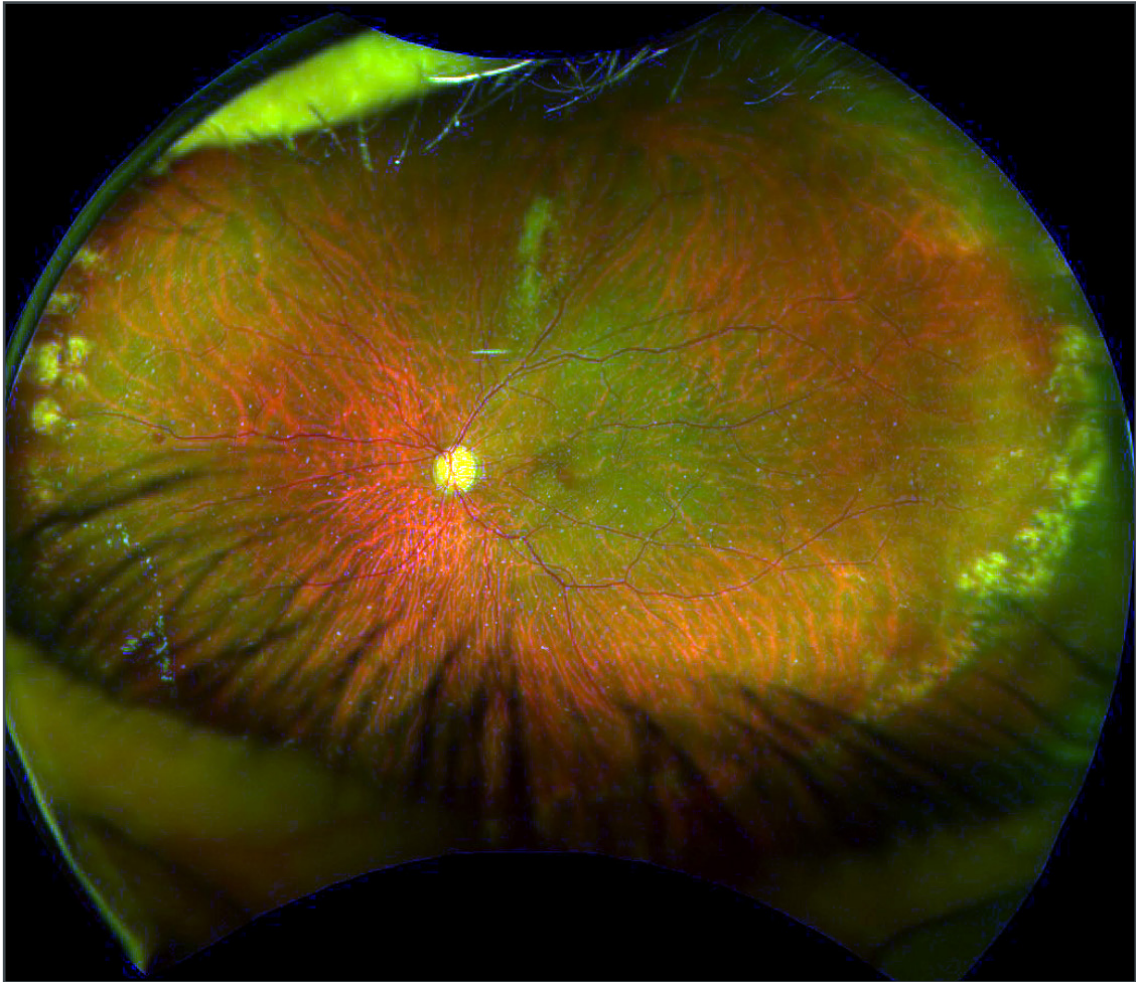


Figura 1a - Oftalmoscopia a scansione laser a campo ultra ampio eseguita dopo 14 mesi dall'intervento di vitrectomia.

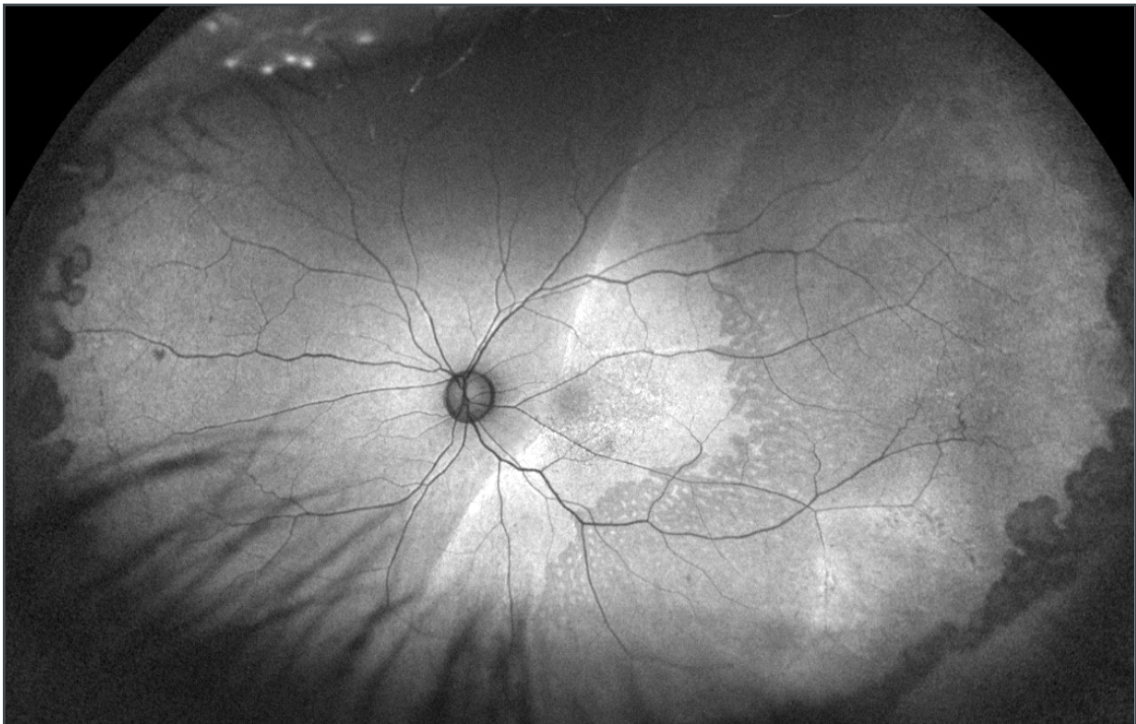


Figura 1b - Autofluorescenza 532 nm a campo ultra ampio che a distanza di 14 mesi evidenzia ancora il limite del progressivo distacco retinico.

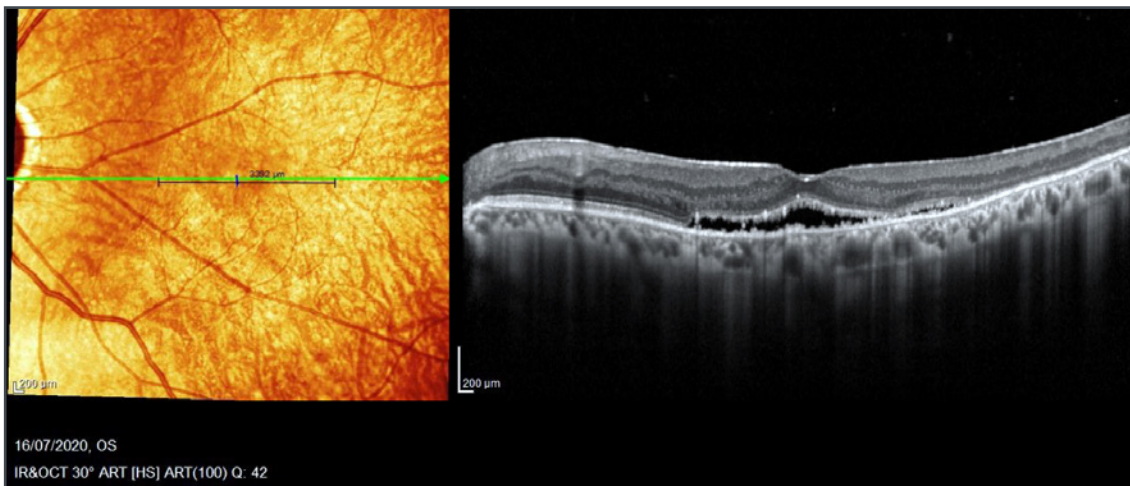


Figura 1c - OCT pre trattamento con riportata l'estensione del DNE sull'immagine SLO a 30°.

Le potenze utilizzate sono state comprese tra 380 e 530 mW (media: 410 mW)

I pazienti sono stati controllati dopo uno, due e tre mesi; successivamente ogni tre mesi per 12-36 mesi.

Il CPFT medio prima e dopo la fotostimolazione erano rispettivamente  $441,6 \pm 27,4$  e  $274 \pm 51,2$   $\mu\text{m}$ , con una differenza statisticamente significativa ( $P < 0,00001$ ).

La BCVA media prima e dopo la fotostimolazione erano  $0,45 \pm 0,2$  e  $0,51 \pm 0,1$  equivalenti decimali (DE), rispettivamente, ancora una volta un dato statisticamente significativo differenza ( $P < 0,0001$ ).

In tutti i casi, il fluido subfoveale non era oftalmoscopicamente rilevabile

Il tempo intercorso tra la fotostimolazione e la risoluzione del PSF è stato  $3,2 \pm 1,9$  mesi.

Non sono state rilevate alterazione dell'RPE sia all' OCT che all' 532 AF durante il follow-up. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a una sola sessione di fotostimolazione SML.

La completa risoluzione del DNE a 5 mesi dal trattamento è avvenuta in 29 pazienti (90,62%)

Fig. 2.

Nessun effetto avverso legato alla fotostimolazione è stato rilevato durante e dopo il trattamento.

## Discussione

Il nostro studio conferma l'efficacia e la sicurezza della fotostimolazione SML negli occhi con PSF sintomatica e di lunga durata dopo il successo della chirurgia per RRD.

La retina per mantenere l'adesione agli strati esterni utilizza vari sistemi attivi e passivi (pressione idrostatica e pressione oncologica coroidale) [1].

L'azione più importante è svolta dall'RPE che grazie alla funzione di pompa attiva è in grado di drenare verso la coroide il liquido che lo attraversa. Questo strato monocellulare polarizzato riesce a mantenere tale gradiente ionico grazie all'attività della pompa  $\text{Na}^{2+}/\text{K}^{+}$  e dei canali acquaporina 1 localizzati all'apice della membrana plasmatica delle cellule [10].

Altri fattori di adesione tra la retina e la coroide sono rappresentati dalle interdigitazioni apicali dell'RPE e dalla presenza nello spazio sottoretinico di una matrice mucopolisaccaridica detta matrice Interfotoricettoriale (MPI) che funge da collante passivo, prodotta sempre dall'RPE [11, 12].

L'attività RPE è quindi essenziale per l'adesione del neuroepitelio e il riassorbimento del liquido sottoretinico residuo dopo intervento chirurgico RRD.



Figura 2 - OCT eseguito in modalità follow up, prima della fotostimolazione con laser micropulsato sottosoglia 577 nm, e dopo 3 mesi dal trattamento che documenta la completa risoluzione del DNE.

A questo scopo abbiamo utilizzato la fotostimolazione SML per riattivare la funzione del RPE e favorire il riassorbimento dei residui di liquido subfoveale. Il laser a diodi micropulsato possiede caratteristiche adeguate a tale scopo [13, 14]. Il laser in onda continua emette un flusso costante di energia, anche con tempi di esposizione molto brevi; al contrario in modalità micropulsata l'impulso è frazionato in un treno di microimpulsi (ON) intervallati da periodi in cui il laser è OFF per cui la temperatura non ha il tempo per raggiungere il livello letale per la cellula. Le fasi ON e OFF possono essere variate dall'operatore (ciclo operativo) [15]. Questo tipo di laser non crea danni retinici, "sbiancamento", né danni a livello del RPE [7, 9].

L'effetto del laser non è rilevabile all'oftalmoscopia e neppure dalle metodiche diagnostiche più sensibili quali OCT e autofluorescenza né durante né dopo il trattamento [16, 17].

La scelta della lunghezza d'onda 577 nm è giustificata dall'interazione del laser con il tessuto e la conversione dell'energia laser in calore.

I tre principali cromofori che assorbono la luce sono rappresentati da:

- melanina (la più efficiente, situata nell'RPE e nella coroide),
- emoglobina (il picco di assorbimento della radiazione a 577 nm è a livello della ossiemoglobina nella coriocapillare),
- xantofilla (assorbe minimamente la lunghezza d'onda 577 nm).

Considerando il minore assorbimento della lunghezza d'onda 577 nm da parte della melanina irregolarmente distribuita, il picco di assorbimento da parte dell'ossiemoglobina uniformemente distribuita e il minimo assorbimento da parte dei pigmenti foveali abbiamo a disposizione una lunghezza d'onda ideale [18].

Il laser micropulsato sottosoglia ha effetti benefici biologici intracellulari in quanto la fotostimolazione riattiva la funzione cellulare dell'RPE [19, 20], tramite la sovraregolazione di vari fattori dell' RPE stimolanti il riassorbimento dei liquidi [21, 22], come la sovraespressione del fattore 1 derivato dalle cellule stromali (SDF1), che attrae cellule staminali e ripristina la normale funzione del RPE [23, 24].

La fotostimolazione induce inoltre la sovraespressione delle proteine da shock termico (HSP), che normalizzano i livelli di citochine e

riducono l'infiammazione [19].

La gestione della PSF in seguito alla riparazione della RRD si è limitata finora alla l'osservazione.

Nella nostra casistica la fotostimolazione con laser a diodo micropulsato sottosoglia 577 nm ha dato risultati positivi con miglioramento statisticamente significativo del CPFT ( $P < 0,00001$ ) e BCVA ( $P < 0,0001$ ).

I nostri risultati sono coerenti con i dati riportati da Landa [25].

La fotostimolazione può essere un metodo efficace, non invasivo e un approccio sicuro per la gestione del PSF.

Poiché non esiste una prova definitiva dell'efficacia degli steroidi o dei diuretici orali in questa condizione [26], la fotostimolazione può essere considerato come una potenziale alternativa non invasiva per il trattamento della PSF dopo intervento chirurgico RRD.

## REFERENCES

1. Marmor MF. *Ryan's retina*. In: Schachat R, editor. *Mechanisms of normal retinal adhesion*. Volume III. St. Louis: Mosby; 2006. p. 1891–908.
2. Gharbiya M, Malagola R, Mariotti C, Parisi F, De Vico U, Ganino C, et al. Spectral-domain optical coherence tomography analysis of persistent subretinal fluid after scleral buckling surgery for macula-off retinal detachment. *Eye* 2015;29:1186–1193.
3. Benson SE, Schlottmann PG, Bunce C, Xing W, Charteris DG. Optical coherence tomography analysis of the macula after vitrectomy surgery for retinal detachment. *Ophthalmology* 2006;113:1179–1183.
4. Ricker LJ, Noordzij LJ, Goezinne F, Cals D, Berendschot T, Liem A, et al. Persistent subfoveal fluid and increased preoperative foveal thickness impair visual outcome after macula-off retinal detachment repair. *Retina* 2011;31:1505–1512.
5. Reichstein DA, Larsen BP, Kim JE. Management of persistent subretinal fluid following retinal detachment repair. *JAMA Ophthalmol* 2013;131:1240–1244.
6. Veckeneer M, Derycke L, Lindstedt EW, Van Meurs J, Cornelissen M, Bracke M, et al. Persistent subretinal fluid after surgery for rhegmatogenous retinal detachment: Hypothesis and review. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2012;250:795–802.
7. Lanzetta P, Dorin G, Piracchio A, Bandello F. Theoretical bases of non ophthalmoscopically visible endpoint photocoagulation. *Semin Ophthalmol* 2001;16:8–11.
8. Koinzer S, Elsner H, Klatt C, Porksen E, Brinkmann R, Birngruber R, et al. Selective retina therapy (SRT) of chronic subfoveal fluid after surgery of rhegmatogenous retinal detachment: Three case reports. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2008;246:1373–1378.
9. Ohkoshi K, Tsuiki E, Kitaoka T, Yamaguchi T. Visualization of subthreshold micropulsed diode laser photocoagulation by scanning laser ophthalmoscopy in the retro mode. *Am J Ophthalmol* 2010;150:856–862.
10. Stamer WD, Bok D, Hu J, Jaffe GJ, McKay BS. Aquaporin-1 channels in human retinal pigment epithelium: Role in transepithelial water movement. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:2803–2808.
11. Berman ER. Mucopolysaccharides (glycosaminoglycans) of the retina: Identification, distribution and possible biological role. *Bibl Ophthalmol* 1969;79:5–31.
12. Edelman GM. Cell adhesion molecules. *Science* 1983;219:450–457.
13. Dorin G. Subthreshold and micropulse diode laser photocoagulation. *Semin Ophthalmol* 2003;18:147–153.



14. Lanzetta P, Polito A, Verritti D. Subthreshold laser. *Ophthalmology* 2008;115:216–216. e1.
15. Berger JW. Thermal modeling of micropulsed diode laser retinal photocoagulation. *Lasers Surg Med* 1997;20:409–415.
16. Desmettre TJ, Mordon SR, Buzawa D, Mainster MA. Micropulsed and continuous-wave diode retinal photocoagulation: Visible and subvisible laser parameters. *Br J Ophthalmol* 2006;90:709–712.
17. Dorin G. Evolution of retinal laser therapy: Minimum intensity photocoagulation (MIP). Can the laser heal the retina without harming it? *Semin Ophthalmol* 2004;19:62–68.
18. Yu AK, Merrill KD, Truong SN, Forward KM, Morse LS, Telander DG. The comparative histologic effects of subthreshold 530-and 810-nm diode micropulse laser on the retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54:2216–2224
19. Inagaki K, Shuo T, Katakura K, Ebihara N, Murakami A, Ohkoshi K. Sublethal photothermal stimulation with a micropulse laser induces heat shock protein expression in ARPE-19 cells. *J Ophthalmol* 2015;2015:729–792.
20. Ricci FU, Mazzei P, Zonetti MJ, Missiroli F, Cesario M, Pucci S. 810 nm micropulse laser irradiation selectively regulates VEGF 165 isoforms expression acting on RNA binding splice factor activation in indocyanine green loaded ARPE19 and caco2 cultured cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51:409–415.
21. Wilson AS, Hobbs BG, Shen WY, Speed TP, Schmidt U, Begley CG, et al. Argon laser photocoagulation-induced modification of gene expression in the retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:1426–1434.
22. Flaxel C, Bradle J, Acott T, Samples JR. Retinal pigment epithelium produces matrix metalloproteinases after laser treatment. *Retina* 2007;27:629–634.
23. Harris JR, Brown GA, Jorgensen M, Kaushal S, Ellis EA, Grant MB, et al. Bone marrow-derived cells home to and regenerate retinal pigment epithelium after injury. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:2108–2113.
24. Caballero S, Kent DL, Sengupta N, Li Calzi S, Shaw L, Beli E, et al. Bone marrow-derived cell recruitment to the neurosensory retina and retinal pigment epithelial cell layer following subthreshold retinal phototherapy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2017;58:5164–5176.
25. Landa G. Micropulse laser for persistent sub-retinal fluid in a patient previously treated for rhegmatogenous retinal detachment. *Med Hypothesis Discov Innov Ophthalmol* 2018;7:190–194.
26. Arezu H, Jiun D, Hossein A. Eplerenone as a novel treatment for persistent subretinal fluid following retinal detachment surgery. *Am J Ophthalmol Case Rep* 2018;10:261–263
27. Esposti G., Esposti P.L., Costantino F., Zappalà D., Pinna A., Fruschelli M. Subthreshold Micropulse Laser for Long-Lasting Submacular Fluid after Rhegmatogenous Retinal Detachment Surgery. *JOURNAL OF OPHTHALMIC AND VISION RESEARCH* Volume 17, Issue 3, July-September 2022.



Anna Maria Roszkowska, Alessandro Calderone, Marianna Sindoni

Clinica Oculistica, Dipartimento di Scienze Biomediche BIOMORF, Università degli Studi di Messina



# Degenerazione corneale di Salzmann

**Abstract:** Questa breve review riassume le principali caratteristiche di degenerazione corneale di Salzmann, una patologia descritta all'inizio del secolo scorso, che però, a tutt'oggi rimane spesso non diagnosticata è risente della mancanza di precise connotazioni eziopatologiche e di poca considerazione in ambito clinico, nonostante una nutrita letteratura a riguardo. Molti oculisti tendono a sottostimarne l'impatto sulla qualità della vita e della vista dei pazienti e spesso la scarsa conoscenza delle problematiche connesse allo sviluppo delle nodularità porta ad una non corretta gestione delle varie fasi della patologia. Risulta fondamentale un corretto inquadramento clinico e diagnostico della gravità della patologia e dei sintomi riportati dal paziente per avviare un iter terapeutico mirato alla risoluzione dei sintomi e, se necessario, all'asportazione dei noduli.

**Keywords:** degenerazione corneale, Salzmann, nodulo corneale, opacità, topografia corneale, AS-OCT, fotocheratectomia, astigmatismo, dry eye.

## Introduzione

La degenerazione nodulare di Salzmann (SND) è una patologia corneale degenerativa, lentamente progressiva, generalmente bilaterale, caratterizzata dalla presenza di noduli grigio-biancastri rilevati rispetto la superficie corneale. Tali noduli possono essere singoli o multipli e sono classicamente localizzati nella media periferia corneale.

La SND è stata descritta per la prima volta nel 1925 dall'oculista austriaco Maximilian Salzmann che osservò 23 occhi affetti da molteplici noduli corneali di colore biancastro di varie forme. Descrisse la condizione come "una forma di distrofia corneale a carattere nodulare" e notò che tali noduli erano associati ad attacchi ricorrenti di cheratocongiuntivite<sup>1</sup>.

La degenerazione corneale nodulare di Salzmann a tutt'oggi rimane spesso non diagnosticata, e con questo non viene prescritta adeguata terapia per ridurre la sintomatologia ed eliminare o ridurre numerosi fattori di rischio. Un corretto inquadramento diagnostico permette di attuare le terapie sia conservativa che chirurgica in relazione alla gravità della malattia con obiettivo di ridurre la sintomatologia e preservare l'acuità visiva.

## Epidemiologia

È considerata una malattia sporadica bilaterale nel 58-76% dei casi, a prevalenza sconosciuta, più frequente nel sesso femminile di razza caucasica, la fascia di età alla quale si manifesta è mediamente intorno ai 50-60 anni di età, anche

se non sono rari i casi giovanili. Può insorgere in seguito a malattie corneali croniche o ricorrenti anche se sono stati descritti numerosi casi senza pregresse affezioni corneali.

### **Eziologia e fattori di rischio**

Eziopatogenesi rimane sconosciuta, così come il ruolo di fattori genetici. Probabilmente tra le cause vi sono numerosi fattori ambientali; la malattia è multifattoriale con reazione aspecifica del tessuto basata su predisposizione individuale.

La SND può essere causata da disturbi corneali ricorrenti e cronici, anche se sono stati registrati diversi casi in assenza di patologie corneali pregresse. In alcuni pazienti la malattia si presenta a seguito di interventi chirurgici o a lesioni traumatiche della cornea<sup>2-8</sup>. Sono stati segnalati rari casi associati a malattie sistemiche infiammatorie croniche come il morbo di Crohn<sup>9,10</sup>.

Il fattore di rischio maggiormente riconosciuto è l'infiammazione della superficie oculare e, in particolar modo, la disfunzione delle ghiandole di Meibomio; altri quadri sono la blefarite cronica, la malattia dell'occhio secco, la cheratocongiuntivite flitellulare, la cheratocongiuntivite di Vernal, trachoma, cheratite interstiziale, uveite cronica, esposizione attinica, l'utilizzo quotidiano di lenti a contatto, lo pterigio, una distribuzione disomogenea del film lacrimale ed altre cheratopatie degenerative.

Altri fattori di rischio conosciuti sono gli agenti ambientali e genetici, i traumi oculari, pregressi interventi chirurgici sulla cornea<sup>2-7</sup>. In particolare una maggiore incidenza della SND è stata osservata in pazienti sottoposti ad interventi di chirurgia refrattiva corneale come la LASIK<sup>8</sup>. Diverse patologie a carattere sistemico sono state descritte in pazienti affetti da SND, ma a tutt'oggi la relazione tra esse e lo sviluppo dei noduli, spesso presenti in forma bilaterale,

non è ben chiara. Alcuni autori hanno studiato l'associazione tra la dermatopatia reticolare pigmentosa e la degenerazione di Salzmann, dovuta principalmente al coesistente disturbo della superficie oculare presente<sup>11,12</sup>.

Patologie infiammatorie croniche come il morbo di Crohn sono state collegate allo sviluppo della SND in forma ricorrente, bilaterale e avanzata con una significativa riduzione dell'acuità visiva<sup>9,10</sup>. La presenza di noduli di Salzmann è stata osservata in diversi quadri patologici sistemici, come la malformazione di Dandy-Walker, la sindrome di Kabuki, Kartagener ed Ehler Danlos (seppur in questo caso specifico, il paziente affetto era stato sottoposto a LASIK). Infine, un case report di una paziente sottoposta a LASIK, descrive l'associazione tra oftalmopatia tiroidea e SND bilaterale ricorrente<sup>13-18</sup>.

### **Fisiopatologia**

I reperti istopatologici mostrano fibrosi subepiteliale con noduli formati da tessuto connettivo denso con degenerazione ialina, localizzati a livello sub-epiteliale o con estensione fino a un terzo dello stroma corneale anteriore.

I noduli sono associati ad un assottigliamento dell'epitelio corneale sovrastante e alle alterazioni della membrana di Bowman e a volte con duplicazione della membrana basale epiteliale<sup>2,3,19,20</sup>.

Da un punto di vista fisiopatologico non si conoscono gli esatti meccanismi della formazione dei noduli, ma è certo che a seguito della rottura della membrana basale epiteliale e della membrana di Bowman i cheratinociti migrano anteriormente stimolando la migrazione dei fibroblasti dello stroma corneale, i quali vanno incontro a differenziazione in miofibroblasti. Questi ultimi producono una matrice extracellulare fibrotica e disorganizzata che rappresenta il materiale per la formazione del nodulo<sup>19-21</sup>.

## Diagnosi e Clinica

La diagnosi si basa principalmente sull'esame clinico con lampada a fessura dove si evidenzia presenza di noduli singoli o multipli disposti in modo circolare nella media periferia della cornea, per il resto perfettamente trasparente. I noduli sono di solito rotondi, anche se occasionalmente possono assumere una forma conica. La distribuzione può dipendere dai fattori predisponenti, quelli associati all'infiammazione della superficie sono localizzati nei settori superiori ed inferiori; quando associati alle lenti a contatto si trovano nella zona corrispondente alla rima palpebrale. Comunque i noduli possono essere localizzati in qualsiasi quadrante indipendentemente dal fattore di rischio<sup>2</sup>. In presenza di noduli associati a pregressa chirurgia dello pterigio, a volte si può osservare una presenza di vasi anche se la SND è tipicamente avascolare.

Nelle fasi iniziali i pazienti possono essere totalmente asintomatici e in questi casi la diagnosi è puramente casuale durante una normale visita oculistica. Con la progressione della malattia i sintomi più frequentemente lamentati dal paziente sono legati al discomfort oculare caratterizzato da sensazione di corpo estraneo, dolore, lacrimazione, blefarospasmo. All'esame obiettivo oltre i noduli si osserva un'iperemia congiuntivale<sup>6,7</sup>. La formazione di noduli nelle fasi avanzate induce alterazioni della curvatura

corneale con un appiattimento centrale risultanti in errori refrattivi come astigmatismo ipermetropico composto a volte di grado elevato con importante riduzione dell'acuità visiva<sup>22,23</sup>. All'esame biomicroscopico i noduli appaiono come sollevamenti sub epiteliali nella media periferia corneale in numero da 1 a 8 circondati da cornea chiara, di forma varia e dimensioni di circa 1-2 mm, a volte coalescenti tra loro a formare aree allungate e sopraelevate rispetto la superficie corneale (Fig. 1, 2).

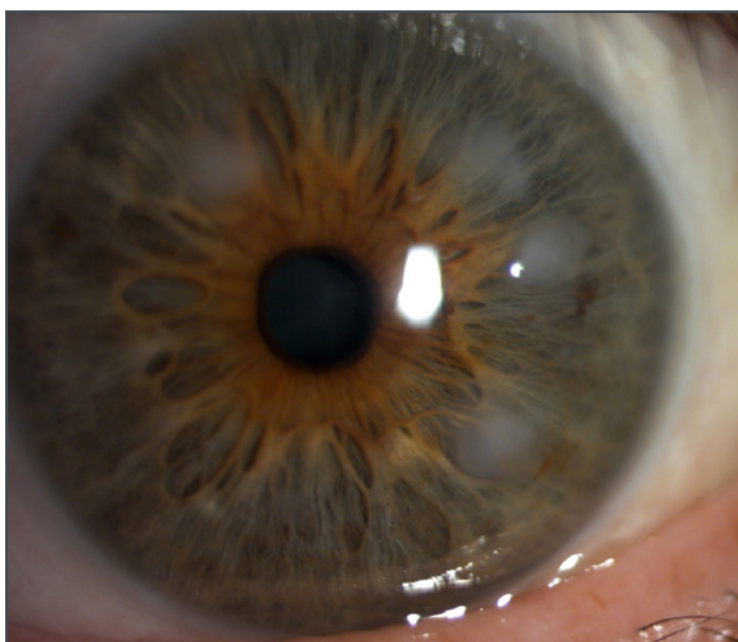


Figura 1 - Noduli multipli.



Figura 2 - Noduli confluenti.

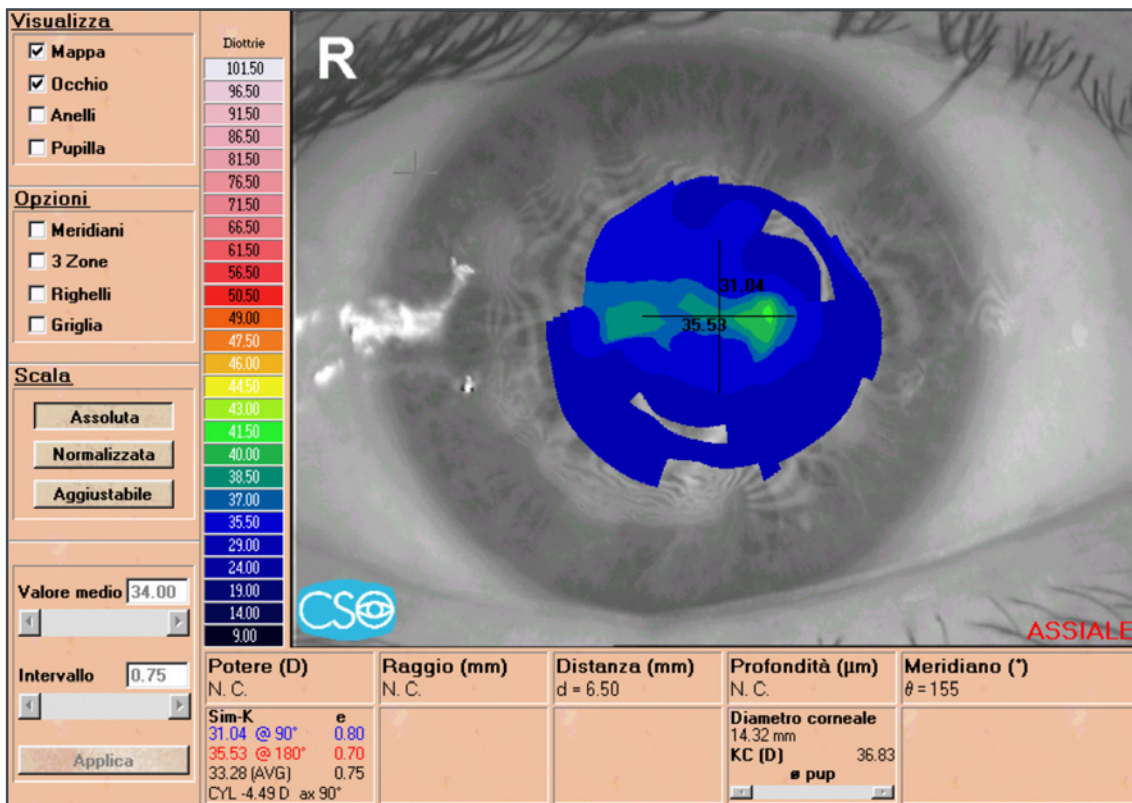


Figura 3 - Topografia corneale evidenzia marcato appiattimento centrale con elevato astigmatismo. Si osserva la deformazione degli anelli riflessi dalla superficie corneale alterata.

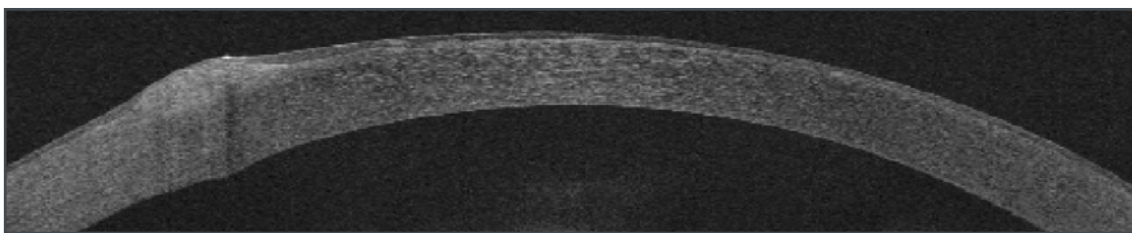


Figura 4 - Scansione ottenuta tramite AS-OCT. Mostra depositi iper-riflettenti sub-epiteliali estesi fino allo stroma anteriore.

La localizzazione del nodulo dipende dai fattori predisponenti collegati e dallo stress indotto a livello delle varie porzioni corneali. L'anomala distribuzione del film lacrimale causata dalle nodularità può facilmente essere diagnosticata grazie all'utilizzo di coloranti vitali. La topografia corneale mostra le alterazioni della curvatura con marcato appiattimento centrale nei casi evoluti (Fig. 3).

La tomografia a coerenza ottica della cornea mostra depositi sub-epiteliali iper-riflettenti con intensità di segnale variabile a seconda delle discontinuità di densità all'interno dei noduli

stessi. Al di sopra di ciascun nodulo si osserva uno strato epiteliale assottigliato (Fig. 4). Alcuni noduli mostrano spicule triangolari che possono approfondirsi maggiormente negli strati sottostanti con alterazioni stromali. La tomografia risulta utile nella scelta dell'algoritmo terapeutico grazie alla valutazione precisa delle caratteristiche come adesione agli strati sottostanti e della profondità del nodulo.

### Trattamento

La scelta terapeutica viene effettuata in base all'impatto che la patologia ha sulla qualità

di vita del paziente. Vengono quindi valutate l'intensità e la severità dei sintomi, così come la localizzazione e la misura dei noduli e l'impatto che la patologia ha sull'acuità visiva del paziente.

Un trattamento a carattere conservativo viene preferito nei casi paucisintomatici, instaurando un regime di igiene palpebrale, impacchi caldo-umidi e utilizzo di sostituti lacrimali. Qualora la terapia attuata non dovesse rivelarsi sufficiente o si verificasse contestualmente una ricorrenza di quadri infiammatori della superficie oculare, si può ricorrere ad una terapia topica a base di steroidi, farmaci antiinfiammatori o immunomodulanti.

Le opzioni chirurgiche sono da considerarsi valide nei casi in cui la patologia interferisca con il raggiungimento di un'acuità visiva soddisfacente, in presenza di noduli multipli con marcata alterazione del profilo corneale o nel caso di presentazioni atipiche con noduli in prossimità della zona ottica.

L'opzione chirurgica meno invasiva che garantisce il risparmio del tessuto sano è la nodulectomia con clivaggio del nodulo tramite una lama piatta, eventualmente seguita da completamento con PTK al fine di regolarizzare la superficie e ripristinare una curvatura corneale regolare e omogenea<sup>21-23</sup>.

In altri casi è possibile ricorrere a procedura di cheratectomia superficiale, anch'essa seguita da fotocheratectomia terapeutica. In tutti questi casi è possibile associare alle suddette procedure chirurgiche l'apposizione di una membrana amniotica o l'utilizzo intraoperatorio di mitomicina C<sup>23,24</sup>. Soltanto nei pochi casi di interessamento degli strati stromali più profondi, si può prendere in considerazione la procedura di cheratoplastica lamellare anteriore e solo in rari casi quella perforante.

Le recidive della SND dopo il trattamento

chirurgico possono presentarsi dopo diversi anni e sono correlate alla persistenza di sottostanti fattori di rischio e le patologie croniche. Indubbiamente un adeguato controllo postoperatorio dell'infiammazione ha un importante ruolo nella riduzione del rischio di recidive della malattia<sup>2-7</sup>.

### **Diagnosi differenziale**

Nella diagnosi differenziale bisogna considerare i cheloidi corneali, che appaiono come masse nodulari bianche in qualsiasi settore corneale e seguono traumi oculari o chirurgia.

Un'altra patologia che deve essere considerata è la degenerazione periferica subepiteliale ipertrofica caratterizzata da una fibrosi anulare in prossimità dei vasi limbal anomali, localizzata tipicamente in quadrante supero nasale in assenza di infiammazione. Tale patologia secondo alcuni autori costituisce una variante della SND ma a tutt'oggi in letteratura ci sono i pareri contrastanti<sup>25,26</sup>.

### **Conclusioni**

La degenerazione nodulare corneale di Salzmann è una malattia corneale degenerativa, spesso misdiagnosticata, di etiopatogenesi non nota. Diagnosi è principalmente clinica con particolare importanza dell'anamnesi.

La malattia si presenta inizialmente con un singolo nodulo asintomatico in media periferia corneale. Con tempo il numero di noduli può aumentare assumendo una tipica distribuzione anulare. Nei casi più severi la SND causa disturbi della superficie oculare e notevole riduzione dell'acuità visiva.

Il trattamento nelle fasi iniziali è conservativo e associato a eliminazione dei fattori di rischio. Nelle forme avanzate con importante riduzione dell'acuità visiva è necessario un approccio chirurgico.

## REFERENCES

1. Salzmann, M., 1925. *Über eine Abart der knotchenformigen Hornhautdystrophie*. *Z Augenheilkd* 57, 92–99.
2. Maharana PK et al. Salzmann's nodular degeneration. *Ocular Surf.* 2016;14:20-30
3. Wang K, See CW. Salzmann's nodular degeneration. *Exp Eye Res.* 2021 Jan; 202:108351. doi: 10.1016/j.exer.2020.108351.
4. Gupta PK, Drinkwater OJ, VanDusen KW, Brissette AR, Starr CE. Prevalence of ocular surface dysfunction in patients presenting for cataract surgery evaluation. *J Cataract Refract Surg.* 2018 Sep;44(9):1090-1096. doi: 10.1016/j.jcrs.2018.06.026
5. Farjo AA, Halperin GI, Syed N, Sutphin JE, Wagoner MD. Salzmann's nodular corneal degeneration clinical characteristics and surgical outcomes. *Cornea.* 2006 Jan;25(1):11-5.
6. Graue-Hernández EO, Mannis MJ, Eliasieh K, Greasby TA, Beckett LA, Bradley JC, Schwab IR. Salzmann nodular degeneration. *Cornea.* 2010 Mar;29(3):283-9.
7. Hamada S, Darrad K, McDonnell PJ. Salzmann's nodular corneal degeneration (SNCD): clinical findings, risk factors, prognosis and the role of previous contact lens wear. *Cont Lens Anterior Eye.* 2011 Aug;34(4):173-8.
8. VanderBeek BL, Silverman RH, Starr CE. Bilateral Salzmann-like nodular corneal degeneration after laser in situ keratomileusis imaged with anterior segment optical coherence tomography and high-frequency ultrasound biomicroscopy. *J Cataract Refract Surg.* 2009 Apr;35(4):785-7.
9. Roszkowska AM, Spinella R, Aragona P. Recurrence of Salzmann nodular degeneration of the cornea in a Crohn's disease patient. *Int Ophthalmol.* 2013 Apr;33(2):185-7. doi: 10.1007/s10792-012-9648-8. Epub 2012 Oct 12. PMID: 23064989.
10. Lange AP, Bahar I, Sansanayudh W, Kaisermann I, Slomovic AR (2009) Salzmann nodules—a possible new ocular manifestation of Crohn's disease: a case report. *Cornea* 28:85–86
11. Goel R, Bodh SA, Sardana K, Goel A. Dermatopathia Pigmentosa Reticularis with Salzmann's nodular degeneration of cornea: A rare association. *Nepal J Ophthalmol.* 2015 Jan-Jun;7(1):79-81.
12. Kammoun S, Maaloul K, Mkaouer F, Jallouli M, Bahloul Z, Trigui A. A rare association of Salzmann's nodular degeneration of cornea and dermatopathia pigmentosa reticularis. *J Fr Ophtalmol.* 2022 Dec;45(10): e466-e469
13. Young B, Foster A, McKelvie P. Paediatric Salzmann's nodular degeneration in Dandy-Walker syndrome variant. *Clin Exp Ophthalmol.* 2018 Jul;46(5):567-569.
14. Martins A, Oliveira MA, Rosa A, Murta J. Salzmann nodular degeneration features in a case of Kabuki make-up syndrome. *BMJ Case Rep.* 2019 May 30;12(5):e228010.
15. Krassin JG, affeldt JC. Corneal Findings in Kabuki's syndrome. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci* 2007;48:5873.
16. Dugauquier A, Schrooyen M, Cordonnier M. Salzmann's nodular degeneration in a patient with Kartagener syndrome. *J Fr Ophtalmol.* 2021 Feb;44(2):e83-e86.
17. Hopping GC, Somani AN, Vaidyanathan U, Liu H, Barnes JR, Ronquillo YC, Hoopes PC, Moshirfar M. Myopic regression and recurrent Salzmann nodule degeneration after laser in situ keratomileusis in Ehlers Danlos Syndrome. *Am J Ophthalmol Case Rep.* 2020 May 4;19:100729.
18. Yang MC, Al-Hashimi S, Rootman DB. Salzmann's nodular degeneration of cornea associated with thyroid eye disease. *Orbit.* 2019 Aug;38(4):325-327.
19. Roszkowska AM, Aragona P, Spinella R, Pisani A, Puzzolo D, Micali A. Morphologic and confocal investigation on Salzmann nodular degeneration of the cornea. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011 Jul 29;52(8):5910-9. doi: 10.1167/iov.11-7789. PMID: 21705683.
20. Stone DU, Astley RA, Shaver RP, Chodosh J. Histopathology of Salzmann nodular corneal degeneration. *Cornea.* 2008 Feb;27(2):148-51.
21. Paranjpe V, Galor A, Monsalve P, Dubovy SR, Karp CL. Salzmann nodular degeneration: prevalence, impact, and management strategies. *Clin Ophthalmol.* 2019 Jul 25;13:1305-1314.
22. Roszkowska AM, Colosi P, De Grazia L, Mirabelli E, Romeo G. One year outcome of manual alcohol-assisted removal of Salzmann's nodular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2009 Oct;247(10):1431-4.
23. Das S, Langenbacher A, Pogorelov P, Link B, Seitz B. Long-term outcome of excimer laser phototherapeutic keratectomy for treatment of Salzmann's nodular degeneration. *J Cataract Refract Surg.* 2005 Jul;31(7):1386-91. doi: 10.1016/j.jcrs.2004.12.037. PMID: 16105611.
24. Rao A, Sridhar U, Gupta AK. Amniotic membrane transplant with superficial keratectomy in superficial corneal degenerations: efficacy in a rural population of north India. *Indian J Ophthalmol.* 2008 Jul-Aug;56(4):297-302.
25. Jarventausta PJ et al. Peripheral hypertrophic subepithelial corneal degeneration – clinical and histopathological features. *Acta Ophthalmol.* 2014;92:774-782
26. Raber IM, Eagle RC Jr. Peripheral Hypertrophic Subepithelial Corneal Degeneration. *Cornea.* 2022 Feb 1;41(2):183-191.



Luca Rossetti<sup>1</sup>, Francesco Oddone<sup>2</sup>, Vincenzo Russo<sup>3</sup>, Matteo Sacchi<sup>4</sup>, SUNIG Survey Group<sup>5</sup>



<sup>1</sup> Direttore Clinica Oculistica, Clinica Oculistica Ospedale San Paolo Università di Milano

<sup>2</sup> Direttore Unità Operativa Glaucoma Ospedale Britannico, IRCCS Fondazione Bietti, Roma

<sup>3</sup> Direttore Unità Operativa Complessa Oculistica Ospedali ASL Foggia

<sup>4</sup> Responsabile Centro Glaucoma Clinica Oculistica Universitaria, Università di Sassari

# La Neuroprotezione nel Glaucoma in Italia: risultati della Survey Neuroprotection in Glaucoma Su.N.I.G - Stop the RoP

## ABSTRACT

**Obiettivi:** Esplorare l'uso clinico dei neuroprotettori nel glaucoma in Italia.

**Metodi:** La Survey Nazionale sulla Neuroprotezione nel Glaucoma Su.N.I.G. (Survey Neuroprotection in Glaucoma) è una raccolta di casistica clinica per finalità di pubblicazione condotta tra ottobre 2022 e ottobre 2023, che ha coinvolto 85 Specialisti in Oftalmologia distribuiti su tutto il territorio Nazionale. Ad ogni oculista è stato chiesto di monitorare, nella propria realtà clinica e in un arco temporale di 6 mesi, pazienti con Glaucoma Primario ad Angolo Aperto controllati dal punto di vista pressorio e, vista la precedente progressione non controllata dal solo ipotensivo, già in trattamento con neuroprotezione sistemica. La casistica clinica è stata raccolta attraverso l'inserimento su una apposita piattaforma online dei dati relativi alla tipologia di terapia neuroprotettiva in atto, con annotazione dei principali parametri strumentali secondo comune pratica clinica: fondo oculare, acuità visiva, esame gonioscopico, tonometrico e indici del campo visivo (MD, PSD).

**Risultati:** La Survey Su.N.I.G ha collezionato i dati raccolti da 85 Specialisti in Oftalmologia del territorio Nazionale su 2.339 pazienti glaucomatosi. Riguardo al trattamento neuroprotettivo in atto all'inizio della raccolta della casistica clinica, la quasi totalità dei pazienti (2.251, 96.3%) ha utilizzato citicolina in soluzione orale (Alimento a Fini Medici Speciali - AFMS).

Dai dati raccolti emerge un significativo miglioramento degli indici medi del campo visivo (MD e PSD) dopo 6 mesi dall'inizio della Survey.

**Conclusioni:** La Survey Su.N.I.G, sulla base delle nostre conoscenze, rappresenta la più grande raccolta di casistica clinica nell'ambito della neuroprotezione nel glaucoma. I dati di questa raccolta di casistica clinica con finalità di pubblicazione, hanno confermato su vastissima scala e nella real life i dati di ricerca clinica dei recenti RCT pubblicati.

**Keywords:** Glaucoma – Neuroprotezione – Citicolina in soluzione orale.

## Introduzione

Il glaucoma è una malattia neurodegenerativa caratterizzata dalla perdita delle cellule ganglionari retiniche (RGC) e dei loro assoni.

È la principale causa di cecità irreversibile e la seconda causa di cecità nel mondo<sup>1</sup>, e rappresenta un enorme onere su scala globale.

Il glaucoma primario ad angolo aperto (POAG) è

il sottotipo predominante di glaucoma. Il numero di casi di POAG nella popolazione adulta (40-80 anni) è stato stimato a 52,68 milioni nel 2020 e a 79,76 milioni nel 2040<sup>2</sup>.

La prevalenza del POAG nella popolazione varia ampiamente nelle diverse casistiche, a causa delle variazioni dei fattori di rischio come età, sesso e la posizione geografica della



popolazione in studio<sup>3</sup>. La prevalenza media complessiva a livello mondiale del POAG è stata stimata del 2,4% con un aumento significativo all'aumentare dell'età. In Italia si stima che siano diagnosticati circa 800.000 pazienti, il 20% dei quali è esposto al rischio concreto di perdere la vista. Il principale fattore di rischio è l'ipertensione oculare (IOP), che provoca un danno prima a livello delle cellule ganglionari retiniche e poi lungo le vie ottiche centrali, sino al nucleo genicolato laterale e alla corteccia visiva<sup>4</sup>. Le conseguenze anatomo-funzionali di tale processo sono rappresentate da un progressivo assottigliamento dello strato delle fibre nervose retiniche, da una progressiva escavazione della testa del nervo ottico e da conseguenti danni alla funzione visiva<sup>5,6</sup>.

Il danno visivo conseguente alla perdita delle RGC si presenta sotto forma di comparsa ed estensione di aree scotomatose e riduzione progressiva del campo visivo che può condurre alla cecità. Essendo il danno visivo irreversibile, è fondamentale intercettare la patologia negli stadi più precoci in modo da poter instaurare un trattamento tempestivo con lo scopo di rallentare o arrestare la progressione della malattia prima che questa produca danni sintomatici<sup>7</sup>. Tuttavia, il decorso fino agli stadi pre-terminali è spesso asintomatico per il paziente e la patologia tipicamente viene diagnosticata casualmente in occasione di visite fatte di solito per altre ragioni.

È nozione accertata, inoltre, che non tutti i pazienti progrediscono allo stesso modo. A fronte di alcuni che progrediscono in modo molto lento nel corso degli anni, in altri la malattia può decorrere in modo più aggressivo con una progressione più veloce, mettendo a rischio la funzione visiva e la qualità di vita in tempi molto più brevi. Secondo le Linee Guida della Società Europea del Glaucoma (EGS), l'obiettivo della terapia

medica del glaucoma è preservare la funzione visiva e la qualità di vita ad essa correlata<sup>8</sup>.

A differenza di altre malattie neurodegenerative che non hanno trattamenti di comprovata efficacia, il glaucoma dispone di terapie (farmacologiche, laser o chirurgiche) che, attraverso la riduzione della pressione oculare, sono in grado di controllarne il decorso clinico nella maggior parte dei casi. Queste conoscenze derivano da numerosi studi clinici randomizzati e controllati condotti nelle ultime decadi che hanno dimostrato come la riduzione della IOP nel glaucoma si associa ad una riduzione del rischio di progressione del danno visivo consacando così questa strategia terapeutica a pilastro del trattamento del glaucoma. Tuttavia, diversi trial Internazionali, a partire dall'Early Manifest Glaucoma Trial fino ai più recenti risultati dell'United Kingdom Glaucoma Treatment Study (UKGTS) pubblicati su Lancet, sono concordi nel rilevare che in una significativa proporzione di pazienti glaucomatosi, che arriva sino al 46%, la neurodegenerazione ed il danno visivo continuano a progredire inesorabilmente fino alla cecità nonostante un'apparentemente efficace riduzione della IOP<sup>1,9,10,11,12</sup>. Questo si spiega con la complessa fisiopatologia del glaucoma, per la quale, seppur la patogenesi del danno a carico della cellula ganglionare retinica e del suo assone non è ancora del tutto caratterizzata, è stata documentata una vasta gamma di meccanismi di danno neurodegenerativo tra cui: l'eccitotossicità da glutammato, alterazioni nei livelli di neurotrofine, lo sbilanciamento nei livelli di ossido nitrico e la disfunzione mitocondriale con conseguente morte cellulare. Tutti meccanismi su cui la sola riduzione della IOP non riesce ad agire. L'ampliamento delle conoscenze sull'eziopatogenesi del glaucoma e la necessità di un intervento per arrestare la progressione dei difetti visivi, hanno quindi orientato la

Ricerca Scientifica Internazionale ad esplorare e studiare molecole in grado di esercitare un effetto neuroprotettivo, di neuropotenzimento o neurorigenerazione sulle cellule ganglionari retiniche, sul nervo ottico e le vie ottiche centrali, con un meccanismo d'azione diretto sulle strutture nervose e quindi non necessariamente legato all'effetto ipotonizzante.

Per "neuroprotezione" si intende quel paradigma terapeutico finalizzato a rallentare o prevenire la morte del neurone e a mantenere la fisiologica funzione ad esso associata e rappresenta, già da molto tempo, l'obiettivo clinico e sperimentale del trattamento di molte malattie neurodegenerative dell'occhio, del cervello e del sistema nervoso periferico<sup>8</sup>.

Il termine "neuroenhancement" fa invece riferimento all'effetto di terapie in grado di determinare un potenziamento nel breve termine, solitamente dose-dipendente, della funzione neurologica residua nel corso di malattie neurodegenerative (es. funzione cognitiva o emozionale nell'Alzheimer o funzione visiva nel glaucoma). Al contrario, quando parliamo di "neurorigenerazione" intendiamo la possibilità di rigenerare in parte o in toto le cellule neuronali danneggiate<sup>5</sup>.

La neuroprotezione in tutte le sue declinazioni è una strategia terapeutica ampiamente studiata nell'ambito della famiglia delle malattie neurodegenerative di cui il glaucoma a tutti gli effetti fa parte. Il glaucoma, infatti, nonostante colpisca una popolazione neuronale diversa (cellule ganglionari retiniche) presenta caratteristiche molto simili alle altre malattie neurodegenerative.

La specificità per una popolazione neuronale, la propagazione del danno neuronale tramite degenerazione transinaptica e la morte cellulare prevalentemente per apoptosi sono infatti alcune delle caratteristiche che accomunano il glaucoma a patologie quali la malattia di

Alzheimer, il morbo di Parkinson o la Sclerosi Laterale Amiotrofica.

Come riportato nelle Linee Guida dell'EGS<sup>8</sup>, in quei pazienti glaucomatosi ad alto rischio di perdere la vista e in cui la sola riduzione della IOP si sia mostrata insufficiente ad assolvere a questo compito, è necessario un trattamento neuroprotettivo da affiancare alla riduzione della IOP che concorra ad aumentare le probabilità di stabilizzazione del danno visivo.

Nella scelta del trattamento neuroprotettivo, il gruppo del Vanderbilt Eye Institute, University Medical Center di Nashville (USA) nella recente pubblicazione su *Progress in Retinal and Eye Reserach* (2024)<sup>13</sup>, conferma che è importante la scelta di molecole con robuste evidenze cliniche.

Infatti, un neuroprotettore per essere definito tale deve avere certamente un meccanismo d'azione provato a livello delle RGC e/o sul nervo ottico; aver dimostrato con studi di farmacocinetica di raggiungere alla giusta concentrazione i siti target; dimostrata efficacia nel rallentare la progressione del glaucoma con evidenze sperimentali e cliniche elettrofunzionali, morfologiche e perimetriche<sup>14</sup>. Di fianco a questi ovviamente sarebbe auspicabile avere una Indicazione Terapeutica approvata.

Ad oggi l'approccio neuroprotettivo nel glaucoma è sempre più integrato nella pratica clinica. Diverse sono le molecole testate in questo ambito e la citicolina è quella con più evidenze. A fronte di queste evidenze il Ministero della Salute ha approvato la citicolina in soluzione orale come Alimento a Fini Medici Speciali con indicazione glaucoma<sup>15</sup>. Con l'obiettivo di esplorare l'uso clinico dei neuroprotettori nel glaucoma in Italia è stata condotta tra ottobre 2022 e ottobre 2023 la Survey Nazionale Neuroprotection in Glaucoma Su.N.I.G – Stop the RoP.

## Materiali e Metodi

La Survey Nazionale sulla Neuroprotezione nel Glaucoma Su.N.I.G. (Survey Neuroprotection in Glaucoma) è una raccolta di casistica clinica per finalità di pubblicazione che ha coinvolto 85 Specialisti in Oftalmologia distribuiti su tutto il territorio Nazionale. È stata condotta con la supervisione scientifica del Prof. Luca Rossetti (Direttore della Clinica Oculistica Ospedale San Paolo Università di Milano) e l'ausilio di un Board Scientifico composto dal Dott. Francesco Oddone (Direttore Unità Operativa Glaucoma Ospedale Britannico, IRCCS Fondazione Bietti, Roma), dal Dott. Vincenzo Russo (Direttore U.O.C. Oculistica Ospedali ASL Foggia) e dal Prof. Matteo Sacchi (Responsabile Centro Glaucoma Clinica Oculistica Universitaria, Università di Sassari).

Ad ogni oculista è stato chiesto di monitorare, nella propria realtà clinica e in un arco temporale "indice" di 6 mesi, pazienti con POAG controllati dal punto di vista pressorio e, vista la precedente progressione non controllata dal solo ipotonizzante, già in trattamento con neuroprotezione sistemica. La casistica clinica è stata raccolta attraverso l'inserimento su una apposita piattaforma online dei dati relativi alla tipologia di terapia neuroprotettiva in atto, con annotazione dei principali parametri strumentali secondo comune pratica clinica: fondo oculare, acuità visiva, esame gonioscopico, tonometrico e indici del campo visivo (MD, PSD). La casistica clinica è stata raccolta in due diversi momenti a distanza di 6 mesi.

## Analisi Statistica

I dati sono stati analizzati con il software Stata SE17. Surveymed

S.r.l., provider della Survey Su.N.I.G., ha condotto l'analisi statistica.

Per i confronti di variabili categoriche tra i due momenti è stato usato il test di McNemar che confronta proporzioni tra due campioni dipendenti e per le variabili continue è stato utilizzato il t-test per campioni appaiati. Sono stati considerati statisticamente significativi valori di  $p < 0.05$ .

## Risultati

La Survey Su.N.I.G ha collezionato i dati raccolti da 85 Specialisti in Oftalmologia del territorio Nazionale su 2.339 pazienti glaucomatosi controllati dal punto di vista pressorio e, vista la precedente progressione non controllata dal solo ipotonizzante, già in trattamento con neuroprotezione sistemica. In Tabella 1 le caratteristiche dei pazienti all'inizio della Survey.

Per 2.215 pazienti (94.7%) sono stati raccolti dati in due momenti a distanza di 6 mesi.

I neuroprotettori sistemici per il glaucoma erano già utilizzati in ugual misura in soggetti

N=2.339	
<b>Sesso, n (%)</b>	
M	1.200 (51.3%)
F	1.139 (48.7%)
<b>Età in anni, media (SD)</b>	
M	65.5 (12.0)
F	66.2 (12.1)
<b>Trattamento neuroprotettivo in atto, n (%)</b>	
Citicolina in soluzione orale	2.251 (96.3%)
Altro trattamento	43 (1.8%)
Dato non disponibile	45 (1.9%)
<b>Ampiezza angolo irido-corneale, n (%)</b>	
- OD aperto	2.268 (97.0%)
stretto	71 (3.0%)
- OS aperto	2.264 (96.8%)
stretto	75 (3.2%)
<b>Spessore corneale centrale (CCT), <math>\mu\text{m}</math>, media (SD)</b>	
OD	532 (55)
OS	532 (55)

Tabella 1 - Dati raccolti all'inizio della Survey Su.N.I.G.

maschi (1.200, 51.3%) e femmine (1.139, 48.7%) e l'età media dei pazienti glaucomatosi osservati è stata di 66 anni (maschi: 65.5; femmine: 66.2).

Riguardo il trattamento neuroprotettivo in atto già prima dell'inizio della raccolta della casistica clinica, la quasi totalità dei pazienti (2.251, 96.3%) utilizzava citicolina in soluzione orale.

Dai dati raccolti emerge un significativo miglioramento degli indici medi del campo visivo (MD e PSD) dopo 6 mesi dall'inizio della Survey come mostrato in Figura 1 (a e b, rispettivamente). In particolare, al termine del periodo "indice" di 6 mesi, l'MD era migliorato significativamente (di circa + 0,5 dB in entrambi gli occhi), passando da -5,59 dB a -5,04 dB e da -5,41 dB a -4,97 dB, rispettivamente nell'occhio destro e sinistro.

Tale variazione è stata accompagnata da un miglioramento degli indici di affidabilità degli esami perimetrici come espresso da una riduzione delle perdite di fissazione, dei falsi negativi e dei falsi positivi.

Dalla Survey è emerso che parametri quali l'acuità visiva, l'aspetto oftalmoscopico del nervo ottico o la presenza di cataratta

non sono stati soggetti a cambiamento durante il periodo "indice" (vedi Tabella 2). La coorte di oculisti ha inoltre osservato una generale stabilità o una lieve riduzione della IOP. Gli specialisti

hanno affermato che in 97 casi su 100 l'uso del neuroprotettore è rivolto ai pazienti affetti da glaucomi ad angolo aperto e solo in 3 casi su 100 nei glaucomi ad angolo stretto.

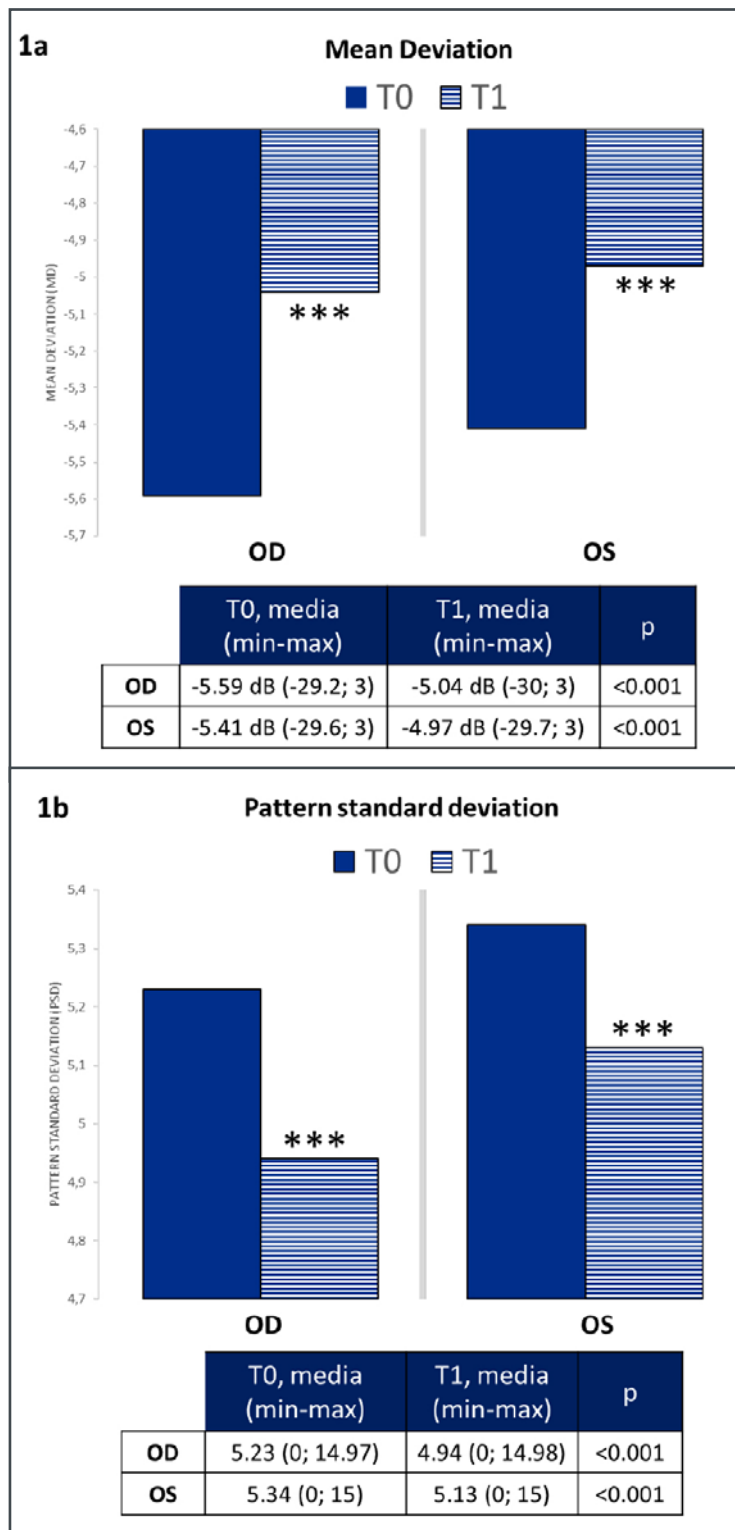


Figura 1 - Indici perimetrici (1a Mean Deviation; 1b Pattern Standard Deviation) raccolti all'inizio e al termine della Survey Su.N.I.G.

Questo riflette chiaramente la maggior prevalenza del POAG nel territorio italiano e ci permette di ipotizzare che nella real life della clinica quotidiana l'uso di neuroprotettori non è precluso anche a forme di glaucoma ad angolo stretto. Altro dato interessante che è emerso dalla Survey Su.N.I.G. è quello riguardo la perimetria utilizzata: il 75% degli oculisti ha utilizzato un perimetro Humphrey, il 10% un perimetro Optopol, il 6% un perimetro Octopus, il 4% un perimetro Medmont, il 3% un perimetro Oculus e nei rimanenti casi altri perimetri non specificati. Questo dato evidenzia come sia diversificata l'offerta perimetrica sul territorio.

	T0 N=2.215	T1 N=2.215	P
<b>Acuità visiva, media</b>			
OD	8.4/10	8.4/10	0.985
OS	8.4/10	8.3/10	0.002
<b>Fondo oculare, n (%)</b>			
- OD			
normale	1.556 (70.2%)	1.556 (70.2%)	0.248
anormale	659 (29.8%)	659 (29.8%)	
- OS			
normale	1.573 (71.0%)	1.573 (71.0%)	0.475
anormale	642 (29.0%)	642 (29.0%)	
<b>Cataratta, n (%)</b>			
- OD			
nessuna	1.317 (59.5%)	1.317 (59.5%)	0.999
iniziale	672 (30.3%)	672 (30.3%)	
moderata	211 (9.5%)	211 (9.5%)	
avanzata	15 (0.7%)	15 (0.7%)	
- OS			
nessuna	1.316 (59.4%)	1.316 (59.4%)	0.999
iniziale	667 (30.1%)	667 (30.1%)	
moderata	210 (9.5%)	210 (9.5%)	
avanzata	22 (1.0%)	22 (1.0%)	

Tabella 2 - Dati clinici osservati durante la Survey Su.N.I.G.

## Discussione

Il glaucoma, definito come "ladro silente" della vista, è la principale causa di cecità in tutto il mondo.

Sebbene l'elevata pressione intraoculare rimanga il fattore di rischio modificabile più importante e il principale bersaglio terapeutico, il raggiungimento del target IOP ottimale in molti casi non rallenta significativamente la progressione di questa patologia.

Questo è dovuto al fatto che il glaucoma non è esclusivamente pressione oculare (fattore di rischio importantissimo, ma, per esempio, nemmeno parte della definizione più moderna della malattia), ma neurodegenerazione delle cellule ganglionari retiniche fino alla corteccia cerebrale.

Ogni giorno nella realtà clinica, accanto a pazienti che mostrano una stabilizzazione o un rallentamento della malattia in risposta alla terapia ipotonizzante, vi sono i pazienti la cui patologia continua a progredire nonostante un apparente buon controllo della pressione oculare.

Questa problematica è tanto più rilevante quanto più critica è la situazione del paziente già alla diagnosi come nel caso di pazienti giovani con danno già molto avanzato o che abbiano già perso la vista in un occhio o che mostrino dopo l'esordio una elevata velocità di progressione della malattia.

Per questi pazienti, come riportato dalle Linee Guida dell'EGS<sup>8</sup>, è riconosciuta la necessità di utilizzare, in aggiunta ai farmaci ipotensivi, trattamenti non correlati alla riduzione della pressione intraoculare ma rivolti ai processi neurodegenerativi, vale a dire i neuroprotettori.

Nei laboratori di ricerca di tutto il mondo esistono molecole in studio come potenziali neuroprotettori nel glaucoma<sup>15</sup>.

Tuttavia, prima di essere utilizzata nella pratica clinica ogni molecola dovrebbe dimostrare di essere efficace non solo in laboratorio (in modelli in vitro e in modelli animali), ma anche in studi clinici effettuati sull'uomo in grado di fornire evidenze di efficacia e di forza crescente nella gestione clinica della patologia.

Ad oggi una delle molecole più studiate e utilizzate nella pratica clinica in questo ambito è senza dubbio la citicolina, con oltre 30 anni di Ricerca come neuroprotettore nel glaucoma. Si tratta di un intermedio della biosintesi dei fosfolipidi delle membrane biologiche. Diversi sono i meccanismi d'azione alla base delle proprietà neuroprotettive della citicolina<sup>16</sup>. Il Gruppo della New York University guidato da Faiq e colleghi nel 2019 descrive proprio il meccanismo d'azione multifattoriale della citicolina: neuroprotettivo strutturale con la protezione della membrana neuronale attraverso l'aumento della sintesi di fosfatidilcolina, di quella mitocondriale attraverso il supporto alla sintesi di cardiolipina e con la rigenerazione della guaina mielinica attraverso il supporto alla formazione della sfigiomielina<sup>17</sup>. La citicolina è anche un precursore di alcuni neurotrasmettitori, tra cui dopamina e acetilcolina, caratteristica alla base della sua proprietà di neuroenhancer ben documentata in numerosi studi elettrofunzionali<sup>18</sup>. Più recentemente è stato documentato anche un rilevante ruolo nella regolazione della proteostasi cellulare attraverso una stimolazione del sistema Ubiquitina-Proteasoma essenziale per la sopravvivenza della cellula perché responsabile della degradazione delle proteine mal ripiegate o danneggiate<sup>19</sup>. Oggi, la citicolina è disponibile in commercio sia in formulazione topica (collirio) che per somministrazione sistemica. Tra le formulazioni per uso sistemico, quella in soluzione orale è caratterizzata da elevata biodisponibilità dimostrata, caratteristica fondamentale per assicurare elevati livelli della molecola nei tessuti target, ovvero le vie ottiche centrali. La formulazione in soluzione orale contiene il principio attivo in una forma immediatamente disponibile per la fase di assorbimento e garantisce, grazie alla massima superficie esposta, un intimo contatto

del principio attivo con le fosfodiesterasi della parete gastrointestinale, garantendo così una elevata biodisponibilità<sup>20,21</sup>.

La citicolina, infatti, ha mostrato una biodisponibilità prossima al 100% se somministrata in soluzione orale. Inoltre, la citicolina in soluzione orale come riportato nelle ultime Linee Guida dell'EGS, è attualmente registrata in 4 Paesi per il Glaucoma<sup>22</sup>. Il Ministero della Salute ha approvato la citicolina in soluzione orale come Prodotto a Fini Medici Speciali, da utilizzarsi sotto controllo medico con Indicazione Terapeutica glaucoma, per i pazienti stabilizzati dal punto di vista pressorio ma con il danno in progressione<sup>15</sup>.

Studi clinici di recente pubblicazione hanno mostrato come l'uso della molecola in soluzione orale sia in grado di rallentare la velocità di progressione della malattia in pazienti progressor e di migliorare la qualità di vita, misurata attraverso questionari standardizzati e validati internazionalmente quali il National Eye Institute Visual Function Questionnaire-25 (NEI-VFQ-25)<sup>23,24</sup>.

Anche la formulazione in collirio è stata oggetto di recenti trials clinici randomizzati e controllati, che ne hanno documentato la capacità di rallentare la velocità di progressione del danno perimetrico in pazienti affetti da glaucoma con danno iniziale o moderato in progressione<sup>25</sup>. Tali evidenze hanno costituito la base scientifica per il recente avvio di un grande trial clinico prospettico multicentrico randomizzato e controllato di Fase III con la citicolina in collirio<sup>26</sup>.

Tale trial, attualmente in fase di arruolamento di 1.000 pazienti in 32 Centri di Ricerca Europei, dovrebbe permettere di registrare il primo farmaco neuroprotettore per il glaucoma.

Visto il crescente interesse sulla neuroprotezione nel glaucoma e la validazione al suo utilizzo da parte delle Linee Guida Internazionali, considerando la Ricerca condotta in questi anni e quella attualmente in corso, si è voluto osservare

l'impatto del trattamento neuroprotettivo su un ampio campione di pazienti glaucomatosi con una iniziativa nella real life. La Survey Nazionale Su.N.I.G. ha infatti visto il coinvolgimento di 85 Specialisti in Oftalmologia e la raccolta di 2.339 casistiche cliniche.

I dati raccolti confermano un miglioramento significativo degli indici perimetrici durante il periodo della Survey. Riguardo il trattamento neuroprotettivo in atto si evidenzia come la real life segua la direzione della Ricerca Scientifica: difatti la quasi totalità dei pazienti (96.3%) era già in trattamento con citicolina in soluzione orale.

Il dato emerso dalla Survey sembra testimoniare una transizione verso l'utilizzo di molecole il cui ruolo clinico sia supportato da prove di

efficacia provenienti da evidenze scientifiche di forza sempre crescente.

## Conclusioni

La Survey Su.N.I.G, sulla base delle nostre conoscenze, rappresenta la più grande raccolta di casistica clinica nell'ambito della neuroprotezione nel glaucoma.

Sono stati coinvolti 85 Specialisti in Oftalmologia del territorio Nazionale e considerati 2.339 pazienti glaucomatosi controllati dal punto di vista pressorio e in trattamento con neuroprotezione sistemica.

I dati di questa raccolta di casistica clinica con finalità di pubblicazione hanno confermato su vastissima scala e nella real life i dati di ricerca clinica dei recenti RCT pubblicati.

## REFERENCES

1. Flaxman SR, Bourne RRA, Resnikoff S, Ackland P, Braithwaite T, Cicinelli MV, Das A, Jonas JB, Keeffe J, Kempen JH, Leasher J, Limburg H, Naidoo K, Pesudovs K, Silvester A, Stevens GA, Tahhan N, Wong TY, Taylor HR. Global causes of blindness and distance vision impairment 1990-2020: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob. Health* 5(12), e1221–e1234 (2017).
2. Tham YC, Li X, Wong TY, Quigley HA, Aung T, Cheng CY. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: A systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology* 121(11), 2081–2090 (2014).
3. Jonas JB, Aung T, Bourne RR, Bron AM, Ritch R, Panda-Jonas S. Glaucoma. *Lancet* 390(10108), 2183–2193(2017).
4. Yücel YH, Zhang Q, Gupta N, Kaufman PL, Weinreb RN. Loss of neurons in magnocellular and parvocellular layers of the lateral geniculate nucleus in glaucoma. *Arch Ophthalmol.* 2000 Mar;118(3):378-84.
5. Gupta N, Ang LC, Noël de Tilly L, Bidaisee L, Yücel YH. Human glaucoma and neural degeneration in intracranial optic nerve, lateral geniculate nucleus, and visual cortex. *Br J Ophthalmol.* 2006 Jun;90(6):674-8.
6. Frezzotti P, Giorgio A, Toto F, De Leucio A, De Stefano N. Early changes of brain connectivity in primary open angle glaucoma. *Hum Brain Mapp.* 2016 Dec;37(12):4581-4596.
7. Caprioli J. The importance of rates in glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 2008 Feb;145(2):191-2
8. European Glaucoma Society. *Terminology and Guidelines for Glaucoma.* 4th ed. Publicomm, Savona, Italy, 2014.
9. Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group (CNTG Group). Comparison of glaucomatous progression between untreated patients with normal-tension glaucoma and patients with therapeutically reduced intraocular pressures. *Am J Ophthalmol* 1998; 126: 487–97.
10. Heijl A, Leske MC, Bengtsson B, Hyman L, Hussein M. Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression: results from the Early Manifest Glaucoma Trial. *Arch Ophthalmol* 2002; 120:1268–79.
11. Leske MC, Heijl A, Hussein M, Bengtsson B, Hyman L, Komaroff E. Factors for glaucoma progression and the effect of treatment: the early manifest glaucoma trial. *Arch Ophthalmol* 2003; 121: 48–56.
12. Garway-Heath DF, Crabb DP, Bunce C, Lascaratos G, Amalfitano F, Anand N, Azuara-Blanco A, Bourne RR, Broadway DC, Cunliffe IA, Diamond JP, Fraser SG, Ho TA, Martin KR, McNaught AI, Negi A, Patel K, Russell RA, Shah A, Spry PG, Suzuki K, White ET, Wormald RP, Xing W, Zeyen TG. Latanoprost for open-angle glaucoma (UKGTS): a randomised, multicentre, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2015 Apr 4;385(9975):1295-304.

13. Bou Ghanem GO, Wareham KL, Calkins DJ. Addressing neurodegeneration in glaucoma: Mechanisms, challenges, and treatments. *Progress in Retinal and Eye Research*, 2024;100.
14. Vishwaraj C R, Srinivasan K, Venkatesh R, Shukla AG, Chandran P, Tripathi S. Neuroprotection in glaucoma. *Indian Journal of Ophthalmology* 70(2):p 380-385, February 2022.
15. Nucci C, Martucci A, Giannini C, Morrone LA, Bagetta G, Mancino R. Neuroprotective agents in the management of glaucoma. *Eye* (2018) 32:938–945.
16. Oddone F, Rossetti L, Parravano M, Sbardella D, Coletta M, Ziccardi L, Roberti G, Carnevale C, Romano D, Manni G, Parisi V. Citicoline in Ophthalmological Neurodegenerative Disease: A Comprehensive Review. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2021 Mar 20;14(3):281.
17. Faiq MA, Wollstein G, Schuman JS, Chan KC. Cholinergic nervous system and glaucoma: From basic science to clinical applications. *Prog Retin Eye Res*. 2019 Sep;72:100767.
18. Parisi V, Centofanti M, Ziccardi L, Tanga L, Michelessi M, Roberti G, Manni G. Treatment with citicoline eye drops enhances retinal function and neural conduction along the visual pathways in open angle glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2015 Aug;253(8):1327-40.
19. Sbardella D, Coletta A, Tundo GR, Ahmed IMM, Bellia F, Oddone F, Manni G, Coletta M. Structural and functional evidence for citicoline binding and modulation of 20S proteasome activity: Novel insights into its pro-proteostatic effect. *Biochem Pharmacol*. 2020 Jul;177:113977.
20. Goodman & Gilman, 11 ed; EMEA 26 July 2001.
21. Bianco S, Nunziata A. *Farmaci@2017* • Volume 16 • N. 1 (Supplemento 3).
22. European Glaucoma Society. *Terminology and Guidelines for Glaucoma*. 5th ed. Publicomm, Savona, Italy, 2020.
23. Ottobelli L, Manni GL, Centofanti M, Lester M, Allevena F, Rossetti L. Citicoline oral solution in glaucoma: is there a role in slowing disease progression? *Ophthalmologica*. 2013;229(4):219-26.
24. Rossetti L, Goni F, Montesano G, Stalmans I, Topouzis F, Romano D, Galantin E, Delgado-Gonzales N, Giammaria S, Coco G, Vandewalle E, Lemmens S, Giannoulis D, Pappas T, Manni G. The effect of citicoline oral solution on quality of life in patients with glaucoma: the results of an international, multicenter, randomized, placebo-controlled cross-over trial. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2023 Jun;261(6):1659-1668.
25. Rossetti L, Lester M, Tranchina L, Ottobelli L, Coco G, Calcatelli E, Ancona C, Cirafici P, Manni G. Can Treatment With Citicoline Eyedrops Reduce Progression in Glaucoma? The Results of a Randomized Placebo-controlled Clinical Trial. *J Glaucoma*. 2020 Jul;29(7):513-520.
26. Phase III Randomized Clinical Trial ongoing – [ClinicalTrials.gov ID NCT05710198](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT05710198).

## DISCLOSURES

- Luca Rossetti: consultant for Dompè, Fidia, NTC, Off-health, Omikron Italia
- Francesco Oddone: consultant for Dompè, Off-health, Omikron Italia
- Vincenzo Russo: none
- Matteo Sacchi: consultant for Bruschettini, FB Vision, Omega Pharma, Omikron Italia, Visufarma



## 5<sup>th</sup> SUNIG Survey Group

- **Albioni Giancarlo**, Libero professionista, Roma
- **Ambrogio Simone Antonio**, Grande Ospedale Metropolitan di Reggio Calabria (RC)
- **Andreassi Luca**, Libero professionista, Roma
- **Babighian Silvia**, UOC di Oculistica, Ospedale Sant'Antonio Azienda Ospedaliera, Padova
- **Bedei Andrea**, Clinica San Rossore, Pisa
- **Bianco Guido**, Tiberia Hospital - GVM, Roma
- **Breve Maria Angelica**, U.O.C. di Oftalmologia - A.O.U. Federico II di Napoli, Napoli
- **Campagna Orazio**, Libero professionista, Nocera Inferiore (SA)
- **Cantalamessa Elisa**, Ospedale Bassini, ASST Nord, Milano
- **Capuccini Marzia**, Libera professionista, Casa di Cura Madre Fortunata Toniolo-Bologna
- **Caputo Silvestro**, Ospedale Piero Palagi, Firenze
- **Carbonara Claudio**, Libero professionista, Ambulatorio Oculistico Emmeci srl, Roma
- **Cascavilla Maria Lucia**, IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano
- **Castellucci Massimo**, Policlinico P. Giaccone di Palermo
- **Cermola Silvano**, Libero professionista, Nettuno (RM)
- **Ciacci David**, Libero professionista, Torino
- **Cimino Caterina**, Libera professionista, Villa Medipró Sanità e Clinica Privata Villalba, Bologna
- **Ciraci Lorenza**, Libera professionista, Studio Ciraci, Bari
- **Cirigliano Gabriella**, Clinica Oculistica, Dipartimento Scienze Mediche Chirurgiche e della Salute, Università degli Studi di Trieste
- **Consolo Alberto**, Libero professionista, Catania
- **Corradi Raffaella**, Libera professionista, Roseto degli Abruzzi, Teramo
- **De Carlo Luca**, Libero professionista, Roma
- **De Marco Umberto**, Centro Oculistico Del Re, Salerno / Studio Oculistico De Marco, Vallo della Lucania (SA)
- **Del Re Annibale**, Centro Oculistico Del Re, Salerno
- **D'Errico Roberto**, Libero professionista, AST Pesaro Urbino
- **Di Cicco Maurizio**, Libero professionista, Roma
- **Di Clemente Daniele**, Studio Medico Di Clemente, Roma
- **Di Crescenzo Fabrizio**, Libero professionista, Francavilla al Mare (CH)
- **Faillace Luigi**, Libero professionista, Firenze
- **Fazio Paolo**, Studio oculistico dr. Paolo Fazio, Catania
- **Ferrante Roberto**, Clinica privata Villa Anna, San Benedetto del Tronto (AP)
- **Fiore Francesco Antonio**, Ambulatorio Oculistico dr Francesco Antonio Fiore, Trivento (CB)
- **Forattini Federico**, Centro di Medicina, Padova
- **Frates Elena Maria**, Libera professionista, Centro Diagnostico Italiano, Milano
- **Gagliardo Francesco**, Ofta Studio srl, Bagheria, Palermo
- **Galantuomo Alessandro**, Laservista Eye Clinic, Caserta
- **Galantuomo Guido (MD)**, Laservista Eye Clinic, Caserta
- **Galantuomo Nicola (MD)**, Laservista Eye Clinic, Caserta
- **Galeone Alessandra**, Libera professionista, Taranto
- **Giannini Roberta**, Libera professionista, Roma
- **Grammatico Carlo**, Libero professionista, Bologna
- **Gremmo Enrico**, Ospedale Koelliker, Torino
- **Lauretti Paolo**, Clinica San Marco, Latina
- **Leaci Rosachiera**, Libera professionista, Poliambulatorio Dalla Rosa Prati, Parma
- **Letario Francesco**, ASL FG - P.O. Tatarella di Cerignola Oculistica
- **Lodigiani Luigi**, Centro Oculistico IOL Istituto Oftalmologico Laser di Piacenza
- **Maione Giulio**, ASST Ospedale Maggiore di Crema
- **Maione Irene**, Centro Oculistico Sardo, Sassari
- **Mannini Andrea**, Centro Oculistico San Paolino, Viareggio
- **Mavilio Alberto Walter**, Azienda Sanitaria Locale Brindisi, Brindisi
- **Meloni Francesco**, Centro Vista di Cagliari
- **Melucci Martina**, Dirigente Medico, SC Oftalmologia Nuovo Ospedale degli Infermi, Biella
- **Menna Arcangelo**, Servizio di Oculistica, Poliambulatorio Giovino, Arciconfraternita della SS. Trinità dei Pellegrini, Napoli
- **Minerva Giulio**, Libero professionista, Bari
- **Molinari Simona**, ASL Roma 6
- **Monselato Riccardo**, Dirigente medico, ASL di Taranto
- **Paderni Ruggiero**, U.O. Oculistica Centro Diagnostico Italiano, Milano
- **Panelli Andrea**, Casa di Cura "Suore dell'Addolorata", Pisa
- **Pasek Malgorzata Grazyna**, Libera professionista, Verona
- **Pelloni Simone**, Libero professionista, Modena
- **Piccinini Paola**, Centro Oculistico Sardo, Sassari
- **Piraino Domenica Carmen**, Clinica Madonna delle Grazie, Velletri
- **Pirani Vittorio**, U.O. Oculistica, Ospedale S. Severino Marche (MC)
- **Provenzano Antonio Realino**, Città di Lecce Hospital, Lecce
- **Quercia Andrea**, Ospedale "S. Paolo" di Civitavecchia - ASL Roma 4
- **Romano Beniamino**, Libero professionista, Napoli
- **Ruggiero Adriano**, Clinica Mediterranea, Napoli
- **Sacco Diego**, Libero professionista, Poliambulatorio AlbaSalute, Alba (CN)
- **Samà Nicola**, Centro Polidiagnostico gruppo San Donato di Treviglio (BG)
- **Sangermani Chiara**, AUSL Piacenza
- **Sangiorgio Vincenzo**, Libero professionista, Centro Oculistico Etneo Sangiorgio s.r.l., Catania
- **Santamaria Salvatore**, Unità di Oftalmologia - Rome American Hospital - Gruppo Nefrocenter, Roma
- **Scazzi Giovan Battista**, Clinica Promea-Affidea, Torino
- **Siniscalchi Cristina**, Ospedale San Paolo di Savona
- **Sivas Yulia**, Libero professionista, Palermo
- **Stella Andrea**, Centro Oculistico Fovea, Foggia / Ospedale Pubblico OORR, Foggia
- **Stocchino Maria Antonietta**, Libera professionista, Cagliari
- **Tomei Maria**, Libera professionista, San Raffaele Termini, Roma
- **Tranchina Laura**, ASST-Rhodense, Milano
- **Urbini Lara Enrica**, Istituto Auxologico IRCCS, Milano
- **Valazzi Benedetta**, Libera professionista / Libera professionista in convenzione AST Pesaro / AUSL Romagna
- **Venturino Gian Maria**, Studio Oculistica Venturino, Savona
- **Vico Pietro Paolo**, Studio Oculistico Vico - Humanitas Medical Care, Monza
- **Vincenti Patrizia**, Casa di Cura Nuova Itor, Roma
- **Zaccheddu Francesco**, Università di Sassari



**Amedeo Lucente**

Oculista Libero Professionista



# Patologie dell'interfaccia vitreo-retinica: case series

**Abstract:** La Membrana Limitante Interna ILM, le sue trasformazioni patologiche verso membrane epiretينية e l'utilizzo di indometacina collirio per rallentare e/o arrestare le sue evoluzioni trattive sono oggetto di questo studio. La ILM è una struttura acellulare molto sottile e trasparente, aderente alla superficie interna della retina. Svolge un ruolo importante nelle prime fasi dello sviluppo embrionale; tuttavia, la sua funzione negli adulti non è ancora pienamente compresa. L'infiammazione è sempre presente nelle evoluzioni patologiche retiniche. Studiare la possibilità di modulare le influenze dell'infiammazione nella formazione di membrane epiretينية e le alterazioni che si possono instaurare nel rapporto della ialoide con la membrana limitante interna retinica è di fondamentale importanza per migliorare le nostre conoscenze in questo ampio campo di patologie per tanti versi ancora non ben compreso.

**Keywords and abbreviations:** AFM Atomic Force Microscopy, ASA Acido Acetilsalicilico, BDES Beaver Dam Eye Study, BRVO Retinal Vein Occlusion, BM Basement Membrane, BMES Blue Mountains Eye Study, CME Cystoid Macular Edema, CRVO Central Retinal Vein Occlusion, DME Diabetic Macular Edema, EIFLs Ectopic Inner Foveal Layers, EMR Epiretinal Membrane, ILM Internal Membrane Limiting, IMH Idiopathic Macular Hole, INL Inner Nuclear Layer, IPL Inner Plexiform Layer, MB Basement Membrane, MGCs Muller Glial Cells, NSAIDs Non-Steroidal Anti-Inflammatory drugs, OLM Outer Limiting Membrane, PAS Periodic acid- Schiff, PVD Posterior Vitreous Detachment, TEM Transmission Electron Microscopy, TMH Traumatic Macular Hole.

## Brevi note di istologia

Le due membrane retiniche di pertinenza e origine gliare, la membrana limitante interna ILM Internal Membrane Limiting, e la membrana limitante esterna OLM Outer Limiting Membrane, apparentemente non significative dal punto di vista funzionale, risultano in recenti studi e ricerche sempre più determinanti e sensibili biomarkers per monitorare molte patologie al polo posteriore [1].

La ILM in particolare risulta coinvolta in tutta una serie di alterazioni dell'interfaccia vitreo-retinica che possono determinare aumento di spessore retinico entro le arcate vascolari, deformazione del profilo alle scansioni B-Scan

dell'OCT, scomparsa della depressione foveolare e possibilità di evoluzione verso un foro maculare lamellare e/o di un foro a tutto spessore se le forze trazionali sono prevalentemente tangenziali, o verso deformazioni retiniche di tipo cupoliforme se le forze trattive prevalenti agiscono in senso antero-posteriore, verso la camera vitrea.

Tutte queste condizioni patologiche portano a riduzione della funzione visiva che si riscontra soggettivamente per lontano e per vicino, non sempre correlata alla gravità delle alterazioni morfologiche retiniche riscontrate: non esiste in pratica una corrispondenza univoca tra la patologia della struttura retinica strumentalmente

rilevata e le capacità funzionali soggettive rilevabili.

Anche la comparsa di metamorfopsie soggettive, evidenziabili al test di Amsler, possono avere una risposta non sempre prevedibile, non necessariamente proporzionata all'entità dell'alterazione tomografica.

La ILM è una struttura acellulare molto sottile e trasparente, aderente alla superficie interna della retina. Svolge un ruolo importante nelle prime fasi dello sviluppo embrionale; tuttavia la sua funzione negli adulti non è ancora pienamente compresa [2].

È una struttura istologica PAS positiva (Periodic Acid- Schiff), con uno spessore medio di 1-2 µm. Secondo misurazioni effettuate con la microscopia a forza atomica AFM Atomic Force Microscopy, come riportato da *J. Candiello et al.*, il suo spessore varia da 100nm/0,1µm in area foveale a 3µm circa in area parafoveale (1nm=0.001µm; nm=nanometro; µm=micron) [3,4].

La ILM deriva dalle terminazioni delle membrane basali delle cellule di Müller. Tali propaggini citoplasmatiche si combinano con pacchetti di fibrille di collagene della ialoide vitreale insieme alle terminazioni degli astrociti retinici [3,5]. Tutte queste componenti di origine cellulare sono immerse in una matrice extracellulare di connessione, definita da *S. Heegaard et al.* "regione di confine vitreoretinica" [3,6].

Fu Maximilian Salzmann oftalmologo austriaco a dare a questa struttura il nome di membrana limitante interna per la sua similitudine con le altre membrane basali Basement Membrane BM [3,7→9].

Nel bulbo oculare incontriamo sei BM del tutto simili:

a) *BM della capsula del cristallino, la più spessa dell'organismo;*

b) *BM della ialoide Vitreale;*

c) *BM della cornea;*

d) *BM della MLI;*

e) *BM dell'epitelio pigmentato retinico;*

f) *BM della membrana di Bruch.*

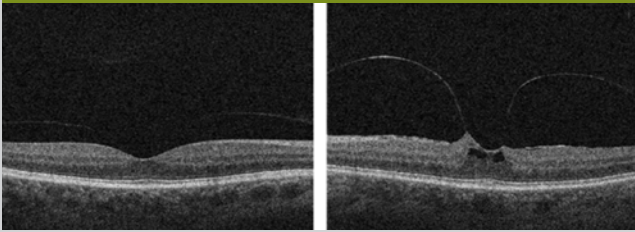
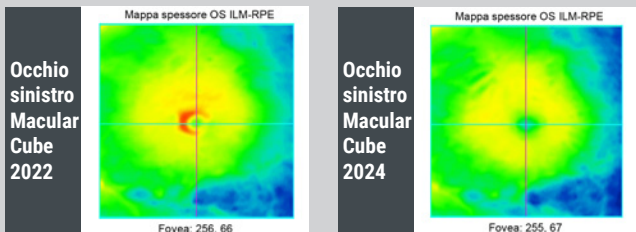
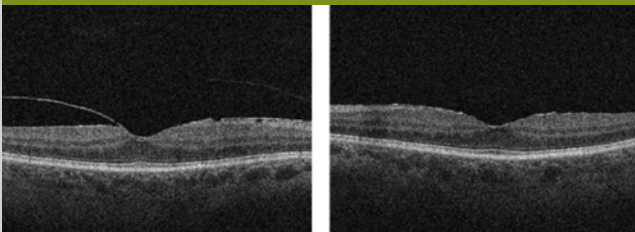
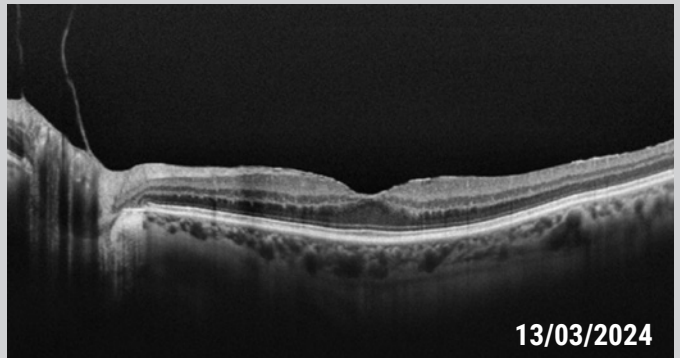
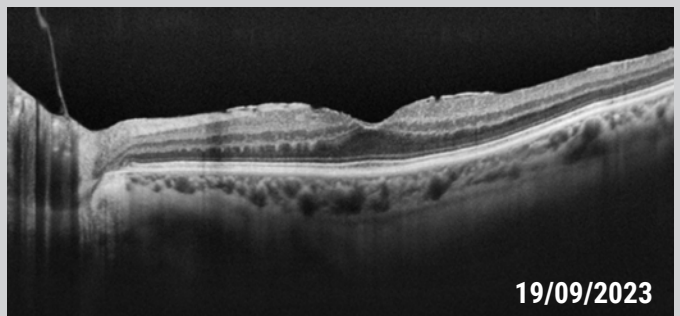
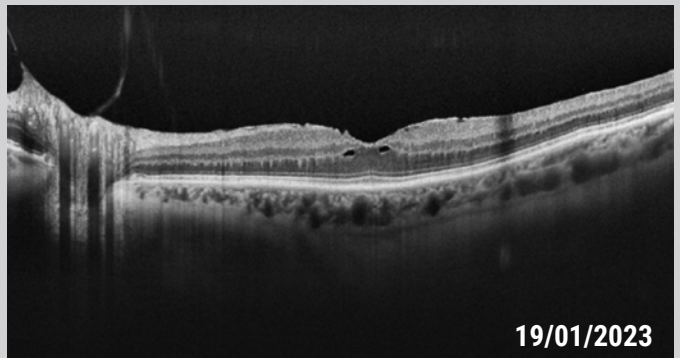
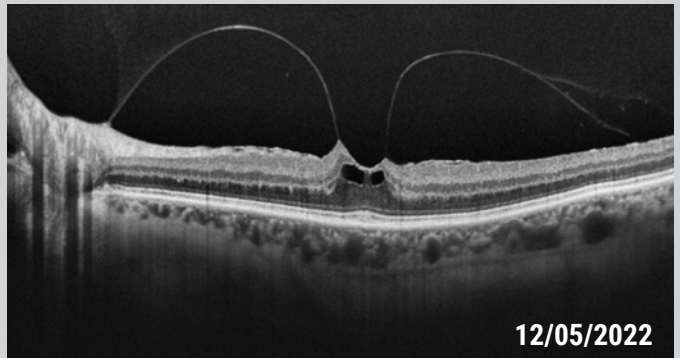
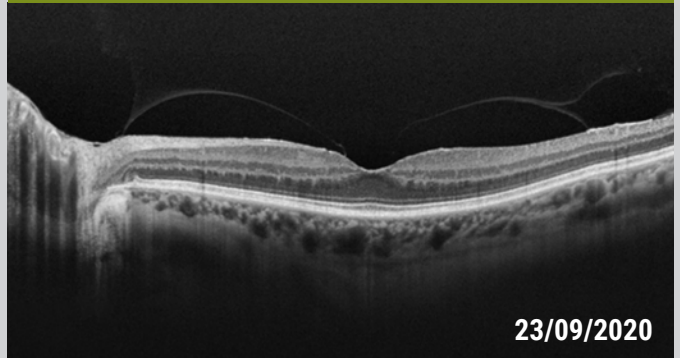
Sempre *S. Heegaard et al.* hanno descritto che la ILM umana aumenta notevolmente di spessore durante i primi mesi/anni di vita nelle regioni equatoriali e in macula; in seguito, dal secondo decennio, resta pressoché stabile, invariata negli anni successivi [8].

Negli occhi umani adulti è più spessa nella regione maculare extrafoveale [3,6].

Tutte le proteine che compongono la ILM sono molecole multidominio, polimerizzate (laminine, collagene tipo IV), cross-linkate (tipo collagene IV), o che si legano tra loro (laminina, agrina, nidogeno/entactina, perlecan, collagene tipo IV) [3].

Delle circa 20 proteine identificate nella ILM predominano la fibronectina, il collagene tipo IV, la laminina 521, il perlecano, l'agrina e il collagene XVIII [3,9]. Nei soggetti anziani prevalgono, in special modo, fibronectina, collagene IV, agrina e laminina. In particolare si è visto che la fibronectina è una proteina sovraespressa nella ILM dei pazienti diabetici. Recenti studi hanno dimostrato che quest'ultima proteina, per la sua abbondanza nella ILM dei pazienti anziani e diabetici, insieme al collagene, rappresenta il bersaglio principale dei coloranti vitali utilizzati nella chirurgia vitreoretinica [10,11].

La ILM, le sue trasformazioni patologiche verso un ispessimento che può esitare in membrane epiretinarie, e l'eventuale utilizzo di indometacina collirio per rallentare e/o arrestare i processi infiammatori sempre presenti e concausali nelle patologie retiniche in generale, e nelle alterazioni trattive in particolare, sono l'oggetto di questo studio.

**Occhio Destro - Occhio Sinistro** 12/05/2022**Occhio Destro - Occhio Sinistro** 13/03/2024**Occhio Sinistro****Paziente LG**

**Donna, nata il 31/01/1952.**

Le linee B Scan HD 1(100x) 12mm mettono in evidenza la formazione di una membrana epiretinica nell'occhio sinistro.

- In data 23/09/2020 è visibile un distacco del vitreo incompleto con ancoraggi retinici sul clivus foveale a distanza di alcuni millimetri dall'area foveale simmetrici, senza trazioni retiniche. Il visus è di 8/10 in OO per la presenza di iniziali opacità della lente.
- In data 12/05/2022, negli stessi punti dove due anni prima insistevano sulla epiretina tenui e non pericolose aderenze della ialoide vitreale, si osserva la formazione di trazioni vitreali manifeste. Al Macular Cube 512x128 nel millimetro centrale i volumi erano in OD di 285µm e in OS di 373µm. In questa fase si formano delle cavità intraretiniche in sede foveale e la parziale perdita del pit foveolare. Il visus in OS diminuisce a 7/10 in OS; il test di amsler resta, come nel primo controllo, inalterato.
- In data 19/01/2023 le cisti intraretiniche sono scomparse completamente; permane a tratti iperriflettività della ILM senza alcuna trazione.
- In data 19/09/2023 le cisti intraretiniche sono scomparse completamente; permane a tratti iperriflettività della ILM senza alcuna trazione.
- In data 13/03/2024, a distanza di 22 mesi dall'inizio del processo trattativo, il profilo retinico in OS ritorna pressoché normale, pur permanendo una iperriflettività discontinua della ILM, con ripresa del visus iniziale. In OD si riscontra un'iniziale trazione in area foveale e ispessimento della ILM v/s membrana epiretinica senza sintomatologia soggettiva riferita e senza diminuzione funzionale del visus. Le opacità della lente restano invariate in OO.

### **Aspetti fisiopatologici della ILM**

Il peeling della ILM è un'efficace procedura chirurgica da tempo adottata nella chirurgia del foro maculare idiopatico Idiopathic Macular Hole IMH [12,13,14], nell'edema maculare diabetico diffuso Diabetic Macular Edema DME [15,18], nell'edema maculare in corso di occlusione della vena centrale della retina Central Retinal Vein Occlusion CRVO [14], nell'occlusione venosa di branca Branch Retinal Vein Occlusion BRVO [17], così come nei casi di persistente edema cistoide dopo chirurgia della cataratta Cystoid Macular Edema CME o per uveiti croniche ricidivanti [18].

Numerosi studi rilevano un ruolo attivo della ILM nel decorso di queste differenti patologie al polo posteriore.

Tra queste patologie, le trazioni vitreo-maculari e l'edema intraretinico sono sicuramente legate all'ispessimento di questa struttura [18].

Tranne nei casi di CRVO, nelle ILM studiate con TEM Transmission Electron Microscopy in corso di DME, di CME e in occhi con foro maculare traumatico TMH Traumatic Macular Hole si sono trovati elementi cellulari commisti ad abbondante componente amorfa [19]. La presenza di membrane epiretينية senza cellule nelle maculopatie da CRVO potrebbe essere dovuta alle sequelle dell'ischemia acuta degli strati retinici. Il reperto di ILM ispessite con elevata cellularità in corso di diabete, al contrario, troverebbe possibile correlazione con la cronica attivazione delle MGCs Müller Glial Cells [19,20].

Con l'aumento dell'età, oltre ad un lento aumento di spessore, la ILM diventa anche più rigida [4]. È probabile che il progressivo cambiamento nella composizione proteica, con più elevati contenuti di collagene IV e diminuzione di lamina, possa essere responsabile dell'aumento di spessore e rigidità della ILM [4].

Ulteriore prova del cambiamento istochimico

della ILM con l'età è l'evidenza, nelle fasi fetali, di una struttura strettamente trilaminare, simile ad altre BM, con uno spessore di circa 100 nm [4,21]. Con il tempo questa struttura diventa più amorfa; si sviluppano, sul lato retinico, evidenti e pronunciate rientranze [4,21].

Inoltre, l'aumento di spessore, propria negli esseri umani longevi, non è presente in altri primati con minore speranza di vita [19]. Tutte le BM aumentano di spessore in corso di diabete cronico. Questo vale anche per la ILM nei pazienti con diabete di tipo 1 e di tipo 2 [4].

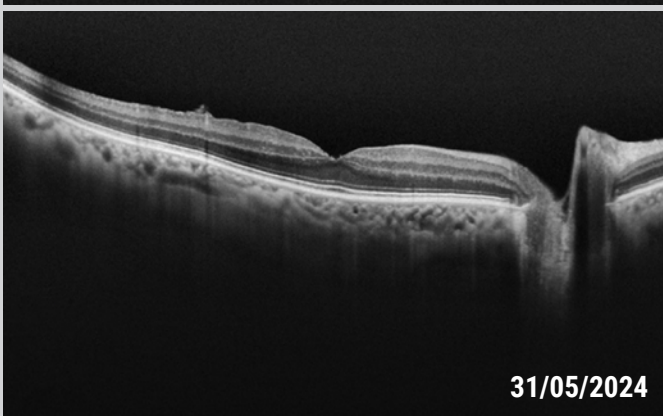
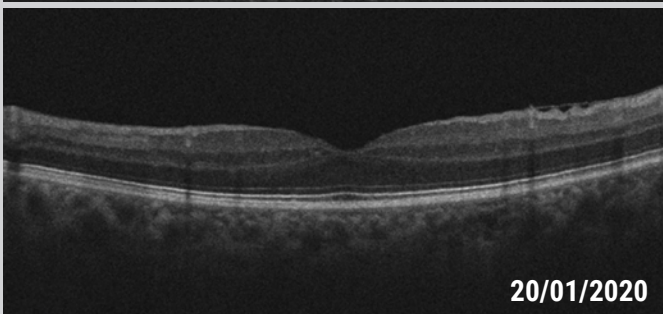
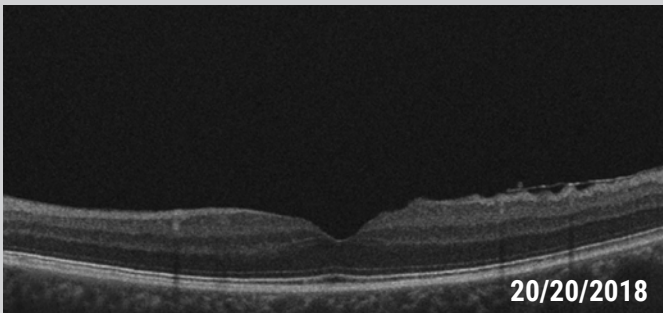
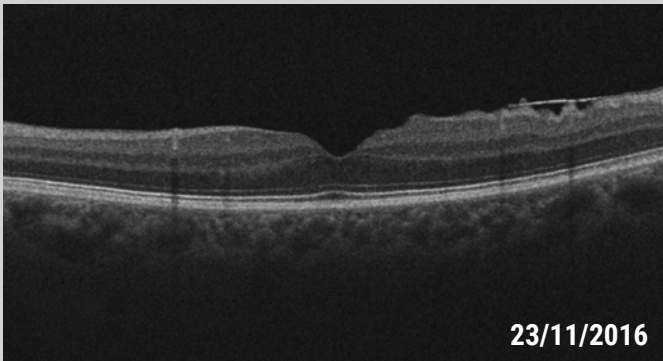
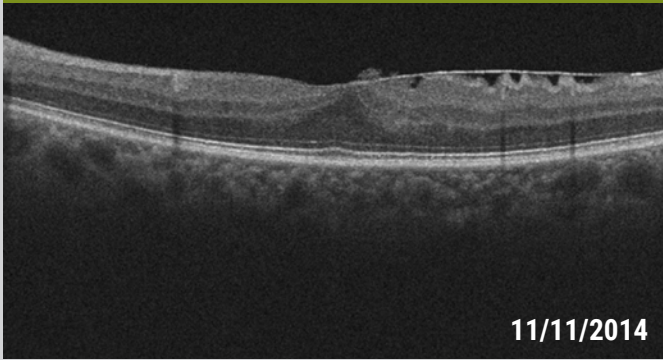
Come questo dato istologico possa predisporre o agevolare le alterazioni vascolari retiniche nel diabete non è ancora stabilito [23]. D'altra parte, la proliferazione cellulare sull'interfaccia vitreoretinica gioca un ruolo importante nella progressione della retinopatia diabetica proliferativa, in diverse Vitreo-Retinopathy PVR e nella formazione di pucker maculare [24→26]. In condizioni normali la superficie vitreale è priva di cellule [27].

Il termine membrane epiretينية venne attribuito nel 1972 da RY Foos a quelle proliferazioni che superavano il limite della ILM.

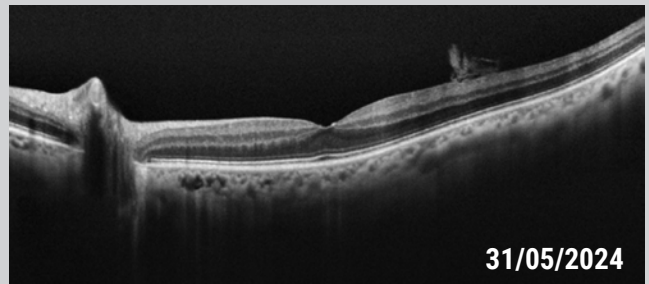
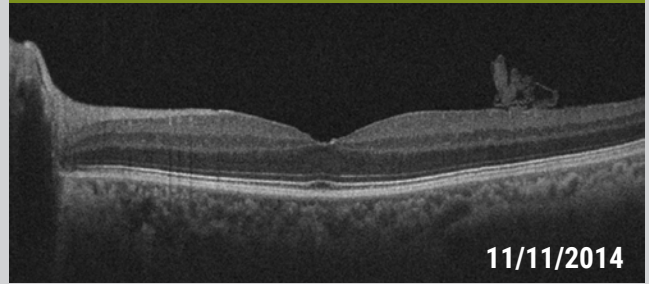
Questo ricercatore individuò e descrisse la migrazione cellulare dalla retina attraverso la ILM [4,8]. Questo meccanismo fisiopatologico è presente nella retinopatia diabetica proliferante dove si evidenzia la migrazione e neoformazione di cellule endoteliali dei vasi retinici e nella PVR, in cui le giunzioni serrate tra le cellule dell'epitelio pigmentato contrastano la proliferazione verso gli strati retinici interni [26].

Nel pucker maculare, invece, patologia dove è più frequente la presenza di membrane, la proliferazione è secondaria ad un distacco del vitreo posteriore anomalo con vitreoschisi [28→30]. Le membrane che formano il pucker, adeso alla corteccia vitreale posteriore attaccata alla retina, incorporano ialociti. La migrazione di

### Occhio Destro

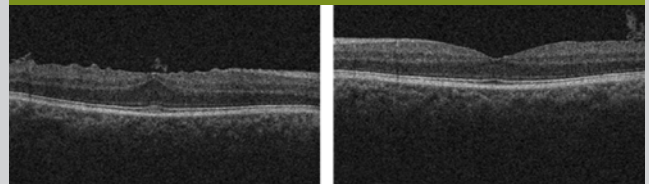


### Occhio Sinistro



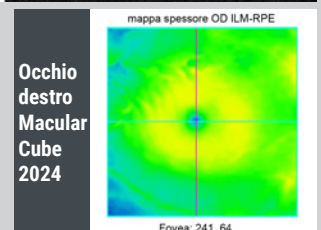
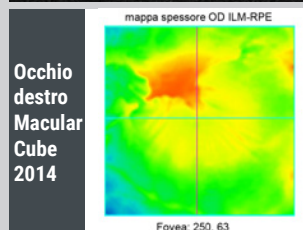
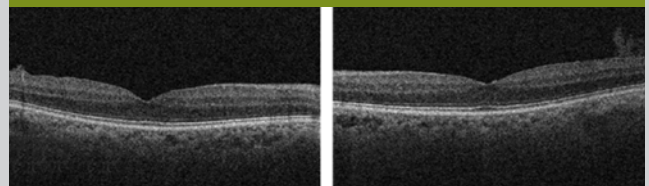
### Occhio Destro - Occhio Sinistro

11/11/2014



### Occhio Destro - Occhio Sinistro

31/05/2024



### Paziente MF

Uomo, nato il 14/07/1946.

- In data 11/11/2014 a2014 all'esame HD 5 Line Raster era presente una membrana epiretinica nell'occhio destro con trazioni retiniche e scomparsa del pit foveale. Al Macular Cube 512x128 lo spessore centrale medio era di 328 $\mu$ m in OD e di 314 $\mu$ m in OS.
- Nel 2016 la membrana si riduceva in OD con ricomparsa della depressione foveale.
- Dal 2018 al 2020 in OD la membrana continuava a ridursi.
- Nel 2024, dopo 10 anni di follow-up, la membrana in OD non è più visibile. In OS l'accumulo vitreo con minima proliferazione dell'interfaccia vitreo-retinica si modifica riducendosi.
- In data 31/05/2024, In data 31/05/2024, dopo circa 10 anni di controlli, lo spessore centrale medio era diminuito a 306 $\mu$ m in OD e 304 $\mu$ m in OS.

monociti dai vasi retinici e di cellule gliali retiniche favoriscono il consolidamento di tali neomembrane; i fenomeni di trazione e contrazione sono tuttavia da attribuire principalmente ai ialociti presenti nel loro contesto [19,41].

In tutto questo la ILM gioca un ruolo in diversi modi non ancora pienamente stabiliti.

La formazione e la proliferazione delle membrane cellulari sulla superficie retinica richiede comunque sempre la migrazione di cellule e la loro adesione a un substrato [19,31].

Anche la migrazione dei monociti, importanti nella formazione del pucker, sarebbe agevolata da alterazioni della ILM, anche se non ci sono prove certe della sua destrutturazione [19,31].

L'adesione cellulare alle superfici normali o patologiche è mediata dalla laminina [32].

È stato dimostrato che la laminina ha un ruolo critico anche nello sviluppo vascolare retinico; sembrerebbe ragionevole estrapolare ruoli simili anche per la neovascolarizzazione retinica patologica [33].

Utilizzando specifici anticorpi si è riscontrato che la laminina è più abbondante sul lato retinico della ILM, e che il collagene IV manca sul lato vitreale.

Queste caratteristiche istochimiche, in corso di patologie proliferative, faciliterebbero l'adesione cellulare sul lato vitreale della ILM. La presenza di corteccia vitreale posteriore residua sulla ILM, come si riscontra nel distacco posteriore anormale del vitreo Posterior Vitreous Detachment PVD associato a vitreoschisi, potrebbe funzionare come substrato favorente l'adesione cellulare, e innescare la loro proliferazione [33,34].

La cosiddetta regione di confine vitreoretinica, descritta come matrice extracellulare di connessione da S. Heergaard, già citata precedentemente, agevolerebbe ulteriormente questa condizione patologica [18,34].

La ILM è il sito di transizione patologica a livello

dell'interfaccia vitreoretinica. Le forze di trazione epiretiniche inizialmente sono state individuate e descritte essenzialmente come assiali, con secondaria deformazione retinica antero-posteriore.

Mutuando dalla biomeccanica possiamo definire queste forze di carico sulla struttura come *"stress di struttura"*. Allorché queste forze, stress, determinano un aumento degli spessori retinici facilmente rilevati dall'OCT, avvengono deformazioni tissutali che possiamo definire *"strain di struttura"* (strain = deformazione). JDM Gass fu il primo a proporre nel 1987 l'esistenza di forze trazionali non solo assiali ma anche tangenziali [353].

Sempre in ambito biomeccanico lo stress in definitiva è la forza applicata sui tessuti; lo strain è la deformazione che il tessuto subisce a causa dello stress. Nel pucker e nel foro maculare, sulla struttura retinica possono agire forze assiali e/o tangenziali [36,37].

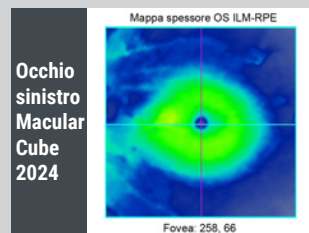
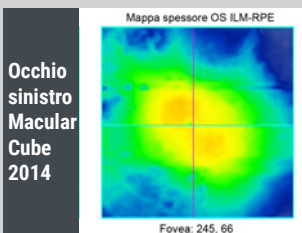
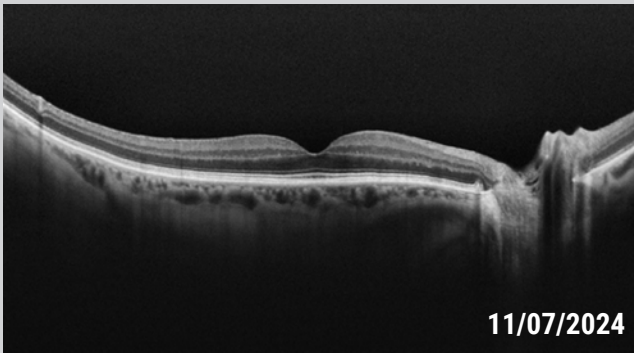
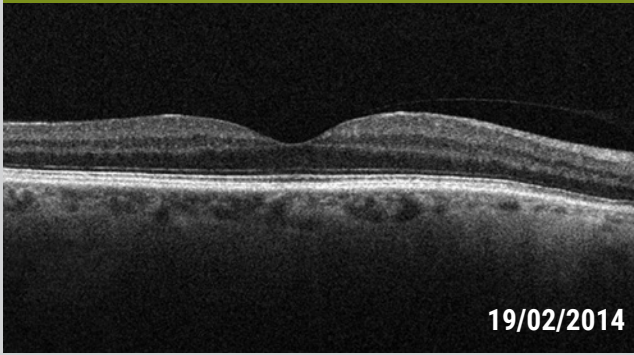
### **Fans: note di farmacologia**

I farmaci antiinfiammatori non steroidei FANS (NSAIDs non-steroidal anti-inflammatory drugs), sono tra i composti più prescritti ed utilizzati a livello mondiale [38,39].

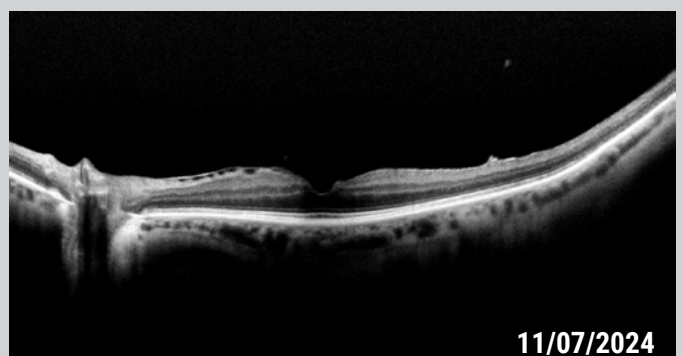
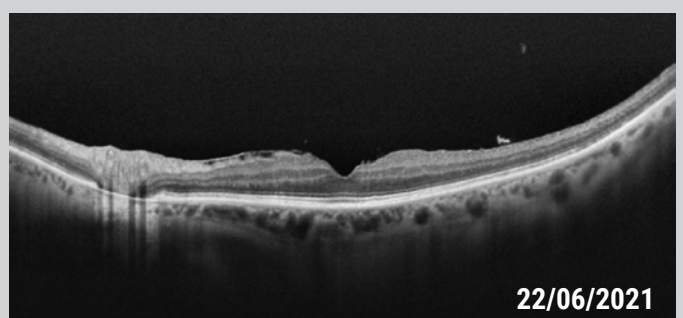
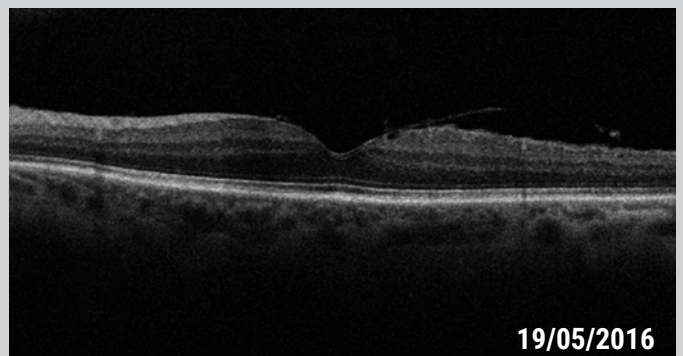
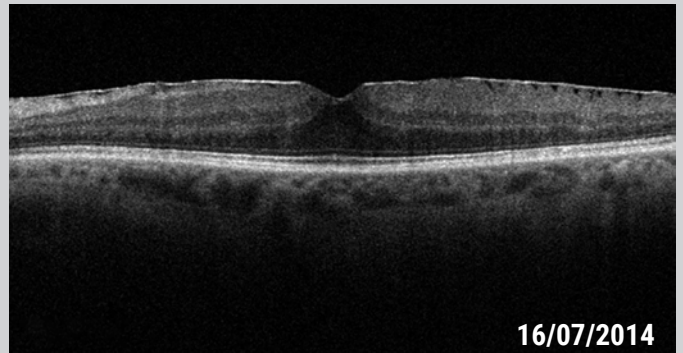
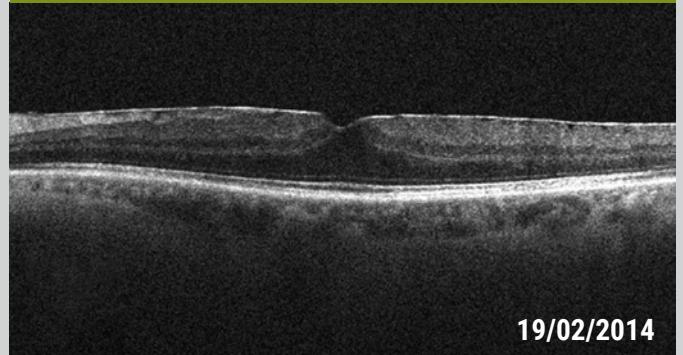
Questi principi attivi sono molto efficaci in medicina generale, particolarmente nelle malattie reumatologiche ed osteoarticolari croniche; non di meno sono prescritti nelle fasi acute delle comuni malattie da raffreddamento.

La loro azione farmacologica consiste nell'inibizione della Ciclossigenasi COX, enzima che impedisce l'ossidazione dell'acido arachidonico, acido grasso poli-insaturo a 20 atomi di carbonio con quattro doppi legami carbonio-carbonio, precursore della sintesi degli eicosanoidi. La sintesi degli eicosanoidi avviene localmente nei tessuti dove verrà successivamente espletata la loro azione; sono perciò degli autacoidi (dal

## Occhio Destro



## Occhio Sinistro



### Paziente LL

Uomo, nato il 13/12/1940.

- In data 19/02/2014, con immagini ad alta definizione HD radial 6mm, in OS si evidenziava membrana epiretinica che a tratti assumeva individualità, creando piccoli ponti con trazione omogenea nei 3 mm centrali e uno spessore al Macular Cube 512x128 nel millimetro centrale di 368 $\mu$ m. Il visus era conservato con test di Amsler positivo. La depressione foveale era pressoché scomparsa. In OD, per altro senza alterazioni, lo spessore nel millimetro centrale era di 269 $\mu$ m.
- In data 16/07/2014 il quadro tomografico non dimostrava sostanziali variazioni, confermando i dati rilevati nel primo controllo.
- In data 19/05/2016 la membrana epiretinica si attenuava moltissimo, ricompariva la depressione foveolare, rimanendo un piccolo ispessimento adeso sul clivus, senza forza trattiva.
- In data 22/06/2021, con immagini ad alta definizione HD 1(100x) 12mm, si individuava la formazione membranosa senza per altro trazioni a ponte sulla epiretina.
- In data 11/07/2024, con immagini ad alta definizione HD 1(100x) 12mm, la membrana non mostrava ulteriori evoluzioni; il visus era del tutto conservato, il test di Amsler negativo e lo spessore al Macular Cube 512x128 nel millimetro centrale era sceso a 271 $\mu$ m. In OD la struttura retinica non mostrava alterazioni dopo 10 anni di follow-up con uno spessore al Macular Cube 512x128 nel millimetro centrale di 268 $\mu$ m, del tutto invariato al primo controllo.



greco *autos sé* stesso, e *acos* droga).

Tale termine, inizialmente utilizzato dai fisiologi britannici come "ormone ad azione localizzata", era in contrasto con gli ormoni propriamente detti, sostanze che espletavano la loro attività su altre cellule localizzate invece a distanza.

Gli eicosanoidi sono sostanze locali o tissutali prodotte dall'endotelio vascolare, normalmente circolanti nel sangue, conosciuti anche come "super ormoni". Sono lipidi con funzione ormono-simile derivati dell'acido arachidonico; interagiscono con i meccanismi locali coinvolti nella flogosi, vasocostrizione e vasodilatazione.

Attualmente il termine autacoidi indica ormoni e composti vasoattivi come istamina, serotonina, chinine e fattori endoteliali oltre che le prostaglandine e i leucotrieni, sempre derivati dall'acido arachidonico.

Gli autacoidi hanno la peculiarità di avere formazione, azione e degradazione molto rapida. Impedendo l'ossidazione dell'acido arachidonico, presente nelle membrane cellulari per insulto di sostanze lesive le più varie, i Fans sono capaci di limitare e modulare il processo infiammatorio. La cascata dell'acido arachidonico è stata scoperta da John Vane nel 1971; per questa ricerca gli fu attribuito il premio Nobel nel 1982 all'unisono con Sune Bergström e Bengt Samuelsson [40]. In tale processo sono prodotti fattori infiammatori, in particolare prostanoidi (prostaglandine, prostacicline e trombossani) e leucotrieni, sempre a partire dall'acido arachidonico, attraverso l'intervento degli enzimi ciclossigenasi e lipoossigenasi.

La cascata prende avvio e rilascio di acido arachidonico dalla membrana cellulare in seguito a stimoli lesivi; in seguito, l'acido arachidonico viene ossidato ad opera degli enzimi cicloossigenasi (COX) e lipoossigenasi (LOX), con formazione di prostanoidi e leucotrieni.

I Fans, che ostacolano le COX, rappresentano

circa il 60% del mercato di analgesici negli USA [39,40].

La scoperta delle proprietà di queste sostanze risale alla civiltà egiziana e sumera. Le proprietà antipiretiche ed analgesiche delle foglie e della corteccia del salice erano note già presso queste antiche civiltà.

La storia moderna del capostipite dei Fans, il salicilato, inizia con l'osservazione da parte del reverendo Edward Stone, in seguito ufficializzata al Royal Society di Londra, dove avvenne la prima descrizione dell'effetto antipiretico dei salicilati.

L'acido acetilsalicilico ASA venne subito dopo sintetizzato nei laboratori Bayer da Felix Hoffmann, e subito dopo ne fu iniziata la commercializzazione.

L'ASA presentava stessi effetti terapeutici dell'acido salicilico con minori effetti collaterali, soprattutto a livello gastroenterico.

Originariamente impiegato come antipiretico e antiinfiammatorio, l'ASA è diventato sempre più importante anche nella prevenzione vascolare grazie alla sua azione antiaggregante. Dall'epoca della scoperta del capostipite dei Fans altre classi di composti sono state sintetizzate.

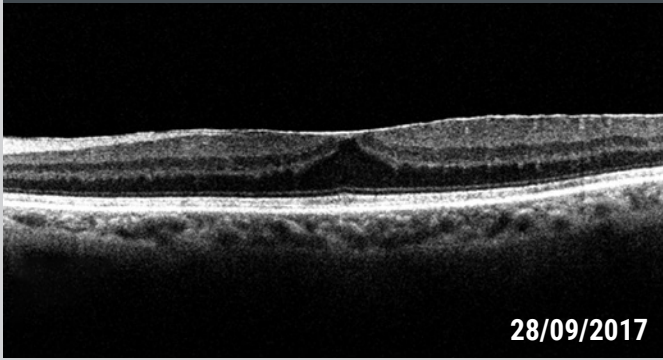
Ad oggi sono presenti oltre 20 tipi di Fans, ed altri sono in fase di sperimentazione.

### **Farmacocinetica dell'indometacina**

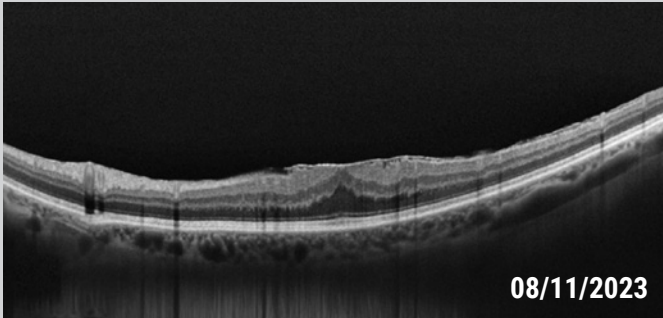
La somministrazione topica di farmaci antiinfiammatori non steroidei è una pratica molto comune dagli effetti comprovati nel management della chirurgia della cataratta, specialmente nella prevenzione e cura dell'edema maculare cistoide, oltre che nel contrasto ai segni infiammatori in camera anteriore, secondari a molteplici cause.

Il loro uso infatti aiuta a mantenere intatta la barriera ematoretinica durante la chirurgia oculare

## Occhio Destro



28/09/2017



08/11/2023

### Paziente ZF

Donna, nata il 09/03/1947.

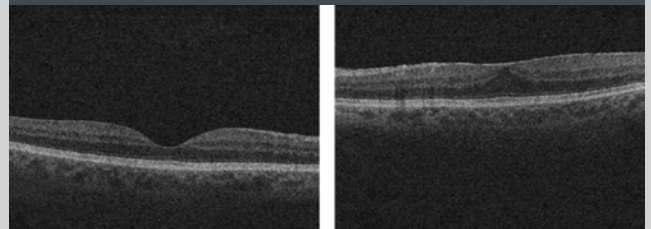
- In data 28/09/2017 all'occhio sinistro, utilizzando line B Scan HD1 (100x) 12mm, era evidente una membrana epiretinica adesa alla ILM con perdita della depressione foveolare; lo spessore al Macular Cube 512x128 nel millimetro centrale era di 347µm senza alterazioni visive né metamorfopsie.
- In data 08/11/2023 lo spessore in OS era salito a 363µm con un piastrone aumentato di volume che coinvolgeva buona parte dell'area retinica nei 6 mm centrali. Rispetto al precedente controllo l'iperriflettività della membrana epiretinica faceva acquistare a questa struttura patologica individualità e indipendenza dalla sottostante retina, pur senza determinare cavitazioni intraretiniche. La funzionalità visiva soggettiva era ancora conservata, e il test di Amsler non dava risposte chiaramente positive. L'esame fotografico effettuato nell'ultimo controllo mostrava il tipico aspetto raggrinzato della superficie retinica.
- In data 08/11/2023 il profilo retinico alla line B scan 12mm assumeva un aspetto maggiormente trattivo, passando dallo stadio Govetto 1 al Govetto 2. Gli spessori, il visus e l'amsler complessivamente non subivano variazioni di rilievo rispetto al primo controllo del 2017.



OS

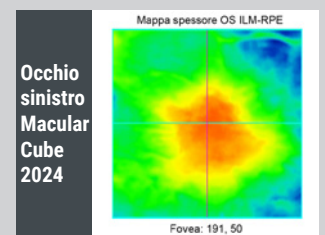
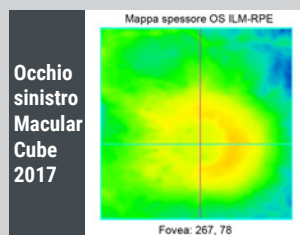
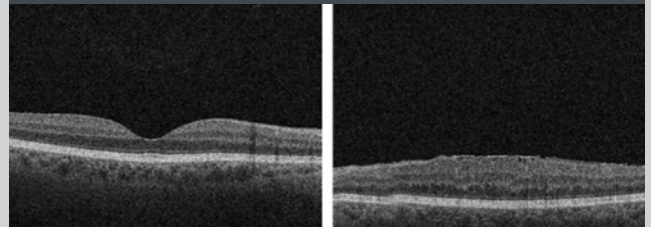
## Occhio Destro - Occhio Sinistro

28/09/2017



## Occhio Destro - Occhio Sinistro

08/11/2023



e, tra i FANS, l'indometacina, rappresenta sicuramente una molecola tra le più utilizzate.

Le ricerche sulle concentrazioni massime di indometacina nell'acqueo e nel vitreo sono state studiate dal gruppo di studio di *Drago et al.* [41]. Tali ricerche riferiscono che le concentrazioni

raggiunte a 30 minuti e 60 minuti dopo una singola instillazione di indomethacin ophthalmic suspension containing Hydroxypropylmethylcellulose (IND-HPMC; Indom™ Alfa-Intes) era superiore ad altre formulazioni, raggiungendo concentrazioni di farmaco nei tessuti oculari di 4,7, 4,3

e 3,7 volte superiori rispetto ad altre possibili combinazioni farmacologiche [41].

*K. Miyake*, già in uno studio del 1978 condotto su 50 pazienti sottoposti ad estrazione intracapsulare bilaterale di cataratta senile riferisce che l'occhio trattato con indometacina, rispetto al controlaterale non trattato, l'incidenza e la gravità dell'edema maculare cistoide erano molto più lievi. Questi risultati erano statisticamente significativi [42].

Ipotizza inoltre che la reazione retinica edematosa sia secondaria alla rottura della barriera ematoretinica, a sua volta avviata dal rilascio di prostaglandine sintetizzate principalmente nell'iride durante e, probabilmente, anche dopo, nel periodo post-operatorio [42].

*Marco R. Pastore*, del gruppo di studio di Daniele Tognetto, paragonano il diclofenac 0,1%, l'indometacina 0,5%, il nepafenac 0,3% e il bromfenac 0,09% per la concentrazione vitreale sufficiente a ridurre i livelli basali di PGE2 [43].

Hanno riscontrato che la concentrazione di PGE2 nel gruppo diclofenac era significativamente più alta rispetto agli altri FANS.

Inoltre, la somministrazione topica di indometacina o di bromfenac determina una maggiore riduzione dei livelli di PGE2 rispetto al gruppo nepafenac [43].

### **Metodi di indagine**

Studio retrospettivo di 25 occhi di 20 pazienti tutti fuchici con patologia dell'interfaccia vitreo-retinica di ambo i sessi, 8 donne e 12 maschi, di età compresa tra 54 e 84 anni senza malattie sistemiche di rilievo, in particolare senza diabete, con ametropie di non oltre tre diottrie in ambo gli occhi, seguiti da più anni anche prima dell'insorgenza della patologia oggetto del presente studio (Paziente L.G., Paziente M.F., Paziente A.G., Paziente Z.F.; nella Tabella i dati di tutti i pazienti del primo e ultimo controllo).

Una donna e un maschio, che non compaiono nella tabella riassuntiva, sono stati esclusi dallo studio perché sottoposti a chirurgia per membrana epiretinica dopo la prima visita.

Sono stati effettuati esame oculistico completo con visus per lontano e vicino, test di Amsler, di Ishihara, di Worth, tonometria secondo Godmann, conta endoteliale con microscopio speculare Topcon SP.3000P, test di Schirmer e BUT, esame fotografico widefield con Clarus 500 Zeiss, esame Angio-Oct con Angioplex 6000 Zeiss. Tutti esami eseguiti dallo stesso oftalmologo (A.L.).

Sono stati esclusi i pazienti con presenza di alterazioni iniziali del film lacrimale e con una conta endoteliale sotto 1800/2000 cellule per campo o con disomogeneità del mosaico esagonale endoteliale; esclusi inoltre i pazienti con morbidità sistemiche e/o oftalmiche concomitanti. I pazienti hanno acconsentito allo studio firmando le normative secondo la legge sulla privacy a tutela del loro anonimato.

È stato loro prescritto come terapia topica indometacina allo 0.50% collirio in confezione monodose due volte al giorno per i primi 60 giorni, e una sola goccia al giorno, preferibilmente al mattino, senza interrompere la terapia, avendo tutti un visus sopra i 6/10 al primo controllo. Nessuna terapia di supporto con integratori retinici è stata associata alla terapia topica prescritta.

Nessun paziente ha riferito intolleranza al collirio, una volta spiegato la modalità di somministrazione della sospensione che prevede un breve ma indispensabile rimescolamento del contenitore/blister prima dell'istillazione.

Tra i casi inclusi sono presenti un foro lamellare maculare secondario a membrana epiretinica trattiva e un paziente con una cisti intraretinica da trazione acuta della ialoide vitreale che nel tempo si è risolta.

Nome, Cognome, Et�, Sesso	1° controllo					2° controllo					Occhio / Occhi Interessato/I
	Data	Visus OO	Amsler OO	OO Spessore Retinico 1 mm centrale	Stage occhio interessato	Data	Visus OO	Amsler OO	OO Spessore Retinico 1 mm centrale	Stage occhio interessato	
M.M. 1947 ♀	07.2020	10/10 8/10	OK +	OD: 288 OS: 372	2	03.24	10/10 8/10	OK +	OD: 282 OS: 380	1	OS
L.G. 1952 ♀	09.2020	8/10 8/10	OK OK	OD: 285 OS: 295	1 1	03.24	7-8/10 7-8/10	OK OK	OD: 339 OS: 313	1 1	OO
C.S. 1953 ♂	07.2022	10/10 7/10	OK +	OD: 292 OS: 454	2	07.24	10/10 7/10	OK +	OD: 298 OS: 448	2	OS
G.A. 1956 ♂	03.2018	9/10 9/10	+ +	OD: 389 OS: 347	2 2	03.24	9/10 9/10	OK OK	OD: 381 OS: 274	1 1	OO
M.C. 1965 ♂	04.2022	7/10 8/10	+/ +/-	OD: 354 OS: 315	1 1	06.23	8/10 8/10	OK OK	OD: 355 OS: 348	1 1	OO
L.G. 1943 ♂	09.2023	9/10 10/10	+/ OK	OD: 351 OS: 257	2	04.24	9/10 10/10	+/ OK	OD: 350 OS: 262	1	OD
L.C. 1948 ♂	06.2018	6/10 9/10	+ OK	OD: 352 OS: 268	2	05.23	6-7/10 9/10	+/ OK	OD: 308 OS: 248	1	OD
R.A. 1957 ♀	11.2019	10/10 6/10	OK ++	OD: 267 OS: 459	3	05.23	10/10 7/10	OK +	OD: 260 OS: 349	1	OS
M.F. 1946 ♂	11.2013	6/10 7/10	+ +/-	OD: 394 OS: 284	1 1	5.24	7/10 7/10	OK OK	OD: 302 OS: 301	1 1	OO
M.C. 1960 ♀	07.2023	10/10 9/10	OK +/-	OD: 261 OS: 318	1	06.24	10/10 9/10	ok +/-	OD: 262 OS: 292	1	OS
M.M. 1966 ♀	11.2021	8/10 10/10	+/ OK	OD: 284 OS: 243	1	06.24	9/10 10/10	OK OK	OD: 256 OS: 248	1	OD
V.P. 1970 ♂	01.2022	9/10 8/10	OK OK	OD: 269 OS: 296	1	06.24	9/10 7/10	OK +/-	OD: 263 OS: 317	1	OS
F.M. 1959 ♂	10.2019	8-9/10 7/10	OK +	OD 285 OS 368	2	06.24	8-9/10 7/10	OK +/-	OD: 283 OS: 290	1	OS
Z.F. 1947 ♀	09.2017	10/10 7/10	OK ++	OD: 230 OS: 347	1	11.23	10/10 7/10	OK +	OD: 231 OS: 363	2	OS
D.A. 1955 ♂	09.2023	9/10 6/10	OK +	OD: 281 OS: 355	2	06.24	9/10 6-7/10	OK +	OD: 284 OS: 359	1	OS
R.S. 1952 ♀	06.2023	5/10 7/10	++ OK	OD: 585 OS: 269	4	06.24	5/10 7/10	++ OK	OD: 609 OS: 274	4	OD
B.M. 1958 ♀	09.2020	7/10 6/10	+ ++	OD: 392 OS: 320	2 1	06.24	7/10 6/10	+ +	OD: 378 OS: 282	2 1	OO
L.L. 1940 ♂	02.2024	10/10 10/10	OK OK	OD: 269 OS: 368	1	07.24	10/10 10/10	OK OK	OD: 268 OS: 271	0	OS
T.R. 1952 ♂	06.2017	10/10 10/10	OK OK	OD: 349 OS: 249	2	07.24	10/10 10/10	OK OK	OD: 274 OS: 253	1	OD
S.A. 1945 ♂	06.2019	10/10 10/10	OK OK	OD: 239 OS: 293	1	07.24	10/10 10/10	OK OK	OD: 236 OS: 315	1	OS

Tabella riassuntiva dei casi in studio con i due controlli, il primo e l'ultimo, con i dati del Visus, Amsler, Spessore retinico nel millimetro centrale e Stage secondo Govetto.

Particolare rilievo è stato dato allo spessore retinico maculare nei 6 millimetri centrali nelle arcate vascolari, alle variazioni strutturali intraretiniche, tomografiche e vascolari nei vari controlli. È stata seguita per la stadiazione delle membrane epiretينية la classificazione secondo Govetto *et al.* del 2017 [50].

### Discussione, considerazioni e risultati

I dati epidemiologici sulle membrane epiretينية Epiretinal Membrane ERM sono stati ricavati inizialmente dalle fotografie retiniche. Con l'avvento degli OCT la loro presenza e caratteristica sono state approfondite e comprese più compiutamente [44,45].

Il Blue Mountains Eye Study BMES [46] e il Beaver Dam Eye Study BDES sono stati due dei primi studi con grandi numeri sulle EMR [47].

Hanno riportato una prevalenza del 7% e dell'11,8% rispettivamente di ERM idiopatiche iERM; con l'osservazione a 5 anni l'incidenza cumulativa era pari al 5,3% sulla base della fotografia del fondo oculare; la bilateralità tra i due occhi nei due studi era del 19,5% e del 31%; il secondo occhio a 5 anni era interessato nel 13,5% [46,47].

Nello studio BDES, a distanza di 20 anni, è stato utilizzato il tomografo nel dominio spettrale SD-OCT; il rilevamento di ERM è risultato del 34,1%, molto superiore all'11,8% rilevato con la semplice fotografia.

Xiao W *et al.* in una metanalisi ha calcolato una prevalenza di EMR pari al 9.1% [48]. La prima classificazione delle EMR è stata proposta da Gass [49].

- *Grado 0 Cellophane maculopathy (Cellophane macular reflex, Cellophane maculopathy/retinopathy)*
- *Grado 1 Crinkled cellophane maculopathy (Primary retinal fold, Surface wrinkling*

*maculopathy/retinopathy, Internal limiting membrane shrinkage/ contraction)*

- *Grado 2 Macular pucker (Epiretinal puckering/gliosis, Pre-macular/pre-retinal fibrosis, Idiopathic pre-retinal gliosis, Pre-retinal connective tissue proliferation, Internal retinal fibrosis/fibroplasia)*
- *N/A Pseudohole*

Tra tutte le classificazioni che nel tempo si sono susseguite quella di Govetto *et al.* del 2017 è la più seguita, che verrà considerata in questo studio retrospettivo [50].

Utilizzando gli SD-OCT prevede quattro stadi secondo la presenza o assenza del pit foveale, la comparsa dello strato ectopico foveale Ectopic Inner Foveal Layers EIFLs, e la disorganizzazione degli strati retinici.

- *Stage 1: the foveal pit is present and there are well-defined retinal layers*
- *Stage 2: the foveal pit is absent but there are well-defined retinal layers*
- *Stage 3: the foveal pit is absent, there is the addition of a continuous ectopic inner foveal layer (EIFL) but the retinal layers are still well defined*
- *Stage 4: the foveal pit is absent, there is an EIFL and the retinal layers are disrupted*

La presenza di EIFL è il "plus" di questa classificazione, un nuovo biomarkers di crescente importanza fisiopatologica. La sua individuazione è dovuta alla presenza di una banda ipo/iper-riflettente in area foveale dallo strato nucleare interno, Inner Nuclear Layer INL allo strato plesiforme interno, Inner Plexiform Layer IPL [48]. La patogenesi di tale banda è incerta; tuttavia le forze di trazione dell'ERM sull'architettura retinica e la possibile risposta delle cellule del Müller, con gliosi e loro proliferazione, potrebbero

essere condizioni necessarie e sufficienti per la comparsa di EIFL [51→53]. Altri Biomarkers retinici in corso di ERM descritti in letteratura come la disorganization of retinal inner layers DRIL, microcisti nello strato nucleare interno INL microcysts, cotton ball sign CBS, foveal crack sign FCS, sono tutti stati attentamente valutati ed eventualmente descritti [54→56].

Tutti i casi descritti non hanno avuto peggioramenti significativi strutturali e funzionali durante il follow-up, tranne due pazienti che hanno effettuato intervento di peeling delle membrane, constatato l'aumento dei loro parametri retinici tomografici e la modificazione peggiorativa di quelli funzionali.

Alcuni casi, come si può rilevare nella tabella, hanno avuto un miglioramento degli spessori retinici con incremento relativo della funzionalità visiva. Il differente follow-up potrebbe costituire un limite dello studio, ma anche un dato interessante da considerare. Il periodo di osservazione è andato da 9 mesi a 11 anni nel caso del foro lamellare.

L'uso dell'indometacina topica allo 0.50% monodose, prescritto nell'intento di inibire e/o arrestare l'evoluzione della patologia in studio, è stato prescelto perché tra i fans più utilizzati in medicina e per la constatazione, validata dalla letteratura, che i processi infiammatori sono comunque presenti ed attivi in molte condizioni patologiche retiniche. Del resto non è disponibile altra efficace terapia; non si è ritenuto

opportuno tuttavia la sola osservazione. Il collirio è stato da tutti i pazienti ben tollerato. Il test di Schirmer, il BUT e la conta endoteliale con microscopio speculare non hanno fatto evidenziare nel tempo differenze significative rispetto agli esami eseguiti all'inizio del trattamento e durante il follow-up.

La terapia è stata portata avanti senza interruzione alla dose minima di una goccia al giorno anche nell'occhio adelfo sano.

Nell'occhio adelfo trattato con indometacina 0.50% monodose una volta al giorno come prevenzione non si è riscontrata, tranne che in un caso (Paziente L.G.), l'insorgenza di una iniziale membrana non trattata nei rispettivi periodi di controllo.

Questa disamina non ha la pretesa di temerarie conclusioni. Uno studio con un gruppo di controllo e/ o in doppio cieco sarebbe più che necessario. Questa disamina retrospettiva vuole solo riportare una personale esperienza, limitata per casi e tempo di osservazione, sulla evoluzione e gestione di alcuni aspetti delle patologie dell'interfaccia vitreoretinica senza evidenti segni di peggioramento. Il follow-up in queste patologie può essere anche molto lungo. Un qualche approccio terapeutico, con gli stretti controlli clinici e strumentali sempre obbligatori, credo sia possibile e giustificato anche per dare una qualche risposta alle aspettative dei pazienti sempre così manifeste e spesso pressanti.

## REFERENCES

1. Lucente A. Biomarkers & Spessore Retinico. *www Oftalmologiadomani*, Anno XI – 2020.
2. Chai L, Morris JE. Heparans sulfate in the inner limiting membrane of embryonic chicken retina binds basic fibroblast growth factor to promote axonal outgrowth. *Exp Neurol*. 1999; 1601:175-185.
3. Willi Halfter, J. Sebag, and Emmett T. Cunningham Jr. *Vitreoretinal Interface and Inner Limiting Membrane. Vitreous: in Health and Disease*, DOI 10.1007/978-1-4939-1086-1\_11, ©Springer Science+Business Media New York 2014.
4. Candiello J, Cole GJ, Halfter W. Age-dependent changes in the structure, composition and biophysical properties of a human basement membrane. *Matrix Biol*. 2010; 29:402–10. PMID: 20362054.

5. Mozghan Rezaei Kanavi, Masoud Soheilian. *Histopathologic and Electron Microscopic Features of Internal Limiting Membranes in Maculopathies of Various Etiologies*. *J Ophthalmic Vis Res* 2014; 9 (2):215-222.
6. Heegaard S. *Morphology of the vitreoretinal border region*. *Acta Ophthalmol Scand Suppl*. 1997; 222:1–31.
7. Mozghan Rezaei Kanavi, Masoud Soheilian. *Histopathologic and Electron Microscopic Features of Internal Limiting Membranes in Maculopathies of Various Etiologies*. *J Ophthalmic Vis Res* 2014; 9 (2):215-222.
8. Salzmann as cited by Hogan MJ, Alvarado JA, Weddel JE. *Histology of the human eye: an atlas and textbook*. Philadelphia: WB Saunders;1971. 488 p.
9. Uechi G, Sun Z, Schreiber E, Halfter W, Balasubramani M. *A proteomic view of basement membranes from human retinal blood vessels, inner limiting membranes and lens capsules*. *J Proteomic Res*. 2014 Aug 1;13(8):3693-3705.
10. Hung-Da Chou, Shine-Gwo Shiah, Lan-Hsin Chuang, Wei-Chi Wu, Yih-Shiou Hwang, Kuan-Jen Chen, Eugene Yu-Chuan Kang, Ling Yeung, Chung-Yi Nien and Chi-Chun Lai. *MicroRNA-152-3p and MicroRNA-196a-5p Are Downregulated When Müller Cells Are Promoted by Components of the Internal Limiting Membrane: Implications for Macular Hole Healing*. *Int. J. Mol. Sci*. 2023, 24, 17188.
11. Annalisa Altera, Gian Marco Tosi, Mari Regoli, Elena De Benedetto, Eugenio Bertelli. *The extracellular matrix complexity of idiopathic epiretinal membranes and the bilaminar arrangement of the associated internal limiting membrane in the posterior retina*. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2021, 259:2559–2571.
12. Krásnik V, Strmen P, Stefanicková J, Krajčová P. *Arteriovenous decompression for branch retinal vein occlusion with internal membrane peeling for macular edema*. *Cesk Slov Oftalmol* 2008; 64:57-61. [Article in Slovak.
13. Schumann RG, Schaumberger MM, Rohleder M, Haritoglou CH, Kampik A, Gandorfer A. *Ultrastructure of the vitreomacular interface in fullthickness idiopathic macular holes: a consecutive analysis of 100 cases*. *Am J Ophthalmol* 2006; 141:1112-1119.
14. Da Mata AP, Burk SE, Foster RE, Riemann CD, Petersen MR, Nehemy Má, et al. *Long-term follow-up of indocyanine green-assisted peeling of the retinal internal limiting membrane during vitrectomy surgery for idiopathic macular hole repair*. *Ophthalmology* 2004; 11:2246-2253.
15. Stefanidou M, Aspiotis M, Kalogeropoulos C, Christodoulou A, Psylla M, Ioachim E, et al. *Vitrectomy results for diffuse diabetic macular edema with and without inner limiting membrane removal*. *Eur J Ophthalmol* 2004; 14:137-143.
16. Mandelcorn MS, Mandelcorn E, Guan K, Adatia FA. *Surgical macular decompression for macular edema in retinal vein occlusion*. *Can J Ophthalmol* 2007; 42:116-122.
17. Takeshi Kita, Taiji Sakamoto, Tatsuhiro Ishibashi. *II.D. Hyalocytes: Essential Vitreous Cells in Vitreoretinal Health and Disease*. *Vitreous* pp 151-164. First Online: 13 September 2014. by J. Sebag. pp 395-405. Springer, New York, NY. First Online: 13 September 2014.
18. Matsunaga N, Ozeki H, Hirabayashi Y, Shimada S, Ogura Y. *Histopathologic evaluation of the internal limiting membrane surgically excised from eyes with diabetic maculopathy*. *Retina* 2005; 25:311-316.
19. Willi Halfter, J. Sebag, and Emmett T. Cunningham Jr. *Vitreoretinal Interface and Inner Limiting Membrane*. *Vitreous: in Health and Disease*, DOI 10.1007/978-1-4939-1086-1\_11, ©Springer Science+Business Media New York 2014.
20. Mozghan Rezaei Kanavi, Masoud Soheilian. *Histopathologic and Electron Microscopic Features of Internal Limiting Membranes in Maculopathies of Various Etiologies*. *J Ophthalmic Vis Res* 2014; 9 (2):215-222.
21. Matsumoto B, Blanks JC, Ryan SJ. *Topographic variations in the rabbit and primate internal limiting membrane*. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1984; 1:71–82.
22. Matsunaga N, Ozeki H, Hirabayashi Y, Shimada S, Ogura Y. *Histopathological evaluation of the inner limiting membrane surgically excised from eyes with diabetic maculopathy*. *Retina*. 2005; 25:311–6. PMID: 15805908.
23. To M, Goz M, Camenzind L, Oertle P, Candiello J, Sullivan M, Henrich PB, Loparic M, Safi F, Eller A, Halfter W. *Diabetes-induced morphological, biomechanical and compositional changes of ocular basement membranes*. *Exp Eye Res*. 2013; 116:298–307.
24. Foos RY. *Posterior vitreous detachment*. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol*. 1972; 76:480.
25. Foos RY. *Vitreoretinal juncture over retinal vessels*. *Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol*. 1977; 204:223–34. PMID:304681.
26. Foos RY. *Vitreoretinal juncture over retinal vessels*. *Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol*. 1977; 204:223–34. PMID:304681.
27. Chai L, Morris JE. *Heparans sulfate in the inner limiting membrane of embryonic chicken retina binds basic fibroblast growth factor to promote axonal outgrowth*. *Exp Neurol*. 1999; 160:175-185.
28. Sebag J. *Vitreous anatomy, aging, and anomalous posterior vitreous detachment*. In: Dartt DA, Besharse JC, Dana R, editors. *Encyclopedia of the eye*, vol. 4. Oxford: Elsevier; 2010. p. 307–15.
29. Sebag J, Gupta P, Rosen R, Garcia P, Sadun AA. *Macular holes and macular pucker: the role of vitreoschisis as imaged by*

- optical coherence tomography/scanning laser ophthalmoscopy. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 2007; 105:121–31.
30. Sebag J. Vitreoschisis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2008; 246:329–32.
  31. Takeshi Kita, Taiji Sakamoto, Tatsuhiro Ishibashi. II.D. Hyalocytes: Essential Vitreous Cells in Vitreoretinal Health and Disease. *Vitreous* pp 151-164. First Online: 13 September 2014. by J. Sebag. pp 395-405. Springer, New York, NY. First Online: 13 September 2014.
  32. Yurchenco PD. Basement membranes: cell scaffoldings and signaling platforms. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2011;3.
  33. Edwards MM, Lefebvre O. Laminins and retinal vascular development. *Cell Adh Migr.* 2013;7(1):82–9.
  34. Loparic M, Henrich PB. The bi-functional organization of human basement membranes. *PLoS One.* 2013; 8: e67660. PMID: 23844050.
  35. Gass JDM. Vitreous maculopathies. In: *Stereoscopic atlas of macular diseases.* St Louis: Mosby; 1987. p. 676–713.
  36. Mun Y, Faria, David C, Sousa, Bruna C, Almeida, Andreia L, Pinto, and Nuno P, Ferreira. Morphology of Peeled Internal Limiting Membrane in Macular Hole Surgery. *Hindawi Journal of Ophthalmology Vol 2019, Article ID 1345683, 6 pages* <https://doi.org/10.1155/2019/1345683>.
  37. Lucente A. *La tonometria biomeccanica. oftalmologiadomani - N. 1 - Anno 2015.*
  38. Holubek WJ. Chapter 37: Nonsteroidal antiinflammatory drugs. In: Hoffman RS, Howland M, Lewin NA, et al, eds. *Goldfrank's Toxicologic Emergencies.* 10th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2015.
  39. Conaghan PG. A turbulent decade for NSAIDs: update on current concepts of classification, epidemiology, comparative efficacy, and toxicity. *Rheumatol Int.* 2011;32(6):1491-1502.
  40. Vane J.R. Inhibition of Prostaglandin Synthesis as a Mechanism of Action for Aspirin-like Drugs. *Nature New Biology*, vol. 231, n. 25, 23 giugno 1971, pp. 232–235.
  41. Claudio Bucolo, Barbara Melilli, Cateno Piazza, Monia Zurria, and Filippo Drago. Ocular Pharmacokinetics Profile of Different. Indomethacin Topical Formulations. *JOURNAL OF OCULAR PHARMACOLOGY AND THERAPEUTICS Volume X, Number X, 2011.*
  42. K Miyake. Prophylaxis of aphakic cystoid macular edema using topical indomethacin. *J Am Intraocul Implant Soc;* 1978 Oct;4(4):174-9.
  43. Rossella D'aloisio, Addobbati Riccardo, Agostinis Chiera, Radillo Oriano, Giuseppe Di Martino, Marta Di Nicola, Paolo Cecchini, Daniele Tognetto. Vitreous prostaglandin E2 Changes after topical administration of diclofenac 0.1%, indometacin 0.5%, nepafenac 0.3%, and brofenac 0.09%. *Retina* 00:1–8, 2019.
  44. Duan XR, Liang YB, Friedman DS, et al. Prevalence and associations of epiretinal membranes in a rural Chinese adult population: the Handan eye study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2009;50(5):2018-2023.
  45. Meuer SM, Myers CE, Klein BE, et al. The epidemiology of vitreoretinal interface abnormalities as detected by spectral domain optical coherence tomography: the beaver dam eye study. *Ophthalmology.* 2015;122(4):787-795.
  46. Mitchell P, Smith W, Chey T, Wang JJ, Chang A. Prevalence and associations of epiretinal membranes. *The Blue Mountains Eye Study, Australia. Ophthalmology.* 1997;104(6):1033-1040.
  47. Klein R, Klein BE, Wang Q, Moss SE. The epidemiology of epiretinal membranes. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1994;92: 403-425.
  48. Xiao W, Chen X, YanW, Zhu Z, He M. Prevalence and risk factors of epiretinal membranes: a systematic review and meta-analysis of population-based studies. *BMJ Open.* 2017;7(9): e014644.
  49. Gass JDM. *Stereoscopic Atlas of Macular Disease.* St. Louis: Mosby; 1987:693-695.
  50. Govetto A, Lalane RA 3rd, Sarraf D, Figueroa MS, Hubschman JP. Insights into epiretinal membranes: presence of ectopic inner foveal layers and a new optical coherence tomography staging scheme. *Am J Ophthalmol.* 2017;175: 99-113.
  51. Govetto A, Su D, Farajzadeh M, et al. Microcystoid macular changes in association with idiopathic epiretinal membranes in eyes with and without glaucoma: clinical insights. *Am J Ophthalmol.* 2017; 181:156-165.
  52. Doguizi S, Sekeroglu MA, Ozkoyuncu D, Omay AE, Yilmazbas P. Clinical significance of ectopic inner foveal layers in patients with idiopathic epiretinal membranes. *Eye (Lond).* 2018; 32:1652-1660.
  53. Alkabes M, Fogagnolo P, Vujosevic S, Rossetti L, Casini G, De Cilla S. Correlation between new OCT parameters and metamorphopsia in advanced stages of epiretinal membranes. *Acta Ophthalmol.* 2020;98(8):780-786.
  54. Chen SJ, Tsai FY, Liu HC, Chung YC, Lin TC. Postoperative inner nuclear layer microcysts affecting long-term visual outcomes after epiretinal membrane surgery. *Retina.* 2016; 36:2377-2383.
  55. Tsunoda K, Watanabe K, Akiyama K, Usui T, Noda T. Highly reflective foveal region in optical coherence tomography in eyes with vitreomacular traction or epiretinal membrane. *Ophthalmology.* 2012; 119:581-587.
  56. Ishibashi T, Iwama Y, Nakashima H, Ikeda T, Emi K. Foveal Crack Sign: An OCT sign preceding macular hole after vitrectomy for rhegmatogenous retinal detachment. *Am J Ophthalmol.* 2020; 218:192-198.





Già Professore Ordinario di endocrinologia e Direttore della O. U. di Endocrinologia 2 dell'Azienda Ospedaliera-Universitaria, oltre che della Scuola di Specializzazione di Pisa, la brillante carriera del Professor Claudio Marcocci è costellata da numerosi soggiorni di studio all'estero, in particolare presso la Endocrine Unit di Londra e al National Institutes of Health di Bethesda, US. Ha svolto particolari ed importanti studi sulle patologie tiroidee e sull'oftalmopatia basedowiana, ritenuti pietre miliari dell'endocrinologia. Membro di numerosissime Società Scientifiche in Italia e all'estero, è autore di oltre 350 pubblicazioni su riviste internazionali di grande prestigio e di singoli capitoli su svariati libri pubblicati all'estero. Vincitore di numerosi premi come il "Radim" nel 1986, ha partecipato alla stesura delle più importanti Linee Guida Internazionali sulle malattie endocrinologiche. Ringrazio Marco Nardi, prezioso nostro tramite, per il contatto realizzato con il Professor Claudio Marcocci che con gratitudine ringraziamo per questo importante contributo alla nostra Rivista.

**Claudio Marcocci**

Università di Pisa e Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana

## Inquadramento clinico, diagnosi e terapia della orbitopatia basedowiana

**Abstract:** L'orbitopatia basedowiana (OB) è presente in circa il 35-45% dei pazienti con morbo di Basedow, più comunemente in forma lieve e moderata -grave nel 5-6% di casi. Le forme lievi vanno generalmente incontro a risoluzione spontanea ma possono anche progredire. Principali fattori di rischio sono il fumo, la disfunzione tiroidea, il trattamento dell'ipertiroidismo con radioiodio. I casi conclamati devono essere prontamente indirizzati a centri di riferimento con simultanea valutazione endocrina e oftalmica. La scelta del trattamento si basa sulla valutazione della attività clinica e della gravità. Nelle forme lievi e attive, si ricorre a trattamenti locali e alla somministrazione di selenio. Nelle forme moderate-gravi e attive il trattamento di prima scelta consiste nella somministrazione ev di GC, associata o meno a micofenolato sodico. Una dose cumulativa di 4.5 g di metilprednisolone ev in 12 infusioni settimanali è il regime ottimale, ma dosi cumulative più elevate (7.5 g) possono essere utilizzate nei casi più gravi. I trattamenti di seconda linea per la OB moderata -grave e attiva includono: i) secondo ciclo di metilprednisolone ev (dose cumulativa 7.5 g); ii) GC orali combinati con radioterapia orbitale, iii) ciclosporina o azatioprina; iv) rituximab; v) tocilizumab; vi) teprotumumab. Nelle forme con rischio per la vista si utilizzano in prima linea alte dosi metilprednisolone ev e, se inefficaci, la decompressione orbitale. Nelle forme inattive con manifestazioni residue può essere utilizzata la chirurgia riabilitativa (decompressione orbitaria, chirurgia dello strabismo, chirurgia delle palpebre).

**Keywords:** orbitopatia basedowiana, morbo di Basedow, GC.

**Abbreviations:** OB, orbitopatia basedowiana; CAS, Clinical Activity score, TRAb. TSH receptor antibodies; FT4, tiroxina libera, FT3, triiodotironina libera; TED, Thyroid Eye Disease; QoL, Quality of life; EUGOGO, European Group on Graves Orbitopathy; TAC, tomografia assiale computerizzata; RM, risonanza magnetica; GC, glucocorticoidi; RCT, randomized clinical trial; IGF-1, insulin-like growth factor.

## INTRODUZIONE

L'orbitopatia basedowiana (OB) è una manifestazione clinica del morbo di Basedow, malattia autoimmune responsabile della maggior parte dei casi di ipertiroidismo. È presente in circa il 35-45% dei pazienti con morbo di Basedow hanno manifestazioni cliniche riconducibili alla OB. Prima di affrontare le tematiche relative all'orbitopatia basedowiana (OB) credo utile una breve trattazione del morbo di Basedow, di cui l'OB rappresenta una importante aspetto.

## MALATTIA DI BASEDOW

La malattia di Basedow, noto anche come malattia di Graves, è una malattia autoimmune e la più frequente causa dell'ipertiroidismo, cioè un'eccessiva produzione di ormoni tiroidei (70% dei casi) (1).

## Epidemiologia

La malattia ha una prevalenza di circa 1-2% nella popolazione generale con un rapporto femmine maschi di 5-10 /1 e maggior frequenza nelle aree iodo-sufficienti. La malattia può manifestarsi a qualsiasi età, ma è più comune tra i 30 e i 50 anni.

## Patogenesi

L'ipertiroidismo è causato dalla presenza di autoanticorpi diretti contro il recettore del TSH (TSH receptor antibodies, TRAb), espresso sulla cellula follicolare tiroidea. I TRAb mimano l'azione del TSH causando un'eccessiva, in controllata sintesi di ormoni tiroidei ed ipertiroidismo.

## Manifestazioni cliniche

I sintomi tipici sono: perdita di peso, irritabilità, aumento della sudorazione, tremori, palpitazioni, intolleranza al caldo, eccessiva stanchezza.

**Segni clinici:** aumento di volume della tiroide

(gozzo), protrusione degli occhi (proptosi o esoftalmo) generalmente bilaterale, ma può essere anche unilaterale, e mixedema pretibiale (ispessimento/edema della pelle non improntabile a livello della superficie anteriore della gamba e raramente del piede).

## Diagnosi

Gli esami di laboratorio indicano un aumento della tiroxina libera (FT4) e della triiodotironina libera (FT3) con soppressione del TSH, associato a positività dei TRAb e degli anticorpi anti-tireoperossidasi e più raramente anti-tireoglobulina.

## Imaging

L'ecografia tiroidea è utile per valutare la struttura ed il volume della ghiandola, generalmente aumentato. La scintigrafia tiroidea, raramente utilizzato a scopo diagnostico, mostra generalmente una distribuzione omogenea del tracciante radioattivo (iodio o Tecnezio).

## Terapia dell'ipertiroidismo

La terapia medica rappresenta il trattamento iniziale nella maggior parte dei casi. Si basa sull'utilizzo di farmaci antitiroidei che agiscono inibendo la sintesi di ormoni tiroidei. Il farmaco generalmente usato è il metimazolo (nel primo trimestre di gravidanza è preferibile il propiltiouracile), utilizzando dosi progressivamente decrescenti fino alla dose di mantenimento, per una durata totale del trattamento di 18 mesi. Circa il 50% dei casi può andare incontro negli anni successivi alla recidiva dell'ipertiroidismo. Nell'fase iniziale utile l'impiego di beta-bloccanti per ridurre la tachicardia ed i tremori.

Lo iodio radioattivo agisce danneggiando le cellule tiroidee ed inducendo nella maggior parte dei casi un ipotiroidismo. Relativamente raro il

suo impiego come terapia iniziale, è abbastanza spesso usato nei casi di recidiva dell'ipertiroidismo dopo terapia con antitiroidei di sintesi. La terapia chirurgica consiste sull'asportazione pressoché totale della tiroide e trova indicazione in presenza di un gozzo voluminoso, dopo aver controllato l'ipertiroidismo con antitiroidei di sintesi. Altra indicazione è l'ipertiroidismo recidivante dopo antitiroidei di sintesi, da preferire al radioiodio quando la tiroide è relativamente grande.

#### **Monitoraggio e gestione a lungo termine**

La gestione a lungo termine del morbo di Basedow richiede un monitoraggio regolare della funzione tiroidea per evitare ipotiroidismo indotto dal trattamento. I pazienti trattati con iodio radioattivo o chirurgia possono sviluppare ipotiroidismo e necessitare di terapia sostitutiva con levotiroxina.

#### **Altre manifestazioni tipiche del morbo di Basedow**

- **Orbitotomia basedowiana (OB)**, da altri chiamata orbitopatia associata alla tiroide (thyroid eye disease, TED), è presente ad un accurato esame fino al 35-45% dei pazienti con morbo di Basedow mixedema pretibiale.
- **Mixedema pretibiale**, caratterizzato da edema non improntabile sulle superficie anteriore della gamba e raramente del piede, è estremamente raro e generalmente osservato in pazienti affetti anche da OB.

#### **ORBITOPATIA BASEDOVIANA**

La OB è la principale manifestazione extratiroidea del morbo Basedow (2). Ha un'incidenza è relativamente rara (incidenza stimata: 0,54-0,9 casi/100.000/anno negli uomini, 2,67-3,3 casi/100.000/anno nelle donne) con casi più

comunemente lievi e non progressivi e forme da moderate a gravi che rappresentano solo il 5-6% dei casi (3). La OB ha un impatto importante sulla qualità della vita (QoL), anche in presenza di malattie lievi e rappresenta un onere significativo per la salute pubblica, in termini di costi diretti e indiretti (4). La OB rappresenta una delle principali sfide terapeutiche nelle sue forme da moderate a gravi, spesso incompletamente responsive ai trattamenti medici disponibili.

Negli ultimi 30 anni è stata riportata una riduzione dell'incidenza della OB nei pazienti con morbo di Basedow, così come della sua gravità quando presente (5). Questa tendenza secolare è probabilmente di origine multifattoriale (ad esempio, diminuzione dell'abitudine al fumo, diagnosi precoce e migliore controllo della disfunzione tiroidea). Un ruolo rilevante è svolto da una migliore interazione tra endocrinologi e oftalmologi, che porta alla diagnosi e trattamento precoci. Inoltre, la OB lieve può progredire verso una malattia più grave che richiede la consulenza di esperti e una guida per un piano di gestione generale. Pertanto è fondamentale indirizzare tutti i pazienti con OB conclamata, compresi quelli ad alto rischio di deterioramento della OB (OB lieve e attiva, fumatori, ipertiroidismo grave/instabile, alto livello sierico di TRAb a centri con un ambulatorio dedicato con simultanea valutazione endocrina e oftalmica (6), in quanto ciò fornirà una diagnosi accurata e tempestiva per migliorare la prognosi e la QoL. I casi più lievi senza fattori di rischio possono essere gestiti da medici di base, medici generici, internisti o oftalmologi generali, a meno che non si verifichi una progressione. L'European Group on Graves Orbitopathy (EUGOGO), costituito nel 1999 da un gruppo internazionale di endocrinologi ed oculisti con ampia esperienza nel trattamento della OB, ha dedicato un ampio



Figura 1 - Quadri clinici di orbitopatia basedowiana (OB): A. OB monolaterale; B. OB lieve attiva; C. OB bilaterale, inattiva, prevalente a dx; D. OB inattiva con residua restrizione della motilità oculare; E. OB moderata-severa attiva; F. Chemosi grave unilaterale.

sforzo per affrontare varie tematiche relative alla valutazione e gestione del paziente con OB. In particolare, ha fornito utili elementi per la valutazione clinica e ha redatto nel 2016 le prime Linee guida per il trattamento della OB che sono state aggiornate nel 2021 per quanto riguarda la terapia medica. La maggior parte dei contenuti di questo articolo sono basati sul lavoro svolto EUGOGO, di cui sono stato uno dei membri fondatori.

### Valutazione della OB

La diagnosi di OB si basa sui seguenti criteri:

- i) presenza di manifestazioni oculari;
- ii) presenza di autoimmunità tiroidea associata generalmente ad ipertiroidismo;
- iii) esclusione di diagnosi alternative.

Il sintomo più frequente (70-80% dei casi) è una modificazione dell'aspetto del paziente, dovuto a retrazione palpebrale con o senza proptosi, associato a edema dei tessuti periorbitari. Circa il 40% dei pazienti presenta inoltre sintomi riferiti a disturbi della superficie oculare: senso di corpo estraneo, fotofobia e lacrimazione. La presenza di proptosi e retrazione palpebrale può causare lagofalmo eventualmente associato ad alterazioni corneali. La diplopia è raramente presente nelle fasi iniziali. In ragione della natura soggettiva dei segni infiammatori per la loro valutazione può essere utile il confronto con una serie di fotografia contenute in un atlante che può essere scaricato dal sito EUGOGO (<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1046/j.1365-2265.2001.01349.x?sid=nlm%3Apubmed>).

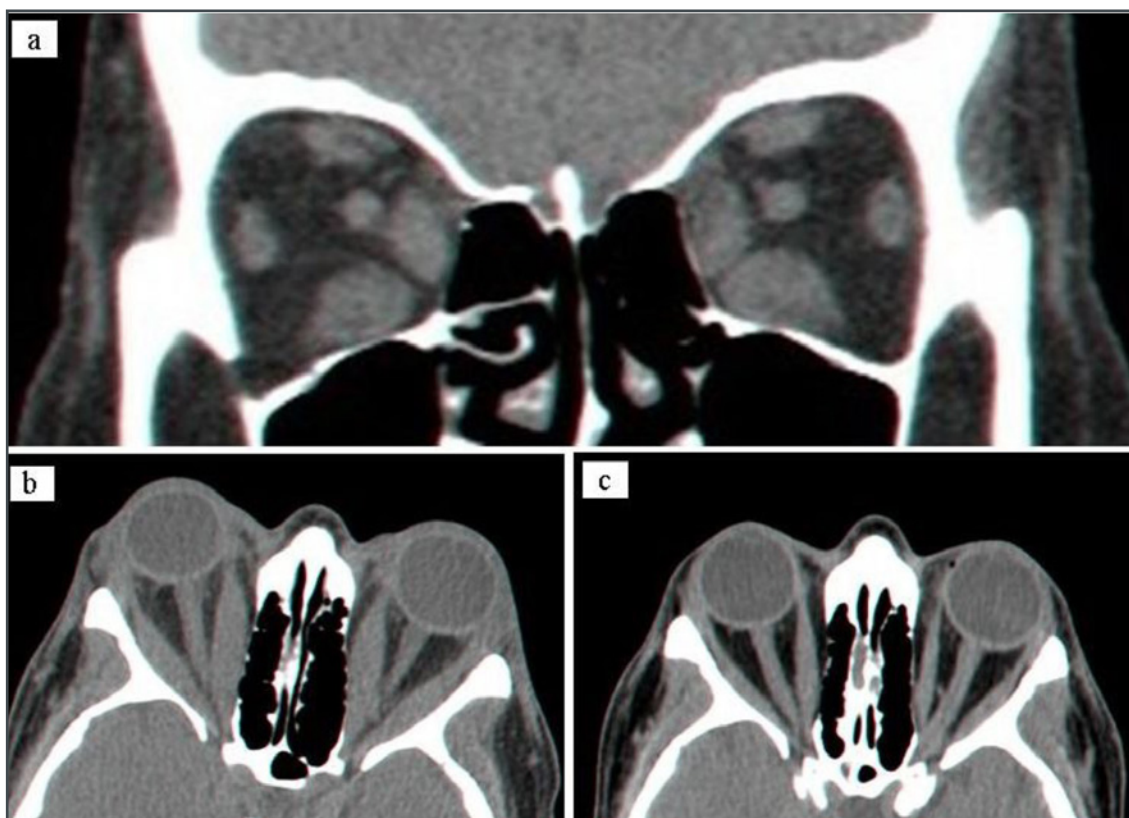


Figura 2 - Scansioni TAC dell'orbita in 3 casi di OB. A. Scansione assiale che evidenzia aumento bilaterale dello spessore del retto inferiore e laterale; B. Scansione assiale in un caso di neurite ottica, ben evidente un apice orbitale affollato con un'assenza quasi completa a sinistra di grasso orbitale perineurale; C. Scansione assiale di un caso inusuale di OB con esoftalmo dovuto ad aumento del tessuto fibroadiposo retroorbitario in assenza di ispessimento dei muscoli extraoculari.

I quadri clinici sono estremamente variabili, da forme lievi a forme estremamente gravi (Fig. 1).

Le seguenti manifestazioni dovranno essere prese in esame durante l'esame oculistico:

- gonfiore delle palpebre
- eritema palpebrale
- arrossamento congiuntivale
- chemosi
- Infiammazione della caruncola e della plica

La valutazione deve inoltre valutare i seguenti segni:

- Compromissione dei tessuti molli
- Interessamento dei tessuti molli
- Valutazione della proptosi/esoftalmo
- Valutazione della motilità oculare

- Presenza di lesioni corneali
- Valutazione del visus

Per i dettagli relativi ai parametri da utilizzare per una corretta ed esaustiva valutazione oculare si consiglia di fare riferimento al capitolo "Clinical Manifestations" (7).

#### Imaging orbitario

L'imaging orbitario [tomografia assiale computerizzata (TAC)/risonanza magnetica (RM)] non è necessario nella valutazione standard del paziente. È utile quando il quadro clinico è atipico: assenza di ipertiroidismo e di anticorpi anti-tiroide, oftalmopatia monolaterale, sospetto di neurite ottica e soprattutto per la diagnosi differenziale con altre patologie che possono

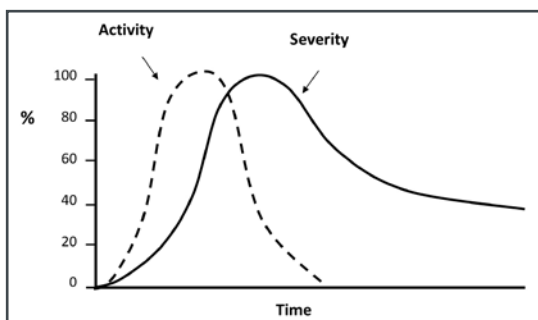


Figura 3 - Curva di Rundle. Relazione tra attività e severità.

simulare la OB: miosite orbitaria, fistola carotidocavernosa, malattia orbitaria IgG4-correlata, meningioma orbitario, linfoma non-Hodgkin. La TAC consente di ottenere immagini dettagliate dell'anatomia orbitaria permette una simultanea valutazione delle strutture ossee e dei tessuti molli, sempre necessaria in caso di decompressione orbitari (Fig. 2). Ha una maggiore sensibilità rispetto alla RM nel valutare l'aumento dello spessore dei muscoli extraoculari (9).

La RM consente una migliore valutazione dei tessuti molli ed è superiore alla TAC in caso di sospetto di processi infiammatori orbitari di altra natura, miosite e linfoma. La RM infine fornisce informazioni relative all'attività della malattia attraverso la misura del T2relaxation time (9).

**CLASSIFICAZIONE DELLA OB**

Nella sua storia naturale l'OB attraversa diverse fasi. Nella prima fase si osserva una progressione dei segni e sintomi, con segni di infiammazione, seguita da una seconda fase di stabilità ed infine una terza fase con graduale miglioramento, anche se possono residuare alcune manifestazioni cliniche. Questo corso della malattia è ben illustrato dalla curva di Rundle (10). (Fig. 3) Le decisioni terapeutiche si basano sull'attività clinica, sulla gravità e sulla durata della OB [7]. Il

Tabella 1 - Valutazione soggettiva della diplopia secondo lo score di Gorman	
Assente	nessuna diplopia
Intermittente	diplopia nella posizione primaria dello sguardo, quando si è stanchi o al primo risveglio
Incostante	diplopia agli estremi dello sguardo
Costante	diplopia continua nella posizione primaria o di lettura
Ref. 8	

Tabella 2 - Clinical activity score (CAS) <sup>1</sup>
Dolore oculare a riposo
Dolore oculare al tentativo di guardare verso l'alto, di lato o verso il basso
Arrossamento delle palpebre
Gonfiore delle palpebre
Arrossamento della congiuntiva
Chemosi della congiuntiva
Chemosi della caruncola
Aumento della proptosi di $\geq 2$ mm
Diminuzione dei movimenti oculari in qualsiasi direzione di $\geq 5$ gradi
Diminuzione dell'acuità visiva stenopeica di $\geq$ una linea sulla tabella di Snellen
<sup>1</sup> I primi sette elementi sono stati valutati alla prima visita e gli ultimi tre valutati nella valutazione successiva. Viene assegnato un punto a ciascuna manifestazione, se presente. La OB è considerata attiva se il CAS è $\geq 3$ o $\geq 4$ , a seconda che vengano valutati i primi 7 o tutti i 10 elementi (ref. 11).

trattamento antinfiammatorio/immunosoppressivo è significativamente meno efficace dopo 18 mesi di durata della malattia [19].

**Attività:** La valutazione dell'attività clinica

Tabella 3 - Valutazione della gravità della OB secondo EUGOGO

OB lieve
<p>Pazienti le cui caratteristiche della GO hanno un impatto minore sulla vita quotidiana, insufficiente a giustificare un trattamento immunosoppressivo o chirurgico. Di solito presentano una o più delle seguenti condizioni:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• lieve retrazione palpebrale (&lt;2 mm)</li> <li>• lieve coinvolgimento dei tessuti molli</li> <li>• esoftalmo &lt;3 mm sopra la norma per razza e sesso</li> <li>• diplopia assente o intermittente</li> <li>• esposizione corneale responsiva ai lubrificanti</li> </ul>
OB da moderata a grave
<p>Pazienti senza rischio per la vista, la cui malattia oculare ha un impatto sufficiente sulla vita quotidiana da giustificare i rischi della immunosoppressione (se OB attiva) o intervento chirurgico (se OB inattiva). Di solito presentano due o più delle seguenti condizioni:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• retrazione palpebrale ≥2 mm</li> <li>• coinvolgimento moderato o grave dei tessuti molli</li> <li>• esoftalmo ≥3 mm sopra la norma per razza e sesso</li> <li>• diplopia incostante o costante</li> </ul>
OB che minaccia la vista (OB molto grave)
<p>Pazienti con neurite ottica e/o rottura corneale</p>
<p>Ref. 19</p>

(clinical activity score, CAS) è il miglior sistema di punteggio convalidato, anche se ha dei limiti, come la sua caratteristica binaria (sì/no) [20] ed è composto da sette elementi (11). Un punteggio >/ 3 definisce la malattia "attiva". Un CAS di 10 elementi, basato sulla modifica di alcuni parametri, è utile per valutare la progressione recente della OB [20] (Tab. 2).

**Severità:** La classificazione EUGOGO in OB lieve, da moderata a grave con rischio per la vista (Tab. 3) è stato convalidato in studi clinici e di ricerca (12) e rappresenta un elemento importante nella scelta della terapia. Altri sistemi di punteggio consentono la quantificazione: VISA (13), NOSPECS (14), consentono di valutare la severità della malattia [26]. La risonanza magnetica e la TAC forniscono informazioni sull'espansione dei tessuti orbitali (ispessimento muscolare, compartimento adiposo) (12).

## MISURE GENERALI VALIDE IN TUTTI I CASI DI OB

### Controllo dei fattori di rischio (15)

- Il controllo della **disfunzione tiroidea** con i farmaci antitiroidei è di fondamentale importanza. Sia l'ipertiroidismo che l'ipotiroidismo hanno un impatto negativo sulla OB.
- Tutti i pazienti con morbo di Basedow dovrebbero essere esortati alla **sospensione del fumo**. I fumatori hanno una OB più grave; lo sviluppo o la progressione della OB più frequenti dopo il trattamento con iodio radioattivo [38]; una minore risposta ai trattamenti immunosoppressivi la sospensione del fumo è probabilmente associata ad un migliore andamento della OB.
- Il trattamento con **iodio radioattivo** comporta un rischio consistente di provocare una

progressione o de novo insorgenza di OB. Sia l'insorgenza de novo che la progressione della OB sono più probabili nei fumatori, in pazienti con durata della GD <5 anni e meno probabile nei pazienti con OB di lunga data e inattiva ed in quelli con elevati livelli di TRAb e possono essere prevenuti da un concomitante ciclo a breve termine di prednisone orale.

- L' **ipercolesterolemia** è un fattore di rischio emergente per la OB. Recenti studi indicano una associazione della OB con il colesterolo totale e LDL e che l'uso di statine è associato a un ridotto rischio di insorgenza di OB, suggerendo un'azione pro-infiammatoria del colesterolo che un effetto antinfiammatorio delle statine (indipendentemente dai livelli di colesterolo (16).
- L'infiammazione della superficie oculare e l'occhio secco sono frequenti nei pazienti affetti da GD, indipendentemente dalla presenza di OB conclamata. Il trattamento con **lacrime artificiali e gel e unguenti oftalmici** durante la notte, soprattutto in presenza di lagoftalmo, è raccomandato ai pazienti con OB sin dalla prima osservazione, così come ai pazienti con GD senza OB conclamata, quando lamentano sintomi di secchezza oculare.

### Qualità della vita

La OB, in particolare nella sua forma grave, può compromettere la QoL, principalmente come conseguenza di un aspetto facciale alterato e di una disfunzione visiva come la diplopia. È disponibile un questionario specifico per la valutazione della QoL nella OB che comprende 16 domande, 8 che valutano le conseguenze della diminuzione dell'acuità visiva e diplopia

e 8 le conseguenze psicologiche dell'alterazione dell'aspetto del viso (17). Il questionario è disponibile in diverse lingue e può essere scaricato dal sito EUGOGO (<https://www.eugogo.eu/media/okznc0da/questionnaire-italian.pdf>).

### TRATTAMENTO DELL'IPERTIROIDISMO NEI PAZIENTI CON OB

Il trattamento ottimale per l'ipertiroidismo nei pazienti con OB è un dilemma irrisolto, e non ci sono evidenze attuali sulla superiorità dell'approccio conservativo (trattamento con farmaci antitiroidei) rispetto all'approccio ablativo (tiroidectomia totale, trattamento con radioiodio, ablazione totale della tiroide) o viceversa. Se l'orbitopatia stabile e di lunga durata, indipendentemente dalla sua gravità, è possibile selezionare qualsiasi trattamento per l'ipertiroidismo in quanto è improbabile che ci possa essere una progressione della malattia. Ove si opti per il radioiodio la profilassi corticosteroidica può essere presa in considerazione nei pazienti a rischio (18).

Se la OB è attiva e lieve, è preferibile il trattamento con farmaci antitiroidei o tiroidectomia totale, ma può essere utilizzato anche il trattamento RAI, a condizione che venga somministrata la profilassi con glucocorticoidi (GC). Quando l'orbitopatia è moderata/grave e attiva, la sua gestione deve essere prioritaria, perché un ritardato trattamento è associato ad una minore risposta alla terapia. In questi casi l'ipertiroidismo è controllato con farmaci antitiroidei, che possono essere somministrati più a lungo dei soliti 18-24 mesi.

### TERAPIA

La trattazione della terapia della OB, nelle sue varie forme, riflette le indicazioni delle recenti



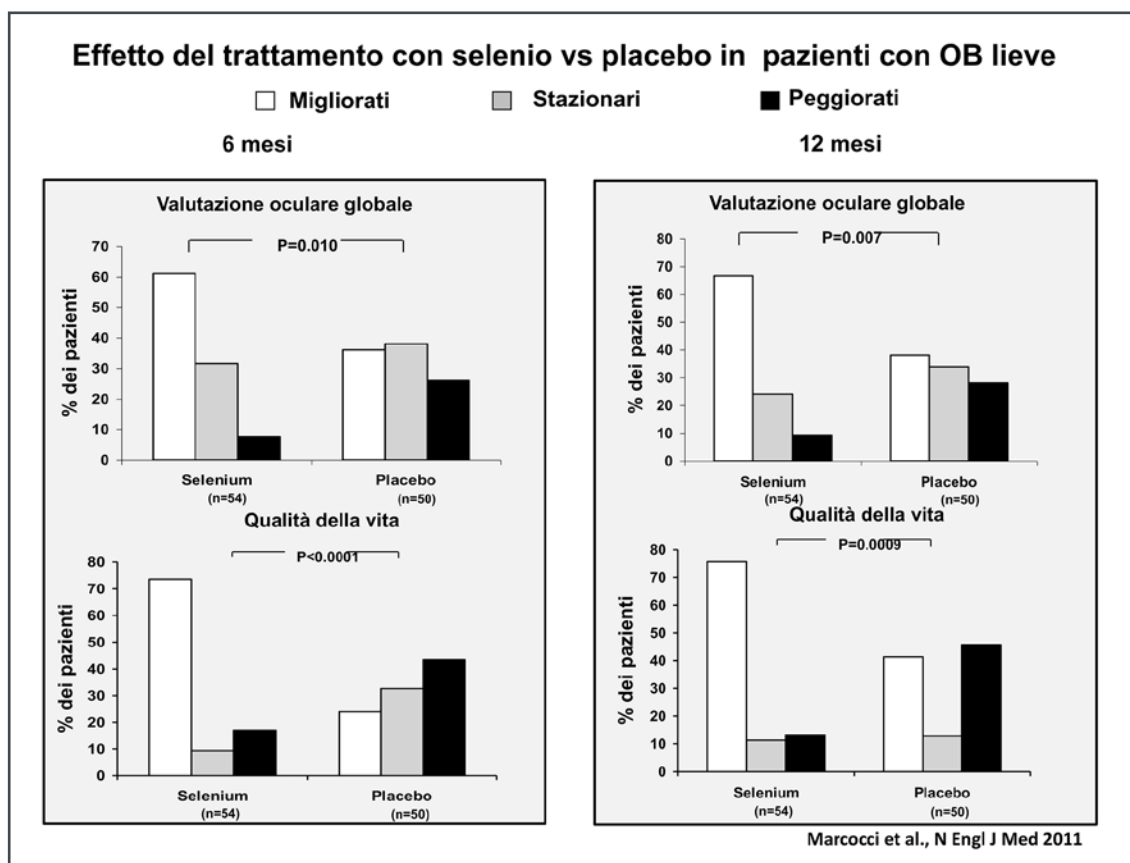


Figura 4 - Effetto di un ciclo di 6 mesi di selenio vs placebo in pazienti OB lieve. Valutazione complessiva oculare e qualità della vita (GO-QOL) a 6 mesi (fine del trattamento; pannello di sinistra) e 12 mesi (6 mesi dopo la sospensione del trattamento; pannello di destra). Modificato da Marcocci et al. (rif. 18).

linee guida dell'EUGOGO pubblicate nel 2021 (19). È stato successivamente pubblicato un consenso della American Thyroid Association e della European Thyroid Association che in larga misura concorda con quanto raccomandato dalle linee guida dell'EUGOGO, con alcune differenze legate alla approvazione da parte della Food and Drug Administration del teprotumumab attualmente non disponibile in Europa (vedi Terapia OB moderata-severa).

### OB Lieve

La maggior parte dei pazienti con OB lieve va incontro ad una risoluzione spontanea delle manifestazioni oculari. Pertanto, sono sufficienti una strategia vigile e trattamenti locali. I pazienti che vivono in aree carenti di selenio possono

trarre beneficio dall'integrazione orale di selenio sottoforma di selenito di sodio (200 µg pari a 91,2 µg di selenio] al giorno per sei mesi (20) o seleniomietionina (100 µg al giorno) (Fig. 4). Sebbene una strategia attendista sia possibile nella maggior parte dei pazienti alcuni possono avere un profondo impatto sulla QoL: in questi casi il trattamento immunosoppressivo a basse dosi (OB attiva) o la chirurgia riabilitativa (OB inattiva) possono essere presi in considerazione dopo adeguato counseling in merito ai possibili effetti collaterali (21).

### OB moderata/grave

Nei pazienti con OB da moderata a grave e attiva, l'obiettivo iniziale del trattamento è quello di abbreviare la fase attiva della malattia e

migliorare le manifestazioni oculari soggettive e oggettive (15).

I risultati del trattamento sono meglio se effettuato entro un anno dall'esordio delle manifestazioni oculari. L'efficacia della terapia immunosoppressiva varia dal 50 all'80% dei casi ma raramente porta a una risposta completa e soddisfacente. La malattia inattiva residua può trarre beneficio dalla chirurgia riabilitativa. I non-risponder possono richiedere un secondo ciclo di terapia immunosoppressiva utilizzando diversi farmaci/trattamenti, da soli o in combinazione. I pochi non responsivi o parzialmente responsivi avranno bisogno di un approccio chirurgico.

È necessaria un'ampia consulenza quando si discute il piano di trattamento. Il paziente deve essere informato che sarà impegnato in un percorso complesso, spiegando chiaramente benefici e rischi delle varie opzioni terapeutiche. La risposta alla terapia iniziale non può essere prevista. Il paziente deve essere consapevole che potrebbero essere necessari ulteriori trattamenti medici e/o chirurgici, in particolare la chirurgia riabilitativa, anche nei responder, nel tentativo di ripristinare l'aspetto e la funzione oculare pre-malattia. La scelta del trattamento dovrebbe basarsi su diverse considerazioni che non si limitano all'efficacia basata sull'evidenza e alla sicurezza a breve e lungo termine, ma dovrebbero includere anche la valutazione dei costi e dei rimborsi da parte del sistema sanitario, la disponibilità di farmaci, le infrastrutture per l'erogazione di trattamenti altamente specializzati e la scelta personale del paziente informato all'interno di un processo decisionale condiviso.

#### **GC per via sistemica o locale**

I GC sistemici ad alte dosi hanno potenti effetti

antinfiammatori e immunosoppressivi che sono stati sfruttati con successo per la gestione della OB da moderata a grave e attiva. I GC per via endovenosa sono stati indicati come trattamento di prima nella forma attiva moderata/ grave (22). La somministrazione endovenosa è più efficace di quella per via orale e meglio tollerata (22). La via orale rimane una opzione laddove esista una controindicazione all'uso di GC per via endovenosa.

Il protocollo più impiegato prevede una dose cumulativa di 4,5 g di metilprednisolone, somministrata in 12 infusioni settimanali (sei infusioni da 0,5 g, seguite da sei infusioni da 0,25 g) (23). Una dose cumulativa più elevata (7,5 g), con dose iniziale giornaliera di 0,75 g, deve essere riservata ai casi più gravi più elevato rischio di eventi avversi (24). I dati di sicurezza suggeriscono che, ad eccezione delle forme con rischio per la vista, le dosi singole non dovrebbero superare 0,75 g, le dosi cumulative dovrebbero essere inferiori a 8,0 g e la terapia in giorni consecutivi dovrebbe essere evitata, in quanto associata a un tasso significativamente più elevato di eventi avversi (tossicità epatica e gravi eventi avversi cardiovascolari) (25, 26). La somministrazione ev di GC deve essere eseguita lentamente (1-2 ore) con stretto controllo.

Pertanto, prima di iniziare il trattamento e dopo esclusione di un concomitante ricesso infettivo (conta di globuli bianchi), è necessario valutare il rischio cardiovascolare, gli enzimi epatici e i marcatori dell'epatite virale, al fine di valutare i rischi e le controindicazioni (12). Inoltre, gli enzimi epatici devono essere attentamente monitorati durante il trattamento (26). Una recente epatite virale, una disfunzione epatica significativa, la grave morbilità cardiovascolare o i disturbi psichiatrici rappresentano controindicazioni

assolute al trattamento con GC per via endovenosa (27), mentre il diabete e l'ipertensione dovrebbero essere ben controllati prima di iniziare il trattamento (12). Si raccomanda la protezione dell'osso e, se del caso, l'uso di inibitori della pompa protonica. La risposta ai GC per via endovenosa di solito si verifica precocemente, ma può essere ritardata alla seconda metà del ciclo di trattamento (28).

Pertanto, nei pazienti con risposta parziale dopo le prime 6 somministrazioni di GC può essere offerto di completar di passare a trattamenti di seconda linea (28).

Il trattamento con GC per via endovenosa deve essere effettuato in centri specializzati che potrebbero non essere facilmente disponibili. Questo spiega in parte perché la via orale è ancora ampiamente utilizzata. Lo schema terapeutico orale prevede una dose fissa di 100 mg di prednisone/prednisolone o, preferibilmente, 1 mg/kg di peso corporeo, e con graduale riduzione di 5-10 mg/settimana fino alla sospensione (4-6 mesi) (22, 23). La combinazione con altri trattamenti (micofenolato o ciclosporina) può essere valutata nell'ottica di ridurre la dose di steroidi orali e aumentarne l'efficacia.

In alcuni pazienti è stata utilizzata la somministrazione di GC (sottocongiuntivali o parabolbari). In un RCT, le iniezioni retrobulbari di metilprednisolone acetato sono risultate meno efficaci dei GC sistemici (29). In un RCT prospettico, in singolo cieco, controllato con placebo, le iniezioni di triamcinolone acetato nel quadrante infero-laterale (4 iniezioni settimanali da 40 mg) hanno ridotto la diplopia e le dimensioni dei muscoli extraoculari [95]. Infine, in un piccolo RCT la somministrazione sottocongiuntivale nella palpebra superiore di triamcinolone (1-3 iniezioni da 20 mg) si è dimostrata in grado di ridurre la

retrazione della palpebra superiore (30), in casi di OB di recente insorgenza. Il trattamento locale con GC ha un rischio significativo di aumento della pressione intraoculare, può essere associato ad un modesto ma significativo rischio di emorragia retrobulbare, specialmente nei pazienti con doppia inibizione piastrinica (31,32). Pertanto, i GC locali possono essere presi in considerazione solo nei pazienti con controindicazioni alla somministrazione sistemica di GC.

### **Micofenolato**

Il micofenolato inibisce in modo competitivo e reversibile l'inosina monofosfato deidrogenasi, con conseguente diminuzione della produzione di anticorpi da parte delle cellule B e doppio effetto antiproliferativo sia sulle cellule B che sulle cellule T (33). Il micofenolato induce l'apoptosi delle cellule T attivate, inibisce l'espressione delle molecole di adesione e il reclutamento delle cellule immunitarie. Inoltre, il micofenolato inibisce la proliferazione e le funzioni dei fibroblasti (34).

Il farmaco è disponibile in tutto il mondo come micofenolato mofetile e/o micofenolato sodico con rivestimento enterico.

Nell'ottica di migliorare e stabilizzare l'efficacia della terapia con GC, l'EUGOGO ha condotto uno studio multicentrico per valutare una possibile maggiore efficacia dell'associazione GC-micofenolato (35). Sono stati arruolati 164 pazienti eutiroidei con OB da moderata a grave e attiva che sono stati randomizzati a GC endovena settimanali per 12 settimane o a una combinazione di GC EV per 12 settimane e micofenolato sodico 0,72 g al giorno (che equivale a 1 g di micofenolato mofetile/die) per 24 settimane. Il gruppo di combinazione ha mostrato un tasso di risposta superiore alla settimana 24

(71% vs 53%) e un tasso di risposta sostenuto alla settimana 36 (67% vs 43%). Il trattamento combinato ha dimostrato miglioramenti più significativi nella CAS, nel gonfiore delle palpebre e della caruncola, nel dolore orbitale, nella chemosi, nella riduzione e nell'elevazione dello sguardo, nonché nel punteggio del funzionamento visivo GO-QoL.

Nel corso dello studio EUGOGO un gruppo cinese ha pubblicato i risultati di uno studio in cui 174 pazienti con OB moderata-severa e attiva sono stati randomizzati alla terapia con tre infusioni di GC per via endovenosa seguite da GC orali o a micofenolato mofetile 1 g al giorno. La durata dello studio è stata di 24 settimane (36). Lo studio dimostrava una maggiore efficacia del micofenolato mofetile con globale positiva nel 91% dei casi rispetto ai GC nel 68% al termine dello studio, miglioramento della proptosi e della diplopia e inattivazione della malattia nel 94% dei casi. Da notare che questa pubblicazione veniva ritirata nel 2023 (37).

Risultati favorevoli sono stati successivamente riportati in uno studio prospettico che ha incluso 242 pazienti con OB moderata-severa trattati con prednisolone orale (dose iniziale 20 mg/die e successiva graduale riduzione fino a 5 mg) associato all'assunzione di micofenolato mofetile 500 mg due volte al dì per 3 mesi e poi per un ulteriore mese con il solo micofenolato (38). L'endpoint primario era la risposta complessiva dopo 4, 6, 12 e 18 mesi, che includeva il miglioramento dell'acuità visiva, della pressione intraoculare e del punteggio del CAS. Si osservava una risposta positiva ad ogni valutazione compresa tra 3 mesi e 18 mesi. Il CAS e la diplopia continuavano a migliorare anche dopo la sospensione della terapia. Non veniva rilevato aumento della pressione endoculare.

Non erano riportati effetti collaterale severi.

Questi studi suggeriscono che l'associazione di GC sia orali che per via ev a micofenolato sodico o micofenolato mofetile possa rappresentare una opzione da considerare per i pazienti con OB moderata-severa.

### **Radioterapia orbitaria**

Numerosi studi hanno utilizzato la radioterapia orbitaria isolata o associata a GC per via orale o endovenosa dimostrano che la terapia combinata è più efficace di ambedue gli approcci singoli, suggerendo che la radioterapia potenzia gli effetti dei GC orali e endovenosi. Gli effetti benefici sono soprattutto a carico della motilità oculare (39, 40). Di solito, viene somministrata una dose cumulativa di 20 Gray per orbita frazionata in 10 dosi giornaliere nell'arco di 2 settimane (41).

Tuttavia, un regime di un Gray a settimana per 20 settimane si è dimostrato ugualmente efficace e meglio tollerato (42). Un'esacerbazione lieve e transitoria dei sintomi oculari può essere presente durante la radioterapia orbitaria; l'associazione con GC ne riduce notevolmente l'entità. Sebbene la radioterapia orbitale sia sicura (43), dovrebbe essere evitata nei pazienti con retinopatia ipertensiva o diabetica o, in considerazione di un rischio cancerogenico remoto, nei pazienti di età inferiore ai 35 anni (44). Studi a lungo termine di pazienti trattati con radioterapia confermano la sua sicurezza ed efficacia soprattutto sulla motilità oculare orbitaria.

### **Ciclosporina**

La ciclosporina è un potente agente immunosoppressore che inibisce la via della calcineurina, riducendo la proliferazione delle cellule T e la secrezione di IL-2. Due RCT in pazienti con

OB da moderata a grave hanno dimostrato che la combinazione di ciclosporina (dose iniziale: 5-7,5 mg/kg di peso corporeo/die) e prednisolone orale (dose iniziale: 50-100 mg/die) ha avuto una risposta migliore e un minor tasso di recidiva rispetto alla monoterapia orale con prednisolone (45). La terapia combinata si è dimostrata efficace nei pazienti non responsivi alla monoterapia con ciclosporina o prednisolone orale. Non sono disponibili studi che confrontano la ciclosporina con i GC per via endovenosa per il trattamento della OB.

### Rituximab

Il Rituximab è un anticorpo monoclonale chimerico umano e murino contro l'antigene di superficie CD20 espresso sulle cellule B che causa immunosoppressione attraverso la deplezione delle cellule. Un potenziale beneficio di rituximab per il trattamento della OB è stato inizialmente osservato in studi retrospettivi: Successivamente due RCT monocentrici in doppio cieco, ma a bassa potenza, condotti in pazienti con OB da moderata a grave e attiva hanno fornito risultati contrastanti. Uno studio condotto in USA ha randomizzato 25 pazienti a ricevere due infusioni di rituximab (1000 mg ciascuna) o placebo (soluzione salina) a distanza di due settimane l'una dall'altra e non ha documentato alcuna differenza nel ridurre il CAS o la gravità della OB a 24 o 52 settimane (46). Al contrario, l'altro studio condotto in Italia in cui 32 pazienti sono stati assegnati in modo casuale a ricevere rituximab (due dosi di 1000 mg a distanza di due settimane l'una dall'altra o una singola dose di 500 mg) o GC EV (dose cumulativa, 7,5 g) ha dimostrato che il rituximab determinava migliori risultati oculari e sulla QoL rispetto ai GC endovena: tutti i pazienti trattati con rituximab

hanno mostrato inattivazione della OB rispetto al 69% nel gruppo GC per via endovenosa (47). A 52 settimane, nessuno nel gruppo rituximab e il 31% nel gruppo GC per via endovenosa hanno avuto una riattivazione della OB (47). La più breve durata della OB nei pazienti italiani (media 4.5 mesi) rispetto ai pazienti americani (mediana 12.2 mesi) potrebbe spiegare dei risultati discrepanti dei due studi. Due pazienti dello studio americano hanno presentato un imponente edema periorbitario riduzione del visus controllato con terapia cortisonica (46).

Nello studio italiano 2 pazienti trattati con rituximab hanno sviluppato la neurite ottica ed una vasculite (47). Un recente studio prospettico su 17 pazienti (8 naïve agli steroidi, 9 non responsivi ai GC per via endovenosa) dimostra l'efficacia di una dose bassa (infusione singola di 100 mg) di rituximab nella OB da moderata a grave e attiva (48). Anche con questo schema un paziente ha sviluppato una sindrome da rilascio di citochine.

### Teprotumumab

Il recettore dell'insulin-like growth factor (IGF-1) è iperespresso nei fibroblasti orbitari e nei linfociti dei pazienti con OB. A seguito dell'attivazione del recettore del TSH da parte degli anticorpi tireostimolanti si forma un complesso con il recettore dell'IGF-1 che è coinvolto nella trasmissione a valle del segnale (49). Teprotumumab è un anticorpo monoclonale che si lega alla porzione extracellulare del recettore di IGF-1 con blocca dell'attivazione e della trasmissione del segnale (49).

La sicurezza e l'efficacia di teprotumumab sono state valutate in due RCT, che comprendevano un totale di 170 pazienti con OB da moderata a grave e attiva randomizzati al trattamento con

MILD TED <sup>4</sup>				
Treatment goals	Active phase / progressive disease			Inactive phase / stable disease
	Medical therapy		Surgical interventions and other	Surgical interventions and other
	Preferred therapy	Acceptable therapy		
Improvement in QoL / promote TED remission or prevention of progression	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Watchful monitoring</li> <li>• Selenium<sup>6</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• OGC<sup>5</sup></li> </ul>	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Corrective surgical procedures (including orbital decompression, correction of eyelid retraction, blepharoplasties)</li> </ul>

MODERATE –TO-SEVERE TED					
Treatment goals	Active phase / progressive disease			Inactive phase / stable disease	
	Medical and radiation therapy			Surgical interventions and other	Surgical interventions and other
	Preferred therapy (where available)	Acceptable therapy	May be considered		
Disease inactivation / reduction of ST involvement	<ul style="list-style-type: none"> <li>• IVGC<sup>7</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• RT ± IVGC/OGC</li> <li>• TEP</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• RTX<sup>10</sup></li> <li>• TCZ<sup>11</sup></li> <li>• Watchful monitoring<sup>12</sup></li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Orbital decompression ("congestive" TED)<sup>13</sup></li> <li>• Blepharoplasty</li> </ul>
Disease inactivation and diplopia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• TEP</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• RT ± IVGC/OGC</li> </ul>			
Reduction of proptosis	<ul style="list-style-type: none"> <li>• TEP</li> </ul>				<ul style="list-style-type: none"> <li>• Orbital decompression</li> </ul>
Eye motility improvement	<ul style="list-style-type: none"> <li>• IVGC<sup>8</sup></li> <li>• RT ± IVGC/OGC</li> <li>• TEP<sup>9</sup></li> </ul>			<ul style="list-style-type: none"> <li>• Selective ocular occlusion</li> <li>• Adhesive prisms</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Strabismus surgery</li> <li>• Permanent prisms</li> </ul>
Reduction of lid aperture				<ul style="list-style-type: none"> <li>• Botulinum toxin injection</li> <li>• Subconjunctival levator GC</li> <li>• Tarsorrhaphy</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Eyelid correction</li> </ul>

SIGHT THREATENING TED			
Diagnosis	Active phase / progressive disease		
	Medical and radiation therapy		Surgical interventions and other
	Preferred therapy	Acceptable therapy	
Compressive optic neuropathy	<ul style="list-style-type: none"> <li>• IVGC<sup>15</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• RT ± IVGC</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Orbital decompression</li> </ul>
Stretch optic neuropathy <sup>13</sup> Subluxation <sup>13</sup>			<ul style="list-style-type: none"> <li>• Orbital decompression</li> <li>• Lid retraction correction (for subluxation)</li> </ul>
Corneal compromise <sup>14</sup>			<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lubricants and topical antibiotics</li> <li>• Bandaging</li> <li>• Tarsorrhaphy</li> </ul>

Figura 5 - Trattamento della OB secondo la European Thyroid Association- American Thyroid Association task force (ref. 5 7).

teprotumumab (83 pazienti; una somministrazione endovena ogni tre settimane per un totale 8 dosi) o placebo (87 pazienti) (50, 51). I risultati hanno dimostrato maggiore efficacia del teprotumumab per quanto riguarda il CAS (73% vs 14%) con più frequente inattivazione della OB (61% vs 22%) ma soprattutto la riduzione

precoce della proptosi (77% vs 15%) già evidenti in molti pazienti alla 6° settimana di terapia con riduzione media al termine del trattamento variabile da 2,9 a 3,3 mm. Un recente studio dimostra l'efficacia del teprotumumab anche in pazienti con OB di lunga durata ed inattiva (52). La maggior parte degli eventi avversi osservati

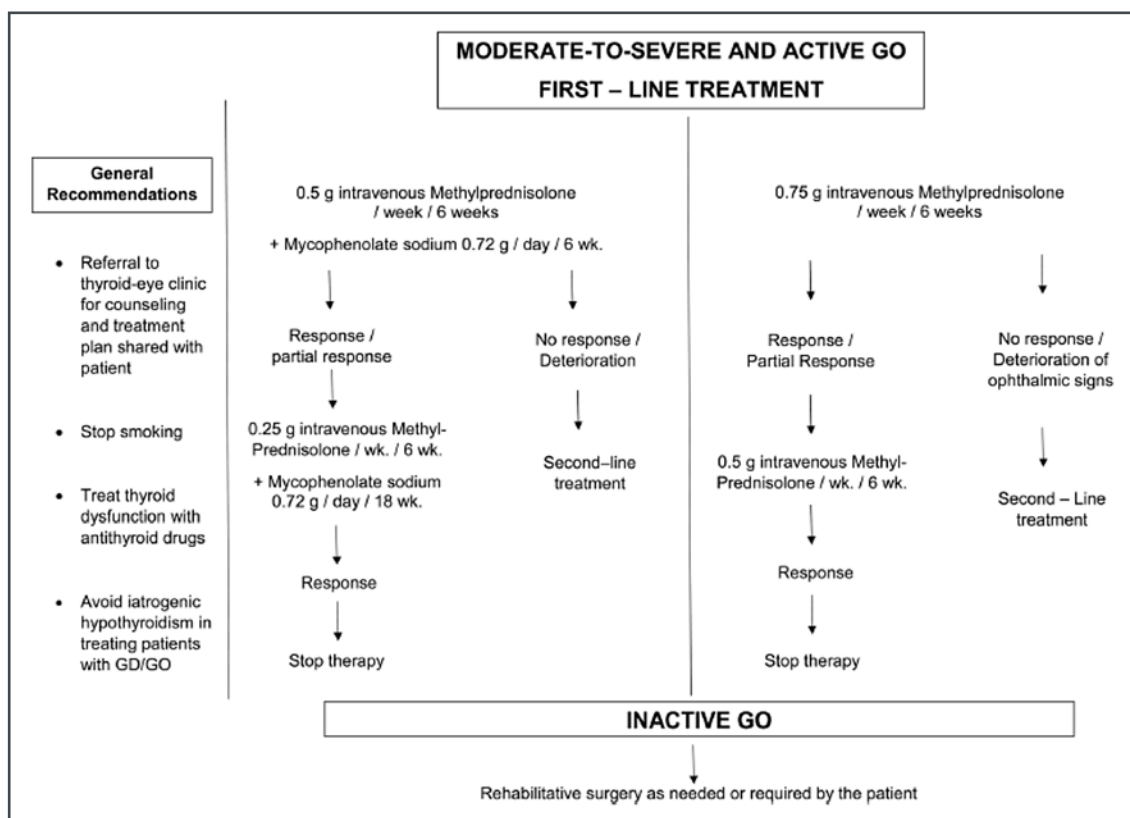


Figura 6 - Trattamento di prima linea della OB moderata grave (ref. 17).

in questi studi sono stati lievi-moderati, con tre eventi avversi gravi (diarrea, reazione all'infusione ed encefalopatia/confusione di Hashimoto) che hanno portato all'interruzione dello studio. Un recente studio di follow-up dei pazienti inclusi in questi studi conferma la persistenza di risultati positivi dopo 1 anno dall'ultima iniezione (53). In un paziente è comparsa neurite ottica dopo 4 mesi dal termine della terapia ed in alcuni casi si è reso necessario l'intervento di decompressione orbitaria. Il teprotumumab è stato il primo farmaco approvato per il trattamento della OB negli adulti (Food and Drug Administration nel Gennaio 2020) e dovrebbe essere a breve approvato anche dalla European Medical Agency. L'impiego nella pratica clinica è attualmente limitato dalla mancanza di dati completi sull'efficacia e sulla sicurezza a lungo termine, dalla limitata disponibilità geografica, e soprattutto dai costi.

### Tocilizumab

Tocilizumab è un anticorpo monoclonale diretto contro il recettore dell'interleuchina (IL)-6 approvato per l'uso nell'artrite reumatoide. L'interleuchina 6, oltre ad attivare i linfociti T e B è in grado di promuovere l'aumento volumetrico dei pre-adipociti orbitali (54).

In uno studio randomizzato che ha arruolato 32 pazienti con OB non-responsiva alla terapia iniziale con GC il trattamento con tocilizumab per via endovenosa ha determinato una maggiore riduzione del CAS rispetto al placebo (valori <3 nell'86% vs 35% (55). Tocilizumab è stato generalmente ben tollerato, ma c'è stato un tasso più elevato di infezioni e cefalea nel gruppo trattato con tocilizumab rispetto al placebo. In conclusione, i dati attuali suggeriscono che tocilizumab può causare una rapida risoluzione dei segni infiammatori nella OB da moderata a grave.

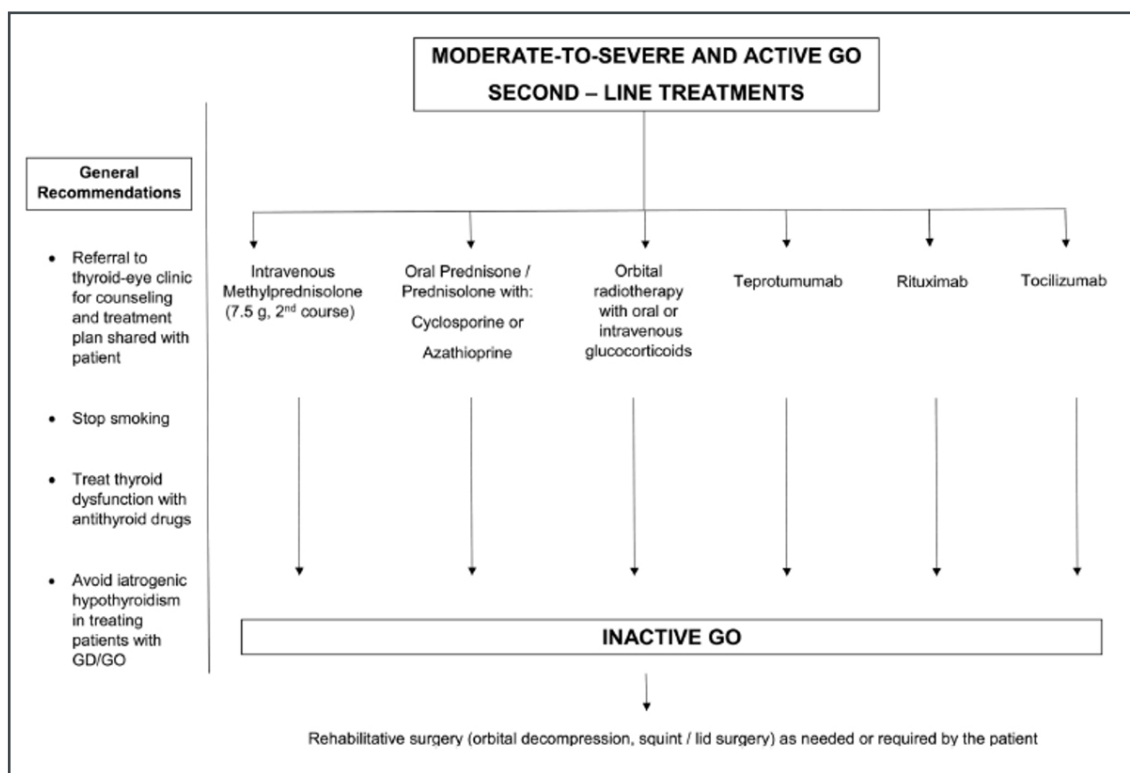


Figura 7 - Trattamento di seconda linea della OB moderata-grave (ref. 17).

### Azatioprina

L'azatioprina è un agente antiproliferativo con una modalità d'azione simile al micofenolato, spesso usato come "agente risparmiatore di steroidi" in altre condizioni autoimmuni/infiammatorie croniche.

Lo studio CIRTED, randomizzato in cieco della durata di 12 mesi, ha valutato l'efficacia dell'azatioprina associata a dosi elevate di GC totali e radioterapia orbitaria in 126 pazienti (56). Il 66% dei partecipanti assegnati all'azatioprina e il 45% di quelli assegnati al placebo non hanno completato lo studio.

La causa principale della sospensione dell'azatioprina era la comparsa dei noti effetti collaterali.

Una analisi post-hoc dei pazienti che hanno completato lo studio ha documentato un effetto benefico del trattamento con azatioprina ed in particolare una del tasso di recidiva dopo la sospensione dei GC.

### Trattamento di prima e seconda linea della OB moderata-grave

Farò riferimento in questa sede alle linee Guide dell'EUGOGO pubblicate nel 2021 (19). Recentemente è stato pubblicato un consensus redatto da un task force di membri della European Thyroid Association e della American Thyroid Association sul trattamento della OB (57). Per motivi di spazio non potrò entrare nei dettagli delle conclusioni che in larga parte sono simili a quelle delle linee guida dell'EUGOGO. La principale differenza è l'impiego in prima linea del teprotumumab nelle seguenti situazioni:

- i) OB attiva con diplopia;
- ii) Riduzione della proptosi;
- iii) Miglioramento della motilità oculare (Fig. 5).

### Trattamento di prima linea

La somministrazione endovenosa di metilprednisolone rappresenta il trattamento di scelta. Lo schema terapeutico prevede con una dose



cumulativa di 4.5 g con somministrazione di 0.5 g alla settimana per 6 settimane, seguiti, in caso di risposta positiva, da 0.25g alla settimana per altre 6 settimane. La proposta delle linee guida dell'EUGOGO di associare il micofenolato di sodio (migliore tolleranza gastrointestinale rispetto al micofenolato mofetile) 0,72 g al giorno per 24 settimane ai GC era sostenuta dai risultati di due studi randomizzati. Il recente ritiro dello studio condotto in Cina certamente riduce le evidenze a favore dell'associazione metilprednisolone - micofenolato, che comunque rimane una opzione terapeutica da prendere in considerazione (37).

Nelle forme più gravi di OB con gravi manifestazioni infiammatorie e diplopia è raccomandato l'impiego di una dose cumulativa più elevata di GC ev di 7.5 mg (di 0.75 g alla settimana per 6 settimane, seguiti, in caso di risposta positiva, da 0.5 g alla settimana per altre 6 settimane). In ambedue gli schemi è importante la valutazione dei risultati dopo 6 settimane di trattamento per stabilire se proseguire con lo stesso schema terapeutico o cambiare schema (Fig. 6).

### Trattamenti di seconda linea

I trattamenti di seconda linea sono illustrati nella Figura 7.

- Secondo ciclo di terapia con metilprednisolone può essere effettuato dopo 34 settimane in caso di successo incompleto del primo ciclo di terapia con metilprednisolone utilizzando la dose cumulativa di 7.5 g. È importante ricordare che non deve essere superata la dose totale di 8 mg di metilprednisolone per ciclo di terapia.
- Terapia radiante orbitaria associata a prednisone orale o, preferibilmente, metilprednisolone per via endovenosa per la migliore

tollerabilità e la maggiore efficacia, soprattutto in pazienti con deficit della motilità oculare.

- Prednisone orale associato a ciclosporina o azatioprina.
- Rituximab, utilizzando la dose di 500 mg come nello studio randomizzato o la dose inferiore di 100 mg, solo in pazienti senza rischio di neurite ottica.
- Tocilizumab soprattutto in pazienti non responsivi alla terapia con GC
- Teprotumumab non è attualmente disponibile in Italia. A breve dovrebbe essere avviata la valutazione da parte della European Medical Agency. È stato approvato (Stati Uniti, Brasile e Arabia Saudita). Alla luce dei risultati degli studi finora effettuati e delle ulteriori informazioni che deriveranno dall'impiego nei paesi dove il suo uso è attualmente consentito il teprotumumab potrà diventare un'opzione di prima linea essendo l'unico farmaco approvato per il trattamento della OB.

### Orbitopatia con rischio per la vista

Si tratta di una condizione che necessita di trattamento immediato. Può essere causata da neurite ottica, grave esposizione corneale, e più raramente sublussazione del bulbo oculare. Uno studio randomizzato in 15 pazienti ha dimostrato che la decompressione immediata non ottiene un risultato migliore rispetto ai GC per via endovenosa (58). In uno studio retrospettivo su 24 pazienti con neurite ottica la terapia con metilprednisolone ad alte dosi per via ev ha mostrato un ripristino permanente della normale funzione visiva nel 40% dei casi (59). Sulla base di questi risultati, il trattamento di prima linea della neurite ottica è la somministrazione di alte dosi di metilprednisolone ev (dosi singole

da 500 a 1000 mg) per tre giorni consecutivi o preferibilmente (per motivi di sicurezza) a giorni alterni durante la prima settimana, che può essere ripetuto per un'altra settimana. Se la risposta è assente o scarsa con ulteriore deterioramento dell'acuità visiva o del campo visivo si dovrà ricorrere con urgenza all'intervento di decompressione orbitaria.

### Terapia chirurgica e riabilitativa

La decompressione orbitaria nella fase attiva

della OB è indicata solo in pazienti con cheratopatia da grave esposizione o con neurite ottica non responsiva ai GC per via endovenosa. Nella fase inattiva le manifestazioni oculari residue (esoftalmo, retrazioni palpebrali, gonfiore palpebrale e periorbitale, strabismo e sintomi correlati come granulosa oculare, tensione retro/perioculare e diplopia) possono essere trattate con una combinazione di decompressione, chirurgia dello strabismo e chirurgia plastica oftalmica (60).

### REFERENCES

1. Davies TF, Andersen S, Latif R, Barbesino G, Brito M, Eckstein AK, Stagnaro-Green, Kahaly GJ Graves Disease. *Nature Reviews Disease Primers* 6;52, 2020.
2. Kahaly GJ Management of Graves thyroidal and extrathyroidal manifestations: an update. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 105; 3704, 2020.
3. Perros P, Zarkovic M, Azzolini P, Ayvaz G, Baldeschi L, Batyalena L, Boschi A, Bournaud C, Brix TH, Covelli D et al. PREGO (presentation of Graves' disease orbitopathy (GO) study: changes in referral patterns to European Groups of Graves' Orbitopathy /ESUGOGO) centers over the period from 1000 to 2012. *British Journal of Ophthalmology* 99; 1531, 2015.
4. Wiersinga WM. Quality of life in Graves' ophthalmopathy. *Best Practice and Research: Clinical Endocrinology and Metabolism* 26; 359,2012.
5. Perros P, Hegedus L, Bartalena L, Marcocci C, Kahaly GJ, Baldeschi L, Salvi M, Lazarus JH, Eckstein A, Pitz S, Boboridis K, Anagnostis P, Ayvaz G, Boschi A, Brix TH, Currò N, Konuk O, Marinò M, Mitchell AL, Stankovic B, Törüner FB, von Arx G, Zarković M, Wiersinga WM. *Orphanet Journal Of Rare Diseases* 20;72, 2017.
6. Dickinson AJ, Perros P. Controversies in the clinical evaluation of active thyroid-associated orbitopathy: use of a detailed protocol with comparative photographs of objective assessment. *Clinical Endocrinology* 55;283, 2001.
7. Dickinson AJ. Clinical manifestations. In *Graves' orbitopathy A multidisciplinary approach- Questions and answers*, 3rd eds. Eds WM Wiersinga and GJ Kahaly. Basel, Switzerland: Karger,2017;1.
8. Bahn RS, Gorman CA. Choice of the therapy and criteria for assessing treatment outcomes in thyroid-associated ophthalmopathy. *Endocrinology & Metabolism Clinics of North America* 26;391, 1987.
9. Muller-Forell W, Kahaly GJ Neuroimaging of Graves'orbitopathy. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 26; 259, 2012.
10. Rundle FF, Wilson CV Development and course exophthalmos and ophthalmoplegia in Graves' disease with special reference to the effect of thyroidectomy. *Clinical Science* 5;177, 1945.
11. Mourits MP, Koornneef L, Wiersinga WM, Prummel MF, Berghout A, van der Gaag R. Clinical criteria for the assessment of disease activity in Graves' ophthalmopathy: a novel approach. *British Journal of Ophthalmology* 73:639, 1989.
12. Bartalena L, Baldeschi L, Dickinson A, Kendall-Taylor P, Marcocci C, Mourits M, Perros P, Boboridis K, Boschi A et al Consensus statement of the European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) on the management of GO. *European Journal of Endocrinology* 158;273, 2008.
13. Dolman PJ, Rootman J. VISA classification for Graves orbitopathy *Ophthalmic Plastic and Reconstructive Surgery*22;319,2006.
14. Werner SC. Modification of the classification of the eye changes of Graves' disease. *American Journal of Ophthalmology* 158;725,1977.
15. Bartalena L, Piantanida E, Gallo D, Lai A, Tanda ML Epidemiology, natural history, risk factors, and prevention of Graves'Orbitopathy. *Frontiers in Endocrinology* 11:615993, 2020.

16. Lanzolla G, Sabini E, Leo M, Menconi F, Rocchi R, Sframeli A, Piaggi P, Nardi M, Marcocci C, Marinò M. Statins for Graves' orbitopathy (STAGO): a phase 2. Open-label, adaptive, single center, randomized clinical trial. *Lancet Diabetes Endocrinology* 9;733, 2021.
17. Terwee CB, Dekker FW, Mpurits MP, Gerding MN, Baldeschi L, Kalmann R, Prummel MF, Wiersinga WM. Interpretation and validity of changes in scores of the Graves' ophthalmopathy quality of life questionnaire (GO-QOL) after different treatments. *Clinical Endocrinology* 54;391, 2001.
18. Lai A, Sassi I, Compri E, Marino F, Sivelli P, Piuantanda E, Tanda ML, Bartalena L. Lower dose prednisone prevents radioiodine-associated exacerbation of initially mild or absent Graves' orbitopathy: a retrospective cohort study. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 95;1333, 2010.
19. Bartalena L, Kahaly GJ, Baldeschi L, Dayan CM, Eckstein A, Narcocci C, Marino M, Vaidya B, Wiersinga WM on behalf of EUGOGO. The 2021 European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) clinical practice guidelines for the medical treatment of Graves orbitopathy *European Journal of Endocrinology* 185;G43, 2021.
20. Marcocci C, Kahaly GJ, Krassas GE, Bartalena L, Prummel M, Stahl M, Altea MA, Nardi M, Pitz SD, Boboridis K et al. Selenium and the course of mild Graves' orbitopathy. *New England Journal of medicine* 364;1920, 2011.
21. Ponto KA, Merkesdal S, Hommel G, Pits S, Pfeiffer N, Kahaly GJ. Quality of life in German Graves orbitopathy population. *American Journal of Ophthalmology Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 98;245, 2013.
22. Marcocci C, Bartalena L, Tanda ML, Manelli L, Dell'Unto E, Rocchi R, Barbesino G, Mazzi B, Bartolomei MP, Lepri P et al. Comparison of the effectiveness and tolerability of intravenous or oral glucocorticoids associated with orbital radiotherapy in the management of severe Graves' ophthalmopathy: results of a prospective, single blind, randomized study. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 86;3562, 2001.
23. Kahaly GJ, Pitz S, Hommel G, Dittmar M. Randomized, single blind trial of intravenous versus oral steroid monotherapy in Graves' orbitopathy. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 90:5234, 2005.
24. Bartalena L, Krassas GE, Wiersinga W, Marcocci C, Salvi M, Daumerie C, Bournaud C, Stahl M, Sassi L, Veronesi G, Azzolini C, Boboridis KG, Mourits MP, Soeters MR, Baldeschi L, Nardi M, Curro N, Boschi A, Bernard M, von Arx G, European Group on Graves O. Efficacy and safety of three different cumulative doses of intravenous methylprednisolone for moderate to severe and active Graves' orbitopathy. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 97:4454, 2012.
25. Marcocci C, Watt T, Altea MA, Rasmussen AK, Feldt-Rasmussen U, Orgiazzi J, Bartalena L, European Group of Graves O. Fatal and non-fatal adverse events of glucocorticoid therapy for Graves' orbitopathy: a questionnaire survey among members of the European Thyroid Association. *European Journal of Endocrinology*. 166:247, 2012.
26. Sisti E, Coco B, Menconi F, Leo M, Rocchi R, Latrofa F, Profilo MA, Mazzi B, Vitti P, Marcocci C, Brunetto M, Marino M. Age and dose are major risk factors for liver damage associated with intravenous glucocorticoid pulse therapy for graves' orbitopathy. *Thyroid*. 25:846, 2015
27. Zang S, Ponto KA, Kahaly GJ. Clinical Review. Intravenous glucocorticoids for Graves' orbitopathy: efficacy and morbidity. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 96;320, 2011.
28. Bartalena L, Veronesi G, Krassas GE, Wiersinga WM, Marcocci C, Marino M, Salvi M, Daumerie C, Bournaud C, Stahl M, Sassi L, Azzolini C, Boboridis KG, Mourits MP, Soeters MR, Baldeschi L, Nardi M, Curro N, Boschi A, Bernard M, von Arx G, Perros P, Kahaly GJ, European Group on Graves O. Does early response to intravenous glucocorticoids predict the final outcome in patients with moderate-to-severe and active Graves' orbitopathy? *Journal of Endocrinological Investigation* 40:547, 2017.
29. Marcocci C, Bartalena L, Panicucci M, Marconcini C, Cartei F, Cavallacci G, Laddaga M, Campobasso G, Baschieri L, Pinchera A. Orbital cobalt irradiation combined with retrobulbar or systemic corticosteroids for Graves' ophthalmopathy: a comparative study. *Clinical Endocrinology (Oxf)*. 27:33, 1987.
30. Lee SJ, Rim TH, Jang SY, Kim CY, Shin DY, Lee EJ, Lee SY, Yoon JS. Treatment of upper eyelid retraction related to thyroid-associated ophthalmopathy using subconjunctival triamcinolone injections. *Graefes' archives for clinical and experimental ophthalmology*. 251:261, 2013.
31. Gupta OP, Boynton JR, Sabini P, Markowitch W, Jr., Quatela VC. Proptosis after retrobulbar corticosteroid injections. *Ophthalmology*. 110:443, 2003.
32. Huebert I, Heinicke N, Kook D, Boost KA, Miller CV, Mayer WJ, Haritoglou C, Kampik A, Gandorfer A, Hintschich C, Wolf A. Dual platelet inhibition in cases of severe retrobulbar hemorrhage following retrobulbar and peribulbar anesthesia. *Journal of cataract and refractive surgery*. 41:2092, 2015.
33. Allison AC, Eugui EM. Mycophenolate mofetil and its mechanisms of action. *Immunopharmacology* 47;85, 2000.

34. Azzola A, Havryk A, Chhajed P, Hostettler K, Black J, Johnson P, Roth M, Glanville A, Tamm M. Everolimus and mycophenolate mofetil are potent inhibitors of fibroblast proliferation after lung transplantation. *Transplantation*. 7:275, 2004.
35. Kahaly GJ, Riedl M, Konig J, Pitz S, Ponto K, Diana T, Kampmann E, Kolbe E, Eckstein A, Moeller LC, Fuhrer D, Salvi M, Curro N, Campi I, Covelli D, Leo M, Marino M, Menconi F, Marcocci C, Bartalena L, Perros P, Wiersinga WM, European Group on Graves O. Mycophenolate plus methylprednisolone versus methylprednisolone alone in active, moderate-to-severe Graves' orbitopathy (MINGO): a randomised, observer-masked, multicentre trial. *Lancet: diabetes and endocrinology*. 6:287, 2018.
36. Ye X, Bo X, Hu X, Cui H, Lu B, Shao J, Wang J. Efficacy and safety of mycophenolate mofetil in patients with active moderate-to-severe Graves' orbitopathy. *Clinical Endocrinology (Oxf)*. 247, 2017.
37. Ye X, Bo X, Hu X, Cui H, Lu B, Shao J, Wang J. Efficacy and safety of mycophenolate mofetil in patients with active moderate-to-severe Graves' orbitopathy. *Clinical Endocrinology (Oxf)*. 247, 2017. Retracted in *Clinical Endocrinology* 98:743,2023.
38. Rajabi MT, Rafizadeh SM, Mohammadi A, Eshraghi B, Mohammadi N, Hosseini SS, Rajabi MB, Keshmirshakan MM, Shahriari M, Poursayed Lazarjani SZ, Parandin MM. Mycophenolate mofeti (CellCept ®) in combination with low dose prednisolone in moderate to severe Graves' orbitopathy. *Frontiers Medicine* 11:9:788228, 2022.
39. Bartalena L, Marcocci C, Chiovato L, Laddaga M, Lepri G, Andreani D, Cavallacci G, Baschieri L, Pinchera A. Orbital cobalt irradiation combined with systemic corticosteroids for Graves' ophthalmopathy: comparison with systemic corticosteroids alone. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1983;56:1139, 1983.
40. Kim JW, Han SH, Son BJ, Rim TH, Keum KC, Yoon JS. Efficacy of combined orbital radiation and systemic steroids in the management of Graves' orbitopathy. *Graefe's archive for clinical and experimental Ophthalmology*. 254:991,2016.
41. Tanda ML, Bartalena L. Efficacy and safety of orbital radiotherapy for graves' orbitopathy. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2012;97(11):3857-65.
42. Kahaly GJ, Rosler HP, Pitz S, Hommel G. Low- versus high-dose radiotherapy for Graves' ophthalmopathy: a randomized, single blind trial. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2000;85(1):102.
43. Marcocci C, Bartalena L, Rocchi R, Marino M, Menconi F, Morabito E, Mazzi B, Mazzeo S, Sartini MS, Nardi M, Cartei F, Cionini L, Pinchera A. Long-term safety of orbital radiotherapy for Graves' ophthalmopathy. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2003;88(8):3561-6.
44. Bartalena L, Baldeschi L, Boboridis K, Eckstein A, Kahaly GJ, Marcocci C, Perros P, Salvi M, Wiersinga WM, European Group on Graves O. The 2016 European Thyroid Association/European Group on Graves' Orbitopathy Guidelines for the Management of Graves' Orbitopathy. *European Thyroid Journal*. 2016;5(1):9-26.
45. Prummel MF, Mourits MP, Berghout A, Krenning EP, van der Gaag R, Koornneef L, Wiersinga WM. Prednisone and ciclosporineoin the teratment of severe Graves' ophthalmopathy. *New England Journal of Medicine* 321; 1353,1989.
46. Stan MN, Garrity JA, Carranca leon BG, Prabin T, Bradley EA, Bahn RS. Randomized controlled trial of rituximab in patients with Graves' orbitopathy. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 100;432,2015.
47. Salvi M, Vannucchi G, Curro N, Campi I, Covelli D, Dazzi D, Simonetta S, Guastalla C, Pignataro L, Avignone S et al. Efficacy of B-cell targeted therapy with rituximab in patients with active moderate to severe Graves' orbitopathy: a randomized controlled study. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 100;422,2015.
48. Vannucchi G, Campi I, Covelli D, Curro N, Lazzaroni E, Palomba A, Soranna D, Zambon A, Fugazzola L, Muller L, et al. Efficacy profile and safety implications of very low dose rituximab in patients with Graves' orbitopathy. *Thyroid* 31;821,2020.
49. Smith TJ, Joseph AM, Janssen JL. Insulin-like growth factor I receptor and thyroid-associated ophthalmopathy *Endocrine Reviews* 40;236,2019.
50. Smith TJ, Kahaly GJ, Erza DG, Fleming JC, Dailey RA, Tang RA, Harris GJ, Antonelli A, Salvi M, Goldberg RA et al Teprotumumab for thyroid-associated ophthalmopathy. *New England Journal of Medicine* 376;1748,2017.
51. Douglas RS, Kahaly GJ, Patel A, Sile S, Thompson EH, Perdok R, Fleming JC, Fowler BT, Marcocci C, Marino M et al *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 382;341,2020
52. Douglas RS, Couch S, Wester ST, Fowler BT, Liu CY, Subramanian PS, Tang R, Nguyen QT, Maamari RN, Ugradar S, Hsu K, Karon M, Stan MN. Efficacy and safety of teprotumumab in patients with eye disease of long duration and low disease activity. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 109;25, 2023.
53. Kahaly GJ, Douglas RS, Holt RJ, Sile S, Smith TJ Teprotumumab for patients with active thyroid eye disease: a pooled data analysis, subgroup analyses, and off-treatment follow-up results from two randomised, double-masked, placebo-controlled, multicentre trials. *Lancet Diabetes Endocrinology* 9;360,2021.
54. Hammed Azzam S, Kang S, Salvi M, Erza DF. Tocilizumab for thyroid eye disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 11;CD01284, 2018

55. Perez-Moreiras JV, Gomez-Reino JJ, Maneiro JR, Perez-Pampin E, Romo L, Opez A, Rodriguez Alvarez FM, Castillo Laguarda JM, Del Estad Cabelklo A, Gessa Sorroche M, Espana Gregori E et al. Efficacy of tocilizumab in patients with moderate-to-severe corticosteroid-resistant Graves orbitopathy: a randomized clinical trial. *American Journal of ophthalmology* 195;181,2018.
56. Rajendram R, Taylor PN, Wilson VJ, Harris N, Morris OC, Tomlinson M, Yarrow S, Garrott H, Dick AD et al. Combined immunosuppression and radiotherapy in thyroid eye disease (CIRTED): a multicentre, 2x2 factorial, double-blind, randomized controlled trial. *Lancet: Diabetes and Endocrinology* 6;2-,2018.
57. Burch HB, Perros P, Bednarczuk T, Cooper DS, Dolman PJ, Leung AM, Mombaerts A, Salvi M, Stan MN. Management of thyroid eye disease: a consensus statement by the American Thyroid Association and the European Thyroid Association. *Thyroid* 32;1439, 2022.
58. Wakelkamp IM, Baldeschi L, Saeed P, Mourits MP, Prummel MF, Wiersinga WM. Surgical or medical decompression as first line treatment of optic neuropathy in Graves' ophthalmopathy? A randomized controlled clinical trial. *Clinical Endocrinology* 63;323,2005.
59. Curro N, Covelli D, Vannucchi G, Campi I, Pirola G, Simoi netta S, Dazzi D, Guastalla G, Pignataro L, Beck-Peccoz P et al. Therapeutic outcomes of high-dose intravenous steroids in the treatment of dysthyroid optic neuropathy. *Thyroid* 24;897,2014.
60. Baldeschi L. Rehabilitative surgery. In *Graves' orbitopathy A multidisciplinary approach- Questions and answers*, 3rd eds. Eds WM Wiersinga and GJ Kahaly. Basel, Switzerland: Karger, 2017;207.



Bartolomeo Buscema è un amico, collega giornalista, socio UGIS Unione Giornalisti Italiani Scientifici e EUSJA Unione Giornalisti Scientifici Europei. Si è laureato al Politecnico di Milano in Ingegneria Meccanica, indirizzo energetico. Dopo un master presso la Scuola Superiore "Enrico Mattei" dell'ENI, ha svolto attività di ricercatore industriale nei settori delle fonti rinnovabili e del risparmio energetico. Attualmente è titolare di uno Studio d'Ingegneria che opera prevalentemente nei settori delle fonti rinnovabili, dell'efficienza energetica, della redazione di piani comunali d'azione per l'energia sostenibile. Dal 2008, presso l'Accademia Eraclitea di Catania, è direttore e docente nei corsi di alta formazione accreditati presso il MISE-MATTM-MIT per certificatori energetici. È stato, dal 2013 al 2014, consulente ONU – IFAD (International Fund for Agricultural Development), e collabora con il Quotidiano di Sicilia e il [www.il-galileo.eu](http://www.il-galileo.eu). Per la sua attività di divulgatore scientifico, nel 2008, presso la Camera dei Deputati gli è stato conferito il Premio Nazionale per l'Ambiente Gianfranco Merli.

**Bartolomeo Buscema**

Ingegnere, divulgatore scientifico, giornalista UGIS (Unione Giornalisti Italiani Scientifici)

## Crisi climatica. È il momento di rimboccarsi le maniche

Siccità e alluvione. Due termini che sono entrati e che entreranno sempre più spesso nel nostro lessico quotidiano. Molti si chiedono che cosa stia succedendo al clima, che sembra impazzito, e vogliono dagli scienziati una risposta che necessariamente deve essere semplice e chiara. Un compito arduo perché una risposta semplice a un fenomeno complesso quello quale del clima globale rischia la banalizzazione; per i nostri scopi è forse meglio sfogliare i recenti rapporti IPCC (The Intergovernmental Panel on Climate Change) che con l'eloquenza propria dei numeri ci danno un quadro globale dell'emergenza climatica e le possibili soluzioni. Tentiamo qui una breve sintesi.

La temperatura media globale della nostra Terra sta continuamente aumentando con impatti diffusi e disastrosi che colpiscono la vita di milioni persone.

È un riscaldamento, relativamente repentino, se considerato su scala geologica, che ha già determinato un incremento della temperatura media globale di 1,2°C rispetto all'era preindustriale. Gli effetti sono noti: aumento delle ondate di calore, siccità e inondazioni; eventi meteorologici estremi difficili da gestire, come hanno palesemente mostrato le recenti cronache climatiche. È, quindi, più che mai è urgente adottare misure di adattamento ai cambiamenti climatici già in atto e ridurre drasticamente le emissioni di

gas serra, consapevoli che solo una parte dell'anidride carbonica già rilasciata in atmosfera sarà assorbita dalle foreste e dal mare. Ciò significa che ci vorranno decenni prima di avere un sensibile decremento dell'anidride carbonica e della temperatura media globale. Ma bisogna pur cominciare, preoccupandoci nel breve termine di non oltrepassare la soglia di aumento di 1,5°C entro la fine del secolo. Una soglia alla quale purtroppo ci stiamo rapidamente avvicinando.

È importante non superare tale limite di aumento di temperatura se si vogliono scongiurare gli effetti devastanti e irreversibili sull'ecosistema globale e sulle generazioni future.

Le scelte sono molteplici, fattibili ed efficaci come da qualche lustro affermano gli scienziati. È solo una questione di volontà politica, fino a oggi quasi inesistente, e di certe lobby che hanno interesse a vendere combustibili fossili per molti anni a venire.

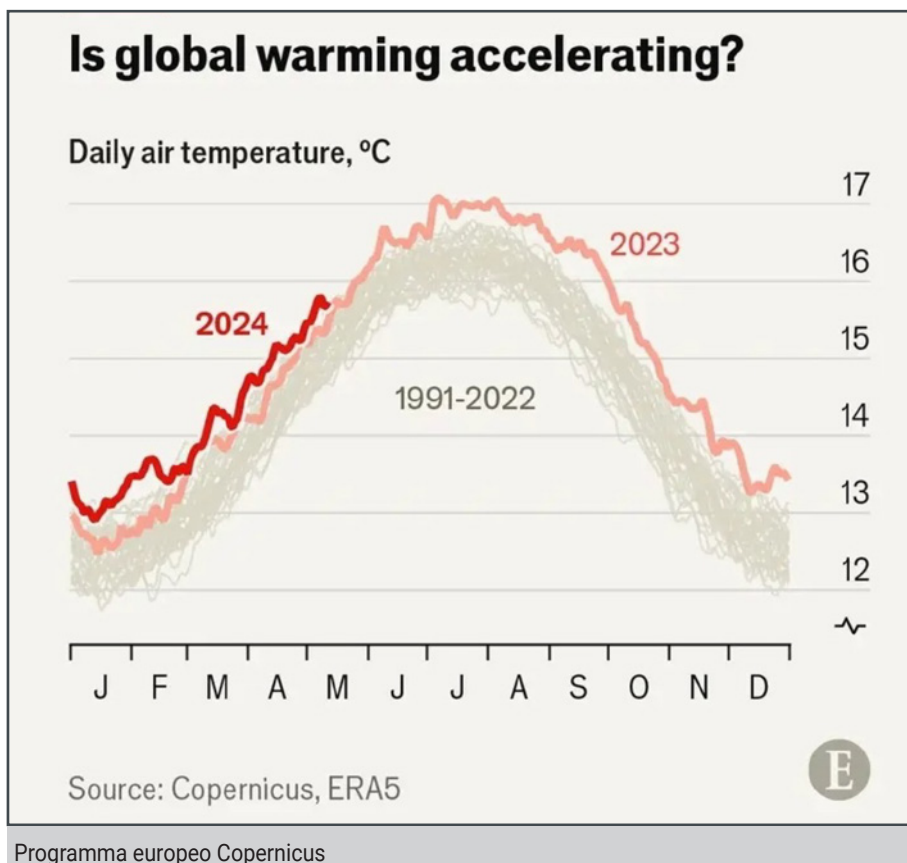
Ritornando all'ultimo report dell'IPCC, leggiamo che è quanto mai necessario mettere subito in campo politiche climatiche ambiziose in grado di ridurre le emissioni climalteranti globali, accelerando così la transizione energetica verso un futuro dove l'energia rinnovabile e l'efficienza energetica giocheranno un ruolo predominante nel breve - medio termine.

Sul lungo termine c'è la fusione termonucleare

di cui in questi giorni stanno affiorando ragionevoli speranze, anche se per una produzione di energia elettrica su scala industriale bisognerà aspettare ancora qualche decennio. Purtroppo, nel nostro Bel Paese manca una legge per il clima, con il pessimo risultato che le nostre emissioni di gas serra negli ultimi nove anni sono state tagliate di poco più di due milioni di tonnellate l'anno.

Ciò prelude, in vista della scadenza del 2030, a una modesta riduzione del 23% a fronte del 55% assegnatoci dall'Unione europea.

Uno scenario reso ancora più critico se si considera che nel 2022 in Italia c'è stato un crollo della produzione di elettricità da fonti rinnovabili: meno 14,7% rispetto al 2021. Una diminuzione legata al forte calo dell'idroelettrico, allo stallo dell'eolico e al contenuto tasso di crescita dell'energia fotovoltaica.



**Amedeo Lucente***Oculista Libero Professionista*

## Joseph Pulitzer e la nascita del giornalismo scandalistico

Joseph Pulitzer arrivò negli Stati Uniti all'età di 17 anni. Combatté con gli stati dell'Unione nella guerra civile americana. Ungherese di nascita, parlava tedesco e francese, e presto imparò l'inglese. Si stabilì a Saint Louis, nel Missouri, dove scrisse il suo primo reportage sul *Westliche Post*, quotidiano in lingua tedesca. Subito si mise dalla parte dei più deboli, dei lavoratori, raccontando le loro aspettative, i loro bisogni, le disagiate condizioni di lavoro alle quali erano sottoposti. A Saint Louis Pulitzer conobbe politici e avvocati, studiò legge e frequentò i circoli culturali di quella città.

A 31 anni comprò le società di due giornali locali in fallimento, il *St. Louis Dispatch* e il *St. Louis Post* e li fuse nel *St. Louis Post and Dispatch*, detto anche *Post-Dispatch*, quotidiano di larga diffusione nello Stato del Missouri. Per aumentare la tiratura del nuovo giornale e rinvigorire le sue risorse economiche quasi a secco, dette una linea editoriale "populista" e "sensazionalista", che fu un vero successo, copiato presto da altri quotidiani e rotocalchi dell'epoca e degli anni a seguire.

La reputazione di Pulitzer e del suo giornale furono definitivamente compromesse in seguito

all'uccisione dell'avvocato Alonzo Slayback nella redazione del *Post-Dispatch*.

Volendo sfidare con una pistola il caporedattore del giornale John Cockerill perché l'aveva definito codardo, venne a sua volta sparato dallo stesso giornalista che lo prevenne tempestivamente. Anche se non ritenuto colpevole, questo episodio sollevò grande sdegno; Pulitzer sostituì il suo caporedattore, che non fu mai processato per l'omicidio ma, anche per questo motivo, nel 1883 si trasferì a New York dove comprò il *New York World*, risollemandone le sorti, così da diventare, con centinaia di migliaia di copie vendute, il più letto quotidiano degli US.

"Dedicato alla causa del popolo anziché a quella dei potenti" il *World* di Pulitzer ebbe una veste popolare, vicino alla gente comune, alle condizioni di vita e di lavoro della popolazione immigrata, sollevando questioni sociali nel dibattito politico nazionale.

Usò la pubblicità come fonte di guadagno, offrendo informazioni sugli acquisti, senza tralasciare di pubblicare racconti a puntate e altre informazioni culturali e di costume, introducendo per la prima volta nel giornalismo pagine a colori.



Il World divenne il simbolo del nuovo giornalismo, indipendente dalla politica e da finanziamenti. Con i suoi personali editoriali Pulitzer sosteneva le riforme per i lavoratori criticando l'eccessiva agiatezza dei più ricchi. Finanziò in quegli anni la costruzione del New York World Building, il più alto grattacielo della città dedicato ad un giornale.

Nel 1884 fu eletto alla Camera dei Rappresentanti degli Stati Uniti, ma il suo impegno col giornale lo portò a dare le dimissioni appena due anni dopo.

Il suo cardine intoccabile era l'attenzione alla verifica delle fonti: questo approccio col tempo si affievolì per contrastare la concorrenza. Il New York World di Pulitzer ben presto, infatti, attirò l'attenzione dell'imprenditore ed editore William Randolph Hearst, proprietario del New York Journal, tra i più ricchi uomini degli US. Tra il World e il Journal la competizione divenne sempre più accanita.

Nel 1899 lo sciopero degli "Strilloni", i ragazzi che distribuivano i giornali nelle case e nelle strade, vide Pulitzer e Hearst piegarsi alle loro richieste: le copie invendute non venivano più pagate dai venditori.

Nel 1892 Pulitzer propose alla Columbia University un finanziamento per l'istituzione della scuola di giornalismo degli Stati Uniti. La professione di giornalista non era legata a studi o alcuna formazione fino a quel tempo. Inizialmente la proposta fu respinta. Nicholas Murray Butler, nuovo Presidente della Facoltà

della Columbia si mostrò, al contrario, ben disposto, e accolse l'iniziativa che si concretizzò nel 1911 in un lascito di 2 milioni di dollari per l'apertura della Columbia University Graduate School of Journalism.

Intanto una scuola di giornalismo dell'Università del Missouri, sempre voluta da Pulitzer, aveva già iniziato i suoi corsi.

Entrambe sono tra le più prestigiose Scuole di Giornalismo del mondo.

La Columbia University nel 1917, a sei anni dalla morte di Pulitzer, istituì i premi in suo onore, assegnati ogni anno a 21 categorie che riguardano il giornalismo, la letteratura, la storia, la poesia e il teatro.

Il giornalismo di Pulitzer venne tuttavia macchiato a causa della rivalità con il magnate William Randolph Hearst, proprietario del New York Journal.

L'occasione fu l'affondamento della corazzata americana Maine nel porto dell'Avana nel 1898, che scatenò la guerra contro la Spagna. Sia Pulitzer che Hearst cavalcarono la notizia. Ma le scarse notizie dei loro corrispondenti del tutto inaffidabili, e l'esigenza di accontentare un'opinione pubblica assetata di particolari sulla vicenda, indussero Pulitzer e Hearst ad inventare di sana pianta le informazioni, tralasciando qualsiasi etica professionale.

Il giornalismo responsabile, che aveva guidato Pulitzer fino ad allora, venne così abbandonato. Da quell'episodio nacque la stampa scandalistica.